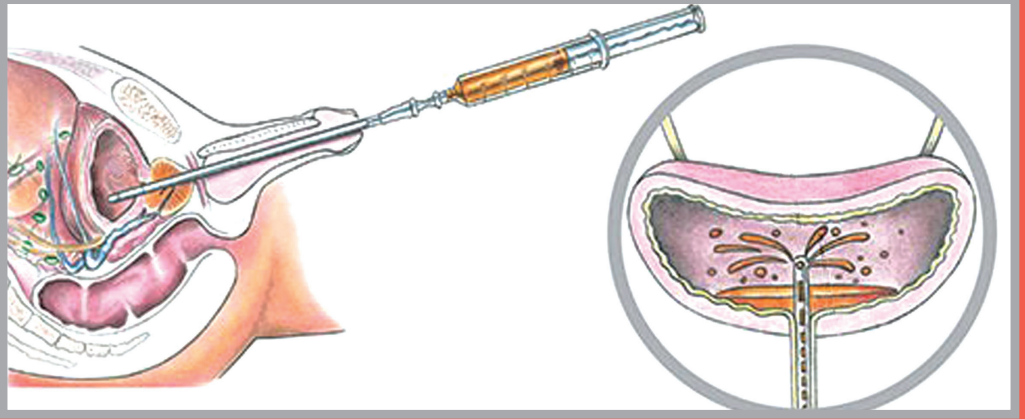




MESANE KANSERİNDE İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER



Mehmet Fatih AKBULUT

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği

Öner ŞANLI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Mesane Kanseri İnce İnce Tedaviler” derlemesini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Üretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Nöroürolojide “Pratik Ürodinami El Kitabı”, Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, TÜAK / Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Çocuk Ürolojisi Güncelleme”, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı” ve Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme” eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Mesane Kanseri İnce İnce Tedaviler” derlemesi, Prof. Dr. Öner Şanlı ve Doç. Dr. Mehmet Fatih Akbulut editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. R. Cankon Germiyanoglu

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler

Doç. Dr. Mehmet Fatih AKBULUT¹ ve Prof. Dr. Öner ŞANLI²

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Mesane kanseri, erkeklerde en sık görülen 7, tüm cinsiyetler göz önüne alındığında en sık görülen 11. kanser türüdür. (1) Genitoüriner sistem kanserler içerisinde ise; erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır. Dünya genelinde yaşa uyarlanmış hızı (her 100.000 kişi/yıl) erkeklerde 9/100.000 kişi/yıl, kadınlarda 2.2/100.000, toplamda 5.3/100.000 olarak saptanmıştır. Ölüm oranları ise erkekler ve kadınlarda sırasıyla 3.2/100.000, 2/100.000, toplamda ise; 1.9/100.000'dir.(1)

Ülkemiz açısından bakıldığında, T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanser Daire Başkanlığı'nın 2013 verilerine göre, mesane kanseri erkeklerde; akciğer ve prostat kanserlerinden sonra, üçüncü sırada gelmektedir.(2) Yaşa uyarlanmış hızı ise oldukça yüksek olup (16.6/100.000), Dünya'da ilk 5 ülke içerisinde yer almaktadır. (3) Bunun ötesinde ülkemiz mesane kanserinden ölümlerde 6.6/100.000 oranı ile Dünya'da 1. sıradadır. Ülkemizde görülen bu yüksek yaşa uyarlanmış ölüm hızının düşürülmesi ülkemiz ürologlarının sorumluluğundadır.

Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında, mukoza (Ta) ya da lamina propria'ya (T1) sınırlı olan kasa invazif olmayan kanseri (KIOMK) olarak saptanırlar. (4) KIOMK'un başlangıç tedavisi transuretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-M) ve bulunduğu risk grubuna göre intravezikal tedavilerdir (Tablo 1).(4) Ancak bu tedaviye rağmen, KIOMK hastaların %50-70'nde nüks etmekte, 10-15'inde ise evre ve derece olarak progrese olmaktadır.(5) KIOMK konusunda, Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda yer alan ve nüks ve progresyonu gösteren skorlama sistemi ve bunların 1. ve 5. yıllardaki görülme ihtimalleri Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.^{1,2} Tedavi öncesi nüks ve progresyon ihtimallerinin hasta ile paylaşımı, hasta beklentilerini optimal tutma konusunda faydalıdır.

1 Yukarıda belirtildiği gibi, bu tabloların klinikte kullanımı hasta ile KIOMK'un prognozunun konuşulması açısından faydalı olmakla birlikte; bu tablolar hazırlanırken perioperatif intravezikal kemoterapi veya idame BCG tedavisi alan hastaların yetersiz oranda dahil edilmiş olmasını akılda bulundurmamak gerekir. Bu nedenle, özellikle yüksek risk grubu için rakamların bir miktar yüksek olması tartışma konusudur.

2 Hastaların risk kategorileri aldıkları puan üzerinden hesaplanmaktadır (Tablo 2). Ayrıca Apple ve Android için uygulamaları bulunmaktadır.

Tablo 1. Uluslararası üroloji derneklerinin KIOMK risk sınıflamaları

Risk Grupları	EAU	AUA	NICE
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> Primer, soliter, DG/G1, CIS yok 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük grade, soliter Ta\leq3cm PUNLMP 	<ul style="list-style-type: none"> Soliter pTaG1,3 cm Soliter pTaG2 (DG) <3 cm PUNLMP
Orta	<ul style="list-style-type: none"> Düşük ve yüksek risk kategorisinde bulunmayan hastalar 	<ul style="list-style-type: none"> DG Ta olup 1 yıl içerisinde nüks eden hastalar Soliter DG Ta>3cm Multifokal DGTa YG Ta\leq3cm DG T1 	<ul style="list-style-type: none"> Soliter pTa>3cm Multifokal pTaG1 Soliter pTa(DG)>3cm Multifokal pTaG2
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> T1 YG/G3 CIS Multipl, tekrarlayan, büyük (>3cm) TaG1/G2 tumors <p>En yüksek risk tümör sub grubu</p> <ul style="list-style-type: none"> T1G3/HG ve eşlik eden CIS Multipl ve/veya büyük T1G3/ YG, prostatik uretrada T1G3/ YG ile birlikte CIS, varyant histolojinin bazı formları, LVI BCG başarısızlığı 	<ul style="list-style-type: none"> HGT1 Tekrarlayan YGTa YG Ta>3cm Multifokal YGTa Herhangi CIS YG vakalarda BCG başarısızlığı Herhangi bir varyant histoloji Herhangi LVI Prostat uretranın herhangi bir HG tutulumu 	<ul style="list-style-type: none"> pTaG3 pT1G2 pT1G3 CIS Agresif varyant histolojisi bulunan urretelyal kanser

CIS: Carcinoma in situ, **DG:** Düşük grade, **YG:** Yüksek grade, **LVI:** Lenfovasküler invazyon, **PUNLMP:** Papillary neoplasm of low malignant potential, **AUA:** American Urological Association, **EAU:** European Urological Association, **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence.

Mesane kanseri bilinen en pahalı kanser türü olup, bu yönü ile sağlık ekonomisine büyük bir yük getirmektedir. Bu nedenle, KIOMK'un optimal tedavisi, tedavi edilen hastayı radikal sistektomi (RS) ve üriner diversiyon gibi hayat kalitesini oldukça düşüren invazif tedavi modalitelerinden koruyabileceği gibi, sağlık ekonomisi açısından da oldukça önemlidir.

İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER

Adjuvan intravezikal tedaviler; *perioperatif*, *indüksiyon* ve *idame tedavileri* olarak 3 ana başlık altında incelenebilir.(6) Perioperatif intravezikal tedavi mitomisin ile yapılırken, indüksiyon ve idame intravezikal tedavileri temelde Bacillus Calmette Guerin (BCG) ile yapılmaktadır.

Tablo 2. KIOMK'ta rekürrens ve progresyon risk skorlaması

Parametre	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tümör çapı		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Rekürrens sıklığı		
İlk	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
> 1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS birlikteliği		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Derece		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total Skor	0-17	0-23
Düşük risk	0	0
Orta risk	1-9	2-6
Yüksek risk	10-17	7-23

Perioperatif intravezikal kemoterapi

Mesane kanserinin transuretral rezeksiyonu sırasında, rezeke edilen tümörlerin normal mukozaya ekiminin erken dönem KIOMK nükslerinin önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir.(7) Bunun önlenmesi amacıyla perioperatif dönemde uygulanan tek doz intravezikal kemoterapinin, dolaşan tümör hücrelerini yok ettiği ve rezeksiyon alanında kalan rezidüel veya gözden kaçan tümörlere ablatif (kemorezeksiyon) etki göstererek rekürrens oranlarını özellikle düşük risk grubunda azalttığı saptanmıştır. Bu konuda son dönemde yapılan bir metanalizde, akut dönemde uygulanan tek doz intravezikal kemoterapinin 5 yıllık nüks oranını, kullanılmayan

Tablo 3. Total skora göre hastalığın rekürrens ve progresyon ihtimali

Rekürrens skoru	1 yıl içinde nüks ihtimali		5 yıl içinde nüks ihtimali	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Progresyon skoru	1 yıl içinde progresyon ihtimali		5 yıl içinde progresyon ihtimali	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

gruba göre %14 oranda azalttığı bildirilmiştir.(8) Bunun tek istisnası yılda 1'den fazla nüksü olan hastalar ve EORTC risk skoru 5³ veya daha fazla olan hastalardır.(8) Ancak perioperatif kemoterapinin rekürrensi düşürme konusundaki etkinliği en fazla düşük ve orta riskli gruplarda belirgin olduğu için Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzu, bu risk gruplarında kullanımını önermektedir. Bu konuya ilişkin olarak intravezikal kemoterapotik ajanlar arasında fark bulunmamaktadır.

Tümör hücreleri mukozaya implante olduktan sonra süratle ekstraselüler matris tarafından çevrilirler ve böylece dışarıdan ilaç uygulamalarına dirençli hale gelirler.(9) Bu nedenle, tek doz intravezikal kemoterapi'nin ilk 24 saat içerisinde uygulanması gerekmektedir. Ancak yine de, etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için mümkün olan en kısa sürede (ameliyathane veya uyanma odası) uygulanması önerilmektedir. Mesane perforasyonu veya perforasyon şüphesinde, devamlı irigasyon gerekliliğinde ve/veya geniş rezeksiyon yapılan hastalarda intravezikal kemoterapi'den kaçınılmalıdır.(10)

İndüksiyon ve idame intravezikal tedavi

Pratik yararlılığından dolayı genellikle indüksiyon ve idame tedavisi, risk grupları temelinde birlikte ele alınmaktadır. Buna göre, EAU kılavuzunun 2016 yılında güncellenen son versiyonu ışığında, KIOMK'nin tedavisi şu şekilde özetlenebilir.

3 Lütfen Tablo 2'ye bakınız.

Tablo 4. Uluslararası Mesane Kanseri Çalışma Grubu'nun önerdiği basitleştirilmiş KIOMK tedavi şeması (11. referansdan alınmıştır).

Düşük riskli KIOMK
Soliter ve düşük grade'li ve primer Ta tümörler
Tedavi: TUR-T+ perioperatif intravezikal kemoterapi
Orta riskli KIOMK
Multipl ve/veya tekrarlayan düşük grade'li Ta tümörler
Şu risk faktörlerinin sayısı tedaviyi belirler: a-Multipl, b-Büyük, c-İlk 12 ayda nüks etmiş, d- Yılda birkaç kere tekrarlıyor.
Tedavi: 0 risk faktörü: Düşük riskli hastalık olarak tedavi et
1-2 risk faktörü: TUR-T+ indüksiyon BCG + idame BCG (1 yıl) veya TURT + intravezikal kemoterapi + idame (1yıl)
3-4 risk faktörü: Yüksek riskli hasta gibi tedavi et
Yüksek riskli KIOMK
T1 veya yüksek grade veya CIS
Tedavi: TUR-T+ indüksiyon BCG + idame BCG (1 -3 yıl [SWOG prot: 3,6,12,18,24,36. aylarda])

Düşük riskli hastalık grubunun tedavisi tek başına perioperatif intravezikal kemoterapidir. *Orta riskli hastalık* grubunun tedavisi ise; iki ayrı hasta grubuna göre farklılık göstermektedir. İlk grupta, beklenen nüks (rekürrens) skoru 5'den az olan hastalar ve son rezeksiyonundan itibaren yılda 1'den daha düşük nüks hızına sahip hastalar bulunmakta olup; bunların tedavisi de; düşük riskli hastalık grubunda olduğu gibi tek doz perioperatif intravezikal kemoterapidir. Bu gruptaki diğer bütün hastalar ise; BCG indüksiyon ve en fazla 1 yıl süre ile BCG idame tedavisi (3, 6, 12 aylarda) almalıdırlar. Yüksek riskli hastalık grubunun tedavisi ise; indüksiyon tedavisine ilaveten uygulanan 1-3 yıl süreli idame BCG tedavisidir.⁴ Yüksek riskli hastalık grubunun, en yüksek riskli alt grubunda RS⁵, özellikle BCG başarısızlığı bulunan grupta düşünülmesi gerekirken; geriye kalan ve Tablo 1'de yer alan tüm hasta senaryolarında RS yerine 1-3 yıl süreli idame BCG tedavisi uygulanabilir. Ancak mesane kanseri konusunda araştırmalar yürüten ve mesane kanseri konusunda uzman akademisyenlerden oluşan Uluslararası Mesane Kanseri Çalışma Grubu'nun daha da basitleştirilmiş risk klasifikasyonu ve buna uyarlanmış tedavi şeması tedavi protokollerini çok daha basit bir şekilde ele almaktadır.(11) Bu şema Tablo 4'de verilmiştir.

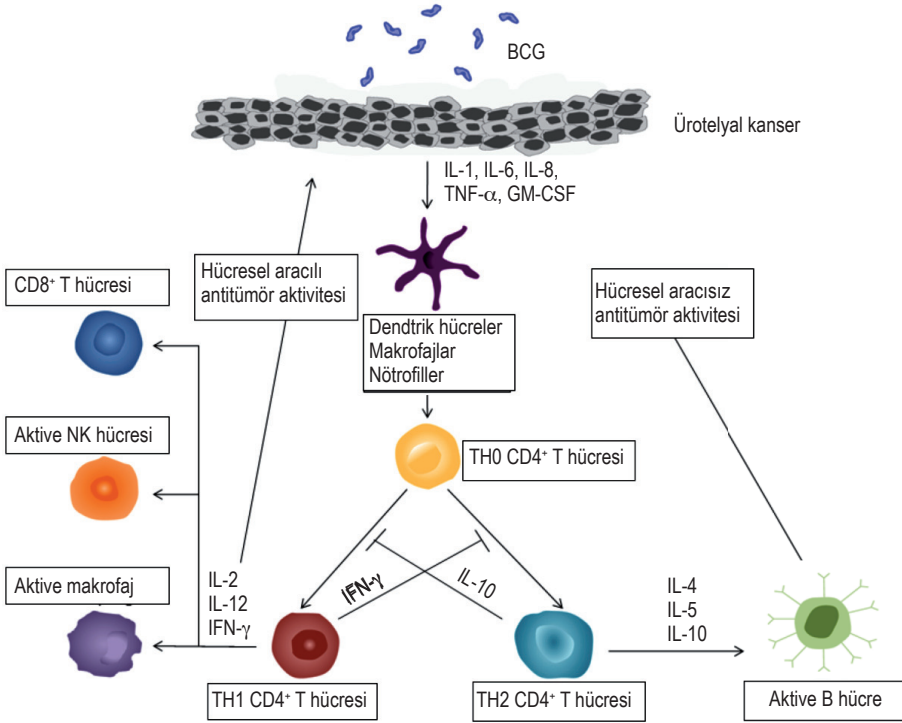
4 Yüksek riskli hastalık grubunda 2 ve 3 yıllık idame tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu kitapçığın yazarlarına göre; özellikle BCG'nin yan etkileri konusunda sıkıntı yaşayan vakalarda tedavi 2. yılın sonunda kesilebilir.

5 Lütfen Tablo 1'e bakınız.

İntravezikal immunoterapi

Mesane kanserinde intravezikal immunoterapi Bacille Calmette- Guerin (BCG) ile yapılmaktadır. Bu ilaç, azaltılmış Mikobakterium Bovis aşısı olup, ürotelyal kanserlerin de içinde olduğu pek çok farklı kanserlerde antitümöral etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. BCG'nin değişik suşları bulunmakla birlikte; bu suşlar açısından fark bulunmamaktadır. (12)

Etki mekanizması: İntravezikal immunoterapi masif lokal immun yanıt oluşturarak etki göstermektedir. BCG, ürotelyuma ve mesane kanseri hücrelerine fibroektine bağlandıktan sonra mesanede sitokin salınımına neden olur.(13) Hücresel immun yanıtın stimülasyonu ile beraber inflamatuvar süreç başlar ve devam eder. İmmunolojik yanıt hücresel kaynaklı sitotoksik mekanizmaları aktive eder ve tümör hücreleri, hücresel bağışıklığın hedefi haline gelirler.(14) (Resim 1)



Resim 1: BCG'nin etki mekanizması (14. referanstan uyarlanmıştır): BCG'nin, mesane kanser hücrelerinin de içinde olduğu ürotelyal hücrelere yapışması sitokin ve komokinlerin bu hücrelerden salınmasını tetikleyerek değişik tipte immun hücrelerin mesane hücre duvarına göç etmelerine yol açar. Fagositlerin aktivasyonu ve yeni sitokin ortamı, saf CD4+ T hücrelerin TH1 ve/veya TH2 hücrelere dönüşerek direkt immun yanıtları sırasıyla hücresel ve humoral immünite aracılığıyla gerçekleştirir. BCG'nin tedavi edici etkisi öncelikle TH1'in indüksiyonuna bağlıdır.

Kullanım şekli: BCG dondurulmuş liyofilize formda saklanmakta ve kullanım aşamasında 50 cc salin solüsyonu ile sulandırılarak kullanılmaktadır. Tedavi, sistemik emilimin engellenmesi için epitelizasyonun tekrar sağlandığı TUR-M'den 2-4 hafta sonra yapılmalıdır. Boş mesaneye uretral katater yoluyla verildikten sonra, en az 2 saat mesanede kalması önerilmektedir. BCG uygulamasında genel olarak kabul gören prensip, hastanın periyodik aralıklarla pozisyon değiştirmesi ve böylece BCG'nin tüm mesane mukozası ile temas halinde olmasıdır. Bunun yanında instilasyon öncesi sıvı, kafein ve diüretik kısıtlaması da; BCG'nin dilüsyonunu azalttığı için önerilmektedir. Çalışmalarda yakın temas infeksiyonu saptanmamış olsa da; hastaların tuvalet kullanımı sonrası, ilacın temas ettiği yüzeylerin sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) ile temizlenmesi yine genel olarak kabul görmüş bir tavsiyedir.

İndüksiyon intravezikal BCG tedavisinin uygulama protokolleri halen ilk tarif edildiği şekilde; haftada 1 defa olmak üzere, toplam 6 hafta şeklindedir. Güneybatı onkoloji grubunun (SWOG) tariflediği idame tedavisinde ise; 6 haftalık indüksiyon tedavisini takiben 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. aylarda üçer haftalık tedaviler uygulanmaktadır.(15)

Tekrarlamak gerekirse, düşük riskli grupta BCG tedavisi kullanılmazken, orta risk grubunda 1 yıllık idame tedavisi, yüksek risk grubunda ise 3 yıllık idame tedavisi Avrupa Üroloji Kılavuzu tarafından önerilmektedir.(5) Şunu önemli vurgulamak gerekir ki; makroskopik hematüri varlığında, travmatik kateterizasyon sonrasında, semptomatik üriner sistem infeksiyonunda ve TUR-M sonrası ilk 2 hafta içerisinde intravezikal BCG uygulaması kontraendikedir.(5)

Etkinliği: BCG hâlihazırda kullanılan intravezikal ilaçlar arasından etkili olanı olup; son dönemde yapılan bir metaanalizde hastalığın nüks ve progresyonunun rölatif riskinde yalnız rezeksiyon ile karşılaştırıldığında sırası ile %44 (RR 0.56 95% CI 0.43-0.1) ve %61 (RR 0.39, 95% CI 0.24-0.64)'lik bir azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.(16) Kemoterapotik ilaçların (mitomisin C, doksorubisin ve epirubisin) progresyona etkisinin bulunmadığı düşünüldüğünde, BCG'nin belirgin yan etkilerine rağmen; optimal kullanımı için maksimum gayret ve özen gösterilmesi gerektiğini söylemek yanlış olmaz.(16)

Yan etkileri: İntravezikal BCG tedavisinin, intravezikal kemoterapi ile karşılaştırıldığında yan etkileri daha fazladır. Ancak, ciddi yan etkiler %5'in altında görülmektedir ve efektif bir şekilde tedavi edilebilmektedirler.(17) Yan etkiler, genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla irritatif işeme semptomları ile seyreden sistit (BCG sistiti) şeklinde görülmektedir. Ancak bu duruma hematüri

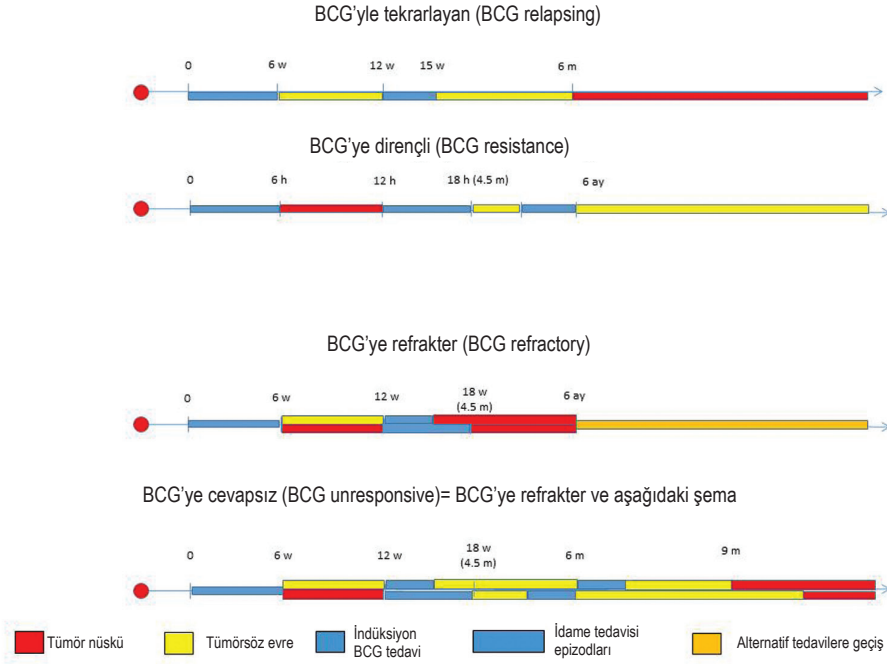
de eşlik edebilir. Nadir görülen ciddi lokal yan etkileri üreter darlığı, mesane kontraktürü, granülatöz prostatit ve epididimoorşit olarak sayılabilir.(18) Sistemik yan etkiler, daha az sıklıkla görülmekle beraber subfebril ateşten, yüksek ateşe, granülatöz pnömoniden BCG sepsisine kadar farklı klinik tablolarda görülebilir.

Yan etkileri azaltmak için yapılan doz azaltma çalışmalarında, 1/3 doz ile tam doz karşılaştırılmıştır. Yan etkiler arasında herhangi beklendiğinin tersine bir fark bulunmazken, 1/3 doz grubunda 3 yıllık idame tedavisi alan grupta nüks oranları daha yüksek saptanmıştır (HR 1.61 [p=0.0087]'e karşı HR; 1.01 [p=0.97]).(18, 19) Bir yıl tedavi alan grupta ise; her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak yine de multifokal tümörlerde doz azaltılması tavsiye edilmemektedir.(20)

BCG başarısızlığı: BCG tedavisinin etkinliğine karşın; hastaların %20-40'unda hastalık nüks etmekte ve her uygulanan BCG sonrasında bu oran, tüm hasta grupları düşünüldüğünde; %7 oranında artmaktadır.(4) BCG tedavisine rağmen mesane kanserinin nüks ve progresyonuna *BCG başarısızlığı* denilmektedir. Ayrıca bu terim içerisinde BCG'yi yan etkileri nedeni ile tolere edemeyen hastalar (BCG intoleransı) da girmektedir.(21)

Tablo 5. BCG başarısızlığı alt tipleri

Kategori	Tanımı
BCG intoleransı (BCG intolerance)	<ul style="list-style-type: none"> İntravezikal BCG'yi yan etkilerinden dolayı tolere edemeyen hastalar
BCG'yle tekrarlayan (BCG relapsing)	<ul style="list-style-type: none"> 6 aylık hastalısız dönemden sonra nüks eden hastalar Erken (<1 yıl), orta dönem (1-2 yıl) veya uzun dönem (> 2 yıl) dönemde meydana gelebilir
BCG'ye dirençli (BCG resistance)	<ul style="list-style-type: none"> BCG indüksiyon tedavisi başladıktan sonra, 3 ay içerisinde daha düşük derece ve evrede tümörün nüksü veya sebat etmesi ve tümörün rezeksiyonundan 6 ay sonra yeniden saptanmaması Kısa ifade: Hastalığın ilk 3 ayda iyi yönde nüksü ve sonra tamamı ile çözümlenmesi
BCG'ye refrakter (BCG refractory)	<ul style="list-style-type: none"> BCG indüksiyon tedavisi ve en az 1 idame uygulaması sırasında/ sonrasında yüksek riskli olarak nüks eden (hastalığın ilk 6 ayı) hastalar. İndüksiyon BCG tedavisi sonrasında ilk 3 ay içerisinde derece ve evre progresyonu gösteren hastalar Kısa ifade: Hastalığın ilk 6 ayı içerisinde çözüme ulaştırılmayan hastalar
BCG'ye cevapsız (BCG unresponsive)	<ul style="list-style-type: none"> BCG'ye refrakter hastalar ile birlikte; son BCG'den sonra 6 ay içerisinde tekrar eden hastalar (kombine grup) Kısa ifade: Hastalığın ilk 6 ayı içerisinde çözüme ulaştırılmayan hastalar ve son BCG dozundan sonra 6 ay içerisinde nüks eden hastalar



Resim 2: BCG başarısızlığı alt gruplarının şematik gösterimi.

BCG başarısızlığı oldukça genel bir terim olup, KIOMK'un heterojen klinik ve patolojik yapısı nedeniyle pek çok değişik hasta grubunu içerisinde barındırmaktadır. Bu hasta gruplarının tamamı son tedavi olan RS'ye aday olmayıp, bir kısmı ilave intravezikal tedavilere aday olabilirler. Bu nedenle BCG başarısızlığı kendi içerisinde; BCG intoleransı dışında, 4 ayrı grupta daha sınıflandırılmaktadır. Bu grupların bilinmesi ürologlar arasında aynı dilin konuşulması için önemli olup, aynı zamanda çalışmalar planlarken de homojen hasta gruplarının oluşturulması açısından faydalıdır (Tablo 5).

Diğer taraftan bunlar arasında sağkalımı etkileyebilecek belki de en önemli parametre, BCG'ye cevapsız (unresponsive) hasta grubudur. Bu parametre yeni tanımlanmış olup, tanımlanması temelde intravezikal ilaçların karşılaştırılması içindir. Böylece her yeni ilacın ideal olarak bu hasta grubu ile karşılaştırılması gerekmektedir. BCG başarısızlığının alt tiplerinin şematik gösterimi Resim 2'de verilmiştir.

EAU kılavuzuna göre, BCG başarısızlığının temel tedavisi RS olup; ilave BCG tedavilerinin bu hasta grubuna faydası bulunmamaktadır. Ancak bu durumun is-

tisnaları şu şekildedir: 1-Orta risk grubundaki hastalara tekrar BCG indüksiyon ve idame tedavileri denenebilir (11). 2-BCG'yle tekrarlayan (BCG relapsing) ve BCG'ye dirençli (BCG refractory) gruplarda elde edilen veriler sınırlı olmakla birlikte bir defa daha indüksiyon BCG tedavisi denenebilir.(22) Çünkü ilk seferde BCG başarısızlığı olan hastaların yaklaşık %35'ünde ikinci uygulamada yeterli süre (>2 yıl) yanıt alınabilmektedir.(22)

Kılavuzların üzerinde anlaşıldığı önemli bir nokta, BCG'ye cevapsız (BCG unresponsive) hastalar arasından, BCG sonrası ilk 6 ayda nüks görülenlerde RS gerekliliğidir.(11) Bunun haricinde etkinliği ispatlanmış ve rutinde kullanılmaya hazır bir tedavi modalitesi mevcut değildir. Ancak yine de geliştirilmekte ve kemoterapi gibi denenmekte olan yeni tedavi modaliteleri bulunmaktadır.

Intravezikal kemoterapi ajanları

Intravezikal kemoterapi ajanları arasından en fazla kullanılanı mitomisin C'dir ve DNA sentezini inhibe ederek etkinliğini göstermektedir. Mesane kanserinde en çok kullanılan intravezikal kemoterapi ajanıdır. Düşük sistemik absorpsiyonu nedeniyle güvenilir olmakla beraber, BCG'ye göre çok daha düşük olmakla birlikte; kimyasal sistit ve hematüri gibi yan etkileri mevcuttur. Diğer bir grup olan antrosiklinler (doksorubisin, epirubisin, valrubisin) ise; DNA replikasyonunu inhibe ederek etkilerini gösterirler. Etkinlikleri mitomisin C ile eşdeğerdir ve yüksek moleküler ağırlıkları nedeniyle emilimleri az olduğundan güvenlidirler.

Etkinliğinin artırılması: Mitomisin C'nin kullanıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, idrar pH'nın ayarlanması ve idrar miktarının azaltılması ile nüks oranının azaltılabildiği saptanmıştır. (23) Oral sodyum bikarbonat tablet (1.3 gr) uygulama öncesindeki gece, uygulama sabahı ve uygulamadan 30 dakika önce verilerek idrar alkalizasyonu sağlanmalıdır.⁶ (23) Diğer taraftan, intravezikal kemoterapinin 1 saatin üzerinde tutulmasının, yarım saat tutulmasına göre daha etkin olduğu; ancak süreyi 2 saate çıkarmakla etkinliğin değişmediği saptanmıştır.

Bunun yanında, intravezikal kemoterapinin etkinliğini arttırmak için intravezikal mikrodalga ile hipertermi (kemoterapi) kullanılmıştır. Tek başına mitomisin C'nin kullanımına göre etkinliği çok daha iyidir. (24)

Diğer gelecek vaat eden tedavi alternatiflerinden birisi intravezikal elektromotiv ilaç uygulamasıdır. Bu yöntemde, intravezikal elektrik gradyenti oluşturularak mitomisin'in mesane duvarına difüzyonu artırılır. TUR-T öncesinde de

⁶ Ülkemizde sodyum bikarbonat tabletleri 500 g'lik kapsüller halinde bulunmaktadır.

etkinliği denenmiş olan bu teknoloji konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.(25, 26)

ALTERNATİF İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER

Kullanımda bulunan tedaviler: Bu gruptaki tedavi alternatifleri, BCG başarısızlığı yaşıyıp, komorbiditeleri nedeniyle RS adayı olamayan veya RS'yi istemeyen hastalar için düşünülebilir. Bu grupta, halihazırda kullanımda olan bazı tedaviler ile birlikte, araştırma aşamasında olan tedavi modaliteleri de mevcuttur.(27)

BCG başarısızlığı olan hastalarda, *Mitomisin C* tedavi alternatifi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konudaki bir çalışmada mitomisin C ile BCG karşılaştırılmış, başarısızlık halinde çapraz tedavi değişimi yapılmıştır. İkinci düzey tedavi olarak mitomisin C alan grupta %19 oranında başarı sağlanmıştır.(28) Bu oran tekrar BCG tedavisinden bir miktar daha düşük olmasına rağmen, yan etkileri arasındaki belirgin farklılıktan dolayı tercih edilebilir.

Diğer bir ajan olan *Valrubisin*, BCG başarısızlığında FDA onayı olan tek ajandır. Rekürren CIS tedavisinde başarı oranı %21 olarak saptanmıştır.(29) Maliyetinin yüksekliği nedeniyle idame tedavisi uygulanması zor bir tedavi seçeneğidir ve ülkemizde bulunmamaktadır.

Sistemik olarak kullanılabilen bir kemoterapotik olan *Gemsitabin*, kasa invaze mesane kanserinin hem neoadjuvan, hem de adjuvan tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı etkinliğin KIOMK'da da elde edileceği varsayımına karşın, yüksek dereceli KIOMK tanısı alan hastalarda, BCG ve gemsitabin karşılaştırıldığı 2 yıllık rekürrens oranları BCG'ye göre daha yüksek olarak (3%'e karşı 19%, $p<0.008$) saptanmıştır.(30) Progresyon oranları açısından ise; istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (37.5%'e karşı 33%, $p=0.12$). BCG başarısızlığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise; Mitomisin C'ye göre nüks oranları daha düşük bulunmuştur. Sonuçta, intravezikal gemsitabin, ilk basamak tedavide yeri olmasa da; BCG başarısızlığında, RS yapılamıyorsa denenebilir.(27)

Bu konuda gündemde bulunan diğer bir ilaç grubu antimikrotübül aktivitesi ile etki gösteren *Taksanlar*'dir. BCG refrakter ya da sistektomiye uygun olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada intravezikal olarak 1 yıllık idame tedavisi şeklinde dozetaksel kullanılmış ve 1 ve 3 yıllık rekürrenssiz sağ kalım oranları sırası ile %40 ve %25 olarak saptanmıştır.(31) Taksanlar konusundaki genel bir problem, molekül ağırlıklarının fazla olması ve bu nedenle de suda çözünememeleridir. Taksanların suda çözünemesi için sentezlenen çeşitli maddeler geliştirilme aşamasındadır.(32)

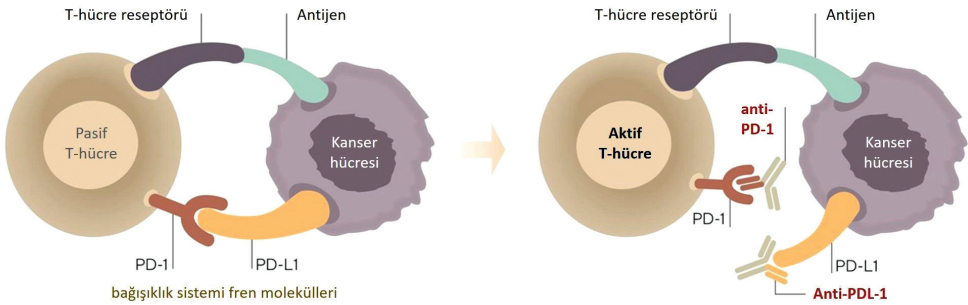
Çeşitli immunoterapotiklerin de alternatif tedavi olarak kullanılma potansiyelleri vardır. Bunlar arasından *interferon (IFN) alfa*, immunmodülatör ve antiprolife-

ratif etkileri nedeniyle; KIOMK'da intravezikal olarak kullanılması düşünülmüştür. (33) Bu amaçla BCG'ye ilave olarak verilmesi de denenmiş ancak çelişkili sonuçlar saptanmıştır.(34, 35)

Son dönemde popülaritesi giderek artan intravezikal *kemoteroterapi* hem BCG'ye alternatif, hem de BCG'ye başarısızlığı bulunan hastalarda kullanılabilir. Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü çalışmada, orta-yüksek risk grubunda bir yıllık idame tedavisi alan hastalarda rekürrensiz sağ kalım oranı protokol uyarınca analizle kemoteroterapi grubunda 2 yıllık takip sonunda %81.8, BCG alan grupta ise %64.8 olarak saptanmıştır (p=0.02).(36) BCG refrakter hastalarda, literatürdeki sonuçlar sınırlı olmakla birlikte faydalı olabilir.(37)

Gelecekteki tedaviler: İmmun kontrol noktası inhibitörleri, bazı tümörlerde bulunan ve T hücrelerinin aktivasyonunu engelleyen immün kontrol noktası hücre yüzey moleküllerini inhibe ederek tümöre karşı immün sistemin aktivasyonunu artıran ilaçlardır (**Resim 3**) Son dönemde birçok tümör tedavisinde kullanılan bu ajanlar, yakın zamanda metastatik mesane tümörünün tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.(38) Bu ilaçların (atezolizumab, pembrolizumab v.b.), BCG tedavisi almamış veya BCG başarısızlığı olan hastalarda da kullanımı ile ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir.(39)

Onkolitik virüsler, kanser hücrelerini seçebilen rekombinant teknolojiyle üretilmiş virüslerdir. (40) Bu şekilde geliştirilen CG0070 adenovirüsü ile sınırlı bir hasta



Resim 3: İmmun kontrol noktası inhibitörleri etki mekanizması.

Pasif T Hücresi

T hücresinde bulunan PD-1 reseptörünün, tümör üzerindeki PD-L1'e bağlanmasıyla, T hücresi inaktif hale geldiğinden; kanser hücreleri immün yanıtından kurtulurlar.

Aktif T hücresi

PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri, tümör hücrelerinin PD-1'e bağlanmasını engelleyerek, T hücresini aktif hale getirip; tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlarlar.

grubunda 10.4 ay sonunda %48.6 tam yanıt sağlanmıştır.(41) Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Kanser aşılı KIOMK'da immunoterapinin diğer bir araştırma konusudur. Bunlardan birisi olan Vesigenurtacel-L mesane kanseri antijenlerine karşı üretilen bir aşı olup, yapılan Faz 1 sonuçları gelecek vaat etmektedir.(42)

Kemoterapi'nin radyoterapi ile kombine edildiği *multimodal tedavi*, kasa invaziv mesane tümörlerinde giderek daha sık kullanılan bir tedavi alternatifidir. KIOMK'daki sonuçları çelişkili olmakla birlikte; bu konuda bir Faz 3 çalışması (RTOG 0926) devam etmektedir.(43)

Sonuçta; hem birinci basamak tedavide hem de BCG başarısızlığında, BCG'ye alternatif yan etkisi az tedaviler konusundaki arayışlar devam etmektedir. İleride, Rho GTPase sinyal yolağı gibi; hücre döngüsü üzerinde önemli rol oynayan mekanizmalar üzerinden yeni ilaçlar gündeme gelecektir.(44, 45)

Referanslar

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European urology*. 2017 Jan;71(1):96-108. PubMed PMID: 27370177. Epub 2016/07/03. eng.
2. Aydin S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turkish journal of urology*. 2015 Dec;41(4):215-20. PubMed PMID: 26623151. Pubmed Central PMCID: PMC4621150. Epub 2015/12/02. eng.
3. Mahdavi N, Ghoncheh M, Pakzad R, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World. *Asian Pacific journal of cancer prevention* : APJCP. 2016;17(1):381-6. PubMed PMID: 26838243. Epub 2016/02/04. eng.
4. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2017 Apr 13;3:17022. PubMed PMID: 28406148. Epub 2017/04/14. eng.
5. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European urology*. 2017 Mar;71(3):447-61. PubMed PMID: 27324428. Epub 2016/06/22. eng.
6. Wolde SL, Sanli O, Lotan Y. Tackling non-muscle invasive bladder cancer in the clinic. *Expert review of anticancer therapy*. 2017 May;17(5):467-80. PubMed PMID: 28359179. Epub 2017/04/01. eng.
7. Brocks CP, Buttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2005 Sep;174(3):1115-8. PubMed PMID: 16094076. Epub 2005/08/12. eng.
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *European urology*. 2016 Feb;69(2):231-44. PubMed PMID: 26091833. Epub 2015/06/21. eng.
9. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodavsky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *The Journal of urology*. 1986 Aug;136(2):482-6. PubMed PMID: 3525861. Epub 1986/08/01. eng.
10. Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2016 Oct;14(10):1213-24. PubMed PMID: 27697976. Pubmed Central PMCID: PMC5379654. Epub 2016/10/05. eng.
11. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nature reviews Urology*. 2017 Apr;14(4):244-55. PubMed PMID: 28248951. Epub 2017/03/02. eng.
12. 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. *The Journal of urology*. 2002 Nov;168(5):1964-70. PubMed PMID: 12394686. Epub 2002/10/24. eng.

13. Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A, et al. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. *The Journal of urology*. 2017 Jan;197(1):14-22. PubMed PMID: 27460757. Epub 2016/07/28. eng.
14. Yi Luo EJA, Mark R. Newton, Jonathan R. Henning and, Michael A. O'Donnell (2013). Immunotherapy of Urinary Bladder Carcinoma: BCG and Beyond CT-CalA, Prof. Leticia Rangel (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/55283. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cancer-treatment-conventional-and-innovative-approaches/immunotherapy-of-urinary-bladder-carcinoma-bcg-and-beyond>.
15. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, 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. *The Journal of urology*. 2000 Apr;163(4):1124-9. PubMed PMID: 10737480. Epub 2000/03/29. eng.
16. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Intravesical Therapy for the Treatment of Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology*. 2017 May;197(5):1189-99. PubMed PMID: 28027868. Epub 2016/12/29. eng.
17. 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. *European urology*. 2003 Oct;44(4):429-34. PubMed PMID: 14499676. Epub 2003/09/23. eng.
18. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *European urology*. 2014 Jan;65(1):69-76. PubMed PMID: 23910233. Epub 2013/08/06. eng.
19. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, 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. *European urology*. 2013 Mar;63(3):462-72. PubMed PMID: 23141049. Epub 2012/11/13. eng.
20. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, 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 international*. 2002 May;89(7):671-80. PubMed PMID: 11966623. Epub 2002/04/23. eng.
21. Kamat AM, Bagcioglu M, Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turkish journal of urology*. 2017 Mar;43(1):9-13. PubMed PMID: 28270945. Pubmed Central PMCID: PMC5330275. Epub 2017/03/09. eng.
22. O'Donnell MA, Boehle A. Treatment options for BCG failures. *World journal of urology*. 2006 Nov;24(5):481-7. PubMed PMID: 17021823. Epub 2006/10/06. eng.
23. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Apr 18;93(8):597-604. PubMed PMID: 11309436. Epub 2001/04/20. eng.
24. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *European urology*. 2011 Jul;60(1):81-93. PubMed PMID: 21531502. Epub 2011/05/03. eng.
25. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, Liberati E, Giurioli A, Leprini G, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011 Sep;12(9):871-9. PubMed PMID: 21831711. Epub 2011/08/13. eng.
26. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2006 Jan;7(1):43-51. PubMed PMID: 16389183. Epub 2006/01/04. eng.
27. Sanli O, Lotan Y. Alternative therapies in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Turkish journal of urology*. 2017 Dec;43(4):414-24. PubMed PMID: 29201501. Pubmed Central PMCID: PMC5687201. Epub 2017/12/05. eng.
28. 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. The Journal of urology*. 1999 Apr;161(4):1124-7. PubMed PMID: 10081852. Epub 1999/03/19. eng.
29. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *The Valrubicin Study Group. The Journal of urology*. 2000 Mar;163(3):761-7. PubMed PMID: 10687972. Epub 2000/02/25. eng.
30. Di Lorenzo G, Perdoni S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multi-

- center prospective randomized trial. *Cancer*. 2010 Apr 15;116(8):1893-900. PubMed PMID: 20162706. Epub 2010/02/18. eng.
31. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: a single institution experience. *World journal of urology*. 2009 Jun;27(3):331-5. PubMed PMID: 19214528. Epub 2009/02/14. eng.
 32. Tamura K, Kikuchi E, Konno T, Ishihara K, Matsumoto K, Miyajima A, et al. Therapeutic effect of intravesical administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-co-n-butyl methacrylate) in an orthotopic bladder cancer model. *BMC cancer*. 2015 Apr 26;15:317. PubMed PMID: 25928041. Pubmed Central PMCID: PMC4425872. Epub 2015/05/01. eng.
 33. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*. 2008 Feb;71(2):297-301. PubMed PMID: 18308107. Epub 2008/03/01. eng.
 34. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA, Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin with or without interferon alpha-2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2010 Nov;184(5):1915-9. PubMed PMID: 20846688. Epub 2010/09/18. eng.
 35. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urologic oncology*. 2006 Jul-Aug;24(4):344-8. PubMed PMID: 16818189. Epub 2006/07/05. eng.
 36. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology*. 2016 Jun;69(6):1046-52. PubMed PMID: 26803476. Epub 2016/01/25. eng.
 37. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *The Journal of urology*. 2009 Oct;182(4):1313-7. PubMed PMID: 19683278. Epub 2009/08/18. eng.
 38. Ning YM, Suzman D, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ricks T, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *The oncologist*. 2017 Jun;22(6):743-9. PubMed PMID: 28424325. Pubmed Central PMCID: PMC5469588. Epub 2017/04/21. eng.
 39. Siddiqui MR, Grant C, Sanford T, Agarwal PK. Current clinical trials in non-muscle invasive bladder cancer. *Urologic oncology*. 2017 Aug;35(8):516-27. PubMed PMID: 28778250. Pubmed Central PMCID: PMC5556973. Epub 2017/08/06. eng.
 40. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer science*. 2016 Oct;107(10):1373-9. PubMed PMID: 27486853. Pubmed Central PMCID: PMC5084676. Epub 2016/10/30. eng.
 41. Burke JM, Lamm DL, Meng MV, Nemunaitis JJ, Stephenson JJ, Arseneau JC, et al. A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2012 Dec;188(6):2391-7. PubMed PMID: 23088985. Epub 2012/10/24. eng.
 42. Steinberg GD SN, Karsch LI, Bailen JL, Bivalacqua TJ, Charmie K, et al., editor Immune response results from vesigenurtacel-I (HS-410) in combination with BCG from a randomized phase 2 trial in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *ASCO Annual Meeting*; 2017 June 02-06, 2017; Chicago, Illinois.
 43. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, Wallace DM, Beacock C, Kockelbergh R, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):807-13; discussion 13. PubMed PMID: 17631326. Epub 2007/07/17. eng.
 44. Woldu SL, Hutchinson RC, Krabbe LM, Sanli O, Margulis V. The Rho GTPase signalling pathway in urothelial carcinoma. *Nature reviews Urology*. 2017 Nov 14. PubMed PMID: 29133936. Epub 2017/11/15. eng.
 45. Bayrak A, Palanduz S, Coskunpinar E, Sanli O, Armagan A, Karakus S, et al. Roles of Signal Transducer Pathways in Investigation of Biopsies from Patients with Bladder Tumors. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017 Jan 1;18(1):201-5. PubMed PMID: 28240520. Pubmed Central PMCID: PMC5563101. Epub 2017/02/28. eng.

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr