

KASA İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELER

ADVANCES IN THE TREATMENT OF NONMUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Sümer BALTACI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) is a common malignancy, usually treated by transurethral resection (TURBT) and adjuvant intravesical instillations of chemotherapy or immunotherapy. Today, appropriate adjuvant treatment can be selected based on several prognostic factors that determine risk for recurrence or progression. An immediate instillation after TURBT is encouraged for all patients with NMIBC because it can significantly reduce (40%) the risk for recurrence. Mitomycin-C and epirubicin are the mostly used adjuvant chemotherapeutic drugs for tumors of low and intermediate risk. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) remains first choice therapy in high risk NMIBC. In addition, some form of BCG maintenance therapy inhibits progression. Gemcitabine and apaziquone are especially promising for treatment of intermediate risk NMIBC but require further study. New technological advances such as fluorescence cystoscopy, thermochemotherapy and electromotive drug delivery offer further hope for better outcomes even for high risk NMIBC. Yet despite these advances, radical cystectomy continues to be an indispensable life saving procedure that must be considered in all high risk cases that fail to respond to primary treatment measures.

Key words: Bladder cancer, Therapy, Nonmucle invasive, Adjuvant

ÖZET

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KIOMK) oldukça sık rastlanılan bir hastalık olup, transüretal tümör rezeksiyonu (TURMT) sonrası adjuvan uygulanan intravezikal kemo veya immünoterapi ile tedavi edilmektedir. Günümüzde uygun adjuvan tedavi nüks ve progresyon için kullanılan çeşitli prognostik etkenlere bağlı olarak seçilebilmektedir. KIOMK'li hastalarda TURMT sonrası erken intravezikal tek doz kemoterapi uygulaması nüks potansiyelini önemli oranda (%40) azaltır. Düşük ve orta riskli tümörlerde mitomisin C veya epirubisin en fazla tercih edilen intravezikal tedavi ajanlarıdır. Yüksek riskli hastalıkta ise bacillus Calmette-Guerin (BCG) ilk tercih edilen tedavidir. Özellikle idame BCG uygulaması progresyonu önleyen bir tedavi şekli olarak yerini almıştır. Yeni olarak, gemitabin ve apaziquone orta riskli tümörlerde ümit veren ajanlar olmakla beraber, bu ajanlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yeni teknolojik gelişmelerden floresan sistoskopi, termokemoterapi ve elektromotiv ilaç uygulaması yüksek riskli hastalıkta ümit verici sonuçlar vermektedir. Tüm bu gelişmelere karşın, birincil tedavilere cevap vermeyen yüksek riskli hastalarda, sistektomi hala hayat kurtarıcı tedavi yaklaşımı olarak yerini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, Tedavi, Kasa invaziv olmayan, Adjuvan

GİRİŞ

Batı dünyasında erkeklerde en sık görülen kanserler içerisinde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra dördüncü sırada mesane kanseri yer alır¹. Mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %70'i kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KIOMK) şeklinde karşımıza çıkar ve bu KIOMK'nin standart tedavisi transüretal tümör rezeksiyonu (TURMT) sonrası adjuvan uygulanan intravezikal kemoterapötik veya immünoterapötik instilasyonlardan oluşur. Bu derleme yazısında, TURMT sonrası nüks ve progresyona etki eden etkenlerin klinik pratikteki kullanımı yanı sıra intravezikal tedavideki gelişmeler ve yeni tedavi yöntemleri (termokemoterapi, elektromotiv ilaç uygulamaları, fotodinamik tedavi gibi) üzerinde durulacaktır.

KIOMK'leri ile ilgili ana sorun, bu tümörlerin %50-70'inin nüks gösterebilmesi ve bir kısmının da progresyon göstermesidir². Oosterlinck ve ark. nüks ve progresyon için prognostik etkenleri belirleyerek KIOMK'yi düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayırmışlardır ve bu ayırımı 2002 yılındaki Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında da yerini almıştır (Tablo 1)³. Bundan sonra da bu risk gruplarına göre adjuvan tedavinin şekline karar verilmeye çalışılmıştır. Yeni olarak 2006 yılında, Avrupa Tanı ve Tedavi Organizasyonu (The European Organization for Research and Treatment-EORTC) KIOMK'de nüks ve progresyon için risk tabloları oluşturmuştur (Tablo 2)⁴. Tabloda da görüldüğü gibi 6 etken; tümör sayısı, büyüklüğü, daha önceki nüks hızı, T evresi, karsi-

noma in situ (CIS) olup olmaması ve tümör derecesi nüks ve progresyon için kullanılan risk etkenleri olmuştur (Tablo 2). Her hasta için, o hastanın tümörünün özelliklerine göre nüks ve progresyon için ayrı ayrı toplam skor belirlenir. Sonrasında da her hasta için olası nüks ve progresyon ihtimali söylenebilir (Tablo 3). EORTC'nin bu yeni risk tablosuna göre 2002 EAU klavuzlarındaki düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastaların nüks ve progresyon gösterme olasılıkları da tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 1. KIOMK'de Risk Grupları	
Risk Grubu	Tümör Özelliği
Düşük	Tek TaG1, çapı ≤3 cm
Orta	Ta-1 G1-2, multifokal, çapı >3 cm
Yüksek	T1G3, multifokal veya sık nüks eden, CIS

Pratikte oldukça kullanışlı olan EORTC'nin oluşturduğu bu tablolar ve skorlama sistemi çeşitli eleştiriler de almıştır. Bunların başlıcaları; bu yeni tablo hazırlanırken kullanılan 7 çalışmada, hastaların önemli bir kısmının (>%90) ameliyat sırasında intravezikal kemoterapi almamış olması, yüksek riskli bazı hastalarda tekrar TUR'un yapılmamış olması ve o çalışmaların yapıldığı dönemde idame Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulamasının

güncel olmamasıdır. Yine de, EORTC'nin hazırladığı bu tablolar biz üroloji uzmanlarının, hasta ile hastalığının nüks ve progresyonu hakkında konuşurken, hastaya kanıta dayalı bilgiler vermemizi sağlaması açısından önemlidir. Ayrıca yapılacak tedavinin şekline karar vermemiz açısından da önem arz eder.

Tablo 2. KIOMK'de nüks ve progresyonda kullanılan faktörler ve toplam skora olan etkileri			
Etken		Nüks	Progresyon
Tümör Sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	≥8	6	3
Tümör Büyüklüğü	< 3 cm	0	0
	≥ 3 cm	3	3
Önceki Nüks Hızı	Primer	0	0
	≤1 nüks/yıl	2	2
	>1 nüks/yıl	4	2
T Evresi	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Var	0	0
	Yok	1	6
Derece	D1	0	0
	D2	1	0
	D3	2	5
Toplam Skor		0-17	0-23

Tablo 3. KIOMK'de skora göre nüks ve progresyon olasılıkları		
Nüks Skoru	Nüks Olasılığı 1 yıllık (%95 CI)	Nüks Olasılığı 5 yıllık (%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	Progresyon Olasılığı 1 yıllık (%95 CI)	Progresyon Olasılığı 5 yıllık (%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)

Tablo 4. KIOMK'lerinde risk gruplarındaki nüks ve progresyon olasılıkları				
Risk Grubu (2002)	Nüks Olasılığı (%)		Progresyon Olasılığı (%)	
	1 yıllık	5 yıllık	1 yıllık	5 yıllık
Düşük	15-24	31-46	≤1	≤1-6
Orta	24-38	46-62	≤1-5	≤1-17
Yüksek	24-61	46-78	1-17	6-45

Tek Doz Erken İnstilasyon

Bu konuda yapılmış ilk çalışmalardan biri olan Oosterlinck ve ark.nın yaptığı çalışmadır. TURMT sonrası ilk 6 saatte 80 mg epirubisin verilen hastalarda, plasebo koluna (steril su) göre anlamlı olarak daha düşük nüks oranı bulunmuştur⁵. Bu fark 2 yıllık takipte %17'ye karşı %32 epirubisin lehinedir. Benzer bulgular mitomisin-C (MMC) ile de elde edilmiştir⁶. Yakın zamanda, sadece TURMT yapılanlarla, TURMT sonrası tek doz erken instilasyon yapılan 7 çalışmanın meta analizi-zinde, tek doz instilasyonun nüks riskini %39 azalttığı gösterilmiştir⁷. Tek doz erken instilasyonun olumlu etkisi hem tek tümörü olanlarda hem de birden çok tümörü olanlarda görülmüştür. Bu konuda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, TURMT sırasında mesanede perforasyon şüphesi olmamasıdır. Eğer böyle bir durum varsa erken instilasyondan sakınılması gerekir. Aksi halde ilaçların sistemik emilimine bağlı ciddi yan etkilerle karşılaşılabilir. Tüm bu çalışmalar sonunda, günümüzde KIOMK'li tüm hastalarda TURMT sonrası erken intrakaviter kemoterapi uygulaması önerilir. Zira bu uygulama ile nüks riski 2. yılda %40-50, 5. yılda da %15 veya daha fazla azalır⁵⁻⁷.

Erken tek doz kemoterapi uygulamanın amacı, TURMT sonrası mesanenin diğer alanlarında olabilecek tümör hücre implantasyonunu engellerek, erken nüksü önlemektir. Bu tedavinin nüks olan etkisinin 2 yıldan sonra azalması da, geç dönemde mesanede 'alan defekti' (*field defect*) sonucu yeni tümör oluştuğunu düşündürür. Uygulanması gereken doz ise değişken olup MMC ile genellikle 40-50 mg, epirubisin ile 50 mg'dır. İlacı sulandırmada kullanılan steril su miktarı ise 20-50 ml arasında değişmektedir. Tek doz uygulama düşük riskli hastalarda yeterli kabul edilirken, orta ve yüksek risk grubunda ek adjuvan instilasyonlar gerekir.

Re-TURMT

Yapılan ilk rezeksiyondan sonra önemli ölçüde artık kanser dokusunun kaldığı (Ta tümörlerde %6, T1 tümörlerde %33-78) son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir⁸⁻¹⁰. Bu da erken nüks ve progresyonla yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda ilk TURMT'de değişen oranlarda evreleme hataları olduğu da gösterilmiştir. Genel olarak tümör evresinde %9-49 oranında daha düşük evreleme yapılmaktadır⁸⁻¹⁰. Bu amaçla ilk

TURMT'den 2-6 sonra özellikle T1 ve yüksek dereceli tümörlerde ikinci bir TUR yapılarak hem artık tümörlerin rezeke edilmesi, hem de doğru evreleme yapılması hedeflenmektedir. İlk TURMT sonucu oluşabilen evreleme hataları, genellikle bu TURMT'de kas tabakasının olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahin deneyimi gibi nedenlere bağlıdır. T1 tümörlerde artık tümör kalması Ta tümörlere göre oldukça fazladır. Ayrıca patolojide kas tabakası görülmeden bir hastaya tümörünün mutlaka T1 evresinde olduğu söylenemez. Öyle bir durumda ancak, tümörünün en az T1 evresinde olduğu söylenebilir.

Re-TURMT ile hastalıksız sağkalımın olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve ark. 5 yıllık hastalıksızlık oranlarını re-TURMT yapılanlarda %63 yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir⁸. Yine re-TURMT'nin BCG'ye cevap oranını artırıcı ve tümörün erken progresyonunu önleyici etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir⁹. Re-TUR'un, T1 mesane kanserliler içerisinde erken sistektomi gerekebilecek olanları ayırt etmede kullanılabileceği Herr ve ark. tarafından bildirilmiştir¹⁰.

Bu üstünlüklerine karşın re-TURMT'nin de belirgin olumsuzlukları bulunmaktadır. İnce detrusör adalesi veya trabeküle mesanesi olan hastalarda daha çok olmak üzere, ilk rezeksiyonda incelen ve frajil hale gelen mesane dokusunda yeniden rezeksiyon yaparken perforasyon veya ciddi kanamaların oluşması mümkündür. Bunun ötesinde re-TURMT bazı hastalar için gerçekten de fazladan bir girişim olmaktadır. Ayrıca re-TURMT'nin tedaviyi geciktirdiğini ileri süren yazarlar da bulunmaktadır. Ancak yüksek riskli tümörlerde ve özellikle kas tabakası rezeke edilmemiş hastalarda 2-6 hafta sonra re-TURMT yapılması görüşü yaygın kabul görmektedir.

Birden Çok Geç İntravezikal İnstilasyonlar

Kısa dönem takiplerde nüks riskini azalttığı için, birden fazla kere intravezikal kemoterapi uygulamaları orta riskli KIOMK'de önerilmektedir³. MMC 20-60 mg, epirubisin 30-80 mg dozlarında haftada bir 4-8 hafta kullanılmakta, buna bazı serilerde değişik idame intravezikal kemoterapi uygulamaları da eklenmektedir^{11,12}. Her iki ajan da genel olarak güvenli olup, iyi tolere edilir. Çeşitli çalışmalarda bu adjuvan intravezikal kemoterapötik ajanlarla sadece TURMT karşılaştırılmış ve ad-

juvan intravezikal tedavinin uzun dönemde nüksü net %15 kadar azalttığı, ama progresyona bir katkısı olmadığı bildirilmiştir¹³. Bu tedavilerde kullanılan ajanlar BCG'ye göre daha iyi tolere edilirse de, %5-15 hastada ilaca bağlı yan etkiler, hastaların bu tedaviyi kesmelerine yol açar¹⁴.

Krege ve ark. Ta-T1, G1-3 KIOMK'li hastalarda tek başına TURMT'yi, TURMT+adjuvan MMC veya TURMT+adjuvan BCG alan hastalarla kıyasladığında, adjuvan MMC veya BCG alanların tek başına TURMT uygulananlardan anlamlı olarak daha az nüks gösterdiğini bildirmişlerdir¹⁵. Öte yandan adjuvan MMC ve adjuvan BCG grupları arasında nüks açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu konuda Bohle ve ark.nın yaptığı metanalizde, 1328 MMC alan KIOMK hasta, 1421 BCG alan KIOMK'lu hasta ile karşılaştırılmış ve ortalama 26 aylık takipte genel nüks oranı MMC'de %46.4, BCG grubunda ise %38.6 olarak bulunmuştur¹⁶. BCG istatistiksel olarak nüks riskini MMC'den anlamlı olarak daha fazla düşürmüştü de, BCG alan hastalarda MMC alanlara göre daha fazla ilaca bağlı sistit yan etkisi görülmüştür.

Hendricksen ve ark.nın 1000 hastayı içeren ve hastaların epirubisin ile 3 farklı takvimle tedavi edildikleri çalışmada, 3 tedavi takviminin sonuçları arasında fark bulunmamıştır¹⁷. Ortalama 2.1 yıllık takipte hastaların %44'ünde nüks görülmezken, %88.6'sında progresyon da görülmemiştir. EORTC, orta ve yüksek risk grubundaki 957 KIOMK'li hastayı BCG, BCG+isonizid ve epirubisin kollarına randomize etmiştir¹⁸. 3 yıl sonunda nüksüzlük oranı BCG ($\pm$ isoniazid) ile tedavi edilenlerde %65, epirubisin ile tedavi edilenlerde %49 bulunmuş, kas invazyonu gelişmesi (progresyon) ise %5 olup, tedavi grupları arasında progresyon açısından fark bulunmamıştır. BCG uygulananlarda ilaca bağlı sistite, epirubisin uygulananlardan daha fazla rastlanmıştır da sistemik yan etki ile karşılaşılmamıştır.

Intravezikal MMC kullanılarak yapılan randomize önemli bir klinik çalışmada, çok basit bir farmakolojik manüplasyonla nüks etmeme oranı ikiye katlanmıştır¹⁹. Bu çalışmada 20 ml'de 20 mg MMC yerine 20 ml'de 40 mg MMC kullanılarak ilaç dozu ikiye katlanmış, uygulama öncesi relatif olarak dehidratasyon sağlanmış ve MMC yıkımını azaltmak için oral bikarbonat verilerek idrar pH'ı artırılmıştır.

Tüm bu çalışmalar ve diğer başka çalışmaların sonuçları; intravezikal kemoterapötik instilasyonunun kısa dönem takiplerde nüks riskini azaltmada etkin olduğunu, ancak uzun dönem takiplerde bu etkinin önemli oranda azaldığını göstermiştir. Özellikle orta risk grubundaki hastalarda BCG'nin kemoterapötiklerden daha üstün olduğu gösterilmemiştir ve BCG'nin yan etkilerinin intravezikal kemoterapötiklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Genel kanı orta risk grubu hastalarda öncelikle intravezikal kemoterapi uygulanması, buna cevap alınamayanlara BCG uygulanmasıdır. Öte yandan yüksek riskli KIOMK'de ilk intravezikal tedavi seçeneği BCG olmalıdır.

İntravezikal Yeni Kemoterapi Ajanları

Gemsitabin: Özellikle mesane tümörlerinde sistemik kemoterapi uygulamalarında etkinliğinin ortaya konmasından sonra, gemsitabinin intravezikal etkinliği üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. İntravezikal uygulamada bu ajanın 2 saat için 2000mg/50 ml dozda iyi tolere edildiği ve minimal yan etki oluşturduğu ortaya konmuştur^{20,21}. Ablasyon etkisi değişmekle beraber, bildirilen en yüksek tam cevap oranı %56'dır²². Dalbagni ve ark. BCG'ye refrakter ve sistektomiye kabul etmeyen 30 hastadan 15'inde (%50) intravezikal gemsitabin ile tam cevap elde etmişler ve 1 yıllık nüksüz sağkalımı %21 olarak bildirmişlerdir²³. Prof-laktik amaçla intravezikal gemsitabin uygulamasının etkinliği ise bir faz II çok merkezli prospektif çalışmada değerlendirilmiş ve 81 orta riskli KIOMK'li hastanın 21'inde (%25.9) 1 yılın sonunda nüks görülmüştür²⁴. Yüksek riskli tümörü olanlarda ise nüks 35 hastanın 27'sinde (%77.1) görülmüştür.

Bu bulgular gemsitabinin özellikle orta riskli KIOMK'li hastalarda ümit veren bir intravezikal ajan olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise etkinliği belli oranda varsa da, sonuçlar oldukça çelişkilidir.

Apaziquone: Bu yeni ajan aslında MMC'nin bir derivativesidir. İnaktif olan apaziquone'in, aktif hale geçebilmesinde deoksitimidin-diaforaz (deoxythymidine-diaphorase) adlı enzim önemli rol oynar. Bu enzim, normal mesane dokusunda bulunmazken, mesane tümörlerinin %40'ında yüksek oranda vardır. Bu da apaziquone'in tümör hücrelerine karşı selektif toksisite yaratabileceğini düşün-

dürmektedir²⁵. Van der Heijden ve ark. işaretli (marker) lezyon bıraktıkları düşük ve orta riskli KIOMK'li hastalarda, 4 mg/40ml apaziquone'yi 6 kez mesaneye uygulamışlardır²⁶. Yan etkiler diğer intravezikal kemoterapötiklerle benzer bulunurken, 45 hastanın 30'unda (%67) son uygulamadan 2-4 hafta sonra histolojik tam cevap elde etmişlerdir. Bu bulgular bu ajan için ümit vericidir.

İmmünoterapi

Yüksek riskli KIOMK'de koruyucu tedavi intravezikal BCG uygulamasından ibarettir. BCG öncesi dönemde T1G3 tümörlerde progresyon 26-84 aylık takiplerde %27-65 arasında iken²⁷, BCG ile T1 hastalıkta 22-78 aylık takiplerde kasa invaziv hastalığa progresyon oranı ortalama %12 (%0-35)'dir. 6 hafta haftada 1 kez uygulanan BCG ile tümör nüksü uzun dönemde %30, bir başka ifadeyle intravezikal kemoterapiye kıyasla iki kat daha fazla azalır. Çoğu seride tam cevabın süresi 2-4 yıldır. Daha önce intravezikal kemoterapiye cevap vermeyenler, BCG'ye iyi yanıt verebilirler.

South West Oncology Group'un yaptığı çalışmada, CIS ve Ta-T1 KIOMK'de 6 haftalık indüksiyon BCG tedavisi sonrası 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. haftalarda verilen üçer haftalık BCG uygulaması ile toplam 27 instilasyon sonrası, sadece 6 haftalık BCG'ye oranla anlamlı olarak daha uzun nüksüz sağkalım zamanı elde edilmiştir²⁸. Ayrıca progresyonsuz sağkalım açısından da idame BCG anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Öte yandan idame grubunda hastaların ancak %16'sı tam idame şemasını alabilmiştir. Bu çalışma idame BCG uygulamasının progresyon açısından üstün olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Ancak idame süresinin ne kadar olması hala bilinmemektedir. Zira 3 yıl bazı hastalar için oldukça uzun ve belki de gereğinden fazla bir tedavi zamanıdır. Bu konuya ışık tutması açısından EORTC tarafından 1 yıl BCG uygulaması, 3 yıl BCG uygulaması ile karşılaştırılmaya başlanmıştır. Sonuçları merakla beklenmektedir.

Metaanalizler: Sylvester ve ark.nın yaptıkları metaanalizde, TURMT+BCG alanlarla sadece TURMT yapılanlar ve TURMT+ BCG'den başka adjuvan tedavi alanlar kıyasladıklarında, adjuvan BCG'nin tek başına TURBT'den daha üstün olduğu, nüksüz sağkalım açısından da BCG'nin adjuvan kemoterapiden daha üstün olduğu bildirildi²⁹.

BCG alanlarda progresyon da düşük bulundu. Papiller tümörlerde progresyon %6.4, CIS'lilerde %13.9 idi. Bu düşük oranlar metaanalizdeki bazı çalışmalarda idame BCG kullanımına bağlı olarak yorumlanmaktadır. BCG ile konvansiyonel intravezikal kemoterapi uygulamasının kıyaslandığı 6 metaanalizden 5'inde, BCG tümör nüksünü ve/veya progresyonu azaltmada intravezikal kemoterapilerden daha üstün bulunmuştur^{16,29,30}. BCG'nin progresyona ait üstünlüğü en az 1 yıl ve üzeri idame BCG uygulananlarda bulunmuştur.

Genel olarak BCG uygulamaları iyi tolere ediliyorsa da, intravezikal kemoterapötiklerle karşılaştırıldığında lokal ve sistemik yan etkiler BCG alanlarda daha sık ve daha ciddi olmaktadır. İlk 6 haftalık BCG uygulamalarında %5, idame sırasında da %20 hastada tedaviyi kesmek gerekebilmektedir³¹. Özellikle bazı hastalarda görülebilen ciddi sistit durumlarında, BCG uygulamasına tüm belirtiler geçene kadar ara verilmelidir. BCG toksisitesinin fazlalığı nedeniyle, dozu %50 veya %75 azaltılarak yapılan çalışmalarda, ciddi morbidite %30-50 azalırken, tedavi etkinliği değişmemiştir.

Standart Tedaviye Yanıt Vermeyenlerde Tedavi Seçeneği

Yüksek riskli KIOMK olanlarda (T1 ve CIS) en zor ve tartışmalı konu, koruyucu tedavinin ne zaman bırakılması gerektiğidir. Mesaneyi çıkarmada çok gecikme, farkına varılmadan kasa invaziv hastalığa yol açabilir. Zira T1 olduğu düşünülen tümörlerde, klinik olarak düşük evrelendirme olasılığı %30'lar civarındadır^{32,33}. Agreziv KIOMK'de sistektomi ile koruyucu tedaviyi birebir karşılaştıran randomize çalışma maalesef yoktur. Radikal radyoterapi ile koruyucu tedaviyi randomize eden çalışmada, radyoterapinin bir üstünlüğü bulunmamıştır³⁴. T1G3 tümörlerde BCG'yi ideale yakın şekilde kullanan (idame, erken re-indüksiyon) serilerde, sistektomiye benzer şekilde %85'in üzerinde 5-yıllık hastalıksız sağkalım elde edildiği bildirilmiştir²⁷. Tek merkezli nonrandomize çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Ancak yine de koruyucu tedavide ısrar etmenin, gereksiz ve hatta zararlı olabileceği bir nokta olmalıdır. Bu noktanın tanımı da oldukça çelişkilidir.

Agreziv KIOMK'li hastaları içeren çok sayıda BCG çalışması sonucunda, ortalama progresyon zamanının 24 ay olduğu ve bunun ender olarak 6

aydan önce olabileceği bildirilmiştir²⁷. Bu bulgu 2 kez 6 haftalık BCG'nin verilebileceği sonucunu doğurmuştur. Özellikle CIS'de ikinci bir 6 haftalık BCG'nin hastaların % 30-40'ında kurtarıcı olduğu, ancak daha fazla uygulamanın etkisiz olup, progresyonu engellemediği gösterilmiştir³⁵. Bu nedenle tanıdan 6 ay sonra agreziv hastalığın nüksü varsa veya iki kür 6 haftalık BCG sonrası hastalık devam ediyorsa, bu durumlarda sistektomi mutlaka devreye konulmalıdır. Öte yandan BCG'ye karşın tam yanıt alınamayan, prostatik üretral tutulumu ve multifokal hastalığı olanlarda da sistektomi düşünülmelidir³⁶. Öte yandan ilk BCG uygulamasına tam cevap alınmış bir hastada, 2 yıldan sonra nüks olması halinde, aynı şekilde yüksek olasılıkla BCG'ye yine tam cevap alınabilir. Agreziv KIOMK'li hastada tedavi seçimini etkileyen diğer etkenler hastanın genel durumu ve hasta tercihidir.

BCG'ye cevap vermeyenlerde intravezikal kemoterapinin ikincil tedavi olarak günümüzde yeri yoktur. Bu olgularda diğer immünoterapiler (BCG+interferon) veya özellikle radikal sistektomi önerilen tedavi şeklidir. IFN ile ilgili çalışmalar neredeyse 20 yıl öncesine dayanmakla beraber, yüksek maliyeti, kemoterapi ve BCG'ye göre daha az etkin olması nedenleriyle, IFN yaygın kullanım alanı bulamamıştır. 50-100 milyon ünite dozda IFN ile, BCG'ye cevap vermeyen olgularda %40'a yakın cevap alındığı bildirilmişse de bu cevap olguların ancak 1/3'ünde 2 yıldan daha uzun süre devam etmiştir. IFN'un en iyi tarafı lokal toksisitesinin az olması, çok ender olarak geçici 'flu-like' reaksiyon oluşturmasıdır. Kurtarma tedavisi amacıyla düşük doz BCG ile birlikte kullanılabilir.

Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli faz II çalışmada, daha önce BCG almamış hastalara tam doz BCG + 50 MU IFN-beta verilmiş, BCG almış ve BCG'ye cevap vermeyen hastalara ise aynı doz IFN ve düşük doz BCG verilmiştir³⁷. Bu tedaviler sonunda 3. ayda nüks yoksa düşük doz BCG+aynı doz IFN 3 hafta süreyle, 3, 9 ve 15. aylarda tekrarlanmıştır. Toplam 1007 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada 24 ay sonra hastalıksızlık oranları, daha önce BCG almamışlarda %59, BCG'ye cevap vermeyen grupta ise %45 olarak bulunmuştur. Tümör evresinin T1 olması, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, hastaların daha önce 1'den fazla kere BCG'ye cevap vermemiş olması ve multifokalite nüks için risk etkeni olarak

belirlenmiştir. Bu çok merkezli çalışma IFN+ BCG uygulanacak hastaların seçimi sırasında hastaya ve tümöre ait belirli etkenlere uyulması gerektiğini göstermesi açısından önemlidir. BCG'ye cevap vermeyen hastalarda progresyon ve metastaz açısından en etkin tedavi radikal sistektomidir. Bu olgularda sistektomi ile kansere özgü sağkalım 5 yılda % 80-90'dır.

Cihazla Yapılan Tedaviler

Intravezikal sitotoksik kemoterapötiklerin tedavi edici etkisini artırmak için geliştirilen stratejiler arasında, ilacın mesane duvarındaki penetrasyonunu artırmaya yönelik yöntemler yer almaktadır.

Termokemoterapi

Bu tedavi yönteminde kullanılan ve Synergo denilen sistem, özel bir sondanın ucunda bulunan ve enerji salan ünitesi ile mesane duvarında hipertermi oluşturmakta ve ısıyı 42-43°C'de tutmaktadır. Günümüzde bu yöntem MMC'nin intravezikal uygulamalarıyla kombine kullanılmakta olup, tek başına MMC uygulamasından daha iyi sonuçlar bildirilmektedir^{38,39}. Ancak tek başına MMC'ye göre hastalar tarafından daha zor tolere edilebilmekte ve geçici de olsa daha fazla istenmeyen yan etkiye yol açmaktadır. Ayrıca ülkemiz açısından bakıldığında getirdiği ek maliyet de önemli bir olumsuzluktur.

Termokemoterapi ile ilgili olarak Van der Heijden ve ark.nın yaptığı, 90 orta ya da yüksek riskli KIOMK'li hastayı içeren çalışmada, 1 yıl sonra %14.3, 2 yıl sonra ise %24.6 hastada nüks görülmüştür⁴⁰. BCG'ye cevap vermeyen 41 hastada nüksler 1 yıl sonra %23 iken, 2 yıl sonra %41 olarak bulunmuştur. Witjes ve ark.da 40'ı BCG'ye yanıtız CIS'li toplam 57 hastaya MMC ile termokemoterapi uygulamışlar ve değerlendirilebilen 48 hastadan 45'inde (%94) biyopsi ve sitoloji ile tam cevap elde ettiklerini bildirmişlerdir. 1 yıllık takiplerde %30 nüksle karşılaşmışlardır⁴¹. Bu sonuçlar böyle yüksek riskli bir hasta grubu için oldukça yüz güldürücüdür. Bir başka çalışmada, mikrodalga termokemoterapi ile %65 hasta hastalıksız kalırken, sadece MMC verilende bu oran %35 olarak kalmıştır³⁹. Bu tedavi stratejilerinin diğer kemoterapi ilaçlarıyla da etkin bir şekilde yürüyüp yürümeyeceği bilinmemektedir. Ancak MMC ile birlik-

te uygulandığında sonuçların oldukça yüz güldürücü olduğu görülmektedir.

Elektromotiv İlaç Uygulamaları (EMDA= Electromotive drug administration)

EMDA'da mesanenin ürotelyal bariyeri geçici olarak bozularak, ilacın elektriksel bir kaynakla kontrollü bir şekilde mesane duvarı içersine geçişi sağlanır. Colombo ve ark. düşük ve orta risk hastalarda TURMT öncesi 4 hafta termokemoterapi (n=29) veya EMDA (n=15) veya sadece MMC (n=36) uygulamışlar ve tam yanıt sırasıyla %66, %40 ve %27.7 olarak bulmuşlardır⁴². DiStasi ve ark da 108 yüksek riskli hastada, sadece MMC'yi, EMDA+MMC ve BCG ile kıyaslamışlardır⁴³. Altı ay sonra tam yanıt oranları sadece MMC ile %31, EMDA+MMC ile %58 ve BCG ile %64 olarak bulunmuştur. Yan etkiler, EMDA+MMC grubunda, sadece MMC'den daha fazla bulunurken, sadece BCG'den daha az bulunmuştur. Aynı grubun başka çalışmasında, T1 KIOMK'li 212 hasta randomize olarak tek başına BCG veya birbirini takip eden (ardışık) BCG ve MMC/EMDA kollarına dağıtılmış, her iki kolda da idame uygulanmıştır⁴⁴. Ortalama 88 aylık takipte ardışık BCG ve MMC/EMDA kolu, sadece BCG kolundan daha iyi hastalıklızsüre (69 aya karşılık 21 ay), daha düşük nüks oranı (%41.9'a karşılık %57.9), daha düşük progresyon oranı (%9.3'e karşılık %16.2) ve daha düşük hastalığa bağlı ölüm (%5.6'ya karşılık %16.2) sağlamıştır. Bu çalışmadaki göze çarpan en önemli nokta ardışık BCG ve MMC/EMDA kolundaki progresyon oranının anlamlı olarak daha düşük bulunmasıdır.

Fotodinamik Tedavi

KIOMK'de ana sorunlardan biri daha önce de değinildiği gibi nüksün yüksek oranlarda görülmesidir. Bu yüksek risk oranından çeşitli etkenler sorumludur. Bu etkenlerden birinin de kullanılan sistoskopik yöntem olduğu bildirilmektedir. Konvansiyonel 'beyaz ışık'la sistoskopi ile %20'den fazla olguda özellikle CIS ve ufak papiller tümörün görülemediği bildirilmiştir⁴⁵. Bunu önlemek için geliştirilen fotodinamik tedavide, selektif olarak tümöre bağlanan fotosensitizatör (ışığa hassaslaştırıcı) ajanlar verilmekte, sonrasında da mesane içerindeki kuvvetli ışık kaynağı ile tümör hücrelerinin harabiyeti hedeflenmektedir. Fotodinamik tedavi ile ilgili ilk çalışmalarda oral olarak 5-aminolevuli-

nik asid (5-ALA) kullanılmış, ancak hastaların çoğunda hipotansiyon ve taşikardi gibi hemodinamik yan etkiler oluşmuştur. Bu yan etkiler 5-ALA'nın intravezikal verilmesi ile önlenabilir⁴⁶. Son yıllarda, sistoskopiden 30-60 dakika önce mesaneye verilen levulinik asit türevleri (floresan boya) ve sonrasında 'mavi ışık' veya ultraviole ile gözden kaçan ufak lezyonların görülüp, ablasyonunun yapılabildiği bildirilmiştir. Berger ve ark bu tedavi ile ortalama 23.7 aylık takipte, 31 hastanın 16'sında nüks olmadığını bildirmişlerdir⁴⁶. Lokal yan etkiler çok az olup disüri ve hematüri şeklindedir. Yeni forosensitizatörlerin kullanımı belki de gelecekte bu tedavinin yaygınlaşmasını sağlayabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu yöntem onay almamışsa da Avrupa'da çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar bu yeni teknoloji ile yıllar sonra bile nüks oranlarının azalmış olduğunu göstermiştir^{47,48}. Ancak bu yöntem tekrarlayan tümörlerde daha az etkilidir. Zira daha önceki cerrahi ve intravezikal tedavi nonspesifik inflamasyona yol açarak hatalı pozitif sonuçlara (inflamasyonu tümör olarak değerlendirme) yol açar⁴⁹.

SONUÇ

KIOMK'li hastalarda TURMT sonrası erken intravezikal kemoterapötik ilaç uygulaması, ilk yapılması gereken tedavidir. Düşük riskli tümörü olanlarda bu tedavi yeterlidir. Orta riskli tümörü olanlarda ek intravezikal kemoterapi uygulaması gereklidir. Bu şekilde özellikle kısa dönemde nüks riski önemli oranda azaltılabilir. Ancak uzun dönemde, intravezikal kemoterapinin nüks riskini azaltıcı etkisi çok azalır ve progresyon riskinde azalma da olmaz. İntravezikal kemoterapiye cevap vermeyen ya da yüksek riskli KIOMK olan hastalarda indüksiyon (6 haftalık) ve idameden oluşan BCG tedavisi tercih edilir. BCG bu hastalarda nüks ve progresyon riskini azaltır. Ancak, BCG ile böyle bir tedavinin de intravezikal kemoterapiye oranla daha fazla lokal ve sistemik yan etkileri vardır. BCG'ye cevap vermeyenlerde en güvenli yol sistektomidir. Ancak her hasta bu aşamada bu ameliyatı kabul etmeyebilir. Bu hastalarda yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Bu açıdan yeni intravezikal ajanlardan gemitabin ve apaziquone ve diğer tedavi formu olan termokemoterapi ümit vericidir. EMDA'da BCG ile birlikte kullanıldığında progresyonu azaltıcı etki göstermiştir.

KAYNAKLAR

- 1- **Irani J, Motel N, Caparros MJR, et al:** New trends in bladder cancer management. *Eur Urol.* (Supp 6): 388-395, 2007.
- 2- **Whelan P:** The treatment of non muscle invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol.* (Supp 6): 568-571, 2007.
- 3- **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al:** Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 66: 4-34, 2005.
- 4- **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, 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.* 49: 466-477, 2006.
- 5- **Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al:** A prospective EORTC Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol.* 149: 749-752, 1993.
- 6- **Tolley DA, Parmar K, Grigor KM et al:** The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: A further report with 7 years of follow up. *J Urol.* 155: 1233-1238, 1996.
- 7- **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.* 171: 2186-2190, 2004.
- 8- **Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al:** Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol.* 170: 433-437, 2003.
- 9- **Herr HW:** Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol.* 174: 2134-7, 2005.
- 10- **Herr HW, Donat SM, Dalbagni G:** Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 177: 75-79, 2007.
- 11- **Beretta G:** Bladder cancer. In: *Mitomycin C.* Turin, Italy: Edizioni Minerva Medica; 170-181, 2001.
- 12- **Onrust SV, Wiseman LR, Goa KL:** Epirubicin: A review of its intravesical use in superficial bladder cancer. *Drugs Aging.* 15: 307-333, 1999.
- 13- **Lamm DL, Riggs DR, Ttaylenis CL, et al:** Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 153: 1444-1450, 1995.
- 14- **O'Donnell MA:** Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 32: 121-131, 2005.
- 15- **Krege S, Giani G, Meyer R, et al:** A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 156: 962-6, 1996.
- 16- **Bohle 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.* 169: 90-95, 2003.
- 17- **Hendricksen K, Kiemeny LA, Caris CTM, et al:** Three schedules of adjuvant intravesical epirubicin in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: A comparative study. *European Urology Suppl.* 6:60-64, 2007.
- 18- **van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, et al:** 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 genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol.* 166: 476-481, 2001.
- 19- **Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al:** International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: Results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 93: 597-604, 2001.
- 20- **Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JL, et al:** Intravesical gemcitabine: A phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol.* 45: 182-186, 2004.
- 21- **Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP, et al:** Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: A phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol.* 21: 697-703, 2003.
- 22- **Campodonico F, Canepa G, Capponi G, et al:** Intravesical gemcitabine in recurrent superficial bladder carcinoma: Preliminary results on ablative efficacy and tolerability. *Anticancer Res.* 25: 2381-2384, 2005.
- 23- **Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al:** Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol.* 24: 2729-2734, 2006.
- 24- **Bartoletti R, Cai T, Gacci M, et al:** Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: Results of a Phase II prospective multicenter study. *Urology.* 66: 726-731, 2005.
- 25- **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 tumors. *J Urol.* 166: 2500-2505, 2001.
- 26- **van der Heijden AG, Moonen PM, Cornel EB, et al:** Phase II marker lesion study with intravesical instillation of apaziquone for superficial bladder cancer: Toxicity and marker response. *J Urol.* 176: 1349-1353, 2006.
- 27- **Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al:** Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology.* 66: 108-125, 2005.
- 28- **Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, 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.* 163: 1124-1129, 2000.
- 29- **Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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.* 168: 1964-1970, 2002.
- 30- **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA:** 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.* 174: 86-91, 2005.

- 31- **van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al:** 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.* 44: 429-434, 2003.
- 32- **Brauers A, Buettner R, Jakse G:** Second resection and prognosis of primary high risk bladder cancer: Is cystectomy often too early? *J Urol.* 165: 808-810, 2001.
- 33- **Picarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, et al:** Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int.* 95: 786-790, 2005.
- 34- **Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al:** A Randomized Trial of Radical Radiotherapy for the Management of pT1G3 NXM0 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J Urol.* 178: 807-13, 2007.
- 35- **Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al:** Risks and benefits of repeated courses of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer.
- 36- **Huguet J, Crego M, Sabate S, et al:** Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: Pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 48: 53-59, 2005.
- 37- **Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA:** Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol.* 24: 344-8, 2006.
- 38- **Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al:** Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol.* 155: 1227-1232, 1996.
- 39- **Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, 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.* 21: 4270-4276, 2003.
- 40- **van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, et al:** Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 46: 65-71, 2004.
- 41- **Witjes JA, Hendricksen K, Gofrit ON, et al:** Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for (BCG-refractory) carcinoma in situ of the urinary bladder. *Eur Urol Suppl.* 6: 60-65, 2007.
- 42- **Colombo R, Brausi M, Da PL, et al:** Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. A pilot study on marker lesion. *Eur Urol.* 39: 95-100, 2001.
- 43- **Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al:** Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: A prospective randomized study. *J Urol.* 170: 777-782, 2003.
- 44- **Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al:** Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 7: 43-51, 2006.
- 45- **Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al:** Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: A prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174: 862-866, 2005.
- 46- **Berger AP, Steiner H, Stenzl A, et al:** Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology.* 61: 338-341, 2003.
- 47- **Riedl CR, Danilchenko D, Koenig F, et al:** Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol.* 165: 1121-1123, 2001.
- 48- **Babjuk M, Soukup V, Petrik R, et al:** 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int.* 96: 798-802, 2005.
- 49- **Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, et al:** 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology.* 53: 77-81, 1999.