

Yüzeysel mesane tümörlerinde TUR sonrası intravezikal BCG tedavisinin etkinliği

The effectiveness of intravesical BCG treatment after TUR in superficial bladder cancer

Muzaffer Eroğlu¹, M. Nurettin Sertçelik²

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

² Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Özet

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız BCG'nin TUR sonrası rekürensleri önleme açısından primer veya rekürens gösteren hastalarda benzer etkinliğe sahip olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca ppd testinin pozitifleşmesi rekürensi öngörmede etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 43'ü primer, 51'i ise yüzeysel mesane tümörü nedeniyle daha önceden en az bir defa tedavi görmüş 94 hasta alındı. Tüm hastalara TUR uygulandı. Ameliyattan 15 gün sonra başlamak üzere 6 hafta süreyle 81 mg BCG intravesikal olarak verildi. Ciddi hematürisi olan veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda tedaviye ara verildi. Hastalara ilk yıl 3 ayda bir, 2. ve 3. yılında 6 ayda bir olmak üzere sistoskopi ve idrar sitolojisi yapıldı. Hem primer grupta hem de recurrent grupta BCG öncesi ve sonrası ppd testleri yapıldı ve kaydedildi. Her 2 grubun aylık tümör rekürens sayısı, aylık rekürens indeksleri ve 100 aylık rekürens hızları analiz edildi. Sonuçları karşılaştırmak için Ki-kare testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 94 hastanın 82'si erkek, 12'si kadındı. Yaşları 38-70 arasında olup ortalaması 57,6 bulundu. Doksan dört hastanın 43'ü primer, 51'i ise yüzeysel mesane tümörü nedeniyle daha önceden en az bir defa tedavi (sadece TUR veya TUR + Epirubicin veya TUR + interferon) almış ve tekrar rekürens gelişmiş hastalardı.

TUR+intravezikal BCG tedavisinden önce primer gruptaki 43 hastadan 33'ünde ppd testi negatifti. Tedavi öncesinde ppd negatif olan 33

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine whether BCG vaccine has the same effectiveness in the prevention of recurrences after TUR in patients with primary or recurrent group. In addition, to determine the predictive value of ppd test positivity for tumor recurrency.

Materials and Methods: 94 patients (43 primary tumor and 51 recurrent tumor) enrolled to this study. All patients underwent TUR. By starting 15 days after surgery, 81 mg of intravesical BCG was administered for a 6 weeks duration. The treatment postponed or canceled for the patients who have severe hematuria or can not tolerate the treatment as well. Patients were checked by cystoscopy and urine cytology in the first year quarterly, in the second and third year by 6 monthly. PPD tests were performed before and after BCG treatment and recorded in both primary and recurrent groups. In both group, the number of tumor recurrence every months, monthly recurrence indexes and recurrence rates of 100 monthly were analyzed. The Chi-square test was used to compare results.

Results: Eighty-two male and 12 female patients included to this study The average age is 57.6 (38-70) . Fourty three of 94 patients with primary superficial bladder cancer and 51 patients were recurrent group because of they received at least one prior therapy (only TUR, TUR + epirubicin or TUR+interferon).

The ppd test was negative in 33 of 43 patients in primary group (TUR plus intravesical

Geliş tarihi (Submitted): 15.05.2012
Kabul tarihi (Accepted): 23.09.2012

Yazışma / Correspondence

Muzaffer Eroğlu
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği Ulucanlar / Ankara
Tel: 0505 240 56 75
E-mail: drmuzaffereroglu@hotmail.com

hastanın sadece 8'inde ppd testi, tedavi sonrasında da negatif olarak kaldı. Bu 8 hastanın 6'sında (%75) ileri dönemlerde rekürens görüldü.

Rekürens grubunda ise tedavi öncesinde 51 hastanın 29'unda ppd testi negatifti. Bu sayı tedavi sonrasında 15'e düştü ve bu 15 hastanın 12' sinde (%80) rekürens saptandı. Ayrıca rekürens grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ppd testleri pozitif olan 12 hastanın 2'sinde (%16,6) tedavi öncesi negatif olup tedavi sonrası pozitif olan 14 hastanın 1'inde (%7,1) rekürens saptandı. BCG tedavisine bağlı en önemli yan etkiler dizüri ve mikroskopik hematüriydi ve bu yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmedi.

Primer grupta 0.010 olan rekürens indeksi, reküren grupta tedavi öncesi 0.183 iken tedavi sonrası 0.208 olarak saptandı. Test sonuçlarına göre rekürren grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P: 0,53). Primer grup ile rekürren grup arasında ise rekürens açısından anlamlı derecede fark olduğunu saptadı (p<0,5).

Sonuç: Doz, uygulama süresi, idame tedavi sürelerindeki bu kadar büyük belirsizliklere rağmen, BCG hala orta ve yüksek riskli yüzeyel mesane tümörlerinde TUR sonrası rekürensleri ve progresyonu önlemede etkili ve ekonomiktir ve yan etkileri kabul edilebilir düzeydedir. Ayrıca BCG uygulaması sonrası ppd testinin pozitifleşmesi hastalar açısından olumlu bir bulgudur.

Anahtar Kelimeler: BCG, mesane kanseri, intravezikal tedavi, immünoterapi

Giriş

Mesane kanserleri tüm kanserler arasında sıklık açısından erkeklerde 4. sırayı kadınlarda ise 8. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2012 yılı için 73,000 yeni vaka ve mesane kanseri nedeniyle 14,000 den fazla ölüm beklenmektedir (1). Mesane tümörlerinin % 80 'ini yüzeyel mesane tümörlü olgular oluşturmaktadır. Ancak bu grupta bile seçkin bir tedavi yöntemi olan TUR'dan sonra % 50-70 oranında nüks ve % 10-15 oranında progresyon görülmektedir (2, 3). Olguların % 5-30'unda rekürens progresif tiptedir .

Bu nedenle TUR sonrası dönemde yüzeyel mesane tümörlerinin rekürens ve progresyonunu azaltmak için kemoterapötik ve immünoterapötik ajanlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. İmmünoterapötik bir ajan olan BCG ilk defa 1976 yılında Morales ve ark. tarafından denenmiş ve 9 olguluk ilk serilerinde BCG kullanımının tümör rekürensinde 12 katlık bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (4). Daha sonra yapılan birçok çalışma TUR+BCG tedavisinin sadece TUR uygulananlara göre daha üstün olduğunu göstermiştir (5,6,7).

Literatürde BCG ile yapılan ve başarılı sonuçları bildirilen birçok çalışma vardır (8,9,10). Biz bu çalışmamız-

BCG therapy) before BCG application. After BCG application 8 of the patients still have the negative ppd test, 6 of these 8 patients (75%) had recurrence in future.

Although the majority of PPD test was negative (29 of 51 patients) prior to treatment in the recurrent group, This number dropped to 15 after the treatment, and of these 12 of 15 patients (80%) had recurrence. The most important side effects related to BCG treatment are dysuria and microscopic hematuria. And they did not require discontinuation of BCG treatment. The recurrence indexes were 0,010 in the primary group. It was 0,183 and 0,208 in the recurrent group pre-treatment and post-treatment, respectively. According to the test results, the difference between the values before and after treatment of recurrent group was not statistically significant (P = 0.53). Bu there was a statistical difference between recurrent and primary groups in terms of recurrence (p <0.5).

Conclusion: Although dose regime, application time and maintenance intervals are not clearly known, BCG is still effective for preventing recurrences and progression in moderate and high-risk superficial bladder cancer after TUR, and the side effects are acceptable and affordable. In addition, after the application of BCG, ppd test positivity is a positive finding for these patients.

Key Words: BCG, bladder cancer, intravesical therapy, immunotherapy

da daha önceden TUR yapılan ve başka bir ajanla tedavi edilmesine rağmen rekürens nedeniyle tekrar TUR yapılan ve 2. TUR sonrası BCG verilen grupta, primer TUR sonrası BCG alan grubu rekürens yönünden karşılaştırdık. Ayrıca BCG uygulaması sonrası oluşan ppd test pozitifliğinin rekürens üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 94 mesane tümörlü hasta alındı. Hastaların 43'ü primer, 51'i ise yüzeyel mesane tümörü nedeniyle daha önceden en az bir defa tedavi görmüştü. Hastaların tümüne TUR uygulandı. TUR sırasında derin ve yüzeyel tabakalar ayrı ayrı rezeke edilerek kas invazyonu olup olmadığı araştırıldı. Hastalara uygun doz ve sürede antibiyotik başlandı ve postop 15'inci günde idrar kültürü tetkiki sonrasında intravezikal BCG uygulanmaya başlandı ve haftada 1 doz olmak üzere 6 hafta süreyle verildi.

İntrakaviter tedavide, kuru ağırlık olarak bir şişede 27 mg (2-6,4 x 10¹²) cfu bulunan toplam 3 şişe, 81 mg Connaught BCG (BCG immunoterapeutic IMMUCYST) preparatı kullanıldı. Şişe önce 3 ml dilüentle dilüe edildikten sonra üzerine 50 ml serum fizyolojik çekilerek aseptik koşullarda uygun sonda ile mesaneyeye verildi. Hasta-

lar her yarım saate bir pozisyon değiştirerek 2 saat yattılar ve 2 saatin sonunda idrarlarını kendileri için ayrılmış olan tuvalete yaptılar. Haftalık her uygulamadan önce idrar tahlili, gerekli olduğu durumlarda idrar kültürü ve antibiyogram yapıldı. Üriner enfeksiyon tesbit edilen hastalar, enfeksiyon tedavi edilinceye kadar uygulamaya ara verildi. Ciddi hematürisi olan veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda da tedaviye ara verildi. Hastalara uygulama günü ve sonraki 2 gün süreyle sabahları izoniazid (2x 100 mg izovit) verilerek intrakaviter BCG'nin olabilecek yan etkileri önlenmeye çalışıldı.

Tüm hastaların kontrol sistoskopileri ilk yıl içinde 3 ayda bir, ikinci ve üçüncü yıl için ise 6 ayda bir yapıldı. Sistoskopi sırasında randomize biyopsi ve idrar sitolojisi alındı. Negatif biyopsi ve normal idrar sitolojisi içeren vakalar olumlu tedavi kriteri olarak değerlendirildi. Hem primer grupta hemde rekürens grubunda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ppd testlerine bakılarak ppd test pozitifliği ile tümör rekürensi arasındaki ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Hastaları primer ve rekürens grup olarak ikiye ayırarak yapmış olduğumuz çalışma sonrası her 2 grubun aylık tümör rekürens sayısı, aylık rekürens indeksleri, 100 aylık rekürrens hızları analiz edildi. Sonuçları karşılaştırmak için Ki-kare testi uygulandı.

Tablo 1: Hastaların gradelerine göre dağılımı

GRADE	PRİMER GRUP	REKÜRENT GRUP
1	17 (18,1)	8 (8,5)
2	26 (%27,7)	29 (% 30,8)
3	-	14 (14,9)
Toplam	43	51

Bulgular

Araştırmaya alınan 94 hastanın 82'si (%87,2) erkek, 12'si (%12,8) kadındı. Yaşları 38-70 arasında olup ortalaması 57,6 bulundu. Doksan dört hastanın 43'ü primer, 51'i ise yüzeysel mesane tümörü nedeniyle daha önceden en az bir defa tedavi (sadece TUR veya TUR + Epirubicin veya TUR + interferon) almış hastalardı. Fizik muayenelerinde kayda değer bulgu saptanmayan hastaların %76,6'sının kanser etyolojisinde önemli bir yeri olan sigara kullandığı saptandı. Sistoskopi, radyoloji, biopsi ve

Tablo 2: Hastaların stagelerine göre dağılımı

STAGE	PRİMER GRUP	REKÜRENT GRUP
Ta	19 (%44,2)	16 (%31,4)
T1	24 (%55,8)	35 (% 68,6)
Toplam	43	51

bimanuel muayene sonuçlarına göre tümörlerin gradelelerine ve stagelerine göre dağılımları tablo 1 ve tablo 2'de gösterilmiştir.

TUR+intravezikal BCG tedavisinden önce primer gruptaki 43 hastadan 33'ünde ppd testi negatifti. Tedavi öncesinde ppd negatif olan 33 hastanın sadece 8'inde ppd testi tedavi sonrasında da negatifti. Bu 8 hastanın 6'sında (%75) ileri dönemlerde rekürens görüldü.

Rekürens grubunda ise tedavi öncesinde 51 hastanın 29'unda ppd testi negatifti. Bu sayı tedavi sonrasında 15'e düştü ve bu 15 hastanın 12' sinde (%80) rekürens saptandı. Ayrıca rekürens grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ppd testleri pozitif olan 12 hastanın 2'sinde (%16,6) ve tedavi öncesi negatif olup tedavi sonrası pozitif olan 14 hastanın 1'inde (%7,1) rekürens saptandı.

İzlem süresi sonunda rekürensler lokal nüks veya ikincil alan nüksü açısından da değerlendirildi ve hem primer grupta hemde rekürens grubunda ikincil alan nüksleri anlamlı şekilde daha fazlaydı. Hastaların lokal ve ikincil alan nüks oranları tablo 3'te gösterilmiştir.

Aylık rekürens indeksi, toplam rekürrens sayısının toplam takip süresine (ay) oranının 100 ile çarpımı ile bulunur. Tedavinin rekürens parametrelerine etkileri tablo 4'te gösterilmiştir.

Rekürrens sayısı

$$\text{Rekürens indeksi} = \frac{\text{Rekürrens sayısı}}{\text{Takip süreleri toplamı (ay)}} \times 100$$

Rekürens görülen 21 hastanın 12 sinin tümörleri yüzeyle ve TUR ile tedavi edildiler. Yedi hastada hastalıkta progresyon ve bilateral üreterohidronefroz gelişti. Dört hastaya üriner diversiyon ameliyatı yapıldı. BCG tedavisine bağlı en önemli yan etkiler dizüri ve mikroskopik hematüriydi ve bu yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmedi.

Tablo 3: Hastaların lokal ve ikincil alanlardaki nüks oranları

Tümör	Hasta Sayısı	Lokal rekürens	İkincil alan rekürensi	Toplam rekürens
Primer Reküren	43 51	1 (%2,3) 2 (%3,9)	5 (%11,6) 13 (% 25,4)	% 13,9 % 29,3
Primer+Reküren	94	3 (%3,2)	18 (%19,1)	% 22,3

Tablo 4: Tedavinin rekürens parametrelerine etkileri

Parametre	Primer grup	Rekürent grup (Tedavi öncesi)	Rekürent grup (Tedavi sonrası)
Hasta sayısı	43	51	51
Hasta takip süreleri toplamı (ay)	598	780	719
Ortalama hasta takip süresi (ay)	13,9	15,3	14,1
Toplam rekürens sayısı	6	143	15
Rekürens aralığı ort. (ay)	10,5	5,7	6
Aylık rekürens indeksi	1,01	0,183	2,08
100 aylık rekürens hızı	101	183	208

Primer grupta 0.010 olan rekürens indeksi, reküren grupta tedavi öncesi 0.183 iken tedavi sonrası 0.208 olarak saptandı. Test sonuçlarına göre reküren grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P: 0,53). Primer grup ile reküren grup arasında ise rekürens açısından anlamlı derecede fark olduğunu saptadı (p<0,5).

Tartışma

Mesane kanserlerinin büyük bölümü T1s, Ta veya T1 evresinde olan yüzeyel papiller tümörlerdir. Yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde öncelikli amaç; hastalığı eradike etmek, tümör rekürensini, kas invazyonunu ve uzak metastaz gelişimini önlemektir. TUR yüzeyel mesane tümörlerinin primer tedavisidir. Fakat TUR yeni tümör gelişimini engellemez. Artık günümüzde tümör rekürensini önlemede intravezikal olarak kullanılan değişik immünoterapötik ve kemoterapötik ajanlar vardır. 1976'da Morales ve arkadaşlarının BCG'nin etkinliğini göstermesinden sonra birçok araştırmacı BCG'yi tümör nüksüne karşı proflekside, rezidüel karsinoma tedavisinde ve karsinoma insitu lezyonlarının tedavisinde kullanmışlardır. BCG her 3 endikasyonda da başarılı bulunmuştur.

BCG yaklaşık 40 yıldır immünoterapötik ajan olarak kullanılıyor olmasına rağmen hala BCG'nin hangi dozda uygulanacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Biz 81 mg ile yapmış olduğumuz çalışmada 14 aylık takip sonunda % 22 rekürens gözlemledik. Cookson ve ark. değişik dozlardaki rekürens oranlarını % 16-50 olarak bildirmişlerdir (11).

Optimum uygulama dozu henüz tam olarak belirlenmemiş olan BCG'nin ne kadar süre ile uygulanacağı konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Standart süre 6 hafta kabul edilmesine rağmen, 12 haftalık, 36 haftalık veya daha uzun protokollere rastlanmıştır. Altı haftalık indüksiyon ya da başlangıç tedavisi antitümöral etki için gerekli inflamatuvar reaksiyonu ortaya çıkarmak için yeterlidir. Genel görüş, 2 BCG kürüne cevap vermeyen olgularda ilave BCG kürleri verilmesinin ek bir fayda sağlamayacağı ve BCG'ye bağlı yan etkileri artıracığı yönündedir. Bu nedenle iki kür BCG tedavisine cevap vermeyen hastalarda başka tedavi yöntemlerine başvurulmalıdır. Karsinoma insitu ve yüksek riskli hastalarda 3-6 aylık aralarla indüksiyon tedavisi verilmesinin faydalı olmasına rağmen düşük riskli grupta indüksiyona gerek olmadığı belirtilmiştir (12).

İntravezikal BCG ile birlikte veya ayrı olarak intradermal ve oral BCG'nin etkinliği de araştırılmış ancak intradermal veya oral vermenin mesane kanseri rekürrensini önlemede herhangi bir etkinliğinin olmadığını gösterilmiştir. BCG tedavisinde nüks oranlarını etkileyen sebeplerden birisi de kullanılan BCG suşudur. BCG suşları arasında kullanım dozları farklıdır, ama genelde 10 cfu/ml üzerindedir. BCG suşları arasında başarı oranları da % 64-75 arasında değişebilir (13).

BCG tedavisinin etkinliğini değerlendirmede ppd deri testinin de önemli yeri vardır. Araştırmamızda primer grupta tedaviye rağmen ppd testi pozitif olmayan 8 hastanın 6'sında (%75) rekürrens gözlenirken, ppd testi tedavi öncesi pozitif olan veya tedavi sonrası pozitifleşen hiçbir hastada rekürrens gözlenmedi. Literatürde ise tedavi öncesi ppd testi negatif olup tedavi sonrasında pozitif olanlarda rekürrens oranının % 7'ye gerilediği, tedavi sonrasında ppd testi pozitifleşmeyenlerde ise %40-50 rekürrens görüldüğü belirtilmektedir (14,15). Bizim primer grupta elde ettiğimiz % 75'lik ve rekürrens grupta elde ettiğimiz %80'lik değerler literatürle paralel olarak tedavi sonrası ppd testi pozitifleşmeyenlerde nüks oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak tüm bu değerlere karşın ppd deri testi sonucunun rekürrens oranı ile bir ilgisinin olmadığını gösteren yayınlar da vardır.

Mesane kanseri tedavisi amacıyla intravezikal BCG uygulamasının az da olsa olumsuz reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir (16). Bu olumsuz etkiler nadiren tedavinin yarıda kesilmesine neden olurlar.

Primer grup ile rekürrens grup arasında nüks açısından anlamlı derecede fark olmasına rağmen, BCG tedavisi öncesinde başka tedaviler görmüş hastaların nüks oranları ile bu nüks eden hastalara 2. kez yapılan TUR sonrası BCG uygulamasıyla elde edilecek nüks oranları benzerdir. Bu sonuçlar bize primer yüzeysel mesane tümöründe BCG'nin nüksleri önemli derecede azalttığı ancak tümör için önceden başka bir tedavi veya (tedaviler) uygulanmış ve tümör nüks etmiş ise BCG'nin etkinliğinin de yeterli olmadığını göstermektedir.

Doz, uygulama süresi, idame tedavi sürelerindeki bu kadar büyük belirsizliklere rağmen, BCG hala orta ve yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde TUR sonrası rekürrensleri ve progresyonu önlemede diğer immunoterapötik ve kemoterapötik ajanlardan daha etkili ve eko-

nomiktir ve yan etkileri kabul edilebilir düzeydedir. Ayrıca BCG uygulaması sonrası ppd testinin pozitifleşmesi hastalık açısından olumlu bir bulgudur ve bu hastaların rekürrens oranları, testi negatif kalanlara göre düşüktür.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. Cancer Journal for Clinicians. 2012; 62(1):10-29.
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006; 49: 466-5; discussion 475-7.
3. A. Morales. Treatment of superficial bladder cancer. Can Med Assoc J. 1980; 122(10): 1133-1138.
4. Morales A, Edinger D: Intracavitary BCG treatment of superficial bladder tumor. J urol 1976; 116:180-4.
5. 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; 93:485-90.
6. 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. 2003; 169:90-5.
7. Malmstrom PU, Sylvester RJ. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009; 56:247-56.
8. M. C. Hall, S. S. Chang, G. Dalbagni et al., "Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update," Journal of Urology 2007; 178(6):2314-2330.
9. D. L. Lamm, B. A. Blumenstein, E. D. Crawford et al., "A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. New England Journal of Medicine 1991; 325(17):1205-1209.
10. A. Morales, P. Ottenhof, and L. Emerson, "Treatment of residual, non-infiltrating bladder cancer with bacillus Calmette-Guerin," Journal of Urology, 1981; 125(5):649-651.
11. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF et al: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer:15-year outcome. J Urol 1997; 158:62-67.

12. Haaf EO, Dresner SM, Ratliff TL et al. Two courses of intravesical bacillus Calmette- Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder cancer J Urol 1986; 136:820-824
13. Brossan SA: BCG vaccine in urinary bladder cancer. West J Med. 1991; 155(6): 633-6.
14. Kelley DR, Haaff EO, Becich M et al. Prognostic value of purified protein derivative skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical bacillus Calmette+Guerin. J Urol 1986; 135:268-71.
15. Lamm DL, Thor DE, Stogdill V et al. Bladder cancer immunotherapy. J Urol 1982; 128:931-5.
16. Lamm DL; van der Meden APM, Morales A: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer J Urol 1992; 147:596-602.