

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜNDE TEDAVİ ŞEKİLLERİ

Atila Tatlışen**, Ali Doğan*, Mustafa Karacagil**, İbrahim Gülmez**

Özet: Mesane tümörlerinin % 92'si tranzisyonel hücreli karsinomdur. Sadece mesane mukozası veya submukozasını tutan yüzeysel mesane tümöründe transuretral rezeksiyon (TUR) ilk ve en önemli tedavi yöntemidir. TUR'dan sonra beş yıllık takipte % 90'lara varan oranlarda rekürrent tümör gelişmesi yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmiştir. Bu derlemede yüzeysel mesane tümöründe halen kullanılan tedavi şekilleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yüzeysel mesane tümörü, mesane tümörünün tedavisi.

MESANE TÜMÖRÜNÜN EVRELENDİRİLMESİ

Tümörün klinik ve patolojik olarak evrelendirilmesi, eski tedavi sonuçlarını değerlendirmek, bir tedavi metodunu diğeriyle karşılaştırmak ve en iyi tedaviyi saptamak için gereklidir. Mesane tümörlerinin % 98'i epitelyal kökenlidir. Bunun da % 92'i tranzisyonel hücreli karsinom, % 7'si epidermoid karsinom % 1-2'si adenokarsinomdur. Sarkomlar, feokroma

The treatment modalities in superficial bladder tumor

Summary: Ninetytwo per cent of bladder tumors are transitional cell carcinoma. Transurethral resection (TUR) is the primary and well-established treatment modality in superficial bladder tumor involving only mucosa and submucosa. The rates reaching to 90 % of tumor recurrence after TUR in 5-year follow-up has forced to investigate the new treatment modalities In this paper, the current treatment modalities in superficial bladder tumor are reviewed.

Key words: Superficial bladder tumor, treatment of bladder tumor

stoma, maliyn lenfoma, miks mezodermal tümörler ve primer karsinoid tümörler en sık görülen non-epitelyal tümörlerdir (24). Mesane tümörü TNM sistemi (UICC 1978) veya Marshall sistemi ile evrelendirilir. Yüzeysel mesane tümörü ile aşağıda açıklanan evrelerdeki tümörler bildirilir (18,31).

TNM sisteminde yüzeysel mesane tümörü

* Erciyes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Erciyes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

T- Primer tümör

Tis: Pre-invaziv karsinom (Karsinoma in situ)

Ta: Papiller non-invaziv karsinom

Tı: Lamina propriyayı tutup adale invazyonu yapmamış tümör.

Marshall sisteminde yüzeyel mesane tümörü

Evre 0: Tümör mukozada sınırlıdır. Papiller veya karsinoma in situ olabilir.

Evre A: Tümör lamina propriyayı tutmuş adaleye invaze olmamış.

MESANE TÜMÖRÜNÜN GREYDLENDİRİLMESİ

Tümör dokusunun anaplazi derecesi Broder'in dörtlü greytleme (Gr) ile yapılmaktaydı. Mostofi'nin (1973) önerdiği üçlü greyd sistemi American Bladder Registry tarafından kullanılmaktadır ve WHO da bunu benimsemiştir (20).

Gr I : Malinite tanısı konabilecek en az derecede anaplastik hücre içeren tümördür.

Gr II : Greyd I ile III arasındadır

Gr III : İleri derecede sellüler anaplazi gösteren tümördür

Mesane tümörü tanısı konduğunda olguların % 75-85'i yüzeyel mesane tümörüdür. Ta tümörlerinin % 95'i genellikle düşük greydli (Gr I) olarak karşımıza çıkarken, Tı tümörlerinin % 60-75'i Gr II, % 25-40'ı Gr III'dür (20). Beş yıllık yaşama süreleri ile greydleri karşılaştırıldığında Gr I için % 70, Gr II için % 37, Gr III için % 20 olarak bildirilmiştir (24).

Tümör rekürensi gelişme riski, tümörün greydine, lamina propriyanın tutulumuna, tümör sayısına, tümör kitlesinin büyüklüğüne, anormal mukoza biyopsisi gibi parametrelere bağlıdır (10). Heney ve ark (9) idrar sitolojisini bu parametrelere ekleyip hastaları düşük ve yüksek risk grubu diye ayırmışlardır.

TRANSURETRAL REZEKSİYON (TUR)

TUR, yüzeyel mesane tümörü tedavisinde ilk seçenektir. Tümörün çıkarılabildiği olgularda yeterli tedaviyi sağlar. Tümör dokusunun incelenmesiyle kesin histopatolojik tanısı ve greydlendirilmesi yapılır. Patoloji sonucuna göre daha sonraki tedavi şekli planlanır. Tümör invazyon yapmış veya yaygın ise TUR ile biyopsi yapılır (32).

HELMSTEIN'İN MESANE DİSTANSİYONU TEKNİĞİ

Bu tedavi yöntemi, hacmi büyük, mesanenin ön duvarına yerleşmiş non-invazive tümörlerin başlangıç tedavisinde tercih edilir. Epidural anestezi altında özel bir balonlu kateter ile mesane içinde 6 saat süre ile 125 cm H₂O hidrostatik basınç oluşturulur. Bu şekilde tümör dokusunda iskemi meydana gelir, tümörün nekroze olup küçülmesi sağlanır. Kalan tümör köküne sonradan daha kolay TUR yapılabilir. İyi bir palyatif tedavi olup hemorajinin de kontrolünde etkilidir (6,7). Daha önce mesanesine cerrahi girişim yapılmış ya da radyoterapi almış hastalarda mesane rüptürü riski vardır.

PARSİYEL SİSTEKTOMİ

Mesane tabanı dışında lokalize olan mesane tümörünün tedavisinde parsiyel sistektomi uygulanabilir. Dezavantajları; parsiyel sistektomiden sonra gelişen rekürent tümörün tedavisinin zorlaşması ve parsiyel sistektominin tekrar edilememesidir. Mesane

tümörü tedavisinde endoskopik yöntemlerin gelişmesi ve TUR tecrübesinin artması, parsiyel sistektomi endikasyonlarını kısıtlamıştır. Parsiyel sistektomiden sonra beş yıllık yaşama süresi % 50-70 arasında bildirilmiştir (8). Parsiyel sistektominin esas endikasyonları: 1.Tümörün bir divertikül içinde gelişmesi, 2.Mesane tavanında urakal kökenli adenokarsinom gelişmesi. Bazen litotomi pozisyonu verilemeyecek derecede koksartrozu olan hastalarda düşünülebilir. Parsiyel sistektomi yapılması planlanırsa aşağıdaki kriterler göz önüne alınmalıdır.

1. Tümörün tek olması,
2. Multipl mukoza biyopsilerinde premaliyn değişime ait bulgunun olmadığıının gösterilmesi,
3. Mesanenin mobil kısmında çıkarılmaya elverişli (3 cm) tümör olması,
4. Daha önce radyoterapi uygulanmamış olması,
5. Tümörün derin adale invazyonu yapmamış olması (32).

RADYOTERAPİ

Yüzeyel mesane tümöründe radyoterapinin geniş bir kullanım alanı ve faydası yoktur. Medikal ve cerrahi tedaviden sonra oluşan rekürent tümörlerde tavsiye edilmektedir. Eksternal, interstisyel veya intrakaviter olarak uygulanabilir. Tümörün radikal radyoterapisinden sonra % 78'i bulan tam yanıtlar yayınlanmıştır. Fakat beş yıllık takip içerisinde % 50'den fazla rekürent tümör geliştiği görülmüştür (32). Radyoterapi sonrası gelişen rekürent mesane tümörlerinin tedavisinde ve takibinde radyoterapiye bağlı zorluklar şunlardır; perforasyon riskinin artmış olması, hemoraji ve ciddi mesane kontraktürü, tedavideki; urotelyumda yaygın eritamatöz görünüm

nedeniyle sesil lezyonların gözden kaçması, mesane çevresinde oluşan radyasyon fibrozisi nedeniyle derin invazyonun değerlendirilmesindeki güçlükler takipteki dezavantajlarıdır (8). 355 hastayı içeren çalışmada 197 hastaya endoskopik girişimden sonra suprapubik radyum implantasyonu ve 148 hastaya yalnızca TUR yapıldı. Beş yıl sonunda TUR yapılan grupta % 80, radyoterapi grubunda % 20 tümör görülürken, on yıl sonunda, TUR grubunda % 90, radyoterapi grubunda % 75 rekürent tümör geliştiği bildirildi (8).

Hewit ve arkadaşları bir foley kateter aracılığı ile 25 mg radyum kapsülünü mesaneye yerleştirerek hastalara 3000-7000 rad uyguladılar. Bu tedaviden hastaların % 60'ından fazlasının yarar gördüğünü bildirdiler (12). Intertisyel radyoterapi rölatif olarak düşük morbidite ve mortalite taşır. Mesane tümörünün progresyonunu ve rekürensini azaltır. Bununla birlikte pahalı bir tedavi şeklidir. Özellikle radyumla yapılan interstisyel radyoterapi bu konuda eğitim görmüş personel ve ekipman gerektirir (32).

LAZER TEDAVİSİ

Mesane tümöründe argon ve Nd-YAG lazerleri kullanılmaktadır. Yüzeyel mesane tümöründe lazer tedavisinin avantajları; derin doku hasarının elektrotlar sayesinde kesinlikle kontrol edilebilmesi, lenfatiklerin selektif olarak tıkanıp tümörün bu şekilde yayılımının önlenmesi, tümörün buharlaşmasını sağlayıp implantasyonunun önlenmesidir. Hemoraji kontrolünde TUR'dan daha etkilidir. Lazer tedavisinin dezavantajı ise; tümör dokusunda tamamen destrüksiyon yaptığı için, tümör dokusunun histopatolojik incelenmesinin mümkün olmaması, büyük tümörler için lazer kullanımının her zaman uygun olmaması büyük ekipman gerektirmesi ve pahalı olmasıdır. Mesane tümörü tedavisinde fotodinamik tedavi

kullanımının gelişmesiyle lazerin önemi daha da artmıştır (32).

FOTODİNAMİK TEDAVİ

Porfirinler dokuların ışığa karşı duyarlılığını artırır. Hematoporfirin deriveleri (Hpd) maliyn hücreler tarafından seçilerek tutulur. Hpd değişik tümör tiplerinin tanısında ve tedavisinde kullanılır. Fotodinamik tedavide Hpd iv. olarak verilir. Pek çok doku tarafından tutulur. Normal dokulardan hızlıca atılırken, tümürlü doku tarafından 72 saati bulan sürede tutulur. Hpd 405 nm dalga boyunda kırmızı floresans verir. Böylece karsinoma in situ ve tümör başlangıcı endoskopik olarak lokalize edilir. Hpd; 650 nm dalga boyundaki ışıkla karşılaştığında serbestleşir ve oksijenle reaksiyona girer, bu da hücre ölümüne neden olur. Bu işlemde kullanılan ışık kaynağı için lazer kullanılır (32). Benson ve arkadaşları yüzeyel mesane tümöründe ve karsinoma in situ tedavisinde etkili olduğunu gösteren bir çalışma yayınladılar (1).

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜNDE İNTRA-VEZİKAL TEDAVİ

Yüzeyel mesane tümörünün TUR ile tedavisinden sonra 5 yıllık takipte % 90'lara varan oranlarda rekürens gelişmesi yayınlanmıştır (4). Yüzeyel mesane tümöründe tedavinin üç amacı vardır:

1. Hastalığın yok edilmesi,
2. Yeni nükslerin önlenmesi,
3. Adale invazyonu ve uzak metastaz gelişmesinin engellenmesidir.

Intravezikal tedavi ile yüksek konsantrasyondaki ilaç mesane mukozası ile temas ettirilerek rezeksiyon sonrası kalan tümör hücrelerini öldürüp implantasyonlarını

önlemek, rezidüel karsinomlarda ve prekanseröz mukozal lezyonlarda sitotoksik etki sağlamak suretiyle progresif hastalığı önleyerek sistemik kemoterapi veya sistektomiye engellemeye veya geciktirmeye çalışılır (11).

Thiotepa (Triethylene Thiophosphamide)

Thiotepa alkilleyici bir kemoterapötiktir. 30-60 mg thiotepa 30-60 cc steril su içerisinde hazırlanır ve bir kateter aracılığı ile mesaneye instile edilir. İki saat süre ile hasta 15 dakikada bir pozisyon değiştirir. Sonra mesane boşaltılır. Thiotepa düşük greydli tümörlere yüksek greydlilerden daha çok etki eder (29). TUR sonrası 24-48 saat içerisinde uygulanan tek doz 90 mg thiotepanın rekürensi azalttığı belirtilmiştir (3). Multipl dozlarla yapılan çalışmalarda % 35-45 oranında tam yanıt bildirilmiştir. Molekül ağırlığı düşük olduğundan sistemik dolaşıma geçip, miyelosupresyon gibi yan etkilere neden olabilir. Soloway ve arkadaşları 72 hastada 670 instilasyon yapıp yan etkilerini incelediler. Hastaların % 18'inde beyaz küre ve trombosit sayısında azalma olduğunu bildirdiler (3).

Epodyl (Triethylene Glycol di-Glycerol Ether)

Alkilleyici bir ajandır. Molekül ağırlığı thiotepadan yüksektir. Thiotepaya benzer etki meydana getirir. Sistemik dolaşıma çok az geçtiğinden miyelosupresyon nadirdir. % 1'lik solüsyonundan 100 cc mesaneye instile edilir ve bir saat mesanede tutulur. 12 hafta haftada bir olarak verilir. Nielsen ve Thybo non-invaziv mesane tümürlü 44 hastayı epodyl ile tedavi edip, % 43 tam ve parsiyel yanıt yayınladılar. Hastaların % 25'inde iritatif mesane semptomları geliştiğini bildirdiler. Epodyl alüminyum kaptaki hazırlanırsa efektif konsantrasyonunun % 50'sini 5 dakikada kaybeder (8,32).

Mitomycin C (MMC)

Antitümör etkili antibiyotik grubundan bir ajandır. DNA sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. 30-40 mg mitomycin c 30-40 cc steril su ile hazırlanıp mesaneye instile edilir. MMC ile ilk çalışma Mishina ve arkadaşları tarafından yayınlandı. Bu çalışmada 50 hastaya 20 mg/20 cc MMC haftada 3 kez olmak üzere toplam 20 kez instile edildi. % 44 tam yanıt ve % 32 parsiyel yanıt bildirildi (19). Soloway 70 hastada 40 mg MMC'i 8 hafta haftada bir kez mesaneye instile edip, % 39 tam yanıt, % 39 parsiyel yanıt elde etti. Tam yanıtlı hastaların % 7'sinde 28 ay sonra adale invazyonu gelişti. Hastaların % 7'si mesane tümöründen kaybedildi. MMC'ye bağlı sistemik toksisite görülmediğini bildirdi (27). MMC'ye bağlı yan etki olarak değişik derecelerde sistit, palmar deskuamasyon, sistektomiye gerektirecek derecede mesane fibrozisi ve kontraksiyonu gelişebilir (5,22, 30).

Adriamycin (Doxorubicin Hydrochloride)

Antitümör etkili antibiyotik grubundan bir ajandır. 40-80 mg dozunda mesaneye instile edilir. Altı hafta haftada bir, 1 yıl ayda bir uygulanır. Schulman ve arkadaşları 50 mg adriamycini TUR'dan sonra ilk hafta haftada üç kez, bir ay haftada bir kez, bir yıl ayda bir kez mesaneye instile edip, 72 hastayı bir yıl sonra değerlendirdiklerinde % 61'inde tümör olmadığını yayınladılar (32). Banks ve arkadaşları 40-50 mg dozda adriamycini TUR'dan sonra ayda bir kez uygulayıp kısa süreli takipte rekürensisi önlemede % 70 oranında etkili buldular. Adriamycine bağlı değişik derecelerde iritatif mesane semptomları gelişebilir (8).

Intravezikal tedavide kullanılan diğer ajanlar:

- . Cis-platinum
- . 5 fluorouracil
- . Carboquone

. Actinomycine D

. VM-26

. Hipertermi veya hipertermisiz Bleomycin (32).

Bacillus Calmette Guerin (BCG)

Son yıllarda yüzeysel mesane tümöründe en sık kullanılan ve en başarılı sonuçlar alınan ajandır. Tice strain, Connaught, Armand Frappier ve Glaxo strain kullanılmakta olan BCG suşlarıdır. Glaxo strain bir çalışmada etkisiz bulunmuştur (2). BCG'nin dozu kullanılan suşa göre değişir. Tedaviye TUR'dan iki hafta sonra başlanır. Altı hafta haftada bir kez intravezikal uygulanır. Tedaviye alınan yanıtla göre idame dozu ayarlanır. 3-24 instilasyon ile istenilen yanıt oluşturulabilir. BCG tedavisine karşı yanıtın değerlendirilmesinde prognostik faktörler PPD ve random biyopsilerde tesbit edilen granülasyon dokusudur (14). Schellhammer ve arkadaşları granülom görülenlerle görülmeyenler arasında tedaviye cevap açısından görülenler lehine anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir (17).

Intravezikal BCG uygulaması ile elde edilen klinik başarı % 47-100 arasında değişmektedir. Ortalama takip ise 10-60 ay arasındadır (15,23). BCG'nin instilasyon için hazırlanması ve uygulanması sırasında steril koşullara azami özen gösterilmelidir. Uygulayıcı inhalasyon ya da ağız, burun yoluyla canlı basili alabilir. Uygulama sırasında kullanılan tüm malzeme imha edilmelidir (2). Lamm ve arkadaşları mesane tümürlü 1278 hastada BCG tedavisinin yan etkilerini; % 90 değişik derecelerde disüri, % 90 piyüri (ender olarak kültür müsbet), % 60 grip benzeri sendromlar, % 43 hematüri, % 28 38 °C altında ateş, % 24 keyifsizlik, % 8 bulantı bildirmişlerdir (16).

Interferon

Interferon fizyolojik düzenleyici fonksiyonları olan doğal olarak meydana gelen bir proteindir. Antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkilidir. İnsan lökosit interferonunun çok az miktarda elde edilmesi viral ve neoplastik hastalıkların tedavisinde klinik çalışmaları sınırlamıştır. Son zamanlarda genetik biyosentetik teknolojideki ilerlemeler geniş ölçülü klinik çalışmalara olanak sağlamıştır (24).

Interferon elde edildiği hücreye göre α , β , γ olmak üzere isimlendirilir. Interferon özellikle insan lenfositlerinin fagositik aktivitesini stimüle eder, doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik aktivitesini artırır (13).

Mesane tümöründe interferon ile ilk klinik çalışma Christophersen ve arkadaşları (1978) tarafından yapıldı. α Interferon 5 MÜ günlük intramusküler kullanıldı. Üç hastada 3 parsiyel yanıt alındı (13).

1984 yılında Oliver ve arkadaşları; α interferonu intravezikal olarak, 16 hastada 50 MÜ haftalık 8 hafta uygulayıp 3 tam, 3 parsiyel yanıt bildirdiler (13). Geboers ve arkadaşları, γ interferonu intravezikal 1 mg haftada üç kez 8 hafta 13 hastaya uygulayıp bir tam yanıt bildirdiler (13).

Bir çalışmada yüzeysel mesane tümörünün tedavisinde α interferon intravezikal olarak uygulandı. 16 hasta düşük doz (50 MÜ) α interferon ile tedavi edilip 4 hastada tam yanıt alındı. 3-6 ay sonra 2 hastada rekürent tümör gelişti. 19 hasta yüksek doz (1000 MÜ) α interferon ile tedavi edildi, 6 hastada tam yanıt elde edildi. 17 ay sonra 3 hastada rekürent tümör gelişti. Hastaların üçünde grip benzeri sendromlar geliştiği bildirildi (28).

Mesane tümöründe interferon ile yapılabilecek sonuçlanan klinik çalışmalar ümit vericidir. Interferon tipleriyle karşılaştırılmalı

çalışmalara gerek vardır (13).

Kaynaklar

1. Benson RC, Kinsey JH, Cortese DA, et al: Treatment of transitional cell carcinoma of bladder with haematoporphyrin derivative phototherapy. *J Urol* 130:1090-1095, 1983.
2. Brosman SA and Lamm DL: The preparation handling and use of intravesical BCG for the management of stage Ta, T1, carcinoma in situ and TCC. *J Urol cystodiathermy* 144:313-315, 1990.
3. Burnand KG, Boyd PJR, Mayo ME, et al: Single dose intravesical Thiotepa as an Adjuvant to Cystodiathermy in the Treatment of Transitional Cell Bladder Carcinoma. *Br J Urol* 48:55-59, 1976.
4. Droller JJ: Transitional cell carcinoma: an overview. *Uro Clin North Am* 7:331-333, 1980.
5. Eistein A, Knönagel H, Hotz E, et al: Reduced Bladder Capacity in Patients Receiving Intravesical Chemoprophylaxis with Mitomycin C. *Br J Urol* 66:386-388, 1990.
6. England HR, Rigby C, Shephard BGF, et al: Evolution of Helmstein's distension method for carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 45:593-599, 1973.
7. Helmstein K: Treatment of bladder carcinoma by a hydrostatic technique. Report on 43 cases. *Br.J.Urol* 44:434-450, 1972.
8. Horoszewicz JS and Murhpy GP: An assesment of the current use of human interferons in therapy of urological cancer. *J Urol* 142:1173-1180, 1989.
9. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MS,

et al: Superficial bladder cancer progression and recurrence. **J Urol** 130:1083-1086,1983.

10. Heney NM, Noks BN, Baly JJ, et al: Ta and T₁ bladder cancer: Location recurrence and progression. **Br J Urol** 54:152-157,1982.

11. Herr HW, Loudone VP, Whitmore WM: An overview of intravesical therapy for superficial Bladder tumors. **J Urol** 138:1363-1368,1987.

12. Hewitt CB, Babiszewski JF, and Antonio AR: Uptake on intracavitary radiation in the treatment of bladder cancer. **J Urol** 126:323-325,1981.

13. Javadpour : Principles and management of urologic cancer. **Second Edition** 1983,pp 446-476.

14. Kaley DR, Haff EO, Becich M, et al: Prognostic value of ppd skin test and granuloma formation in patients treated with intervesical BCG. **J Urol** 135:268-271,1986.

15. Lamm DL, Tor DG, Hernis CE, et al: BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. **J Urol** 124:38-42,1980.

16. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al: Complications of BCG immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. **J Urol** 135:272-274,1986.

17. Lutzeyer DL, Rubben H, Dahm H: Prognostic parameters in superficial bladder An analysis of 315 cases. **J Urol** 127:520,1982.

18. Marshall VF: The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. **J Urol** 68:714-717,1952.

19. Mishima T, Oda K, Murata J, et al: Mitomycin C bladder instillation therapy for

bladder tumors. **J Urol** 114:217-219,1973.

20. Mostofi FK, Sobin LH, Torlini H: Histological Typing of Urinary bladder tumors. **WHO** 1973.

21. Nielsen HV, Thybo E: Epody treatment of bladder tumors. **Scan J Urol Nephrol** 13:59-63,1970.

22. Nissenkorn I, Herrod H and Soloway MS: Side effects associated with intravesical mitomycin. **J Urol** 126:596-597,1981.

23. Schellhemmer PF, Laraga LE, Fillion MB: BCG for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. **J Urol** 135:261-263,1986.

24. Smith DR,MD: **General Urology** 1984,pp 161-184.

25. Soloway MS, Jordan AM, Murphy VM: Rational for intravesical chemotherapy in the treatment and prophylaxis of superficial transitional cell carcinoma. **J Urol** 125: 307-312,1981.

26. Soloway MS and Ford KS: Thiotepa-induced myelosuppression: Review of 670 bladder instillations. **J Urol** 130:889-891,1983.

27. Soloway MS: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical mitomycin C. Analysis of immediate and long-term response in 70 patients. **J Urol** 134:1107-1109,1985.

28. Torti et al: x interferon in superficial bladder cancer: A Northern California Oncology Group Study. **J Clin Onco**,Vol 6,476-483,1988.

29. UICC: TNM clasification of malignant tumours. 3rd ed IUA **Cancer** 198.

30. Warren W, Koontz SR, Prout GR, et al: The use of intravertical Thio-tepa in the

management of non invasive carcinoma of the bladder. J Urol 125:307-312,1981.

31. *Wassman ZEV, et al: Severly contracted bladder following intravesical mitomycine C Therapy. J Urol 130:340-341,1983.*

32. *Zingg EJ and Wallace DMA: Clinical practice in Urology. Bladder Cancer 1985, pp 330-335.*