

Sistektomi Sadece Adele İnvaziv Mesane Tümörüne mi Yapılmalı?

Should Cystectomy Only Be Done to Muscle Invasive Bladder Cancer?

Kerem Han GÖZÜKARA,^a
Mesut TEK,^b
Murat BOZLU^b

^aÜroloji Kliniği,
Tavşanlı Doç.Dr. Mustafa Kalemler
Devlet Hastanesi, Kütahya
^bÜroloji AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat BOZLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD,
Mersin, TÜRKİYE
mbozlu@hotmail.com

ÖZET Mesane kanseri üriner sistemin en sık izlenen kanserlerinden biridir. Erkeklerde kadınlardan daha sık izlenir. Mesane tümörlerinin %75'i kasa invaziv olmayan mesane tümörleri (KİOMT; Ta, T1, Tis) olarak saptanırken, %15-20'sini kasa invaziv mesane tümörü (KİMT; T2-4) oluşturmaktadır. Lokal ileri evre hastalık olan T2 evre KİMT'lerde radikal sistektomi standart tedavi iken, KİOMT'larda tedavi elde edilen histopatolojik rapor doğrultusunda şekillenmektedir. Düşük malignite potansiyelli KİOMT'lerinde (T1G1-G2, Ta), hastalığın lokal kontrolü mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR-MT), operasyon sonrası dönemde erken ve geç dönemde verilecek intravezikal kemoterapi ve immunoterapi ile başarılı şekilde sağlanabilirken, yüksek malignite potansiyeline sahip KİOMT'lerin (T1G3, eş zamanlı karsinoma insitu (CIS) varlığı, Bacillus-Calmette Guerin (BCG) tedavi başarısızlığı olan lezyonlar) kontrolü yüksek rekürrens ve progresyon oranları yüzünden konservatif tedaviler yerine radikal sistektomi ile sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörleri; sistektomi

ABSTRACT Bladder cancer is one of the most common malignancy of the urinary tract. Disease is more common among male gender. Approximately %75 of tumours present with non-muscle invasive cancer (Ta, T1, Tis) and %15-20 are diagnosed as muscle invasive bladder cancers (T2-4). Although non-muscle invasive bladder cancers with low malignancy potential (T1G1-G2, Ta) can be controlled successfully with transurethral resection of the cancer and administration intravesical chemotherapy and immunotherapy after postoperative period; because of high recurrence and progression rates in muscle-invasive bladder cancers with high malignancy potential (lesions with T1G3, with concurrent carcinoma insitu, Bacillus-Calmette Guerin failure) local control of the lesions can be provided with radical cystectomy instead of conservative therapies.

Key Words: Urinary bladder neoplasms; cystectomy

Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2013;6(4):16-20

Mesane kanseri üriner sistemin en sık izlenen tümörlerinden biridir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Hastalığa spesifik tanı yöntemlerinde belirli bir gelişme olmasa da, son on yılda mortalite oranlarında bakım kalitesindeki iyileşmelere bağlı belirgin düşüş görülmektedir.^{1,2} Mesane tümürlü vakaların genel olarak %75'i kasa invaziv olmayan mesane tümörü olarak (KİOMT; Ta, T1, Tis) rapor edilirken, kasa invaziv olan mesane tümörü (KİMT; T2-4) vakaların %15-20'sini oluşturmaktadır.

Mesane kanserlerinin tedavileri için doğru evreleme yapmak gerekir. Çünkü KİMT ve KİOMT olmalarına göre tedavi tamamen farklıdır. Mesane tümörü tanısında ve KİOMT birinci basamak tedavisinde mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR-MT) uygulanırken; <1cm lezyonlarda en-blok rezeksiyon ve > 1cm lezyonlarda ise tümörün parçalar halinde rezeksiyonu önerilir. Tekrar evrelendirmek için yapılan ikincil cerrahilerde yüzeysel mesane kanserli hastaların

histopatolojik değerlendirmelerinde %28 oranında bir üst evreye çıktığı; bu oranın önceki girişiminde alınan patoloji örneklerinde kas tabakası olmayanlarda %49'lara kadar yükseldiği belirtilmiştir.³⁻⁷ Hem bu gibi durumların önlenmesi hem de anormal görünümlü ürotelyum varlığında; ilk rezeksiyonda işlemin tamamlanamaması, alınan dokuda kas tabakası olmaması (T1G1 ve Tis dışında) ve T1G3 tümörlerde (primer karsinoma insitu varlığı dışında) 2-6 hafta sonrasında ikinci bir TUR-MT yapılması gereksinimi doğmaktadır. İkinci TUR-MT yapılmasının rekürrens oranını azalttığı gösterilmiştir.⁸ Ayrıca ikinci TUR-MT de tümör saptanmayanlarda rezidü tümörü olanlara göre BCG yanıtının daha iyi sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir.⁹

Birincil cerrahi sonrası tümör hücre implantasyonunun engellenmesi amacıyla erken dönemde (önerilen ilk 6 saatte) intravezikal kemoterapi uygulanması hastalığın rekürrens oranlarında belirgin azalmaya neden olmaktadır.^{10,11} Operasyon sonrası en erken 4-6 hafta sonra başlanacak intravezikal immunoterapi ile tedavi devamlılığı sağlanmaktadır. KİOMT tanısı almış hastalarda immunoterapinin ne kadar süreyle uygulanması gerektiği kesin olmamakla beraber, ilk cerrahi sonrası en az 6 hafta süre ile intravezikal tedavi uygulanması önerilmektedir.¹² İntravezikal kemoterapiyi takiben immunoterapi tedavisine alınan hastalarda rekürrens oranlarında belirgin iyileşme varken progresyon üzerine pozitif etkisi net değildir.

Patolojik evrelemesi T2 olan KİMT hastalarında izlenecek yol, yapılan randomize kontrollü çalışmalar neticesinde sabittir.^{13,14} Kasa yayıllı mesane tümörü olan hastalarda radikal sistektomi standart uygulamadır. Bir hastaya radikal sistektomi önerildiğinde erkek hasta mesane, prostat ve seminal veziküllerinin; kadın hasta ise mesanenin yanında uterus, fallop tüpleri, üretra ve vagen ön duvarının kayıpla karşı karşıya kalmaktadır. Dolayısı ile zorunluluk oluşturan T2 KİMT dışında kalan hastalarda radikal sistektomi tedavi seçeneği olabilir mi sorusu ortaya çıkmaktadır.

Özellikle T1 tümörlerin biyolojik potansiyeli halen tam olarak anlaşılamamışken, klinik açıdan en karakteristik özellikleri yüksek oranda rekürrens ve bazen kas invaziv hastalığa progresyon gösterebilmeleridir.¹⁵ Bu nedenle de başlangıçta kasa invaziv tümör saptanmamış fakat daha sonra progresyon riski yüksek olan hastaların önceden bilinmesi önem taşımaktadır. KİOMT hastalarda erken sistektomi adaylarının belirlenmesinde literatürde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Amerika Üroloji Birliği kılavuzuna göre erken sistektomi, ilk tanısı Ta, T1 yüksek gradeli veya karsinoma insitu (CIS) olan hastalarda,

hastalığın volumünden bağımsız olarak, komplet TUR-MT yapılan hastalarda ve intravezikal tedavinin yarar-zarar tartışmasının olduğu hastalarda önerilmektedir.¹⁶ Avrupa Üroloji Birliği kılavuzu risk skorlamasına göre de en yüksek riske sahip hastaları; multiple rekürrens yüksek grade, yüksek grade T1 tümör, CIS ile birlikte, CIS le birlikte yüksek gradeli tümör olarak belirtmiştir.¹

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC)'nin hastalığın rekürrensi ve progresyon risk hesaplanması için ortaya koyduğu veriler doğrultusunda yüzeysel bir mesane tümörünün; boyutu, sayısı, rekürrens sıklığı, beraberinde CIS varlığı, kategorisi ve grade'i değerlendirilmiş ve bir skorlama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 1).¹ KİOMT tanısı alan hastalarda başlangıçta ve takiplerde elde edilen skorlar, 1 ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon olasılıklarını tahmin etmek üzere hesaplanmıştır (Tablo 2 ve Tablo 3). Tedavinin en uygun şekilde belirlenebilmesi amacıyla KİOMT saptanan hastalarda risk oranlarına göre 3 gruba ayrılmışlardır (Tablo 4).¹⁷

Tüm bu veriler doğrultusunda T2 KİMT dışında kalan, 5 yıllık ileri evre hastalığa ilerleme oranı %20'lere, rekürrens oranları %50-70'lere ulaştığı görülmektedir.¹⁸ Yüksek riskli KİOMT'lü hastalarda rekürrens ve progresyon riski düşünüldüğünde çoklu değişken optimize

TABLO 1: Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyon skorları.

| | Rekürrens | Progresyon |
|------------------------------|-----------|------------|
| Tümör sayısı | | |
| Tek | 0 | 0 |
| 2 - 7 | 3 | 3 |
| ≥ 8 | 6 | 3 |
| Tümör çapı | | |
| < 3cm | 0 | 0 |
| ≥ 3 cm | 3 | 3 |
| Rekürrens oranı | | |
| Primer | 0 | 0 |
| <1 rekürrens/yıl | 2 | 2 |
| >1 rekürrens/yıl | 4 | 2 |
| Kategori | | |
| Ta | 0 | 0 |
| T1 | 1 | 4 |
| Eşzamanlı CIS varlığı | | |
| Yok | 0 | 0 |
| Var | 1 | 6 |
| Grade (WHO 1973) | | |
| G1 | 0 | 0 |
| G2 | 1 | 0 |
| G3 | 2 | 5 |
| Toplam skor | 0 - 17 | 0 - 23 |

TABLO 2: Total skora göre rekürrens olasılığı.

| Rekürrens skoru | Rekürrens 1 yıllık | | Rekürrens 5 yıllık | |
|-----------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| | % | (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) |

TABLO 3: Total skora göre progresyon olasılığı

| Progresyon skoru | Progresyon 1 yıllık | | Progresyon 5 yıllık | |
|------------------|---------------------|-----------|---------------------|----------|
| | % | (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) |

TABLO 4: Risk grupları sınıflaması.

| | |
|--------------------------|--|
| Düşük riskli tümör | Primer, Soliter, TaG1(düşük grade'li), < 3 cm, CIS yok |
| Orta derece riskli tümör | Her iki kategoriye girmeyen tümörler |
| Yüksek riskli tümör | T1 tümörler G3 (yüksek grade'li) tümör CIS varlığı Çok sayıda ve tekrarlayan ve geniş (> 3cm) TaG1G2 tümörler |

edilmeli ve tedavi opsiyonları yüksek riskli KİOMT hastalarına göre kişiselleştirilmelidir. Literatürde erken sistektomi ile ilk sıra konservatif tedaviyi karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Randomize olmayan çalışmalarda, erken sistektominin geç sistektomiye göre kanser spesifik sağkalım hızını anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (%78 e %51).¹⁹ Ta ve T1 tümörlerdeki sistektomilerle geniş seriler olmasa bile on yıllık rekürrensiz sağkalım yaklaşık %80 civarında bildirilmiştir ve bu değer TUR-MT ve BCG idame tedavisine yakındır.^{20,21} Bazı yazarlar da erken sistektomiye; mikropapiller varyant, lenfovasküler invazyon olan klinik evre T1 tümörler, tam rezeke edilemeyen, multifokal T1 yüksek gradeli tümör ve derin prostatik kanal/asini tutulumunda önermişlerdir.^{22,23} Günümüzde literatürdeki bilgiler doğrultusunda CIS, yüksek gradeli T1 tümörler ve BCG tedavi başarısızlığı olan KİOMT'de radikal sistektomi tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,16,22-26}

KARSİNOMA İNSİTU (CIS)

Yapılan çalışmalar CIS olgularında tek başına endoskopik rezeksiyonun yetersiz olabileceğini göstermektedir.²⁴⁻²⁶

Bu hastalarda ya intravezikal BCG ya da radikal sistektomiyle ileri tedavi yapılması önerilmektedir. CIS varlığı hastalık progresyonu açısından önemli bir risk faktörüdür. CIS tedavi edilmediği durumlarda olguların yarısından fazlası kas invaziv mesane kanserine progresyon göstermektedir. Konservatif tedavinin ya da agresif tedavinin yapılması konusunda, özellikle de eşlik eden yüksek gradeli papiller tümörlerde randomize çalışma ve ortak bir görüş mevcut değildir. CIS saptanan ve radikal sistektomi yapılan hastalarda tümöre spesifik sağkalım hızı son derece iyi görünmekle beraber, hastaların %40-50 gibi yüksek bir oranı aşırı tedavi edilmiş olmaktadır.²⁰

CIS'lu hastalarda yapılan retrospektif çalışmalarda intravezikal kemoterapi ile hastaların %48'inde tam yanıt alınırken, BCG tedavisi alanlarda yanıt oranları %72-93'e çıkmaktadır.^{7,24,25} Bu hastaların hemen hemen yarısı ekstrevezikal rekürrens ve/veya invazyon riski taşımaktadır.^{24,26} Yapılan çalışmalar prostatik üretrada görülen CIS'nun rekürrens, progresyon ve hastalığa bağlı mortaliteyi olumsuz etkilediğini göstermektedir. Huguet ve ark.²⁷ prostatik üretrada CIS varlığının BCG başarısızlığı sonrası sistektomi olan hastalarda sağ kalımı tah-

min etmede en önemli prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. CIS'da kemoterapiye veya intravezikal BCG tedavilerine yanıt durumu da önemli bir kriterdir. Tam yanıt verenlerde kasa invaziv mesane kanserine progresyon oranı %10-20 iken bu oran cevap veremeyenlerde %66'lara kadar çıkmaktadır.²⁷

YÜKSEK GRADELİ T1 TÜMÖRLER

Yüksek gradeli T1 tümörler mukozayı geçip lamina propria'ya uzanmıştır. KİOMT'nin %30'unu oluşturan T1 tümörlerde, belirgin olarak yüksek grade izlenmektedir. Agresif intravezikal kemoterapi veya BCG immunoterapisine ragmen; T1G3 lezyonlarda yüksek rekürrens ve progresyon oranları izlenmektedir.²⁸ Bu tümörlerde eş zamanlı CIS varlığı prognozda önem taşımaktadır. Vincente ve ark.²⁹ yüksek riskli KİOMT'de eşzamanlı CIS yokken 5 yıllık kansere spesifik sağkalım oranlarını %83 olarak bildirirken, bu oran eşzamanlı CIS varlığında %30'lara düşmektedir. T1G3 lezyonların agresif davranışının yanında, alınan örneklerin histopatolojik incelemelerindeki tutarsızlıklar da yanlış evrelemeye neden olabilir. Bu durum tam iyileşmeyle sonuçlanabilecek doğru tedavinin uygulanmasını geciktirebilir.³⁰

İNTRA VEZİKAL BCG TEDAVİSİNİN BAŞARISIZLIĞI

Çoğu çalışmada intravezikal BCG başarısızlığıyla ilgili değişik tanımlamalar kullanılmaktadır. Genellikle kullanılan kriterler takiplerde kasa invaziv lezyon izlenmesi, 3. ve 6. aylarda yüksek gradeli papiller tümör ve/veya CIS varlığı ve BCG tedavisi sırasında hastalığın kötüleşmesidir.^{31,32} Saint³³ ve Zlotta³¹ BCG başarısızlığını öngörmemize yarayacak faktör olmadığı yönünde çalışmalar yayınlansa da İspanyol ürolojik onkoloji tedavi grubu (CUETO); yaşı, rekürrens hikayesini, yüksek grade'i, T1 evresini ve ilk kontrol sistoskopide rekürrens olmasını bağımsız faktörler olarak göstermişlerdir.³⁴

Mesane tümörlerinde birincil olarak tanı ve tedavi amaçlı TUR-MT yapılmakta ve KİOMT tanısı konulduktan sonra da intravezikal tedaviler uygulanmaktadır. İntravezikal tedaviler özellikle yüksek riskli KİOMT olan hastalarda önceki tedaviye destek sağlayan bir tedavi modalitesidir. İntravezikal BCG uygulaması sonrası başarı oranı yüksek olmasına ragmen; 5 yıllık takiplerde %30'lara varan progresyon oranları bildirilmiştir.³⁵⁻³⁷ Catalona ve ark.³⁸ BCG başarısızlığı sonrası her bir ek BCG kürünün progresyon riskini %7 artırdığını göstermiştir. BCG tedavisi sonrası progresyon görülen vakalarda %40-70 hastalığa spesifik sağkalım sağlanırken, bu oran yüksek riskli KİOMT olup radikal sistektomi yapılanlarda %75-90 olarak bildirilmiştir.³⁰

İntravezikal tedavi planlanırken hastalığın histolojik varyantı da önem kazanmaktadır. Özellikle mikropapiller mesane tümörü agresif bir varyant olup; yüksek grade'li hastalık, yüksek insidanslı lenfovasküler tutulum, erken kas invazyonu ve metastazla ilişkilidir. Bu hasta grubunda da BCG başarısızlığı sık görülmekte ve erken sistektomi yapılması yönünde çalışmalar bulunmaktadır.³⁹ Benzer şekilde küçük hücreli nöroendokrin histolojiye sahip tümörlerde de sistektomi düşünülebilir.⁴⁰

Stackle ve ark.⁴¹ erken sistektomi yapılan ve rekürren tümör cerrahileri sonrası sistektomi yapılanların sağkalımlarını karşılaştırdığı çalışmada; erken radikal cerrahi uygulananların sağkalımlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (sırasıyla %90'a %62). Aynı çalışma radikal sistektomi için optimum zamanlamanın belirsiz olduğunu; ilk cerrahi girişim sonrasında BCG başarısızlığının, ilk 3 aylık kontrolde rekürrens olmasının kötü prognoz göstergesi olabileceğini ve radikal sistektomi için endikasyon oluşturabileceğini göstermektedir. Yüksek riskli KİOMT saptanan hastalarda BCG'ye ek olarak interferon eklenmesi, intravezikal gempitabine uygulaması ve fotodinamik tedavi gibi seçenekler mevcuttur. Bunlarla umut verici sonuçlar elde edilmesine ragmen, radikal sistektomi halen en iyi tedavi seçeneği olarak durmaktadır.

NE ZAMAN RADİKAL SİSTEKTOMİ?

Yüksek riskli KİOMT'lü hastalarda radikal sistektomi öncesinde tekrarlayan TUR-MT'lerle ve adjuvan terapilerle geciktirilmesinin lenf nodu metastaz oranlarını artırdığı gösterilmiştir.⁴² Yapılan çalışmalar tekrarlayan TUR-MT, radikal sistektomi arasında geçen süre ve TUR-MT sayısının klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.⁴³ Tekrarlayan TUR-MT sayısı ≤ 4 olanlarda 10 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları %77 iken, bu oran TUR-MT sayısı >5 olanlarda %45'lere gerilemektedir. İlk TUR-MT ile radikal sistektomi arasındaki süre >12 ay olduğunda 10 yıllık kansere spesifik sağkalım oranları %79'dan %61'e gerilemektedir.

Sonuç olarak, lokal ileri evre kasa invaziv mesane kanseri tedavisinde standart olan radikal sistektominin yüksek malign potansiyelli KİOMT hastalarında uygulanması tartışmalı bir konudur. Bu hasta grubunda sistektomi planlanması için mutlaka risk gruplarına göre sınıflandırılma yapılması gerekmektedir. Özellikle T1G3 mesane tümörlerinin tedavilerinde tek tip yaklaşım uygulanması istenen sonuçları veremeyebilir. Her vaka için tümör özellikleri ayrı ayrı ele alınmalı ve konser-

vatif tedavi sonrasındaki yanıtı iyi değerlendirilmelidir. Yüksek risk taşıyan ve sistektomi için uygun görünen hastalarda, uygulanacak tedavinin gecikmesi hastalığın

ilerlemesi açısından risk oluşturduğu için hızlı karar verilmesi ve gereksiz konservatif tedavilerle zaman geçirilmemesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Paolu-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008.
- Larre S, Catto JW, Cookson MS, Messing EM, Shariat SF, Soloway MS, et al. Screening for bladder cancer. Rationale, limitations, whom to target, and perspectives. *Eur Urol* 2013; 63(6):1049-58.
- Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162(1):74-6.
- Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165(3):808-10.
- Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(6):903-10.
- Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010;57(2):300-9.
- Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):60-70.
- Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175(5):1641-4.
- Guevara A, Salomon L, Allory Y, Ploussard G, de la Taille A, Paul A, et al. The role of tumor-free status in repeat resection before intravesical bacillus Calmette-Guérin for high grade Ta, T1 and CIS bladder cancer. *J Urol* 2010; 183(6):2161-4.
- Alkhatieb SS, Neill M, Bar-Moshe S, Rhijn BV, Kakiashvili DM, Flesher N, et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. *Urol Ann* 2011;3(3):119-26.
- Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009;55(4):773-80.
- Au JL, Baladament 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. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):597-604.
- Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for nonmuscleinvasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56(2):247-56.
- Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011; 186(6):2158-67.
- Herr H. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 2000;163(1):60-1
- Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178(6):2314-30.
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680-4.
- Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):765-76.
- Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for nonmuscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. *World J Urol* 2011; 29(4):503-9.
- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234-41.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435-48.
- Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan DE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):881-5.
- Comperat E, Roupert M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010;42(7):650-4.
- 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-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462-72.
- Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15(4):309-13.
- Gofrit ON, Podes D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009;27(3):258-62.
- Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: precystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005;48(1):53-9
- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafemann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130(6):1083-6.
- Vincente J, Laguna LP, Duarte D, Algaba F, Chechile G. Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3, pT1 bladder tumours. *Br J Urol* 1991;68(4):380-2.
- Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 151(1):31-5.
- Zlotta AR, Flesher NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J* 2009; 3 (Suppl 4): S199-205.
- Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial tumors. *J Urol* 2003;169(5):1706-8.
- Saint F, Salomon L, Quintela R, Cicco A, Hoznek A, Abbou CC, et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003;43(4):351-60
- Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992-1001.
- Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith JA Jr. Complications of radical cystectomy for non-muscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003;169(1):101-4.
- MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007;51(4):889-98.
- Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova JL, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):685-9.
- Catalona W, Hudson M, Gillen D, Andriole GL, Ratliff TL. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137(2):220-4.
- Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 2007;110(1):62-7.
- Ghoneim IA, Micionovic R, Stephenson AJ, Garcia JA, Gong MC, Campbell SC, et al. Neoadjuvant systemic therapy or early cystectomy? Single-center analysis of outcomes after therapy for patients with clinically localized micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2011;77(4):867-70.
- Stacke M, Alken P, Englemann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy-often too late? *Eur Urol* 1987;13(6):361-7.
- Wiesner C, Phitzenmaier J, Faldum A, Gillitzer R, Melchior SW, Thuroff JW. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int* 2005;95(3):301-5.
- Jager W, Thomas C, Haag S, Hampel C, Salzer A, Thuroff JW, et al. Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E284-8.