

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ. DR. CENGİZ MİROĞLU

**Kas invaziv olmayan mesane kanserinin 1 ve 5
yıllık rekürrens ve progresyon sonuçlarının
EORTC risk tablosundaki sonuçlarla
karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Fatih KILINÇ

İSTANBUL -2012

ÖZET:

AMAÇ:

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde 1 ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon oranlarını öngörmek için Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) bir risk sınıflaması geliştirmiş ve bu sınıflama Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından kılavuzlara dahil edilmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde tedavi görmüş ve sonucunu bildiğimiz hastalarla bu tabloların uyumunu incelemeyi amaçladık.

MATERYAL-METOD:

1997-2010 yılları arasında kasa invaze olmayan ürotelyal tümör tanısı almış 348 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. EORTC skora sistemine göre hastalara ait tümör sayısı, tümör büyüklüğü, daha önceki rekürrens oranı, T evresi, karsinoma insitu varlığı ve patolojik evre bilgileri kaydedilip, tabloya göre rekürrens ve progresyon skorları hesaplandı. Her hasta, hesaplanan skora göre rekürrens ve progresyon için oluşturulmuş dört gruptan birine dahil edildi. EORTC risk tablolarıyla gerçekte gözlenen oranlar karşılaştırıldı.

BULGULAR:

Hastaların ortalama yaşı 63.60 ± 10.79 , ortalama takip süresi 55.25 ± 24.50 ay olarak bulundu. Bir yıllık ve 5 yıllık rekürrens oranları sırasıyla %37.4 ve %74.1 iken, bir yıllık ve 5 yıllık progresyon oranları sırasıyla %10.1 ve %28.4 olarak bulundu. Risk sınıflamasına göre ilk yıl ve 5. yılda gözlenen rekürrens ve progresyon oranlarıyla EORTC risk tablosundaki tahmini sonuçlar sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1: Rekürrens risk gruplarına göre sonuçların EORTC risk tablosuyla karşılaştırılması

Rekürrens risk grubu	İlk Yıl	İlk Yıl	Beşinci yıl	Beşinci yıl	EAU 'ya göre Rekürrens risk grubu
	EORTC risk tablosuna göre tahmini rekürrens oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun rekürrens oranları % (%95 G.A)	EORTC risk tablosuna göre tahmini rekürrens oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun rekürrens oranları % (%95 G.A)	
I (0)	15 (10, 19)	0 (0,0)	31 (24, 37)	0 (0, 0)	Düşük risk
II (1-4)	24 (21, 26)	9.2 (7.4, 11.1)	46 (42, 49)	53.9 (43, 64.8)	Orta Risk
III (5-9)	38 (35, 41)	39.5 (33, 46.1)	62 (58, 65)	77.9 (65.1, 90.8)	Orta Risk
IV (10-17)	61 (55, 67)	84.9(68.9,100)	78 (73, 84)	96.4 (78.1, 100)	Yüksek risk

Tablo 2: Progresyon risk gruplarına göre sonuçların EORTC risk tablolarıyla karşılaştırılması

Progresyon risk grubu	İlk Yıl	İlk Yıl	Beşinci yıl	Beşinci yıl	EAU 'ya göre Progresyon risk grubu
	EORTC risk tablosuna göre tahmini progresyon oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun progresyon oranları % (%95 G.A)	EORTC risk tablosuna göre tahmini progresyon oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun progresyon oranları % (%95 G.A)	
I (0)	0.2 (0, 0.7)	0(0, 0)	0.8 (0, 1.7)	0 (0, 0)	Düşük risk
II (2-6)	1 (0.4, 1.6)	0(0, 0)	6 (5, 8)	0 (0, 0)	Orta Risk
III (7-13)	5 (4, 7)	3.8(3.1,4.6)	17 (14, 20)	18.6(15, 22.2)	Yüksek risk
IV (14-23)	17 (10, 24)	35.3(28.7,42)	45 (35, 55)	74(60.3,88.4)	Yüksek risk

SONUÇLAR:

Her ne kadar çalışmaya ait sınırlamalar nedeniyle kesin bir yorum yapmak uygun olmasa da, EORTC risk tabloları rekürrens ve progresyon oranlarını öngörmeye, bazı risk grupları hariç, tam bir uyum göstermemektedir.

ABSTRACT:

PURPOSE:

The EORTC has developed a risk stratification for predicting the rates of recurrence and progression at 1st and 5th year of non-muscle-invasive bladder tumours and this stratification is implicated in guidelines of EAU. In this study we aim to investigate the consistency of the results of patients who were treated in our clinic with these tables.

MATERIAL-METHODS:

The data of 348 patients who had diagnosis non-muscle-invasive urothelial between the 1997-2010 were retrospectively investigated. Each patient's number of tumour, the size of the tumour, prior recurrence rate, T category, carcinoma in situ and pathologic grade features were recorded according to EORTC scoring system and scores of recurrence and progression calculated according to the table. Each patient was included in one of four groups for recurrence and progression according to calculated scores. The actual rates and EORTC risk tables were compared.

RESULTS:

The mean age of the patients was 63.60 ± 10.79 and the mean follow up was 55.25 ± 24.50 months. While the actual recurrence rate for 1 and 5 years were 37.4 % and 74.1% respectively, the actual progression rate for 1 and 5 years were 10.1% and 28.4% respectively. The actual recurrence and progression rates of 1st and 5th year according to risk group and predicted rates of EORTC tables were presented in Table 1 and Table 2 respectively.

Table 1: The comparison of the results with EORTC risk tables according to the recurrence risk groups

Recurrents risk group	First year	First year	Fifth year	Fifth year	Recurrence risk group according to EAU
	Predicted recurrence rates according to EORTC risk tables % (95% CI)	The results of the study group % (95% CI)	Predicted recurrence rates according to EORTC risk tables % (95% CI)	The results of the study group % (95% CI)	
I (0)	15 (10, 19)	0 (0,0)	31 (24, 37)	0 (0, 0)	Low Risk
II (1-4)	24 (21, 26)	9.2 (7.4, 11.1)	46 (42, 49)	53.9 (43, 64.8)	Intermediate Risk
III (5-9)	38 (35, 41)	39.5 (33, 46.1)	62 (58, 65)	77.9 (65.1, 90.8)	High Risk
IV (10-17)	61 (55, 67)	84.9(68.9,100)	78 (73, 84)	96.4 (78.1, 100)	High Risk

Table 2: The comparison of the results with EORTC risk tables according to the progression risk groups

Progression risk group	First year	First year	Fifth year	Fifth year	Progression risk group according to EAU
	Predicted progression rates according to EORTC risk tables % (95% CI)	The results of the study group % (95% CI)	Predicted progression rates according to EORTC risk tables % (95% CI)	The results of the study group % (95% CI)	
I (0)	0.2 (0, 0.7)	0 (0, 0)	0.8 (0, 1.7)	0 (0, 0)	Low risk
II (2-6)	1 (0.4, 1.6)	0 (0, 0)	6 (5, 8)	0 (0, 0)	Intermediate Risk
III (7-13)	5 (4, 7)	3.8(3.1,4.6)	17 (14, 20)	18.6(15,22.2)	High Risk
IV (14-23)	17 (10, 24)	35.3(28.7,42)	45 (35, 55)	74(60.3,88.4)	High Risk

CONCLUSIONS:

Although it is not necessary to do firm conclusions because of the limitations of the study, EORTC risk tables are not accordance in predicting recurrence and progression except from some risk groups.

KISALTMALAR :

ALA	Aminolevulonik asit
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CIS	Karsinoma in situ
CUETO	İspanyol Onkoloji Grubu
EAU	Avrupa Üroloji Birliği
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
HAL	Heksiaminolevulonik asit
ISUP	Uluslar arası Ürolojik Patoloji Topluluđu
İVP	İntravenöz ürografi
MRC	Medikal Araştırma Konseyi
NMP 22	Nükleer matriks protein 22
PUNLMP	Düşük malign potansiyeli olan papiller üretelial neoplazmlar
SBC	Yüzeyel mesane kanseri
TCC	Değişici epitelyum hücreli kanser
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TUR	Transuretral rezeksiyon
UICC	Union International Controle le Cancer
US	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MESANE KANSERİ	
Epidemiyoloji	2
Tanı.....	9
Görüntüleme.....	9
Sistoskopi.....	13
TaT1 mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonu.....	15
Flöresan sistoskopi.....	17
İkinci rezeksiyonu.....	18
Rekurrens ve progresyonun öngörülmesi.....	19
Adjuvan tedavi.....	24
İntravezikal kemoterapi.....	24
İntravesikal BCG instillasyonları.....	27
MATERYAL- METOD.....	36
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52

GİRİŞ ve AMAÇ:

Kas invaziv olmayan mesane kanserleri değişici epitel hücreli mesane kanserinin %80'ini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin %70-80' ininde rekurrens gözlenirken %20-30'unda progresyon izlenmektedir (1). Bu nedenle kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarının tedavi ve takip planlarını çizirken rekurrensi ve progresyonu öngörebilmek çok önemlidir. Kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarının rekurrens ve progresyon riskini öngörmek için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) bir risk tablosu oluşturdu. Hastalar için prognostik önemi olan 6 özellik bu tabloya yerleştirilerek aldığı puana göre risk grupları tanımlandı. Her bir risk grubu için 1 ve 5 yıllık rekurrens ve progresyon tahmini oranları hesaplandı. Bu öngörü modeli EAU kılavuzlarında da yerini aldı ve günümüzde tüm kas invaziv olmayan mesane kanseri olan hastalara uygulanması tavsiye edilmektedir.

Biz bu çalışmamızda kas invaziv olmayan mesane kanseri nedeniyle kliniğimizde tedavi ve takip edilen hastaların 1 ve 5 yıllık rekurrens ve progresyon oranlarını EORTC risk tablosundaki oranlarla karşılaştırmayı ve uygulanabilirliğini bulmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER:

MESANE KANSERİ:

Epidemiyoloji:

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Dünya genelinde standartize edilmiş yaşlarda insidans hızı; erkeklerde 10.1/100.000, kadınlarda 2.5/100.000 olarak saptanmıştır (2).

Avrupa ortalamasına bakıldığında en yüksek oran Batı Avrupa’ da erkeklerde %23.6, kadınlarda %5.4 olarak saptanmıştır. En düşük insidans Doğu Avrupa ülkelerinde erkeklerde %14.7 ve kadınlarda %2.2 olarak gözlenmiştir (3).

American Kanser Cemiyeti; 2012 yılı için tahmini mesane kanserine yakalanması beklenen hasta sayısını 73510 (erkek: 55600, kadın: 17910) ve mesane kanserinden tahmini ölüm sayısını 14880 (erkek:10510,kadın:4370) olarak açıkladı (4).

Dünya genelinde mesane kanseri nedenli mortalite oranları; erkeklerde 4/100.000, kadınlarda 1.1/100.000 ‘dir. Standartize edilmiş yaşlarda insidans oranı erkekler için gelişmiş ülkelerde 5.6 iken gelişmekte olan ülkelerde 1.1 dir. Kadınlar için bu oran gelişmiş ülkelerde 1.4 saptanırken gelişmekte olan ülkelerde 0.9 ‘dur (2). Avrupa’da mortalite oranları son yıllarda erkeklerde %16 ve kadınlarda %12 gibi önemli bir düşüş göstermiştir (5).

Ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan sekiz ilin verilerine dayandırılarak yapılan çalışmada (6), 2006 yılında erkeklerde yüzbinde 19,6, kadınlarda 2.5 olarak tahmin edilmiştir. Çalışmaya göre erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türü olup , tüm kanserler içindeki payı %8.5’ tir. Kadınlarda ise 13. sıradadır (7,8).

Mesane kanserli hastalık yaklaşık %75-85 inde hastalık mukoza (evre Ta-CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlıdır. Bu kategoriler kas invaziv olmayan mesane kanserleri olarak gruplandırılmıştır.

Risk faktörleri:

Mesane tümörlerinin gelişimindeki etiyolojik faktörlerin çoğu bilinmemektedirler ve ürolog, üretelyal kanserojenlere maruz kalan belirli meslek gruplarında üretelyal kanserin oluşabileceğinin farkında olmalıdır (9-11). Aromatik aminler ilk tanımlananlardır. Bazı endüstrilerde çalışanlar da risk gruplarına dahildirler. Bunlar; matbaacılık, demir ve alüminyum işlemeçiliği, endüstriyel boyacılık, gaz ve katran

üretimi (kanıt düzeyi: 3). Diğer belirgin risk faktörü mesane kanseri gelişimi riskini üç kat arttıran sigara kullanımındır (12-14)(kanıt seviyesi 2a). Her ne kadar çoklu değişkenli analizlerde sigara kullanımının prognostik etkisi evre, derece, tümör büyüklüğü ve tümörün çok odaklı olması gibi diğer faktörlere göre daha zayıf olmasına rağmen daha yüksek bir mortalite oranlarına sahiptir (15). Mesane kanseri hastalarının meslek ve/veya sigara kullanma alışkanlığı kayıt edilmelidir.

Sınıflandırma :

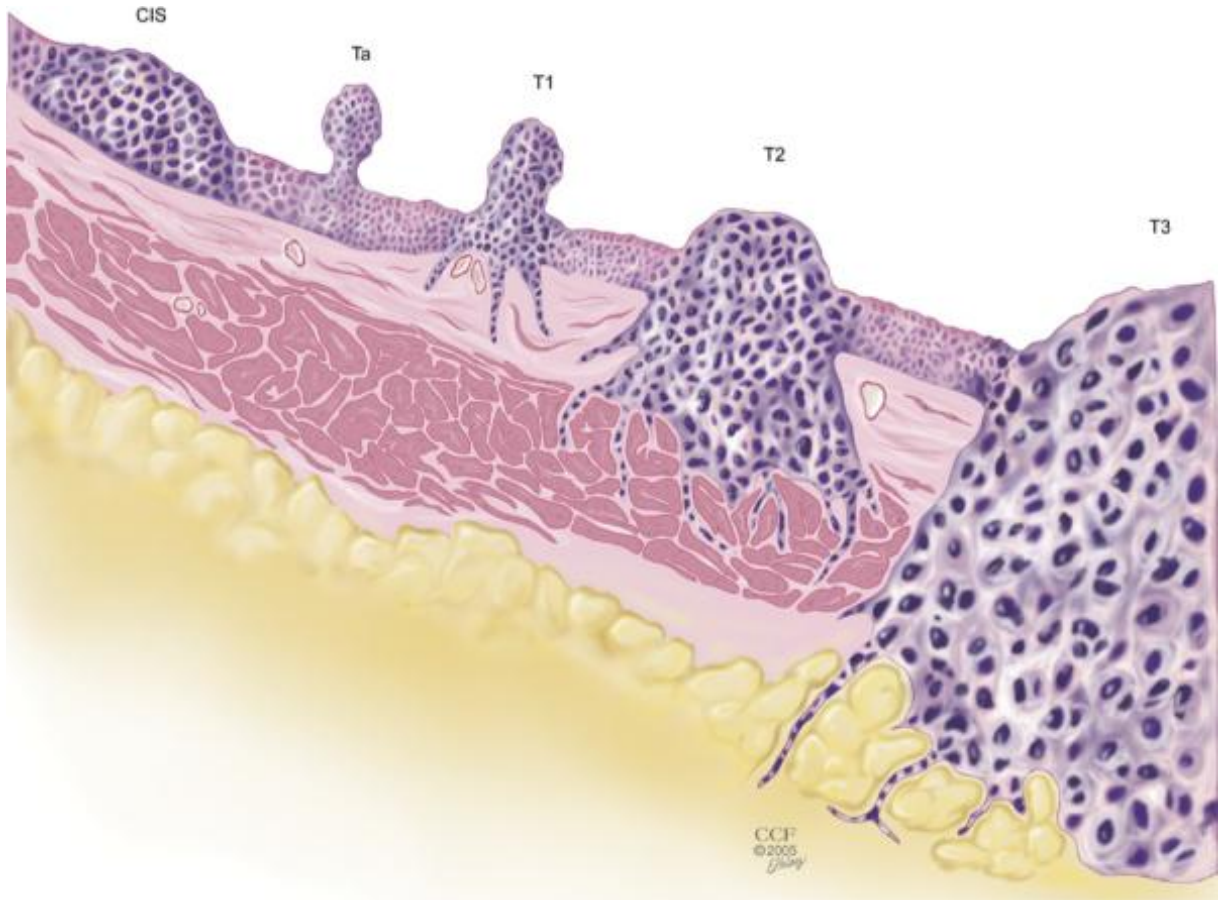
TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sınıflandırması:

The Union International Conctre le Cancer (UICC) tarafından onaylanan tümör nod metastaz (TNM) 2002 sınıflandırması, geniş ölçüde kabul gördü. Bu versiyon 2009 da revize edilerek günümüzde kullanılan halini aldı (Tablo 1)(16).

Tablo 1: 2009 TNM sınıflandırması

T – PRİMER TÜMÖR	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
To	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: flat tümör
T1	Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
T2	Tümör kas dokusunu tutmuş
	T2a tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı)
	T2b tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
T3	Tümör perivesikal dokuları tutmuş

T4	T3a mikroskopik tutulum T3b makroskopik tutulum (ekstavesikal kitle) Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş T4a tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş T4b tümör pelvik duvarı yada abdomen duvarını tutmuş
N – LENF NODLARI	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir lenf nodunda 2 cm veya daha küçük metastazlar
N2	Tek bir lenf nodunda 2 cm" den büyük, 5 cm" den küçük metastazlar, yada multipl lenf nodlarında 5 cm" den büyük olmayan metastazlar
N3	Bir lenf nodunda 5 cm" den büyük metastazlar
M – UZAK METASTAZLAR	
Mx	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
Mo	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var



Şekil 1: Kas invaziv olmayan mesane kanserinin TNM sınıflamasının

şematik görünümü

Yüzeyel mesane tümörlerinin histolojik derecelendirilmesi:

1998’de, non-invaziv ürotelyal tümörlerinin yeni bir sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve Uluslar arası Ürolojik Patoloji Derneği’nce (ISUP) teklif edildi (1998 WHO /ISUP sınıflaması). Bu yeni sınıflandırma sistemi WHO tarafından 2004’ te yayınlandı (17,18)(Tablo 2). Yeni WHO/ISUP sınıflandırması, düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar (PUNLMP) ile düşük derece ve yüksek derece ürotelyal karsinomları ayırt etmektedir.

Tablo 2: 1973 ve 2004’te WHO derecelendirilmesi (17,18)

1973 WHO derecelendirmesi
Ürotelyal papillom Grade 1: iyi diferansiye Grade 2: orta derece diferansiye Grade 3: kötü diferansiye
2004 WHO derecelendirmesi
Düz lezyonlar Hiperplazi (papiller veya atipik görünümde olmayan yassı lezyonlar) Reaktif atipi (atipi görünümü olan yassı lezyonlar) Önemi bilinmeyen atipi Ürotelyal displazi Ürotelyal CIS Papiller lezyonlar Ürotelyal papillom (tamamen benign lezyon) Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazmlar Düşük-derece papiller ürotelyal karsinom Yüksek- derece papiller ürotelyal karsinom

WHO/ISUP derecelendirmesi:

2004 WHO sınıflandırmasında yassı lezyonlar; ürotelyal hiperplazi, reaktif ürotelyal atipi, önemi bilinmeyen atipi, displazi ve CIS gibi terimleri içerir. Kas invaziv olmayan

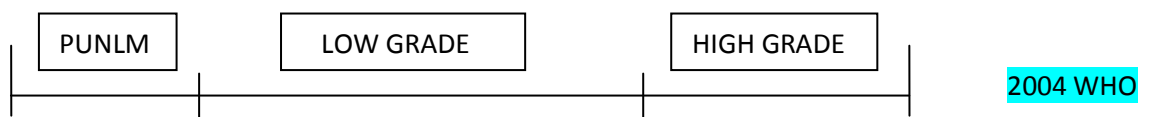
papiller ürotelyal lezyonlar arasında 2004 WHO sınıflaması PUNLMP, düşük dereceli ve yüksek dereceli ürotelyal karsinomları birbirinden ayırır.

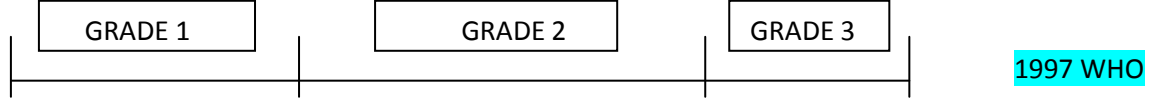
PUNLMP, malign sitolojik özellikleri olmayan, ama normal ürotelyal hücrelerin papiller bir konfigürasyonda gözleendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır. 1973 WHO sınıflandırmasında tartışma konusu olan orta grade, yani grade 2, 2004 WHO sınıflandırmasından kaldırılmıştır (19,20) (Şekil 1). Bu yeni tanımlamalarla 2004 WHO sınıflaması 1997 WHO sınıflamasına göre daha kullanılabilir bir hal almıştır (21). 2004 WHO derecelendirilmesinde tümörlerin sınıflandırılması, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmi (PUNLMP) ve ürotelyal karsinomlar içinde sadece iki dereceyi içerir; düşük derece ve yüksek derece (Tablo 2). Orta grup elimine edildi. Bu grup ve PUNLMP, 1973 WHO sınıflandırmasında çelişki konusuydu. Risk potansiyeline göre tümörü daha iyi sınıfladığından ve tümörlerde uniform bir teşhis elde edilmesi nedeniyle, 2004 WHO sınıflandırması kullanımı desteklenmektedir.

TaT1 mesane tümörleri hakkında şu ana kadar yayınlanan klinik çalışmaların çoğu 1973 WHO sınıflandırılması kullanılarak yapılmıştır ve dolayısıyla kılavuzlar da 1973 WHO derece sınıflandırması temel alınmıştır

Her iki (1973 ve 2004 WHO) derecelendirme sisteminin prognostik değerleri kanıtlanmıştır. Bir sistemin diğerlerine göre daha iyi prognostik değerleri olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen tartışmalı sonuçlar hala ortadadır (20-22).

Bununla beraber, 2004 WHO sınıflandırması daha fazla klinik çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, tümörler 1973 ve 2004 WHO sınıflandırmalarının her ikisi de kullanılarak derecelendirilmelidir.





**MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol 2007 Apr;51(4):889-98. Copyright 2007 Elsevier.*

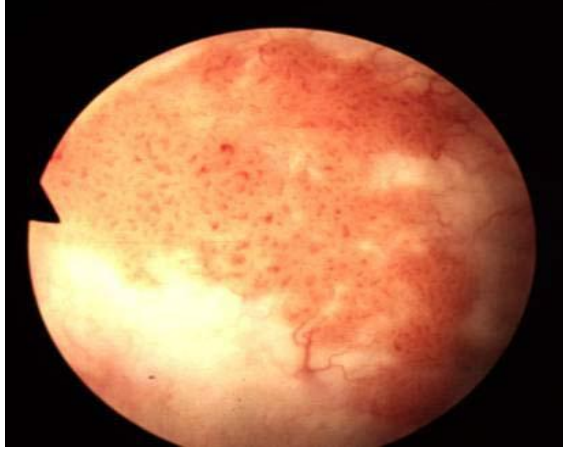
Şekil 2: 1977 ve 2004 WHO sınıflamalarında tümörlerin derecelerine göre ayrıştırılması (23)

Üretelyal karsinomların tanısında iyi tanımlanmış kriterler olmasına karşın, CIS nin tanımlanmasında patoloğlar arasında vakaların %70-78' inde başarılı bir şekilde anlaşılmasına rağmen önemli farklılıklar bulunmaktadır (27,28).

Bunun yanı sıra Ta ve T1 tümörlerin ayırımında ve derecelendirmesinde araştırmacılar arasında %50 ile 60 oranında genel kabul olmasına rağmen önemli farklılıklar da bulunmaktadır (21,27-31). Araştırmacıların kendi içindeki değerlendirme 2004 WHO sınıflamasında 1973 sınıflandırmasına göre daha aza indirgenmiştir (24,25). Sonuç olarak T, CIS ve yüksek gradeli lezyonların ayrıntılı bir şekilde gözden geçirmesini şiddetle önerilmektedir.

CIS 'ın spesifik karakteri ve klinik olarak sınıflaması:

Karsinoma in situ düz, yüksek gradeli ve invaziv olmayan üretelyal karsinomadır. CIS terimi kanser belirteci olarak kullanılabilir. CIS invaziv mesane kanserinin habercisi olmasına rağmen CIS 'ın histolojik ve sitolojik görünüşü zaten kendi içerisinde CIS' ı açıkça malign bir antite yapmaktadır.



Şekil 3: CIS lezyonunun sistoskopik görünümü

Makroskopik olarak, CIS sistoskopi sırasında atlanabilir ya da eğer biopsi alınmazsa inflamatuvar bir lezyon olarak düşünülebilir. CIS sıklıkla multifokal yerleşimlidir; üst üriner sistemde, prostatik bezlerde ve üretrada oluşabilir (32).

Karsinoma in situ 3 farklı klinik tipe sınıflandırılabilir (33):

- ◆ Primer: izole CIS, eşlik eden veya eski ekzofitik lezyon olmadan.
- ◆ Sekonder: eski tümörlü hastaların takibinde saptanan CIS
- ◆ Eş zamanlı: ekzofitik tümör ile birlikte olan CIS.

Tanı:

Ta -T1 mesane tümörlerinin semptomları:

Ta-T1 tümörlerde hematüri en sık bulgudur. Ta-T1 tümörleri mesane ağrısına neden olmazlar ve nadiren mesane irritasyonu, dizüri ve ya acil işeme ihtiyacı ile karşımıza çıkarlar. Bu semptomlardan şikayetçi olan hastalarda CIS dan şüphelenilebilir.

Fizik muayene:

Fizik muayene mukaza veya submukozaya sınırlı (Ta-T1) bir mesane tümörünü ortaya koymayacaktır.

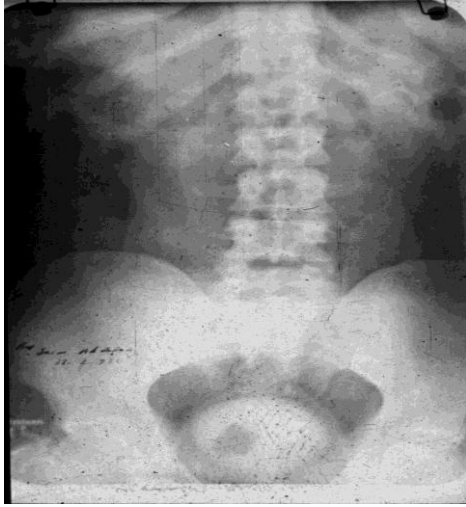
Görüntüleme:

İntravenöz ürografi:

Büyük tümörler mesanede bir dolma defekti şeklinde görülebilirler. İntravenöz ürografi aynı zamanda kaliksler, pelvis renalis ve üreterlerdeki dolun defektinin tanımlanmasında ve bir üreter tümörünün varlığının göstergesi olabilen hidronefrozun saptanmasında kullanılır. Bir mesane tümörü saptandıktan sonra rutin İVP yapma gerekliliği, bu metodla anlamlı bulguların saptanmasında düşük insidanstan dolayı sorgulanmaktadır (33-35) (kanıt seviyesi 3).

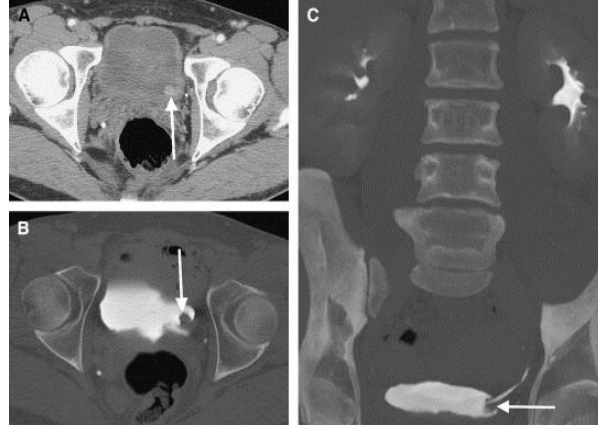
Üst üriner sistem tümörleri insidansı düşük dereceli tümörlerde düşüktür (%1.8) fakat trigona yerleşen tümörlerde %7.5 ‘ e kadar yükselir (34).

Multiple ve yüksek riskli tümörlerin takibi sırasında üst üriner sistemde tümör rekürrens riski artmaktadır (36).



Şekil 4: Mesane tümörlü farklı iki hastada İVP’ de görülen dolun defektleri

Birçok merkezde BT ürografi konvansiyonel İVP’ ye alternatif olarak kullanılmaktadır (37). Özellikle mesane ve üst sistem kas invaziv tümörlerinde BT ürografi İVP’ den daha fazla bilgi (komşu organ ve lenf nodu durumu) vermektedir (kanıt düzeyi: 4). Buna rağmen BT urografinin dezavantajı İVP’ den daha yüksek radyasyon içermesidir.

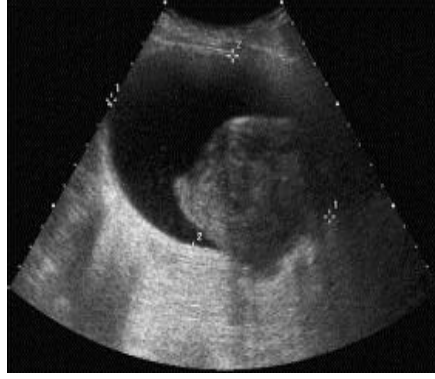


Şekil 5: Mesane tümörünün BT ürografi görüntüsü

Ultrasonografi:

Üriner sistemin değerlendirilmesinde ilk inceleme olarak artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sadece kontrast madde kullanılmasından kaçınmak için değil, ayrıca daha duyarlı transduce lerin mesane ve üst üriner sistemde daha iyi görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyledir. Transabdominal ultrasonografi renal kitlelerin karakterini tanımlamaya, hidronefrozun saptanmasına ve mesane lümeni içindeki dolun defektinin görüntülenmesine olanak verir. Üst üriner obstruksiyonu nedeninin aydınlatılmasında, İVU kadar doğruluğu olabilir (33) (kanıt düzeyi: 3).

Ultrasonografi hematüri araştırmasında obstruksiyonu tespit etmede kullanışlı bir araçtır ancak üst sistem tümör varlığını göstermede yetersiz kalmaktadır. Görüntüleme metotlarının (İVU, BT ürografi veya US) CIS tanısında rolü yoktur.



**Şekil 6: 75 yaşındaki primer mesane tümörü saptanan kadın hastanın
USG görüntüsü**

İdrar sitolojisi:

İşenen idrarın veya mesane yıkantı suyunun dökülen kanser hücreleri açısından muayenesi, özellikle CIS veya yüksek dereceli malignite varlığında yüksek sensitiviteye sahipken düşük dereceli tümörlerde düşük sensitivitesi vardır(kanıt düzeyi: 2b). CIS varlığında mesane epitel hattındaki hücreler bağlantı kaybından dolayı idrarda yüksek miktarda yüzer halde bulunurlar. Aynı zamanda bu yüzen hücreler yüksek derecede anaplasiye sahiptir. Bu durumdan dolayı CIS tespitinde sitoloji %90 dan fazla sensitivite oranı gösterir.

Pozitif üriner sitoloji kalikslerden başlayıp üreterler boyunca üretrayı içeren, üriner sistemin herhangi bir yerindeki üretelyal tümörün göstergesi olabilir. Dahası negatif idrar sitolojisi düşük-dereceli bir mesane tümörü varlığını ekarte ettirmez. Sitolojik yorumlama sorunlu olabilir; yetersiz hücre toplanması, atipi, dejeneratif değişiklikler, üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve intravezikal instillasyonlar doğru tanıyı engeller. Deneyimli ellerde spesifite %90' ı geçmektedir (38) (kanıt düzeyi: 2b).

Sitoloji yeterli fiksasyon için taze idrarda bakılmalıdır. Sabah ilk idrarı sıklıkla sitolizis bulundurması nedeniyle sitoloji için uygun değildir.

İdrarda moleküler testler:

Pek çok çalışma moleküler idrar belirleyicilerinin değerlendirmesine odaklanmıştır. Günümüzde mesane tümör antijen testleri, nükleer matriks protein 22 (NMP22), fibrin yıkım ürünleri, Quanticyt ve İmmunocyt mevcuttur. Mesane tümörünün tespitinde bu

testlerin çoğu iyi bir sensitiviteye sahiptir, ama spesifiteleri düşüktür. Sonuçta yanlış pozitif sonuçlar gereksiz görüntüleme ve mesane biyopsilerine neden olabilir. Prospektif çok merkezli çalışmaların eksikliğinden dolayı, yüzeysel mesane tümörlerinde prognoz, tedavi ve karar verme açısından bu testlerin yararlı ek bilgi verip vermeyecekleri hala belirsizdir (39-41). Bu yeni belirleyicilerin kombinasyonu güvenilirliklerini optimize edebilir. Dahası, bu testlerin maliyeti önemli olabilir.

Tablo 3: idrar markerları

Markerlar	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Yüksek dereceli tümörler için sensitivite (%)	BCG instillasyonu ve diğer mesane koşullarında etkileşim	Yorumlar
UroVysion®	30-72	63-95	66-70	Yok	Pahalı ve zahmetli
Microsatellite analiz	58	73	90	Yok	Pahalı ve zahmetli
Gen microarray	80-90	62-65	80	Yok	Pahalı ve zahmetli
İmmunocyt/uCyt +TM	76-85	63-75	67-92	Var	Düşük dereceli tümörlerde yüksek sensitivite,BCG tarafından etkilenir
NMP22	49-68	85-87.5	75-83	Var	Düşük

					sensitivite, benign durumlardan etkilenir
BTA stat	57-83	68-85	61.5	Var	Düşük sensitivite, BCG ve benign durumlardan etkilenir
BTA TRAK	53-91	28-83	77	Var	Düşük sensitivite, BCG ve benign durumlardan etkilenir
Cytokeratin	12-85	75-97	33-82	Var	Düşük sensitivite, BCG ve benign durumlardan etkilenir
Survivin	53-90	88-100	50	Yok	Düşük sensitivite, pahalı ve zahmetli

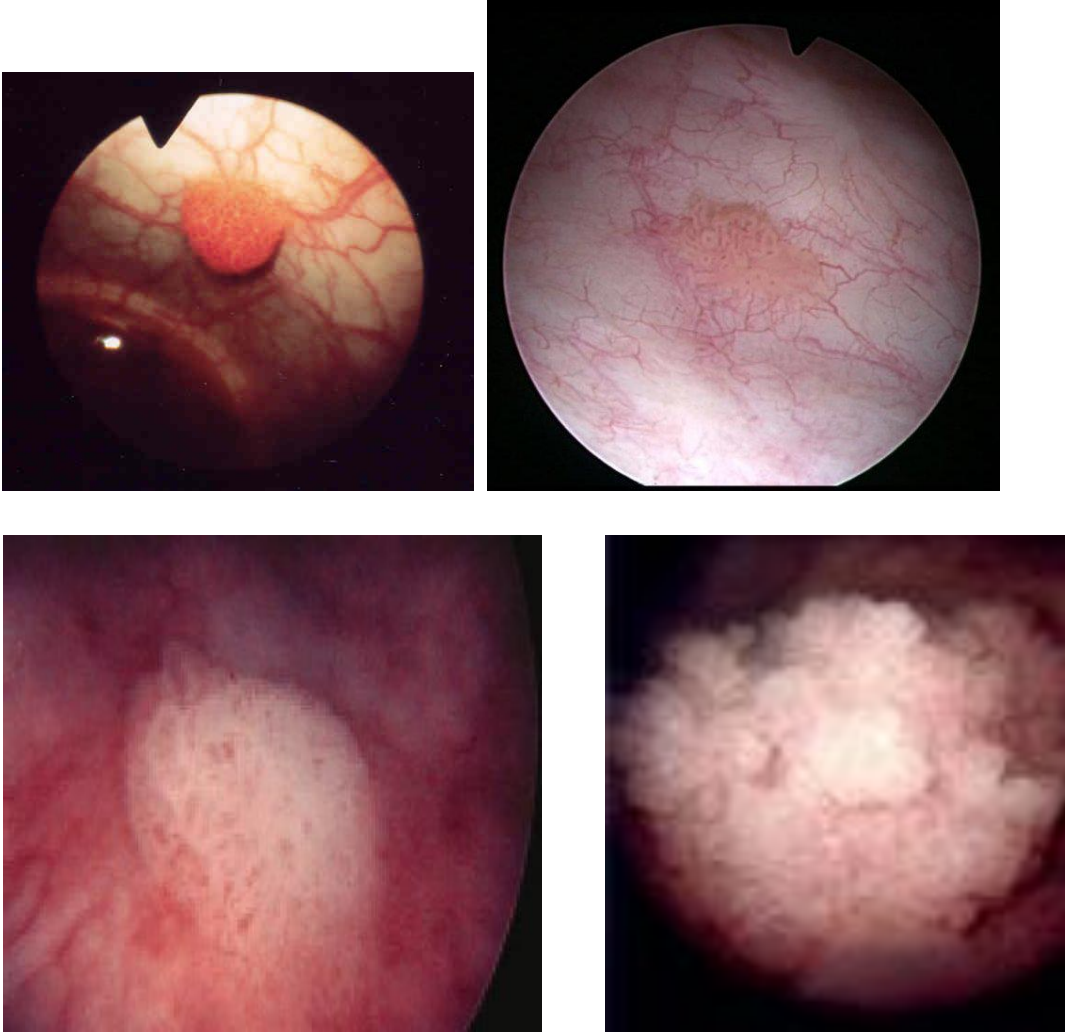
BCG= Bacillus Calmette-Guerin; BTA= bladder tumour antigen

Sistoskopi:

Mesane kanseri tanısı, nihayetinde, mesanenin sistoskopik muayenesi ve çıkarılan dokunun histolojik değerlendirilmesine bağlıdır. CIS tanısı için ise sistoskopi, idrar sitolojisi ve multipl mesane biopsilerinin histolojik değerlendirilmesi gereklidir (42).

Genel olarak, sistoskopi başlangıçta fleksible aletler kullanılarak ofiste yapılır. Eğer daha önceki görüntüleme çalışmalarında bir mesane tümörü görülürse veya daha önceki idrar sitolojisi pozitif bulunursa, hasta herhalikarda TUR geçireceği için tanısal sistoskopi atlanabilir.

Sistoskopik bulguların özenle tanımlanması çok önemlidir. Tümörün yerinin, sayısının ve görünüşünün (papiller veya solid) varsa mukozal değişiklikler tanımlanarak not edilmesi gerekir. Bunun için bir mesane diyagramının kullanılması önerilmektedir.



Şekil 7: Farklı büyüklükteki mesane tümörünün sistoskopik görüntüleri

TaT1 mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonu:

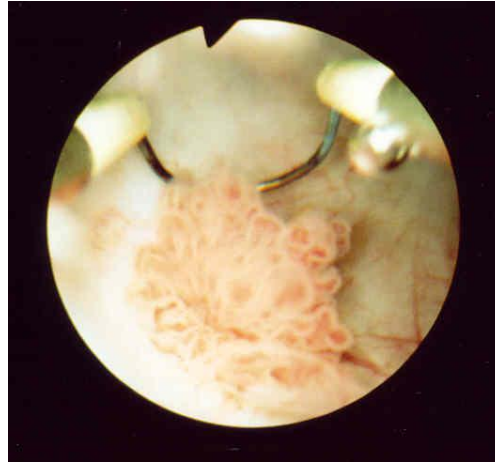
TaT1 tümörler için transüretal rezeksiyonun amacı; görünen tüm lezyonların çıkarılması ve düzgün tanıyı koymaktır.

Rezeksiyon yöntemi tümörün boyutuna göre değişiklik gösterir. Küçük tümörler, tümör ve alttaki mesane duvarının bir kısmını içeren tek bir parça halinde rezeke edilebilirler. Bazı otörler önceki hikayesi TaG1 tümör olan düşük dereceli lezyon görünümde olan

küçük tümörler için derin rezeksiyon yapılmasının pek bir önemini olmadığı belirtmektedirler.

Büyük tümörler parçalar halinde rezeke edilmelidirler. İlk olarak, ekzofitik tümör dokusu çıkarılır, sonra alttaki mesane duvarı kası ayrı olarak rezeke edilir. Kas dokusu olmaksızın, patolog, tümörü Ta,T1 veya T2 olarak evreleyemez. Büyük tümör varlığı halinde rezeksiyon alanının kenarlarının da ayrıca rezeke edilmesi tavsiye edilir, zira o bölgede CIS bulunabilir. Üç farklı rezeksiyon parçaları, patoloğun doğru bir tanı koymasını sağlamak için üç ayrı kaba konmalıdır. Doku hasarının engellenmesi için koterizasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Nekrotik ve koterize doku doğru evreleme ve derecelendirmeyi engeller.

Tam ve doğru bir TUR hastanın prognozu için gereklidir (43). Spesmendeki detrusör kas dokusu yokluğunun yüksek riskli rezidüel hastalık ve erken rekürrens ile önemli derecede bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (44)(kanıt düzeyi: 2).



Şekil 8: Mesane tümörünün rezeksiyon öncesi görüntüsü

Mesane ve prostatik üretra biyopsileri:

Mesane tümörleri sıklıkla multifokaldir. Karsinoma in situ, displazi, inflamasyon, vs. mesanede kendilerini kadife benzeri, kırmızımsı alanlar olarak gösterebilir veya hiç

gözükmeyebilirler. CIS, ekzofitik lezyon olmadan izole halde bulunabildiği gibi TaT1 tümörlerle birlikte de gözükabilir.

Üretelyumda normal olmayan alanlar görüldüğünde ‘cold-cup’ ya da rezeksiyon ile biyopsiler alınması önerilir. Normal görünümlü mukozadan alınan biyopsilere random biyopsi denir. Random biyopsiler idrar sitolojisi pozitif olan ve mesanesinde görünen bir lezyon olmayan hastalara yapılmalıdır. Önerilen random biyopsiler; trigondan, kubbeden, sağ, sol, anterior ve posterior duvardan alınarak yapılmalıdır.

Papiller tümörler hariç olmak üzere, eğer kalan mesane mukozası normal bir görünüme sahipse ve idrar sitolojisi negatif ise, rutin random biyopsi tavsiye edilmez. CIS tespit etme olasılığı çok düşüktür (<%2) (45)(kanıt seviyesi:2a).

Bununla beraber, sitoloji pozitif olduğunda veya anormal üretelyum alanları görüldüğünde , ‘cold- cup’ biyopsilerin veya bir rezeksiyon ile biyopsilerin alınması önerilir. ‘seçilmiş biyopsiler’ olarak da adlandırılan bu biyopsiler, patolojik değerlendirme için ayrı kaplarda gönderilmelidirler. CIS ‘da epitelyal hücrelerin uyumu ve dokuya yapışma özelliği azaldığından ‘cold-cup’ veya rezeksiyon loop’ u ile alınan biyopsilerde erozyon olmaktadır (46).

Kas invaziv olmayan hastalarda prostatik üretra ve prostatik kanal invazyonu rapor edilmiştir. Halen prostatik üretra veya prostatik kanal invazyonunun gerçek riski bilinmemektedir. Tümör trigon veya mesane boynunda lokalize olduğunda CIS ‘den şüphelenildiğinde veya sitoloji pozitif olduğunda, prostatik üretra biyopsileri alınmalıdır(47,48). Biyopsi rezeksiyon ile normal olmayan ve precollicular (saat 5 ve 7 hizasından) alanlardan alınmalıdır.

Flöresan sistoskopi(fotodinamik tanı):

Standart bir prosedür olarak, sistoskopi ve TUR beyaz ışık kullanılarak yapılır. Bununla beraber, beyaz ışık kullanımı var olan, ama görülmeyen lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir.

Mavi ışık ve porfirin- tabanlı fotosensitizatörü ((hexi)-aminolaevulinik asit(HAL veya ALA)) kullanarak yapılan flöresan sistoskopi, mesanede CIS için şüpheli alanları veya beyaz ışıklı sistoskopide görülemeyecek gelişmekte olan papiller tümörü ortaya

çıkacaktır (49-51) (kanıt düzeyi:2a). Fotodinamik tanı yöntemi, prospektif çalışmalardaki kumulatif analizlerde tüm tümörler için %20 ve CIS için %23 ekstra tanı oranına sahip bulunmuştur (52). Bu avantajlarına rağmen bu yöntem enflamasyon veya bir önceki TUR' un tetiklediği false-pozitifliğe sahiptir. Ayrıca BCG instilasyonundan sonraki ilk 3 aylık dönemde de false-pozitifliğe rastlanabilmektedir (53).

Küçük çaplı birkaç randomize klinik çalışmada ALA kullanılarak yapılan flöresan ışık eşliğinde yapılan TUR' un rekürrenssiz yaşam üzerine etkileri gösterilmiştir (54-56). Üç çalışmanın kumulatif analizi göstermiştir ki; flöresan eşliğinde yapılan TUR ile yapılan hasta grubu ile yalnız beyaz ışık ile TUR yapılan hasta grubu karşılaştırıldığında rekürrenssiz yaşam oranı 12 ay için %15.8 - 27 ve 24 ay için %12-15 oranında daha yüksek bulunmuştur (52)(kanıt düzeyi:2). Bu sonuçların aksine, geniş çaplı İsveç çalışmasında ALA flöresan eşliğinde yapılan TUR 'un kas invaziv olmayan hastalarda herhangi bir avantajı gösterilememiştir (57). Yeni yapılan geniş çaplı, çok merkezli, prospektif randomize çalışmada flöresan ışık eşliğinde yapılan TUR' un standart TUR' a göre 9 aylık periyotta %9' u geçmeyen rekürrens hızında bir düşüklük saptanmıştır (58)(kanıt düzeyi: 1b).



Şekil 9: flöresan sistoskopi görünümü

İkinci rezeksiyon:

Bir mesane tümörünü TUR ile çıkarmak kolay bir prosedür gibi gözükmekle beraber, yeni bir tümör oluşumu veya rezidüel tümör varlığı sıklıkla gözlenmektedir (43,59 (kanıt seviyesi: 2a). %33-53 hastada T1 tümör rezeksiyonu sonrası rezidü tümör varlığı bulunmaktadır (59-64).

İlk rezeksiyon sonrası tümör genellikle gerçek evresinin altında saptanmaktadır. İkinci bir rezeksiyon sonrası gerçek evresinin altında saptanan ve kas invaziv hastalık olan T1 tümörlerinin oranı %4 ile %25 arasında değişmektedir. Bu risk bazı seçilmiş hasta gruplarında yapılan sistektomi serilerinde %50 'ye çıkmaktadır (60, 65, 66). TaT1G3 bir tümör ile bir T2 tümörün tedavisinin tamamıyla farklı olması nedeniyle, doğru evreleme önemlidir.

İlk rezeksiyon eksik olduğunda, örneğin çok sayıda ve/veya büyük tümör varlığında veya patoloğun örnekte kas olmadığını bildirdiği durumlarda re -TUR yapılmalıdır. Dahası, ilk rezeksiyonda bir yüksek dereceli Ta-T1 tümör tespit edildiğinde de re-TUR yapılmalıdır (65). İkinci bir TUR 'un azalmış nükse ve daha iyi prognoza yol açtığı gösterilmiştir (62,63,68)(kanıt düzeyi: 2a). İkinci TUR'un stratejisi ve zamanlaması konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Birçok otör ilk TUR' dan 2-6 hafta sonra rezeksiyon yapılmasını önermektedirler. Bu prosedür primer tümör alanının rezeksiyonunu içermelidir.

TUR un kalitesi rekurrenslere etki eden diğer bir faktördür (60). İkinci bakış TUR bize hem doğru evreleme hem de komplet rezeksiyon şansı sunan bir araçtır(69), (70),(71) Re TUR tanımında bazı terimler birbiri yerine kullanılmaktadır. Tümörün büyüklüğü, çokluğu ve yerinden dolayı tam rezeksiyon yapılamayanlarda bırakılan tümörün rezeksiyonuna tekrar TUR denmektedir. Lamina propria ya da muskularis propria için ek patolojik bilgiler amacıyla yapılan ek TUR Yeniden evreleme (Restaging) TUR olarak adlandırılmalıdır. Düzgün ve komplet bir TUR'dan sonra yapılan rezeksiyon işlemine ise second (ikinci bakış) TUR terimini kullanılması önerilmektedir.

Rekürrens ve progresyonun öngörülmesi:

TaT1 tümörler:

Kas invaziv olmayan mesane kanserleri değişici epitel hücreli mesane kanserinin %80'ini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin %70-80' ininde rekürrens gözlenirken %20-30'unda progresyon izlenmektedir(1). Bu nedenle kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarının tedavi ve takip planlarını çizerken rekürrensi ve progresyonu öngörebilmek çok önemlidir. Çoklu değişken analizlerden elde edilen prognostik faktörler kullanılarak, TaT1 tümürlü hastalar risk gruplarına ayrıştırılırlar. Bu yolla hastaları düşük risk (%50), orta risk (%35) ve yüksek risk (%15) gruplarına ayırmak mümkündür (72). Bununla beraber bu risk grupları kullanıldığı zaman rekürrens ve progresyon riskleri arasında ayırım yapılamamaktadır. Her ne kadar prognostik faktörler rekürrens için yüksek riski öngörse de, progresyon için risk hala düşük olabilir ve başka tümörler hem rekürrens hem de progresyon için yüksek riske sahip olabilirler.

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC-GU grubu skorum sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (73). Bu tabloların temeli, 7 EORTC çalışmasına randomize olan TaT1 tümürlü 2596 hastanın bireysel hasta verilerine dayanmaktadır. Yalnız CIS olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. %78 hasta çoğunluğu kemoterapi olmak üzere intravezikal tedavi almıştır. Ancak bu hastalara ikincil bir TUR yapılmamış ve idame BCG tedavisi verilmemiştir.

Skorum sistemi altı en anlamlı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır.

- ◆ Tümör sayısı
- ◆ Tümör büyüklüğü
- ◆ Önceki rekürrens hızı
- ◆ T evresi
- ◆ CIS varlığı
- ◆ Tümör derecesi

Tablo 4 çeşitli faktörlerin rekürrens ve progresyon toplam skor hesaplamasındaki ağırlıklarını göstermektedir. Tablo 5 ise toplam skorları sınıflandırarak 4 kategoriye

ayırmiş. 1 ve 5 yıllık progresyon ve rekürrens olasılıkları bu 4 kategoriye göre hesaplanmaktadır (73). EAU çalışma grubunun önerisiyle rekürrens ve progresyon kategorileri 2' si birleştirilmiştir. Düşük, orta ve yüksek riskli grup şeklinde 3' lü bir sınıflama Tablo 5' in sağ sütununu oluşturmaktadır.

Tablo 4: Rekürrens ve progresyon skorlarında kullanılan değerler

	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2 ile 7 arası	3	3
≥8	6	3
Tümör boyutu		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Rekürrens hızı		
Primer	0	0
≤ 1/yıl	2	2
>1/yıl	4	2
T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 5: EORTC tablosuna göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Rekurrens Skoru	1 yıllık rekurrens Olasılığı (%95 G.A)	5 yıllık rekurrens Olasılığı (%95 G.A)	
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük risk
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%46, %49)	Orta risk
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)	Yüksek risk
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%78, %84)	Yüksek risk
Progresyon Skoru	1 yıllık progresyon Olasılığı (%95 G.A)	5 yıllık progresyon Olasılığı (%95 G.A)	
0	%0,2 (%0 , %0,7)	%0,8 (%0 , %1,7)	Düşük risk
2-6	%1,0 (%0,4, %1.6)	%6 (% 5 , %8)	Orta risk
7-13	%5 (%4 , %7)	%17 (%14, %20)	Yüksek risk
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35 ,%55)	Yüksek risk

EORTC skorumla modeline alternatif olarak kas invaziv olmayan yüksek dereceli mesane kanseri olan ve BCG tedavisi alan hastalarının kısa ve uzun dönem rekurrens ve progresyon risklerini öngörmek amacıyla İspanyol Urolojik Onkoloji Grubu (CUETO) ayrı bir skorumla modeli tasarladı. 4 CUETO çalışmasındaki değişik intravezikal BCG tedavileri alan 1062 hasta verileri analiz edildi. Hastalara 5-6 aylık süre boyunca 12 instillasyon verildi. Bu hastalara postoperatif erken dönem instillasyon verilmedi ve ikincil TUR uygulanmadı. Skorumla sistemi 7 prognostik parametrenin değerlendirilmesine dayandırıldı.

- ◆ Cinsiyet
- ◆ Yaş
- ◆ Rekurrens durumu
- ◆ Tümör sayısı
- ◆ T evresi
- ◆ CIS birlikteliği
- ◆ Tümör derecesi

Bu tablodaki değerler kullanıldığında hesaplanan rekurrens riski EORTC tablosuna göre daha düşük çıkmaktadır. Progresyon olasılığına baktığımızda sadece yüksek riskli hastalarda daha düşük sonuçlarla karşılaşmaktayız (74). CUETO tablosundaki bu düşük sonuçların, CUETO çalışmalarındaki kullanılan daha efektif bir instillasyon tedavisinin uygulanmasıyla açıklayabiliriz. EORTC skorumla sisteminin değerliliği bağımsız hasta

gruplarının uzun dönem takip sonuçlarıyla karşılaştırılarak prognostik değeri kanıtlanmıştır (75).

Bu risk tablolarını kullanarak, ürolog hastasıyla tek doz postoperatif kemoterapotik instillasyonu, adjuvan intravezikal kemoterapiyi, adjuvan intravezikal BCG' yi veya en kötü vakalarda sistektomiye içeren çok çeşitli tedavi seçeneklerini tartışabilir.

Karsinoma in situ:

Hiçbir tedavi yapılmazsa CIS olan hastaların %54 'ü kas invazif hastalığa progrese olur (78). Buna rağmen hastalığın gidişatını ve çok tehlikeli durumları önceden belirleyecek güvenilir prognostik faktörler bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar, T1 tümörler ile eş zamanlı CIS birlikteliğinin primer CIS (77,78) ve yaygın CIS (79) ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olduğunu rapor etmişlerdir (kanıt düzeyi: 3).

Çeşitli yayınlarda intravezikal BCG tedavisine ve kemoterapiye yanıtın progresyon ve mesane tümörü nedeniyle ölüm açısından önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (80-83). Tam cevap alınan hastaların yaklaşık %10-20' si kas invaziv hastalığa progrese olurken, cevap alınamayan hastalarda bu oran %66 civarındadır (80-82)(kanıt düzeyi: 2).

CIS olan hastalarda üst sistem ve prostatik üretra gibi ekstavezikal tutulum riski yüksektir. Solsona ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başlangıçta veya takip süresince 138 hastanın 87' sinde (%63) ekstavezikal tutulum tespit edilmiştir (84). Ekstavezikal tutulum olan hastaların sadece mesane ile sınırlı CIS olan hastalara göre daha kötü sağ kalım oranları vardır (84)(kanıt düzeyi:3).

Prostat için, CIS prostatın sadece epitelyum sınırında veya prostatik üretrasında veya prostatik kanallarda görülebilir (85). Bu durum prostat stromasına tümör invazyonunu gösteren ve evre 4a olarak nitelendirilen durum ile karıştırılmamalıdır. Çünkü evre 4a olduğunda tedavi acil radikal sistoprostektomi olmalıdır. CIS olan hastalarda prostatik üretranın epitelyum sınırında CIS saptandığında tedavisi intravezikal BCG ile yapılabilmektedir. Prostatın transüretal rezeksiyonu BCG' nin prostatik üretra ile temasını kolaylaştırmaktadır (85, 86, 87)(kanıt düzeyi:3).

Prostatik kanal tutulum olan hastalarda tedavi yeterli veri bulunamadığından konservatif tedavi mi yoksa radikal cerrahi mi sorusuna cevap verilememektedir (87) (kanıt düzeyi:3).

Adjuvan Tedavi:

İntravezikal kemoterapi:

TaT1 tümörler en gelişmiş TUR yöntemleri ile tamamen eradike edilebilmesine rağmen bu tümörler yüksek oranda nüks eder ve bazende kas invaziv mesane kanserine progrese olur. 3. aydaki rekurrens hızındaki yüksek değişkenlik, TUR 'un ya inkomplet yapıldığını ya da nüksleri proveke ettiğini gösterir (43). Bu nedenle bütün hastalara adjuvan tedaviyi düşünmenin gerekliliği ortaya çıkıyor. Nüks ve progresyondaki kesin riskler her zaman hangi belli tedavi seçeneğinin optimal olduğunu göstermez. Tedavi seçimi hastanın ve üroloğun hangi risklerin kabul edip etmeyeceğine göre değişiklik arz eder.

Tek, erken dönem, operasyon sonrası instillasyon:

Yedi randomize çalışmanın (3.4 yıllık medyan takibi olan 1476 hasta) bir meta-analizi, TUR' dan sonra hemen tek bir kemoterapi rölatif nüks riskinde %40 azalma yaptığını göstermiştir (88)(kanıt seviyesi :1a). Meta-analizdeki hastaların büyük çoğunluğu (>%80) tek tümördü. Bununla birlikte sınırlı sayıdaki multipl tümörlü hastalarda da rekurrensde önemli ve büyük bir düşüş izlenmiştir. Tek doz instillasyonun etkisi yeni yapılan 2 çalışmayla gösterilmiştir (89,90). Bu çalışmaların ilkinde (90) özellikle primer ve tek tümörlerde etkinlik sağlanmıştır. Bu etkinlik sağlanan grup tüm tümör kategorilerinin %11,7 sinden fazladır. EORTC rekurrens skorlamasına göre

bakıldığında etkinlik 0-2 skoru olan hastalarda görülürken, skoru 3 ve 3 ten fazla olan hasta grubunda izlenmemektedir.

Tek doz instillasyonun rekürren tümörlerde rekürrens hızını anlamlı oranda azalttığını gösteren prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Buna rağmen; erken dönem instillasyonun tekrarlayan instillasyon tedavileri alan orta ve yüksek rekürrens riski olan hastaların rekürrens oranları üzerinde olumlu etki yaptığını dair önemli kanıtlar elde edilmiştir (91)(kanıt düzeyi:2a). Ne yazık ki, yüksek progresyon riski olan hastalarda BCG tedavisi öncesi erken doz instillasyon tedavisinin rolünü destekleyen istatistiksel analiz yoktur.

Erken dönem instillasyonun etkisi; TUR^c dan hemen sonra dolaşan tümör hücrelerinin tahrip edilmesi ile veya rezeksiyon bölgesindeki rezidüel tümör hücrelerinin ablatif bir etkisi (kemorezeksiyon) olarak açıklanabilir. Tümör hücre implantasyonunu önleme hücre ekiminde birkaç saat sonra başlatılmalıdır. İlk birkaç saat içinde hücreler yüzeysel olarak implante olur ve eksta selüler matrix tarafından sarılır (92-95) İnstillasyonun zamanlaması çok önemlidir. Tüm çalışmalarda, instillasyon 24 saat içinde verilmiştir. Bir çalışma, ilk instillasyonun 24 saat içinde verilmemesi halinde nüks riskinin iki kat arttığını rapor etmiştir (91)(kanıt düzeyi:2a). Bununla birlikte instillasyonun özellikle aynı gün verilmediği bir çalışmada herhangi bir avantaj sağladığı gösterilmemiştir (96).

Etkinlik göz önüne alındığında biri diğerine daha üstün bir ilaç yoktur. Mitomycin-C, epirubicin ve doxorubicin'in tümörünün yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (88) (kanıt düzeyi:1a). Yapılan bir çalışmada gemesitabin+ fizyolojik salin ile 24 saatlik mesane irrigasyonunun sadece fizyolojik salin irrigasyonuna üstünlüğü gösterilememiştir (97) (kanıt düzeyi:1b).

Geçmişte, solid, düşük dereceli tümörlerde operasyon sonrası hemen bir instillasyon verilmesi savunulmuşsa da, şimdi instillasyonun her hastaya verilmesi tavsiye edilmektedir. Bununla beraber, ilaç ekstrevasyonu olan hastalarda şiddetli komplikasyonlar rapor edilmiştir (98). Bu nedenle, özellikle geniş alanları içeren TUR işleminden sonra görülme olasılığı artan, belirgin veya şüpheli periton-İçi veya periton-dışı perforasyon varlığında, bu erken dönem instillasyonu yapılmamalıdır.

Özetle; erken dönem tek doz instillasyon TaT1 mesane tümöründe rekürrens riskini önemli derecede azaltıyor. Orta ve yüksek riskli gruplarda BCG veya kemoterapi instillasyonları öncesi erken dönem kemoterapinin kesin rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Ek adjuvan intravezikal instillasyonlar:

İlave adjuvan intravezikal tedavi gereksinimi yüzeysel mesane tümörünün risk faktörlerine bağlıdır. Tek, hemen yapılan instillasyon düşük risk grubundaki hastalarda rekürrens hızını düşürmektedir ve bu grup hastalar için standart tedavi olarak düşünülebilir (88)(kanıt seviyesi:1a). Bununla beraber diğer hastalar için bu tedavi yeterli değildir zira rekürrens ve/veya progresyon olasılığı fazladır.

Kemoterapotik ajanların erken instilasyon etkisi birinci ve ikinci yıl içinde olmaktadır (99,100)(kanıt seviyesi:1b). Beş randomize çalışma verilerinden elde edilen sonuçlara göre (100), rekürrensdeki azalma yaklaşık olarak 500 gün sürmektedir.

Kemoterapi veya immunoterapi seçimindeki karar, rekürrens veya progresyon riskinden hangisini azaltmak isteğimizle ilgilidir. Düşük gradeli tümörlerin rekürrensini önlemede adjuvan kemoterapotiklerle mesane instillasyonu etkilidir. Yapılan iki meta analize göre, intravezikal kemoterapi primer ve rekürren tümörlerde rekürrens riskini azalttığını kanıtlamıştır (102,103). European Organisation for Research and Treatment (EORTC) ve Medical Research Council (MRC) verileri meta-analizine göre intravezikal kemoterapi ile sadece TUR karşılaştırılmasında kemoterapi tedavisinin rekürrensi önlediği ama progresyonu engellemediği gösterilmiştir (101)(kanıt seviyesi 1b).

İntravezikal instillasyonların sıklığı ve tedavi süresi konuları halen tartışmalıdır. Değişik intravezikal kemoterapi instillasyon şemaları kullanılan randomize klinik çalışmaların literatür bilgilerini sistemik olarak gözden geçirdiğimizde birbiriyle çelişen çalışma sonuçları ortaya çıktığından en uygun instilasyon şemasının bilinmediği ortaya çıkmıştır (104). Hiçbir çalışmada 1 yıldan uzun süren tedaviyi destekleyen anlamlı bir kanıt saptanamamıştır.

İntravezikal kemoterapinin optimizasyonu:

Randomize bir çalışmada idrar pH sınırn değiştirilmesi, idrar çıkışının azaltılması ve intravezikal solüsyonun tamponlanması ile rekürrens düşüğü gösterilmiştir (105)(kanıt düzeyi:1b).

Diğer bir randomize çalışmanın sonucu da ilaç konsantrasyonunun tedavi süresinden daha önemli olduğunu göstermiştir (106)(kanıt seviyesi:1b). Doğrulanma gerektirecek bu sonuçlara göre hastanın instillasyondan önce sabah su içmemesi ve ilacın uygun pH daki tamponlu solüsyonda çözünmesi gerekmektedir.

İntravezikal BCG instillasyonları (immunoterapi):

BCG etkinliği:

Birçok meta-analiz kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde BCG etkinliğini sorgulayan önemli sorulara cevap aramışlardır. TUR sonrası BCG 'nin kas invaziv olmayan mesane tümörlerinin rekürrensini önlemede yalnız TUR veya TUR+ kemoterapiye göre üstün olduğu 4 meta-analiz tarafından kanıtlanmıştır (107-110)(kanıt düzeyi: 1a). Orta ve yüksek riskli tümörlü hastaların yer aldığı sonuçları açıklanan 3 çalışmada BCG; epirubisin ve interferon kombinasyonu (111), mitomycin-C (MMC) (112) ve epirubicin (113) ile karşılaştırılmış. Tüm çalışmalarda tümör rekürrensini önlemede BCG'nin üstünlüğü kanıtlanmış.

Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde 2820 hastanın kişisel bilgileri 9 randomize çalışmada toplanmış ve BCG, MMC ile karşılaştırılmış. BCG idamesi ile yapılan çalışmalarda MMC ile karşılaştırılan BCG' nin %32 oranında rekürrens riskini azalttığı bulunmuş ($p<0.0001$). Aynı zamanda idame BCG tedavisi almayan yalnız induksiyon BCG tedavisi verilen hastalarda rekürrens riskinin % 28 arttığı gözlenmiştir($p=0.006$).

BCG tedavisinin tümör progresyonunu önlediği, en azından geciktirdiği yapılan 2 meta-analizde gösterilmiştir(149,150)(kanıt düzeyi:1a). EORTC-GU nin yaptığı meta-analizde 4863 hastanın progresyon bilgisini içeren takip verilerinin olduğu 24 randomize çalışma değerlendirilmiştir. Toplam 3967 (%81,6) hastada sadece papiller tümör varken 896 (%18,4) hastada primer veya eşlik eden CIS vardı. Beş değişik BCG suşu kullanılmış ve 24 çalışmanın 20 sinde değişik şekillerde idame tedaviler

kullanılmıştı. Dört çalışmada sadece 6 haftalık indüksiyon tedavisi kullanılmıştı. 2.5 yıllık ortalama ve 15 yıllık maksimum takip sürelerine göre, 2568 hastanın 260 ında (%9,8) BCG tedavisine rağmen progresyon saptanırken kontrol grubunda ki (sadece TUR, TUR+intravezikal kemoterapi, TUR + diğer immunoterapi) 2205 hastanın 304 ünde (%13,8) progresyon saptanmıştır. Bu sonuç BCG ile progresyon riskinde %27 lik bir azalmayı göstermektedir(p=0.0001). Ta,T1 papiller tümörlerde ve CIS olan hastalarda azalma büyüklüğü benzerdir (116). Uzun dönem takipli bir çalışmada epirubicin ile karşılaştırıldığında BCG ‘nin anlamlı düzeyde daha az metastaz ve daha iyi toplam ve hastalık spesifik yaşam süresi sağladığı gösterilmiştir (113)(kanıt düzeyi: 1b). Diğer yandan, başka bir meta-analize göre MMC ve BCG arasında progresyon, yaşam süresi ve ölüm nedeni açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır (114).

Özetle; bütün bu çelişkili sonuçlar olsa da elde olan verilerin büyük bir çoğunluğu idame BCG şeması uygulandığı takdirde orta ve yüksek riskli tümörlerin progresyon riskini azalttığını göstermiştir. Diğer iki meta-analiz daha önce kemoterapi alan hastaları barındırdığı için muhtemel yanlılık göstererek BCG ‘nin iyiliği yönünde fikir beyan etmişlerdir (117,118). Son yapılan birçok meta-analize bakıldığında daha önce kemoterapi tedavisi alan hastalarda idame BCG tedavisi MMC ye göre daha etkili olduğu görülmüştür (114).

BCG için optimal tedavi şeması:

Optimal etkinlik için BCG idame şeması şeklinde verilmelidir (110,114-116)(kanıt düzeyi: 1a). EORTC-GU grubun hazırladığı meta-analize göre sadece idame BCG şeklinde alan hastalar fayda görmektedir. İdame tedavisi verilemeyen 4 çalışmaya göre progresyonda azalma saptanmamıştır. İdame şeklinde alınan BCG ile yapılan 20 çalışmaya göre progresyon oranında %37’ lik bir düşüş gözlenmiştir (p:0.00004). Fakat hangi idame BCG tedavisinin en etkili olduğu bu meta-analizde belirlenememiştir (116). Bu meta-analizin içinde Bohle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rekürrensleri önlemede mitomisin-C’ nin üzerinde bir etkiye sahip olmak için, en az 1 yıllık idame BCG tedavisine ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (110,115).

Bazı modifikasyonlar yapılmaya çalışılmışsa da, BCG indüksiyon tedavisi, Morales' in 1976'da tanımladığı ampirik 6 haftalık indüksiyon şemasına dayanmaktadır. Bununla beraber 18 haftada 10 instillasyon şeklinde uygulamadan 3 yılı aşkın sürede 30 instillasyon uygulamaya kadar değişen, farklı idame şemaları kullanılmıştır (120). İndüksiyon instillasyonlarının optimal sayısı ve idame tedavilerin optimal sayısı ve süresi bilinmemektedir (121).

BCG nin optimal dozu:

Bazı otörler BCG'nin toksisitesini azaltmak için BCG yi 1/3 ve 1/4 dozlarda kullanmayı önermişlerdir. Tam doz BCG 'nin 1/3 doz BCG ile karşılaştırıldığı 500 hastayı kapsayan İspanyol Onkoloji Grup (CUETO) çalışmasında etkinlik farkı saptanmamıştır. Bununla beraber, multifokal hastalıkta tam dozun daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (122,123)(kanıt seviyesi:1b). Düşük doz grubunda daha az yan etki bildirilmesine rağmen, ciddi sistemik toksisite insidansı her iki grupta da benzer bulunmuştur. Aynı İspanya Grubu'nun prospektif randomize başka bir çalışması göstermiştir ki; 1/3 BCG dozu orta risk tümörlerde minimum efektif doz olabilir. BCG dozu 1/6 oranına indirildiğinde rekürrens önlemede etkinliğin azaldığı görülmüş fakat toksisite azalmamıştır(124).

BCG toksisitesi:

Optimal etki için idame tedavisine ihtiyaç olduğu düşünülürse, BCG toksisitesi daha önemli hale gelmektedir. İntravezikal kemoterapi ile karşılaştırıldığında BCG' nin yan etkisinin daha fazla olması nedeniyle, BCG kullanılmasında hala isteksizlik vardır. Eski yayınlarda BCG sepsisine bağlı ölümlerin bildirilmiş olması ve %90 hastada BCG sistitinin görülüyor olması, BCG kullanımında ciddi problemler yaratmaktadır (125).

Bununla beraber, BCG uygulanmasında artan tecrübe ile birlikte yan etkiler daha az görülmeye başlanmış ve eğer oluyorsa BCG' ye bağlı ölümler son yıllardaki yayınlarda oldukça az sayıda rapor edilmiştir. Ciddi yan etkiler hastaların %5' inden azında görülmekte olup, hemen tüm hastalarda etkin tedavi mümkün olmaktadır (125)(kanıt seviyesi:1b).

Major komplikasyonlar ilacın sistemik emiliminden sonra ortaya çıkar. Bu nedenle TUR' dan sonraki ilk 2 haftada, makroskopik hematurisi ve üriner sistem enfeksiyonu

olanlarda ve travmatik kateterizasyon olan hastalara BCG verilmemelidir. Bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda da(immu süpresif ilaç kullananlar, HIV) kullanılmamalıdır (126).

BCG tedavisi sonrası görülen yan etkilerin yönetimi yan etkinin tipine ve derecesine göre olmalıdır. Uluslar arası Mesane Kanseri Grubu ve İspanya Grubunun özel durumlar için hazırladığı öneriler bulunmaktadır (127,128). Bu önerilerden bazıları; instillasyon öncesi TİT bakılması, su kısıtlaması, tedavi sonrası kinolon alınmasıdır.

BCG endikasyonları:

BCG nin oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğu bilinmesine rağmen, BCG nin toksisite riskinin yüksek olması nedeniyle, yüzeysel mesane kanserli her hastaya BCG verilmemesi konusunda fikir birliği vardır. Tedavi seçimi her hastanın rekürrens ve progresyon riskine göre yapılmalıdır. Düşük risk grubundaki hastalarda BCG kullanımı hastalığın doğal gidişini değiştirmemektedir ve grup hastalarda fazladan tedavi olduğu düşünülebilir.

Sistektomi uygulanmayan yüksek riskli tümörü olan hastaların tedavisinin nasıl yapılması gerektiği konusunda çelişki bulunmamaktadır. Bu hastalara en az 1 yıl BCG idame tedavisi uygulanmalıdır.

Orta riskli tümörlerin (multifokal T1G1,TaG2 ve tek T1G2 tümörler) tedavisi daha tartışmalıdır. Tedavi komplet bir TUR'u takiben intravezikal kemoterapi veya intravezikal BCG'den oluşur. 1 yıllık BCG idame tedavisi kemoterapiye göre rekürrensi önlemede daha üstündür. Buna rağmen BCG' nin yan etkileri kemoterapiye göre daha fazladır. Bu nedenle idame BCG tedavisi ve intravezikal kemoterapi seçimi opsiyonel kalmıştır. Her iki tedavi rejiminin etkinliği ve yan etkileri gözardı edilmeden hastanın rekürrens ve progresyon riskine göre son karar verilmelidir.

CIS tedavisi:

Eğer CIS ve kas invaziv hastalık birlikte bulunursa tedavi invaziv tümöre göre yapılır. TaT1 tümörler ile CIS saptanması bu tümörlerin rekürrens ve progresyon riskini artırır ve ileri tedavileri zorunlu kılar (70,71).

Sadece endoskopik girişimler ile CIS tedavisi mümkün değildir. CIS histolojik tanısını mutlaka intravezikal BCG instillasyonu veya radikal sistektomi gibi ileri bir tedavi izlemelidir(kanıt düzeyi: 2). CIS ile birlikte özellikle yüksek dereceli papiller tümör varlığında intravezikal BCG instillasyonu gibi konservatif tedavi mi yoksa sistektomi gibi radikal cerrahi mi yapalım sorusuna cevap olabilecek herhangi bir görüş üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. İnstillasyon tedavisi ve primer tedavi olarak erken radikal sistektomiyi karşılaştıran randomize çalışmalar mevcut değildir. CIS için erken radikal sistektomi sonrası tümöre özgü sağ kalım oranları mükemmel olmasına rağmen yaklaşık %40-50 hasta fazla tedavi etmiş olunmakta (129).

CIS olan hastaların retrospektif değerlendirmelerinde intravezikal kemoterapi ile %48 tam cevap sağlanırken, BCG ile bu oran %72-93 gibi oranlara çıkmaktadır (113-116,156). %50 den fazla tam cevap gözlenen hastalarda ileride ekstavezikal rekürrens veya invazyon riski görülebilmektedir (76, 120, 130, 131).

Yalnız CIS olan hastalarda maalesef çok randomize çalışma yapılamamıştır. Çoğu çalışmalar papiller tümör birlikteliği gözlenen CIS üzerine yapılmaktadır. Bu nedenle tedavi farklılıklarını değerlendirme gücümüzü azaltmakta ve tedavi sonuçlarının güvenilirliğini sınırlamaktadır (129).

CIS saptanan hastalarda intravezikal BCG ve intravezikal kemoterapiyi (MMC, epirubisin, adriamisin) karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde idame BCG tedavisine büyük oranda cevap gözlenirken indüksiyon tedavisi sonrası gözlenen BCG tedavi başarısızlığında %59 oranında bir düşüş izlenmektedir (OR=0.41, p=0.0001). BCG ve MMC 'yi karşılaştıran çalışmalarda BCG 'nin uzun dönem faydası düşük olmasına rağmen BCG idame tedavisinin MMC' ye göre daha üstün olduğu gösterilmiş (OR=0.57, p=0.04) (134).

EORTC-GU grubunun tümör progresyonu meta-analizinde, CIS saptanan 403 hastada BCG 'nin intravezikal kemoterapilere ve diğer immunoterapilere göre progresyon riskini %35 azalttığı saptanmıştır (OR=0.65, %95 G.A CI=0.36-1.16, p=0.10)(kanıt düzeyi:1b). Sadece BCG ile BCG ve MMC kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir (133) (kanıt düzeyi:1b).

Özetle; CIS olan hastaların tedavisinde kemoterapiyle karşılaştırıldığında BCG ‘nin tam cevap oranını arttırdığı, hastalığı nüks etmeyen toplam hasta yüzdesini yükselttiği ve tümör progresyon riskini düşürdüğü kanıtlanmıştır (kanıt düzeyi:1a).

İntravezikal kemoterapi veya BCG için tavsiyeler:

Rekürrens için düşük ve orta risk ve progresyon için çok düşük risk taşıyan hastalara adjuvan tedavi olarak tek doz erken kemoterapi instillasyonu şiddetle önerilmektedir.

Progresyon için düşük ve orta risk taşıyan hastalarda, rekürrens riskine bakılmaksızın tek doz erken postoperatif kemoterapi instillasyonunu takiben ya en az 6-12 ay süreyle (idame) kemoterapi instillasyonu veya en az 1 yıl süreyle BCG instillasyonları (idame) önerilmektedir.

Progresyon riski yüksek hastalarda intravezikal BCG (en az 1 yıllık idame tedavisi ile) veya erken radikal sistektomi önerilebilir.

Rekürrens ve progresyonun tam riskleri veya hangi tedavinin optimal olduğu kesin olarak belirtilmemektedir. Ne kadarlık nüksün hasta ve ürolog tarafından kabul edilebilir olduğu göz önünde bulundurularak tedavi seçimine gidilebilir.

Tablo 6 :TaT1 tümörlerde risk sınıflamasına göre tedavi önerileri

Risk kategorisi	Düşük	Orta	Yüksek
Rekürrens	Tek doz erken kemoterapi instillasyonu	Tek doz erken kemoterapi instillasyonu, ardından kemoterapi veya minimum 1 yıllık BCG instillasyonu(son karar tümör progresyon riskine göre belirlenir)	Tek doz erken kemoterapi instillasyonu, ardından kemoterapi veya minimum 1 yıllık BCG instillasyonu(son karar tümör progresyon riskine göre belirlenir)
Progresyon	Tek doz erken kemoterapi instillasyonu (eğer hasta aynı zamanda rekürrens için orta	Tek doz erken kemoterapi instillasyonu, ardından minimum 1 yıllık BCG	İntravezikal BCG en az 1 yıllık, veya erken sistektomi

	risk grubuna da dahilse ileri kemoterapi instillasyonu başlanabilir)	instillasyonu veya kemoterapi instillasyonunun devamı	
--	--	---	--

İnstillasyon tedavisi başarısızlığında tedavi:

İntravezikal kemoterapi sonrası rekürrens gözlenen hastalar BCG instillasyon tedavisinden fayda görmektedirler (117)(kanıt düzeyi:1a)

Kas invaziv hastalığa progresyon birçok vakada sistektomi için uyarıcı olurken, intravezikal instillasyonların başarısız olduğunu gösterebilen başka durumlar da vardır

Tedavi sırasında yüksek grade, yüksek T evresi veya CIS saptanması durumunda tedavinin başarısız olduğu düşünülebilir(kanıt düzeyi: 3). Üçüncü ve 6. ayların her ikisinde de rekürrens varsa (aynı grade ve T evresinde bile olsa) tedavi başarısızlığı düşünülebilir (137). Üçüncü ayda görülen bir nüks tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemeli çünkü hastaların yaklaşık %50 'sinde inde ek BCG tedavisi ile komplet remisyon sağlanmaktadır (30,137). Seçilmiş vakalarda BCG' den kemoterapiye geçmek remisyon sağlayabilir (138-149). Bununla beraber, yüksek dereceli papiller tümörlerde hastaların çoğunda önemli bir zaman kaybı olmakta ve kasa invaziv hastalık ve hatta metastaz gelişme riskinin bu evrede yüksek olması nedeniyle sistektomi önerilmektedir (137-139) (kanıt düzeyi: 3).

İntravezikal tedaviye yanıt zamanı belirli değildir. BCG immunoterapisinin immun cevabı oluşturması için belirli bir zamana ihtiyaç olduğu bilinmesine rağmen, cevap için klinisyenin hastayı riske etmeden ne kadar beklemesi gerektiği bilinmemektedir. Sistektominin geciktirilmesi, progresyona, metastaz gelişmesine ve mesane kanserinden ölüme yol açabilir.

BCG 'nin başlanmasından 6 ay sonra cevap yoksa radikal sistektomi önerilmelidir. Diğer yandan, her 3 ayda yeni yüzeysel tümörler görülmesi, bunların TUR' u takip eden intravezikal instillasyonlar ve benzeri işlemler kapasite, sıkışıklık hissi ve ağrı açısından düşük kalitede bir mesaneye neden olabilir ki böyle vakalarda sistektomi yapılmalıdır.

Kas invaziv olmayan mesane kanserinde sistektomi endikasyonları:

Bazı otörlere göre kas invaziv olmayan mesane tümörlü hastalarda yüksek progresyon riski varlığında erken sistektomi önerilebilmesi gerekmektedir. EORTC risk tablolarına bakıldığında (Tablo 6,7); multiple rekürren yüksek dereceli tümörler, yüksek dereceli T1 tümörler ve CIS birlikteliği buluna yüksek dereceli tümörler bu gruba girmektedir. Bu hasta grubu için tedavi seçenekleri hakkındaki tartışma halen devam etmektedir. Erken sistektomi veya BCG instillasyonu ile konservatif tedavi seçeneği arasında hastaların bilgilendirilmesi ve her ikisinin de riskleri ve yararları ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır.

Kas invaziv olmayan tümörlerdeki BCG tedavisi başarısızlığında sistektomi şiddetle önerilmektedir. Sistektominin geciktirilmesi bu hastalarda hastalığa özgü sağ kalımı azalmasına sebep olabilir (150). Patolojik olarak kas invaziv olmayan mesane kanseri olan hastalarda zamanında yapılan sistektomi 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %80' lere kadar çıkmaktadır (151-156).

TaT1 Mesane tümörlü hastanın takibi:

TaT1 mesane tümörlü hastalarda rekürrens ve progresyon riski olması nedeniyle bu hastalar takip edilmeleri gerekmektedir. Görüntülemelerin ve sistoskopilerin süresi ve sıklığı hastaya özgü riskler göz önüne alınarak yapılmalıdır. EORTC risk tabloları kullanarak hastanın kısa dönem ve uzun dönem rekürrens ve progresyon riskleri hesaplanarak hastaya özgü bir takip şeması çizilmelidir (73). Takip şeması planlarken bazı önemli durumlar akılda tutulmalıdır. Kas invazyonun ve kas invaziv olmayan yüksek deceli rekürrensin erken tespiti çok kritiktir. Çünkü tanı ve tedavideki gecikme hastanın hayatını tehdit edebilir.

Düşük risk grubundaki tümör rekürrensleri genelde düşük evre ve düşük derecededir. Küçük, invaziv olmayan (Ta), düşük dereceli papiller rekürrens hastayı hemen tehlikeli bir duruma düşürecek demek değildir. Erken teşhis de başarılı tedavi için de özellikli değildir (157-164)(kanıt düzeyi:2b). Bu hastaların küçük papiller rekürrenslerinin fulgurasyonu güvenli bir tedavi seçeneğidir (165)(kanıt düzeyi:3). Dahası bazı otörlere bu hastalarda sık takipten bile kaçınılmaktadırlar (163, 164, 166).

Endoskopinin yerini alabilecek invaziv olmayan metodların bulunmaması nedeniyle takipler düzenli sistoskopilerle yapılmaktadır. Takip sistoskopilerinin güvenli bir şekilde azaltılmasına yönelik, randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, yapılan tavsiyeler kanıta dayalı verilerden çok retrospektif tecrübelerle dayanmaktadır.

TUR' dan sonraki ilk 3 aydaki sistoskopi sonucu rekürrens ve progresyon için oldukça önemli bir prognostik faktördür (73,139,169,168)(kanıt düzeyi:1a). TaT1 mesane tümörlü hastaların hepsine TUR'dan sonraki ilk sistoskopi 3. ayda mutlaka yapılmalıdır.

Multipl ve yüksek riskli tümörlü hastalarda üst üriner sistem rekürrens riski artacağından yakın takip edilmelidir (kanıt düzeyi:3).

Takip sistoskopisi için tavsiyeler:

Düşük riskli (TaG1) tümörlere sahip hastalara (tüm hastaların %50' si) 3. ayda sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatifse, takip eden sistoskopi 9. ayda ve daha sonra 5 yıl süreyle yılda bir kez yapılmalıdır.

Yüksek riskli hastalara (tüm hastaların %15'i) 3. ayda sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatifse, 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, 3. Yılda her 4 ayda bir, sonra 5 yıla kadar her 6 ayda bir ve daha sonra da yılda bir kez sistoskopi yapılmalıdır. Yıllık İVP yapılmalıdır.

Orta risk faktörlerine sahip hastalar (tüm hastaların yaklaşık 1/3' ü) her iki takip şemasının arasında bir takipte izlenmeli ve takip şeması kişisel ve subjektif faktörlere göre ayarlanmalıdır.

MATERYAL METOD:

1997- 2005 yılları arasında kliniğimizde primer veya rekürren mesane tümörü nedeniyle transüretal rezeksiyon yapılan ve histopatolojik tanısı kas invaziv olmayan mesane kanseri yani TaT1 mesane kanseri gelen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu özelliklere uyan 452 hastadan 368 'i çalışma grubuna dahil edildi. 5 yıllık ortalama takip süresini tamamlayan 348 hastanın değerleri analiz edildi. 20 (%5,4) hasta bilinmeyen sebeplerle takipten çıkmıştır.

348 kas invaziv olmayan mesane tümörü hastasının 1 ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon risklerini hesaplamak için EORTC-GU grubunun geliştirdiği skorlama sistemi ve risk tabloları kullanılmıştır (73). Tümör sayısı, tümör büyüklüğü, önceki rekürrens hızı, T evresi, CIS varlığı ve tümör derecesi gibi 6 prognostik değer skorlama sisteminin klinik ve patolojik faktörü olarak belirlendi. Çok değişkenli analizler yapılarak her bir faktörün rekürrens ve progresyon için istatistiksel olarak ağırlığı hesaplanarak her bir faktöre özgü skor belirlendi (Tablo 4). Her bir hasta bu skorlama sistemi kullanılarak rekürrens ve progresyon risk gruplarına göre düşük, orta ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 5).

EORTC skorlama sisteminin baz aldığı rekürrens ve progresyon için belirlediği klinik ve patolojik faktörleri kendi hastalarımızda tek değişkenli analizde uyguladık. Çok değişkenli analiz kullanarak da çalışma grubunun 1 ve 5 yıllık öngörülebilir muhtemel rekürrens ve progresyon hızlarını orijinal EORTC öngörülebilir muhtemel rekürrens ve progresyon oranları ile karşılaştırdık.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Analizlerde sağ-kalım analiz, Kaplan-meier, cox regresyon yöntemi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Testler % 95 güven aralığında yapılmıştır.

BULGULAR:

1997- 2005 yılları arasında kliniğimizde kas invaziv olmayan mesane kanseri olan 452 hastadan 368 'i çalışma grubunda idi. 5 yıllık ortalama takip süresini tamamlayan hasta sayısı 348' dir. Bilinmeyen sebeplerle takipten çıkan hasta sayısı 20 (%5,4) dir. Takip süresi ortalama 55.25±24.50 aydır. Hastaların ortalama yaşı 63.60±10.79 ' dur. Erkek oranı yaklaşık %80 saptanırken, hastaların %20 'si kadındır.

Çalışmaya dahil olan hastaların %23' ü intrakaviter tedavi almamıştı. Bazı hastalara erken dönem tek doz kemoterapi yapılmasına rağmen tüm hasta kayıtlarında

rastlanmadığından veriler arasına alınmamıştır. Rekürrens ve progresyon risklerine göre hastalar yüksek riskli grupta iseler hastalara (157, %45,1) intrakaviter olarak 6 haftalık BCG intrakaviter tedavisi uygulanmıştır. Hiçbir hastaya idame BCG tedavisi başlanılmamıştır. Orta risk grubu ve yan etkileri nedeniyle BCG başlanamayan hastalara 6 haftalık Mitomisin-C kemoterapisi verilmiştir.

Kliniğimizde TUR yapılan tümör boyutu 3 cm ve üzerinde saptanan hasta sayısı dikkat çekici oranda yüksek bulunmuştur (%55,7). Hastalarımızın histopatolojik değerlendirilmesine baktığımızda 143 (%41) hastanın patolojisinin T1G3 olduğunu gördük. Yüksek riskli gruba giren nispeten daha nadir rastlanan yüksek dereceli Ta (TaG3) mesane tümörü tanısı alan hasta sayısı 20 (%5) dir. Primer mesane tümörü nedeniyle tanı alan hasta sayısı 178 (%51,1) idi. Tümör sayısı 8 ve üstü olan hastaların sayısı 69 (%19,8)'du. Hastaların özellikleri Tablo 7 'da verilmiştir.

Tablo 7: Hasta Özellikleri

	Sayı	%
Yaş		
≤65	197	56,6
>65	151	43,4
Cinsiyet		
Erkek	285	81,9
Kadın	63	18,1
Tümör boyutu		
≥3 cm	194	55,7
<3 cm	154	44,3
Tümör sayısı		
Tek	195	56,0
2 ile 7 arası	84	24,1
≥8	69	19,8
Rekürrens hızı		
Primer	178	51,1
≤ 1/yıl	88	25,3
>1/yıl	82	23,6
CIS		
Yok	316	90,8
Var	32	9,2
Evre		
Ta	144	41,4
T1	204	58,6
Grade		

1	29	8,3
2	156	44,8
3	163	46,8
İntrakaviter		
Yok	80	23,0
Mit-c	111	31,9
BCG	157	45,1

1 yıllık takiplerde 130 (%37,4) hastada rekürrens gözlenirken 5 yıllık takiplerde 258 (%74,1) hastada rekürrens saptandı. 1 yıllık takiplerde progresyon saptanan hasta sayısı 35 (%10,1) iken 5 yıllık takiplerde progrrese olan hasta sayısı ise 99 (%28,4) olarak gözlendi (Tablo 8).

Tablo 8: 1 ve 5 yıllık takiplere göre rekürrens ve progresyon oranları

	Sayı	%
1 yıllık rekürrens		
Var	130	37,4
Yok	218	62,6
5 yıllık rekürrens		
Var	258	74,1
Yok	90	25,9
1 yıllık progresyon		
Var	35	10,1
Yok	313	89,9
5 yıllık progresyon		
Var	99	28,4
Yok	249	71,6

Tek tek değerlendirildiğinde yaş, T1G3 varlığı, grade, tümör sayısı, tümör boyutu, CIS varlığı, evre, intrakaviter verilmesi, rekürrens olması hastanın progresyona girmesinde anlamlı ($p < 0,05$) risk faktörüydü (Tablo 9).

Tek tek değerlendirildiğinde yaş, T1G3 varlığı, grade, tümör sayısı, tümör boyutu, rekürrens hızı, CIS varlığı, evre, intrakaviter verilmesi hastanın rekürrense girmesinde anlamlı ($p < 0,05$) risk faktörüydü (Tablo 9).

Tablo 9: Tek Değişkenli Analiz

Tek Değişkenli Analiz	Progresyon				Rekürrens			
	p	HR	% 95 G.A.		p	HR	% 95 G.A.	
			Düşük	En yüksek			Düşük	En yüksek
Yaş ($\leq 65 / > 65$)	0,000	2,23	1,49	3,33	0,000	1,70	1,33	2,18
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	0,516	0,84	0,49	1,43	0,072	0,74	0,53	1,03
G3 / T1 (Evet / Hayır)	0,000	0,05	0,02	0,09	0,000	0,27	0,21	0,36
Grade (1-2 / 3)	0,000	11,33	4,78	26,83	0,000	2,01	1,76	2,29
TM Sayısı (Tek / Çoklu)	0,000	2,99	1,97	4,55	0,000	1,98	1,55	2,53
TM Boyutu (< 3 cm / ≥ 3 cm)	0,000	8,25	4,41	15,45	0,000	3,09	2,38	4,02
Rekürrens Hızı (≤ 1 Yıl / > 1 Yıl)	0,862	1,02	0,81	1,29	-	-	-	-
CIS (Yok / Var)	0,000	8,78	5,60	13,77	0,000	3,34	2,28	4,90
Evre (Ta / T1)	0,000	8,99	4,53	17,86	0,000	2,82	2,16	3,70
İntrakaviter (Yok / Var)	0,000	2,32	1,53	3,50	0,000	1,59	1,34	1,88
Rekürrens (Yok / Var)	0,000	42,63	5,94	305,73	-	-	-	-

Cox regresyon çözümlemesi

Çok değişkenli analiz yapıldığında yaş, tümör sayısı, tümör boyutu, CIS varlığı hastanın progresyona girmesinde anlamlı ($p < 0,05$) risk faktörüydü (Tablo 10).

İndirgenmiş modelde yaş, tümör boyutu, CIS varlığı, evre, rekürrens varlığı hastanın progresyona girmesinde anlamlı ($p < 0,05$) risk faktörüydü. 65 yaş üstü progresyon riskini 1,70 kat ($p=0,010 < 0,01$) arttırmaktaydı. Tümör boyutu ≥ 3 cm üstü olması progresyon riskini 4,12 kat ($p=0,000 < 0,001$) arttırmaktaydı. CIS varlığı progresyon riskini 4,86 kat ($p=0,000 < 0,05$) arttırmaktaydı. Evrenin T1 olması progresyon riskini 3,74 kat ($p=0,000 < 0,001$) arttırmaktaydı. Rekürrens olması progresyon riskini 14,18 kat ($p=0,009 < 0,01$) arttırmaktaydı (Tablo 10).

Çok değişkenli analiz yapıldığında grade, tümör sayısı, tümör boyutu, CIS varlığı, hastanın rekürrense girmesinde anlamlı ($p < 0,05$) risk faktörüydü (Tablo 10).

İndirgenmiş modelde yaş, grade, tümör boyutu, CIS varlığı, tümör sayısı hastanın rekürrense girmesinde anlamlı ($p < 0,05$) risk faktörüydü. 65 yaş üstü rekürrens riskini 1,33 kat ($p=0,027 < 0,05$) arttırmaktaydı. Tümör boyutu ≥ 3 cm üstü olması rekürrens riskini 2,19 kat ($p=0,000 < 0,001$) arttırmaktaydı. Çoklu tümör rekürrens riskini 1,41

kat ($p=0,009 < 0,01$) arttırmaktaydı. CIS varlığı rekürens riskini 1,73 kat ($p=0,006 < 0,01$) arttırmaktaydı (Tablo 11).

Tablo 11: Çok Değişkenli Analiz

Çok Değişkenli Analiz (İndirgenmiş Model)	Progresyon				Rekürens			
	p	HR	% 95 G.A.		p	HR	% 95 G.A.	
			En Düşük	En Yüksek			En Düşük	En Yüksek
Yaş ($\leq 65 / > 65$)	0,010	1,70	1,14	2,55	0,027	1,33	1,03	1,71
TM Boyutu ($< 3 \text{ cm} / \geq 3 \text{ cm}$)	0,000	4,12	2,18	7,80	0,000	2,19	1,65	2,90
CIS (Yok / Var)	0,000	4,86	3,09	7,65	0,006	1,73	1,17	2,57
Evre (Ta / T1)	0,000	3,74	1,86	7,52	-	-	-	-
Grade (1-2 / 3)	-	-	-	-	0,000	1,72	1,49	1,98
TM Sayısı (Tek / Çoklu)	-	-	-	-	0,009	1,41	1,09	1,83
Rekürens Hızı ($\leq 1 \text{ Yıl} / > 1 \text{ Yıl}$)	-	-	-	-	-	-	-	-
Rekürens (Yok / Var)	0,009	14,18	1,95	102,92	-	-	-	-

Cox regresyon çözümlemesi

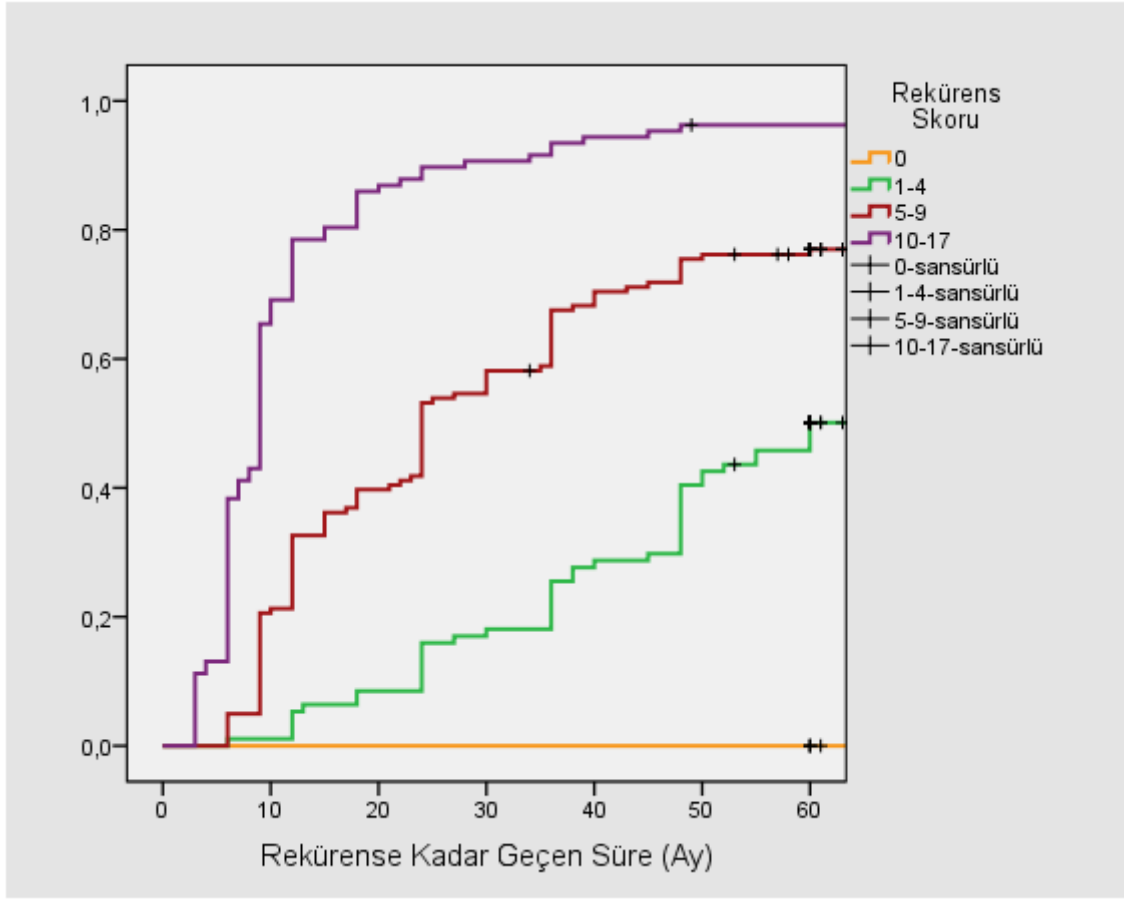
EORTC skora göre gruplandırılan hastaların 1 ve 5 yıllık muhtemel rekürrens ve progresyon riskleri Tablo 12 ve Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12: Rekürrens risk gruplarına göre sonuçların EORTC risk tablosuyla karşılaştırılması

Rekürrens risk grubu	İlk Yıl	İlk Yıl	Beşinci yıl	Beşinci yıl	EAU 'ya göre Rekürrens risk grubu
	EORTC risk tablosuna göre tahmini rekürrens oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun rekürrens oranları % (%95 G.A)	EORTC risk tablosuna göre tahmini rekürrens oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun rekürrens oranları % (%95 G.A)	
I (0)	15 (10, 19)	0 (0,0)	31 (24, 37)	0 (0, 0)	Düşük risk
II (1-4)	24 (21, 26)	9.2 (7.4, 11.1)	46 (42, 49)	53.9 (43, 64.8)	Orta Risk
III (5-9)	38 (35, 41)	39.5 (33, 46.1)	62 (58, 65)	77.9 (65.1, 90.8)	Orta Risk
IV (10-17)	61 (55, 67)	84.9(68.9,100)	78 (73, 84)	96.4 (78.1, 100)	Yüksek risk

Tablo 13: Progresyon risk gruplarına göre sonuçların EORTC risk tablolarıyla karşılaştırılması

Progresyon risk grubu	İlk Yıl	İlk Yıl	Beşinci yıl	Beşinci yıl	EAU 'ya göre Progresyon risk grubu
	EORTC risk tablosuna göre tahmini progresyon oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun progresyon oranları % (%95 G.A)	EORTC risk tablosuna göre tahmini progresyon oranları % (%95 G.A)	Çalışma grubunun progresyon oranları % (%95 G.A)	
I (0)	0.2 (0, 0.7)	0(0, 0)	0.8 (0, 1.7)	0 (0, 0)	Düşük risk
II (2-6)	1 (0.4, 1.6)	0(0, 0)	6 (5, 8)	0 (0, 0)	Orta Risk
III (7-13)	5 (4, 7)	3.8(3.1,4.6)	17 (14, 20)	18.6(15, 22.2)	Yüksek risk
IV (14-23)	17 (10, 24)	35.3(28.7,42)	45 (35, 55)	74(60.3,88.4)	Yüksek risk

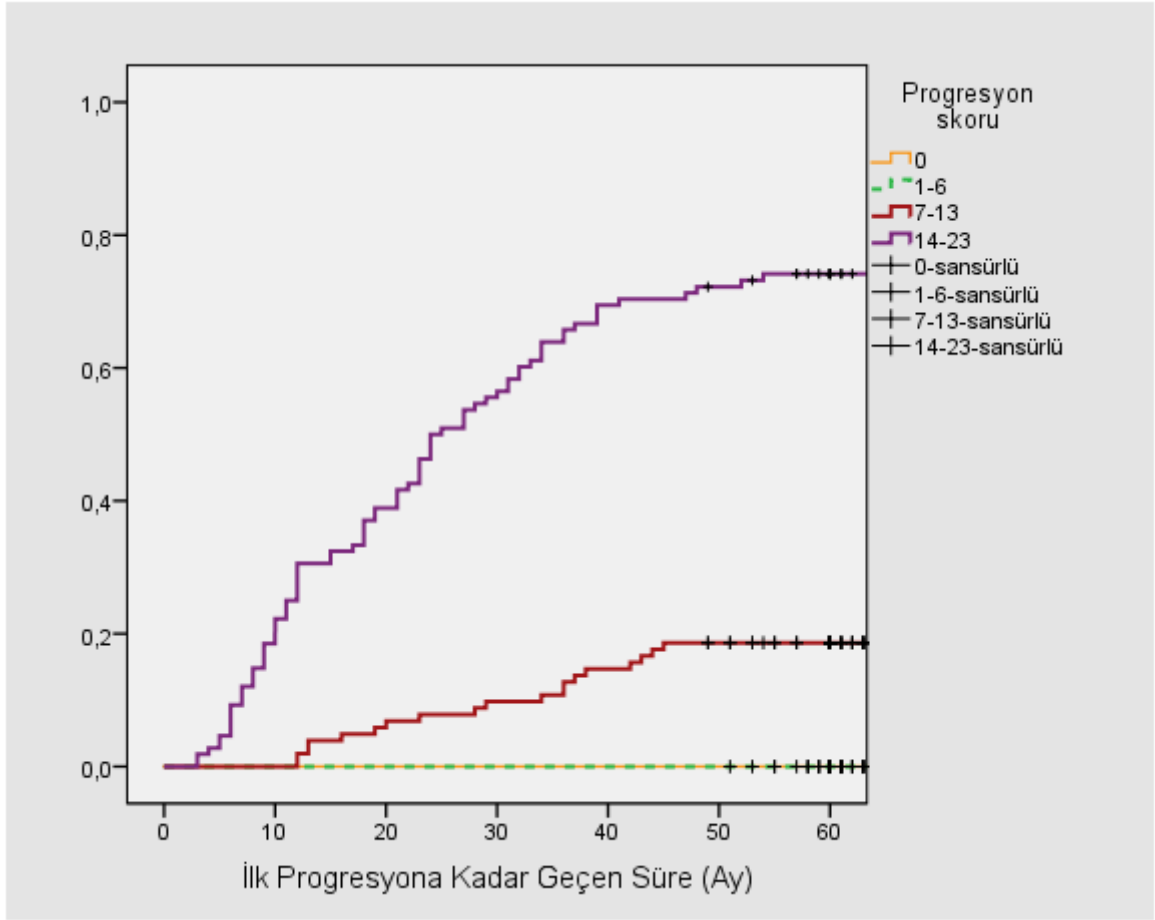


Risk altındaki Hasta Sayısı								
Rekürrens Skoru	N	%	Süre (Ay)					
			10	20	30	40	50	60
0	6	1,7%	6	6	6	6	6	3
1-4	94	27,0%	93	86	78	68	56	27
5-9	141	40,5%	112	85	64	44	33	16
10-17	107	30,7%	37	15	10	6	3	2

Şekil 10: Gruplara göre rekürrense kadar geçen süre

(Kaplan-Meire eğrisi)

Rekürrens skoru 10-17 olanların beklenen rekürrens süresi rekürrens skoru 0 ($p=0,000 < 0,001$), rekürrens skoru 1-4 ($p=0,000 < 0,001$) ve 5-9 ($p=0,000 < 0,001$) aralığında olanlardan anlamlı olarak daha kısaydı.



Progresyon Skoru	N	%	Risk altındaki Hasta Sayısı					
			Süre (Ay)					
			10	20	30	40	50	60
0	30	8,6%	30	30	30	30	29	14
1-6	108	31,0%	108	108	108	108	104	50
7-13	102	29,3%	102	96	92	86	77	36
14-23	108	31,0%	88	66	48	33	27	11

Şekil 11: Gruplara göre progresyona kadar geçen süre (Kaplan-Meire eğrisi)

Progresyon skoru 14-23 olanların beklenen progresyon süresi progresyon skoru 0 ($p=0,000 < 0,001$), progresyon skoru 1-6 ($p=0,000 < 0,001$) ve 7-13 ($p=0,000 < 0,001$) aralığında olanlardan anlamlı olarak daha kısaydı.

TARTIŞMA:

Mesane kanserleri yüksek rekürrens oranları gösteren bir neoplazi türü olması nedeniyle diğer kanserlere göre yüksek tedavi maliyeti oranlarına da sahiptir (164). Her hasta için rekürrens ve progresyon riskleri önceden tahmin edilirse hastaya özgü tedavi planları çizilebilir. Örneğin rekürrens ve progresyon riski düşük hastalarda mesane fulgurasyonu (165), adjuvan tedavi (166) veya sadece izlem (167) gibi uygun tedaviler planlanabilir. Bu amaç için iyi planlanmış, çok merkezli, çok sayıda hasta grubu olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle EORTC- GU mesane tümörünün belli prognostik değerlerini kullanarak geliştirdiği risk tablosu yaygın olarak kullanılmaktadır (73).

Buna rağmen halen kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaları sınıflandırmada önemini ve güncelliğini koruyan bu risk sınıflandırmasını eksternal değerlendirmeye tutan çalışmalar devam etmektedir. Biz de, ülkemiz Avrupa ülkelerine nazaran gelişmekte olan ülkeler seviyesinde ve daha yüksek sigara içme oranlarına sahip (6) olsa da EORTC risk değerleriyle kendi hastalarımızın risk değerlerini karşılaştırdık.

EORTC risk tablosunu eksternal değerlendirmeye tutan ilk çalışma Hernandez ve ark. yaptığı çalışmadır (169). Bu çalışmanın değerlendirmesinde rekürrens oranlarının EORTC risk tablosuyla uyum gösterdiği fakat progrese olan hasta sayısının azlığı nedeniyle progresyon oranlarının farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmanın kısıtlamaları olarak çalışma grubunun küçüklüğü ve cerrahi özelliklerin kayıt altına alınmasındaki eksiklikler olarak göze çarpmaktadır.

Son yayınlanan ve sonuçlarını EORTC sonuçları ile karşılaştıran çalışmada Pillai ve ark. yaptığı çalışmada da (170), EORTC risk tablosundaki sonuçlarla uyumluluk göstermediği bildirilmiştir. Küçük ölçekli ve bölgesel hasta gruplarının olması uyumsuzluğun nedeni olarak açıklanmıştır.

Çalışmamızdaki hasta özelliklerini tek tek ele aldığımızda; çalışmamızdaki hasta popülasyonunun median yaşının (ort:64) EORTC çalışmasındaki hasta popülasyonu yaşı (ort:65) ile yaklaşık olarak aynı olduğu görülüyor. Çalışmaya dahil edilen erkek oranı her iki çalışmada da %80 civarındadır. EORTC çalışmasındaki primer mesane tümörü tanısı alan hasta oranı % 54,1 iken bizim çalışmamızda %51,1 de kalmıştır. Yılda 1 den fazla nükseden hasta oranları her iki çalışmada neredeyse birbirlerine eş durumdadır (%23,6-%24,8).

Çok merkezli yapılan EORTC çalışmasıyla bazı hasta özelliklerinde benzer oranları yakalamamıza rağmen bazı önemli prognostik özelliklerde farklı oranlara rastlanmıştır. Sylvester ve ark. yaptığı çalışma grubundaki hastaların %80 'inde tümör boyutu 3 cm' den küçüktür. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda bu oran %44,3 ' tür. EORTC çalışmasının Avrupa' nın gelişmiş olan ülkelerinde yapılmış olduğu göz önüne alırsak Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelere insanların sosyokültürel seviyenin düşük ve sağlık hizmetlerine ulaşma imkanlarının daha az olduğu söylenebilir. Aynı paralelde kliniğimizde mesane tümörünün ilk tanı anında veya rekürrens saptandığında tümör boyutunun 3 cm ve üzerinde çıkan hasta oranının yüksek olmasını bu sebebe bağlayabiliriz (%55,7). Referans çalışmamızda bu oran %17.9 seviyesinde kalmaktadır. Literatüre baktığımızda tümör boyutu ile ilgili EORTC sonuçlarıyla uyumsuz başka çalışmalar da vardır. Hernandez ve ark. (169) yaptığı çalışma grubundaki hastalarda 3 cm ve üzeri tümör büyüklüğü saptanma oranı %40,2 bulunmuştur. Yine son yapılan EORTC sonuçlarını kendi sonuçlarını karşılaştıran Pillai R ve ark. yaptığı çalışmada (170) tümör boyutunun 3 cm ve üzeri saptanma oranı %39,4 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara baktığımızda çalışmamızdaki oranın daha yüksek olmasına rağmen diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Referans çalışmasındaki tümör sayısının 8 ve 8' den fazla saptanma oranı (%9,8) bizim çalışmamızdaki oranın yaklaşık yarısıdır (%19,8). Tümör sayısının 8 ve üstü oranlarının referans çalışmalara oranla bir hayli yüksek çıkmasının sebepleri arasında hasta kayıt

sisteminde eski dönemlerde tümör sayısı yerine yaygın terimi kullanılmasından bahsedebiliriz.

Literatürün aksine çalışmamızdaki en dikkat çekici noktalardan biri hastalarımızdaki grade 3 oranının (%46.8) EORTC çalışmasındaki orana (%10.4) göre bir hayli fazla olduğu görülmüştür. Aynı şekilde evre T1 oranlarımız %58.6 iken referans çalışmada bu oran %42.7'dir. Son yıllarda histopatolojik tanısı yüksek gradeli mesane tümörü olarak konan hastaların sayısı dikkat çekici oranda artmıştır. Bu artışın ülkemiz sağlık sistemindeki değişikliklerle hekimler aleyhine olan tazminat davalarının açılmasındaki kolaylık ve bu nedenle hekimlerin risk alma korkusundan kaynakladığını düşünmekteyiz. Hastanemiz üroloji kliniğinin köklü ve referans hastanesi olması nedeniyle bu yüksek oranlarla karşılaşmamız olağan karşılanmalıdır. Daha öncede değindiğimiz gibi ülkemizdeki sağlık sistemi nedeniyle insanlarımızın sağlık hizmetine ulaşmadaki zorluklar ve hastane kayıt sistemindeki eksiklikler bu sonuçlarla karşılaşmamıza sebep olabilir.

EORTC çalışmasındaki CIS varlığı %4.4 saptanırken bizim çalışmamızda bu oran %9.2 olarak bulundu. Histopatolojik tanıda CIS saptanma oranlarımız eski tarihlerde çok nadir olarak görülürken yakın zamanlarda dikkat çekici oranda artmıştır (%9.2). Spesifik idrar testlerinin ve sitolojinin yüksek riskli mesane tümörlerin takibinde daha sık kullanılması, hastanemizde üroonkoloji alanında uzmanlaşmış patoloğların bulunmaya başlaması, ürolog ve patolog arasındaki iletişimin son yıllarda artmasının CIS saptanma oranımızı arttırdığını düşünmekteyiz.

Rekürrens hızlarına baktığımızda; skorlama sistemine göre düşük risk grubundaki (skor:0) olan hastalardaki rekürrens oranı bizim çalışmamızda 6 hastanın 1 yıllık rekürrens oranı %0 bulunurken EORTC çalışmasında bu oran %15 olarak saptanmıştır. 5 yıllık rekürrens oranları arasında da büyük bir fark olduğu gözlenmektedir (%0-%31). İki çalışma arasındaki bu fark hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir.

Orta risk grubu (skor: 1-4) olan hastalarda da benzer oranlar olmadığı görülmektedir. 1 yıllık rekürrens oranı orta risk grubuna dahil olan 94 hastada % 9,2 olarak görülürken EORTC çalışmasında bu oran %24 olarak bulunmuştur. Bu farklılık yukarıda

bahsettiğimiz benzer nedenlerle açıklanabilir. Ancak 5 yıllık rekurrens oranı, çalışmamızda %53,9 iken referans çalışmada bu oran %46' dır. Uzun dönem takip protokollerine sıkı sıkıya uyulmaması, intrakaviter tedavi başlanmasındaki eksiklik ve gecikme bu farklılığın ortaya çıkmasındaki etkenler olabileceğini düşünmekteyiz.

Yüksek risk grubundaki rekurrens oranlarına bakarsak skoru 5-9 olan 141 hastada 1 yıllık rekurrens oranı % 39,5 iken EORTC çalışmasındaki 1 yıllık rekurrens oranı %38' dir. Çalışmamızdaki 5 yıllık rekurrens oranı %77,9 olarak saptanırken aynı gruptaki hastaların EORTC çalışmasındaki 5 yıllık rekurrens oranı %62'dir. Yüksek risk grubunun rekurrens skoru 10-17 olan hasta gruplarındaki oranları karşılaştırdığımızda ise 1 yıllık rekurrens oranları çalışmamızda % 84.9, EORTC çalışmasında ise % 61' dir. 5 yıllık rekurrens oranlarına baktığımızda, bu oran referans çalışmada % 78 olarak gözlenirken çalışmamızda ise % 96,4 gibi yüksek bir değer olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara baktığımızda; hastalarımızın sosyoekonomik ve sosyokültürel seviyesinin düşüklüğü nedeniyle kas invaziv olmayan mesane tümörü gibi (özellikle yüksek riskli hasta grubu için) yakın ve sıkı takip gerektiren bu hastalığın öneminin hastalarımız tarafından tam anlaşılamadığı ve ya biz hekimler tarafından tam anlatılamadığı sonucunu çıkarabiliriz.

Progresyon oranlarını karşılaştırdığımızda; çalışmamızda progresyon skoru 0 olan düşük risk grubundaki 30 hastanın 1 yıllık progresyon oranı % 0 olurken 5 yıllık progresyon oranı % 0 olarak bulunmuştur. Bu oranlar EORTC sonuçları ile uyusmaktadır. EORTC risk tablosundaki 1 yıllık progresyon oranı %0,2 iken 5 yıllık progresyon oranı %0,8' dir.

Orta risk grubundaki progresyon oranlarına baktığımızda; progresyon skoru 2-6 arasında olan 108 hastanın 1 yıllık progresyon oranı EORTC çalışmasındaki aynı gruptaki oranlara nispeten daha düşük bulunmuştur(%0- %1). 5 yıllık oranlardaki fark daha bariz gözlenmektedir (%0- %6).

Yüksek risk grubuna giren hastalardaki progresyon oranları progresyon skoru 7-13 olan hastalarda birbirine yakın olarak gözlenmiştir. Çalışmamızdaki progresyon skoru 7-13

olan 102 hastanın 1 yıllık progresyon oranı %3,8 iken EORTC çalışmasında %5' dir. 5 yıllık oranlar ise çalışmamızda %18,6 saptanırken EORTC ' de bu oranın %17 olduğu gözlenmiştir. Karşılaştırmalara baktığımızda sadece yüksek risk grubunun bu alt grubunda birbiri ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Yüksek risk grubunun diğer alt grubundaki sonuçları karşılaştırdığımızda progresyon skoru 14-23 olan 108 hastanın 1 yıllık progresyon oranı %35,3 iken 5 yıllık progresyon oranı %74,4 gibi yüksek oranlar bulunmuştur. EORTC çalışmasına baktığımızda 1 yıllık progresyon oranı %17 ve 5 yıllık progresyon oranı %45'dir. Yüksek risk grubunun bu alt grubunda da uyumsuz sonuçlara rastlıyoruz.

Çok merkezli çok sayıda hasta grubu ile yapılan EORTC çalışmasının sonuçlarını gerek bizim çalışmamız gerekse diğer çalışmalar (169,170) ile karşılaştırmasında kesin yargılara varmak güçtür. Bunun nedenleri arasında yukarıda da bahsettiğimiz hasta sayısı azlığı ve hasta kayıtlarındaki eksiklikler gibi nedenler ön plandadır. Tümör sayısı ve tümör boyutunun tanımlanmasındaki operatöre bağımlılık, TaT1 tümörlerinin ayırımında ve derecelendirmede histopatologlar arasındaki farklılık (174) gibi subjektifliğin ön plana çıktığı nedenler de mevcuttur. Aynı zamanda temel aldığımız 6 önemli prognostik faktörün yanında cerrahi sırasında kan tranfüzyonu, semptomların süresi, takip sayısı, rekurrensiz period uzunluğu gibi rekurrens ve progresyon riskini etkileyen başka faktörlerin de bulunmasını (175) sonuçlardaki uyumsuzluğun nedenleri arasında sayabiliriz.

SONUÇ:

Hasta azlığı ve hasta kayıtlarını tutmadaki özensizlik gibi çalışmamıza ait bazı sınırlamalar mevcuttur. Bu nedenle kesin bir yorum yapmak uygun olmasa da, EORTC risk tabloları rekürrens ve progresyon oranlarını öngörmeye, bazı risk grupları hariç, çalışmamızdan çıkan sonuçlarla tam bir uyum göstermemektedir. Daha net yorumlar yapılabilmesi için ülkemizde yapılacak çok merkezli, çok sayıda hasta grubunu içeren ve standart takip edilen prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Edward M. Messing, MD, Urothelial tumors of the urinary tract In Campbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders, USA 2002: pp 2723-2784
2. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009 Jun;27(3):289-93
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARCC Press, 2004.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. CancerStatistics, 2012. Ca Cancer J Clin 2012; 62:10-29.
5. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. BJU Int 2008 Jan;101(1):11-19.
6. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer Incidence Rates İn Turkey in 2006: A Detailed RegistryBased Estimation. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.
7. Paneu C, Schaffer P, Bollack C. Epidemiology of bladder cancer. Ann Urol (Paris) 1992;26:281-93
8. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. Int J Cancer 1989;44:605-10
9. McCahy PJ, Harris CA, Neal E. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. Br J Urol 1997 Jan;79(1):91-3
10. Zeegers MPA, Swaen GMH, Kant I, et al. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population-based case cohort study in the Netherlands. Occup Environ Med 2001 Sep;58(9):590-6.

11. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008 May;65(5):347-53.
12. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000 Aug;89(3):630-9.
13. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, et al. Tobacco smoke and bladder cancer-in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006 Nov;119(10):2412-6.
14. Puente D, Harge P, Greiser E et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Contr* 2006 Feb;17(1):71-9.
15. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, et al. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 2002 Aug;90(3):228-39.
16. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
17. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. 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 Dec;22(12):1435-48.
18. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. *WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
19. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788-95.

20. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, et al. Prediction of Progression of Non Muscle-Invasive Bladder Cancer by WHO 1973 and 2004 Grading and by FGFR3 Mutation Status: A Prospective Study. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):835-44.
21. May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010 May;57(5):850-8.
22. Otto W, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011 Feb;107(3):404-8.
23. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889-98.
24. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCGnon-treated patients. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):231-8.
25. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007 Oct;70(4):758-62.
26. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002 Sep;168(3): 968-72.
27. Witjes JA, Moonen PMJ, van der Heijden AG. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial. *Urology* 2006 Apr;67(4):751-5.
28. Bol MG, Baak J, Buhr-Wildhagen S, et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1291-4.
29. Van der Meijden A, Sylvester R, Collette L, et al. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment on stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer trials. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1533-7.

30. Van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):206-11.
31. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.
32. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8.
33. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.
34. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61.
35. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998 Jul;160(1):45-8.
36. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000 Oct;164(4): 1183-7.
37. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006 Dec;16(12):2670-86.
38. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63.
39. Glas A, Roos D, Deutekom M, Zwinderman A, Bossuyt P, Kurth K. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003; 169:1975-1982
40. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology : results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003; 61: 109-118.
41. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005; 47: 736-748

42. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):8-22.
43. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523- 31.
44. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010 May;57(5):843-9.
45. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999 Apr;35(4):267-71.
46. Levi AW, Potter SR, Schoenberg MP et al. Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. *J Urol* 2001 Aug;166(2):457-60.
47. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207-12.
48. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.
49. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan;171(1):135-8.
50. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer -a multicenter study. *J Urol* 2003 Jul;170(1):226-9.
51. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Feb;69(2):260-4.

52. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606.
53. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Gue´rin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):655-60.
54. Daniltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2129-33.
55. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, et al. 5-aminolaevulinic acid -induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005 Oct;96(6):798-802.
56. Denziger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid - induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007 Apr;69(4):675-9.
57. Schumacher MC, Holmång S, Davidsson T, et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):293-9.
58. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907-13.
59. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.
60. 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 Mar;165(3):808-10.

61. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220-3.
62. Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.
63. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. 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 May;175(5):1641-4.
64. Jahnsen S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.
65. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903-10.
66. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, 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 Feb;57(2):300-9.
67. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):60-70.
68. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257-66.
69. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999 Jul;162(1):74-6.
70. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185–90.

71. Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:542–8
72. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
73. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.
74. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2195-203.
75. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Sep;58(3):433-41.
76. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):499-508.
77. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1):68-72.
78. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408-12.
79. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309-13.
80. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. 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 Sep;164(3 Pt 1):685-89.
81. Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 1995 Apr;45(4):581-6.
82. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.

83. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol* 2010 Jul;184(1):74-80.
84. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in 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* 2005 Jul;174(1):86-92.
85. Jakse G, Hall R, Bono A, et al and members of the EORTC GU Group. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001 Aug;40(2):144-50.
86. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):50- 61.
87. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003 May;169(5):1706-8.
88. 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 metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
89. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, et al. A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008 Jan;179(1):101-5.
90. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, 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 Apr;55(4):773-80.
91. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002 Aug;42(2):167-74.
92. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol* 1989 Dec;142(6):1589-93.

93. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986 Aug;136(2):482-6.
94. Günther JH, Jurczok A, Wulf T, et al. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res* 1999 Jun;59(12):2834-7.
95. Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002 Jan;167(1):357-63.
96. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):984-91.
97. Böhle A, Leyh H, Frei C, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with nonmuscle- invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebocontrolled phase III multicentre study. *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):495-503.
98. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):336-8.
99. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1120-3.
100. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999 Nov;86(9):1818-26.
101. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996 Dec;156(6):1934-40.

102. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000 Jul;53(7):676-80.
103. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9.
104. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):709-19.
105. Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, et al; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr;93(8):597-604.
106. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer -The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004 May;45(5): 600-5.
107. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001 Aug;88(3):209-16.
108. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
109. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004 Mar;93(4):485-90.

110. Böhle 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 Jan;169(1):90-5.
111. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. a prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25-31.
112. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):260-5.
113. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette- Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766-73.
114. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Gue´rin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
115. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-7
116. 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* 2002 Nov;168(5):1964-70.
117. Huncharek, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 2003 Aug;26(4):402-7.

118. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004 Oct;27(5):522-8.
119. Morales, A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976 Aug;116(2):180-3.
120. 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* 2000 Apr;163(4):1124-9.
121. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):470-7.
122. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al; for CUETO (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002 May;89(7):671-80.
123. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al; Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumours than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7.
124. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1398-406.
125. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours 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* 2003 Oct;44(4):429-34.
126. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3):596-600.
127. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008 Oct;7(10):667- 74.
128. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, et al. Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations. *Arch Esp Urol*. 2008 Jun;61(5):591-6. [Article in Spanish]
129. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Gúerin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009 May-Jun;27(3):258-62.
130. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):637-45.
131. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol* 1996 Mar;155(3):895-9.
132. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2 Suppl 2:8-22.
133. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
134. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. 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 Sep;164(3 Pt 1):685-9.

135. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, et al. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008 Feb;71(2):297-301.
136. 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* 2006 Jun;24(18):2729-34.
137. Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P, et al. Intravesicle gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. *Urol Oncol* 2008 Nov-Dec;26(6):616-9.
138. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacilli Calmette-Guerin therapy. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1098-102.
139. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000 Mar;163(3):761-7.
140. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2009 Oct; 182(4):1313-7.
141. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006 Jul-Aug;24(4):344-8.
142. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette- Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010 Apr; 116(8): 1893-900.
143. Yates DR, Rouprêt M. Failure of bacille Calmette-Guérin in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer unsuitable for radical cystectomy: an update of available treatment options. *BJU International* 2010 Jul;106(2):162-7.

144. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J* 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S199-205.
145. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6.
146. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666-75.
147. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92.
148. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, El-Mekresh M, et al, Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 year later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121-7.
149. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.
150. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22.
151. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006 Sep;68(3):538-42.
152. Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with lowgrade pTa bladder tumour. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):271-4.
153. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumours: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumour markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1124-8.
154. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003 Oct;92(6):559-62.

155. Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F, et al. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Dec;162(6):1946-50.
156. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, et al. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000 May;85(7):824-8.
157. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2106-9.
158. Soloway M, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):438-41.
159. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):303-6.
160. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of Low Grade Papillary Bladder Tumors. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):2201-5.
161. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, et al. Conservative Management of Low Risk Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 2008 Jan;179(1):87-90.
162. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1634-7.
163. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1008-11
164. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, Hennenlotter J, Kruck S, Stenzl A (2009) Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 7(3):295–300
165. Donat SM, North A, Dalbagni G, Herr HW (2004) Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol* 171(2 Pt 1):636–639
166. Han RF, Pan JG (2006) Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 67(6):1216–1223
167. Hernandez V, Alvarez M, de la Pena E, Amaruch N, Martin MD, de la Morena JM, Gomez V, Llorente C Safety of active surveillance program for recurrent nonmuscle-invasive bladder carcinoma. *Urology* 73(6) 2009;1306–1310

168. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kuresel Yetişkin Tutun Araştırması Türkiye Raporu 2010. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 803, Sayfa:16.
169. Hernandez V, de la Pena E, Martin MD, Blazquez C, Diaz F.J, Llorente C. External validation and applicability of the risk tables for non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*(2011) 29:409-414
170. Pillai R, Wang D, Mayer E.K, Abel P. Do standardised prognostic algorithms reflect local practice? *The Scientific World Journal* (2011):11,751-759
171. Tosini I, Wagner U, Sauter G et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; 85: 48-53.
172. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57:595-606
173. Andius P, Holmang S. Bacillus Calmette-Guerin therapy in stage Ta/T1 bladder cancer: prognostic factors for time to recurrence and progression. *BJU Int* 2004;93:980-4.
174. Abel P.D, Henderson D., Bennett M.K., Hall R.R., and Williams G. Differing interpretations by pathologists of the pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. *Br. J. Urol.*1988; 62,339-342
175. Yang T.B., Zeng F.H., and Sun Z.O. Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study. *Chin.Med.J.* 2006;119,1821-1828

