

Flüoresan sistoskopi ve tur'un geleceği var mı?

Dr. Gökhan Özer

TOBB ETÜ Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Flüoresan sistoskopi mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde oldukça yardımcı bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanılması tümöral oluşumların görüntülenme kalitesini artırmakta, rezeksiyon sonrası artık tümör kalma olasılığını %20 azaltmakta ve dolayısıyla daha uzun nüks olmaksızın yaşam süresi sağlayabilmektedir. Flüoresan sistoskopiyle standart sistoskopiye saptanma zorluğu olan karsinoma insitu gibi lezyonlar görüntülenebilmekte, tümöral lezyonların işlem sırasında görülmemesi olasılığı azalmaktadır. Transüretal rezeksiyonların daha yüksek oranda tam olarak yapılabilmesi; tanı, evreleme ve daha etkin tedavi için avantaj sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: flüoresan sistoskopi, mesane tümörü, transüretal rezeksiyon

ABSTRACT

Florescence cystoscopy improves the visualisation of bladder tumors, reduce residual tumor rates by at least 20% and improve recurrence free survival. Florescence cystoscopy has the advantage of improved detection of CIS and small papillary lesions. More complete transurethral resection is possible. Diagnosis, staging and management of bladder cancer may be more feasible by the help of florescence cystoscopy.

Keywords: florescence cystoscopy, bladder tumor, transurethral resection

İletişim (✉): gozer@tobbetuhastanesi.com.tr

Mesane kanseri sık görülen kanserler arasında sayılabilir. Avrupa ülkeleri istatistiklerine bakıldığında görülme sıklığı 100.000'de 3.1-12.4 arasında bildirilmiştir. Sadece 2006 yılında 45.500 yeni vaka tanı almıştır (1).

Bir takım özellikli ülkeler hariç mesane kanserlerinin %90'ı üretelyal kanserlerdir ve bunların %75-85'ini kasa invaziv olmayan kanserler oluşturur (2). Bu tümörlerde lokal rekürrens ve progresyon riskinin altın çizilmesi gerekir. EORTC'nin (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) yayınladığı risk tablolarına göre nüks olasılığı 1. yılda %15-16, 5. yılda %31-78, progresyon olasılığı 1. yılda % <1-17, 5. yılda %1-45'dir (3).

Hastaların yaşam sürelerinin uzun olması ve nüksler nedeniyle uygun tanı ve takip yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Mesane kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) tüm maligniteler arasında tanı anından ölüm zamanına kadar en çok sağlık harcaması gerektiren malignitedir (4,5).

Nükse neden olan en önemli faktörler transüretal rezeksiyon (TUR) sırasında tümörün tam rezeke edilememesi veya tamamen gözden kaçmasıdır. Multifokal tümörlerde bu olasılık %40'ın üzerindedir (6). TUR sırasında tümörlerin tam olarak rezeksiyonu nüks ve progresyon olasılığını azaltabilecektir (7,8). Bunun hastaya ve sağlık ekonomisine katkısı tartışılmaz.

Mesane tümörlerinin tanısının konulması ve takibinde kullanılan ideal testler non-invaziv, yüksek sensitivitesi ve yüksek spesifitesi olan, uygulaması kolay ve pahalı olmayan testler olmalıdır. Birçok test bu şartların bir kısmını karşılarken, tüm özelliklere sahip bir test ne yazık ki yoktur. Bir çok ülkede mesane kanseri şüphesi olan hastalara standart olarak uygulanan fleksible sistoskopi, idrar sitolojisi ve

bulgulara bağlı olarak beyaz ışık sistoskopisi eşliğinde gerçekleştirilen Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-MT) veya biyopsisi; primer veya rekürren hastalığın değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmekte veya fazladan tedavilere neden olabilmektedir.

Nüksü etkileyen faktörlerden; tümör boyutu, multifokalite ve genetik yapıya klinisyenlerin müdahale edebilme olasılığı yoktur ancak orijinal lezyonların tam rezeksiyonu ve bu lezyonların gözden kaçırılmaması klinisyen bağımlıdır. İşlem yaparken mesane lezyonlarında vizüalizasyonun artırılması tama yakın rezeksiyon yapılmasını, gizli lezyonların saptanabilmesini dolayısıyla etkin tedaviyi sağlar. Erken tanı, doğru evreleme ve agresif müdahaleler rekürrens ve progresyon şansını azaltır.

Beyaz ışık kaynağıyla yapılan sistoskopi, mesane kanseri tanısı ve tedavisinde altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemidir. Geleneksel görüntüleme yöntemleri olan ultrasonografi, intravenöz pyelografi ve bilgisayarlı tomografinin çözünürlüğü küçük papiller tümörleri ve yassı (flat) lezyonları saptamaya yetmez. Teknolojideki gelişmeler daha iyi ışık kaynakları ve daha narin ekipmanlara olanak sağlamıştır. Dijital teknolojinin kullanılmasıyla 'high definition' çözünürlük sayesinde görüntü kalitesi ve optik performanslar artmıştır.

Mesane lezyonlarının çoğunluğu papiller yapıda tümörler olduğu için beyaz ışık kaynağıyla yapılan sistoskopi ve girişimler yeterlidir. Bu şekilde tespit edilen lezyonlarda kanser/kanser değil ayrımı %100 sensitivite ve spesifite ile gerçekleştirilebilir (9). Ancak bazı sınırlamalar söz konusudur. Flat lezyonlar %50 atlanabilir (10). Böyle bir lezyonun saptanamaması prognozu oldukça olumsuz etkileyecektir. Beyaz ışık kaynağı kullanılarak yapılan rezeksiyonlarda rezidüel tümör kalması ve

yetersiz evreleme özellikle T1 grade 3 lezyonlar için önemlidir. Rekürrenslerin önemli bir bölümü görüntülenemeyen rezidüel tümör varlığına bağlıdır (11). Rezidüel tümör varlığı T1 tümörler için %43-62 oranında bildirilmiştir (12-14). Radikal sistektomi materyalleri değerlendirildiğinde %42 oranında düşük evreleme yapıldığı saptanmıştır, bunun önemli bir nedeni yetersiz örneklemedir (15). Beyaz ışık kaynağı ile yapılan sistoskopi ve girişimler şu an için standart olabilir ancak tanı, tedavi ve takip için yeni enstrümanlara ihtiyaç olduğu açıktır.

Flüoresans sistoskopi

Fotodinamik tanının (PDD) üroloji pratiğine girişinin ilk amacı konvansiyonel beyaz ışık kaynaklarıyla görüntülenemeyen küçük papiller transizyonel hücre karsinomlarının ve CIS olgularının saptanmasıdır. Erken tanı ve tedavi ile nüks oranlarının azaltılması ve klinik gidişin iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

Flüoresan etkinin yaratılması için bir fotosensitif maddeye veya flüorofofora ve uygun elektromanyetik stimülasyona ihtiyaç vardır. Flüorofoforlar belli dalga boyundaki fotonları absorbe edebilen ve daha sonra düşük enerjili uzun dalgalı fotonları yayabilen moleküllerdir. Flüorofoforun spesifik emisyon profili hedeflenen dokunun saptanması ve tedavi edilmesini kolaylaştırır.

Mesane tümörlerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için bir çok flüorofofor araştırılmıştır. İlk olarak tetrasiklin Whitmore tarafından 1964 yılında kullanılmıştır. Ancak özel bir ultraviyole ekipmanı gerektirdiğinden 1970'lerde gündemden düşmüştür (16). 1975'lerde Kelly mesane kanserlerinin değerlendirilmesinde hematoporfirinleri gündeme getirmiştir (17). Ancak o günlerde sistemik kullanımla ilgili yan etkiler komplike aletlerin gerekliliği, kullanımını sınırlamıştır. 1990'larda intravezikal uygulanabilirliği ve çok daha iyi flüoresans etkisiyle 5 aminoleovulinik asit (5-ALA) tariflenmiştir (18). Daha yeni olarak, bir antiviral ajan olarak araştırılan hypercin umut vadeden bir fotosensitizer ve flüoresan işerlatleyici olarak gündeme gelmiştir.

Flüorofoforlar içinde en çok çalışılan 5-ALA'dır. Ekzojen olarak uygulanan ALA, tercihan neoplastik ve hızla bölünen hücrelerde flüoresans substrat protoporfirin IX'un birikmesini uyarır. Bu dokunun mavi ışığa (380-480 nm) maruz kalmasıyla kanseröz ve prekanseröz lezyonlar saptanabilir (19). ALA'nın bir ester derivesi olan hexyl ester hexaminolevulinate (HAL) daha fazla lipofilitiseye ve daha fazla çözünürlüğe sahiptir. Literatür değerlendirildiğinde klinik uygulamalar en çok 5-ALA ve HAL ile mevcuttur.

Tablo1. HAL kılavuzluğunda fotodinami ile yalnız beyaz ışık sistoskopisi için tümör yakalama oranlarının karşılaştırılması

<i>Çalışma (Tümör evresi)</i>	<i>Tümör tanı oranı (HAL PDD), %</i>	<i>Tümör tanı oranı (Beyaz ışık sistoskopi), %</i>	<i>Ek tümör yakalama oranı, %</i>	<i>PDD'sin doğru tanı konulamayan veya evrelenemeyen hasta oranı, %</i>
Jichlinski ve ark (21). (n=52)				
Tüm tümörlerde	76	46	30	23
CIS	49	5	23	69
Schmidbauer ark (24)				
(n=211)	97	78	19	-
Tüm tümörler	94	53	41	-
Displazi	97	88	9	-
pTa	97	58	39	28
CIS				
Jocham ve ark (22) (n=146)				
Tüm tümörler	96	77	19	18
Displazi	93	48	45	41
pTa	96	85	11	12
CIS	95	68	27	34
Grossman ve ark (18)				
(n=108)	95	83	12	-
pTa	95	86	9	-
pT1				
Fradet ve ark (35) (n=58)				
CIS	92	68	24	26
Stenzl ve ark (n=402) (40)				
Displazi	82	64	18	-
pTa	91	90	1	-
pT1	90	91	1	-
CIS	91	59	32	-

CIS= Karsinoma insitu
PPD= Fotodinamik tanı

Bir çok retrospektif ve yakın zamanlı prospektif çalışmalar 5-ALA ve HAL ile yapılan flüoresan sistoskopilerin beyaz ışık kaynağıyla yapılabildiği göre daha iyi neticeler verdiğine işaret etmektedir. Hungerhuber ve arkadaşları 5-ALA'yı kullandıkları 875 hastalık serilerinde beyaz ışık kaynağıyla saptanamayan tüm biyopsilerin %23.7'sinin malign olduğunu göstermişlerdir. Beyaz ışık kaynağıyla sensitiviteyi %76, flüoresan sistoskopiyle %92 olarak bildirilmişlerdir (20). Dört prospektif multisentrik çalışmada beyaz ışık kaynağıyla tespit edilebilen papiller lezyonlarda HAL kullanımıyla %12-23 artış saptanmıştır (21-24). Liu ve arkadaşları 3 multisentrik çalışmayı analiz ettiklerinde flüoresan sistoskopiye biyopsilerde CIS saptanma oranının %87, beyaz ışık kaynağında %75 olduğunu saptamışlardır. Jocham ve arkadaşları flüoresan sistoskopinin sağladığı daha iyi tanı olanaklarıyla mesane tümörlerinin %20'sinde

daha iyi tedavi olanaklarının elde edilebildiğinin altını çizerler (22). Flüoresan sistoskopinin daha iyi ve etkin rezeksiyon imkanı verdiği (25,26), 8 yıllık takiplerde nükslerin daha az görüldüğü randomize kontrollü çalışmalarla göstermiştir (27,28). Stenzl ve arkadaşlarının Amerika, Avrupa ve Kanada'da yürüttükleri çok merkezli prospektif randomize çalışmada 814 hasta değerlendirilmiştir. 47 hastada (%16) en az bir tümöral oluşum sadece flüoresan sistoskopiyle saptanmıştır. Flüoresan sistoskopiyle, standart sistoskopi grupları karşılaştırıldığında yalancı pozitiflik benzer oranlarda saptanmıştır (%12 flüoresan, % 11 beyaz ışık). Bu çalışmada flüoresan sistoskopiyle ilave olarak saptanan tümörlerin çoğunluğu ciddidir. Ayrıca flüoresan sistoskopiyle, standart sistoskopiye standart olarak değerlendirilen 14 hastanın 13'ünde CIS saptanmıştır. 9 aylık takipte flüoresan sistoskopi grubundaki 271 hastanın 128'inde

Tablo 2. Fotodinamik tanı veya beyaz ışık ile rezeksiyon sonrası tümör rekürrens oranları

Çalışma	Rezeksiyona kadar geçen süre	Beyaz ışık ile rekürrensiz sağ kalım oranı, %	PDD ile rekürrensiz sağ kalım oranı, % (hexaminolevulinate/5-ALA)
Filbeck ve ark (25) (n=191)	1 yıl	74	90 (5-ALA)
	2 yıl	66	90 (5-ALA)
Babjuk ve ark (37) (n=122)	10-15 hafta	68	92 (5-ALA)
	1 yıl	39	66 (5-ALA)
	2 yıl	28	40 (5-ALA)
Daniltchenko ve ark (27) (n=102)	2 ay	59	84 (5-ALA)
	1 yıl	39	57 (5-ALA)
	3 yıl	27	41 (5-ALA)
	5 yıl	25	41 (5-ALA)
Denzinger ve ark (37) (n=46)	4 yıl	69	91 (5-ALA)
	8 yıl	52	80 (5-ALA)
Denzinger ve ark (28) (n=301)	2 yıl	73	88 (5-ALA)
	4 yıl	64	84
	6 yıl	54	79
	8 yıl	45	71
Stenzl ve ark (40) (n=402)	9 ay	54	64 (hexaminolevulinate)

(%47), nüks saptanırken, standart sistoskopi grubundaki 280 hastanın 157'sinde nüks saptanmıştır (%56)(54).

Flüoroforlar intravezikal kullanıldığında flüoresan sistoskopiyle bildirilen yan etkiler sistoskopi kendisiyle ilgilidir. Bu nedenle beyaz ışık kaynağıyla yan etki profili açısından aralarında bir fark yoktur. ALA ve HAL'ın penetrasyon özellikleri çok iyi değildir; bu nedenle daha invaziv lezyonların değerlendirilmesinde sınırlamalar vardır. Flüoresan etkinin belli bir sürede kaybolması inceleme süresini 30 dakika ile kısıtlar. Flüoresan sistoskopiye bir önemli sorunda yalancı (false) pozitifliktir. Jocham ve arkadaşları HAL'ın yalancı pozitifliğini beyaz ışığa göre biraz daha fazla bulmuşlardır (%37'ye %26) (22). Grosman'ın çalışmasında bu oran HAL'da %39, beyaz ışıkta %31 olarak bildirilmiştir (23). Yüksek yanlış pozitiflik nedenleri arasında inflamasyon, intravezikal tedavi, hiperplazi sayılabilir. Uygulama tecrübesi de başka bir faktördür. Spesifite açısından değerlendirildiğinde oranlar beyaz ışıktan farklı değildir (%43-64)(21,29). Hiperesin'in intravezikal kullanımında bir takım avantajlar olabilir. Flüoresan yayma süresi uzundur. D'Hallewin'in çalışmasında CIS'teki sensitivite %94, spesifite %95 olarak bildirilmiştir (30).

Kas invazyonu göstermeyen mesane tümörlerinde nüksün önemli bir nedeni yetersiz rezeksiyon veya girişim sırasında bazı tümöral oluşumların gözden kaçmasıdır. Multifokal tümörlerde bu olasılık %40 olarak bildirilmiştir (6). TUR tekniğinin belli bir standartının olmaması

önemli bir faktördür. Başlangıç değerlendirilmesi sırasında lezyonların tam rezeksiyonu ve tüm kanserli dokuların ortadan kaldırılabilmesi nüks ve progresyonu azaltan önemli faktörlerdendir (7,8). Nüks ve progresyonların azaltılmasının ekonomiye olan katkısı da çok önemlidir.

CIS saptanması için randomize mesane biyopsilerinin uygulanması standart bir yöntem olamamıştır. Random biyopsilerin sağladığı yarar çok fazla değildir ve rezeksiyon sırasında açığa çıkan hücrelerin mesane bütünlüğünün bozulduğu alanlara implante olabilmesi nüksler açısından önem taşır (31-34). Öyleyse daha iyi tekniklere ihtiyaç vardır.

Flüoresan sistoskopi (5-ALA ve HAL kullanılarak) uygulamalarını mesane tümöründe görüntüleme yetkinliğini arttırdığı, artık tümör olasılığını en az %20 azalttığı ve nüks olmaksızın yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (21-28,35-39). Ancak flüoresan sistoskopi kullanımıyla ilgili dünyada bir konsensus olmadığı da açıktır.

Literatür değerlendirildiğinde HAL kullanılarak yapılan flüoresan sistoskopi, beyaz ışıkla yapılan sistoskopiye göre tümör saptama açısından avantajları Tablo 1'de özetlenmiştir (21-24,35, 40). Avantaj özellikle CIS'de belirgindir. Flüoresan sistoskopi eklenmesiyle birlikte CIS saptanma olasılığı beyaz ışık sistoskopiye göre %20 artmaktadır (26,36,37,41). Jocham ve arkadaşlarının multisentrik çalışmasına göre fotodinamik tanı hastaların %17'sinde daha tama yakın tedavi avantajı sağlamıştır ($p<0.0001$)(22).

Teorik olarak tümörün daha iyi saptanabilmesi ve rezeksiyonu nüks olasılığını

azalttığını belirtmiştik. Birincil TUR sırasında flüoresan sistoskopiye yararlanılması daha komplet bir rezeksiyon sağladığı ve nüks olmaksızın geçen yaşam süresini uzattığı Mowatt ve arkadaşları tarafından da vurgulanmıştır (42). Stenzl ve arkadaşlarının yukarıda da değinilen geniş serili prospektif randomize, multisentrik ve uluslararası çalışması da bu çıkarımı desteklemektedir (Tablo 2). Flüoresan sistoskopi ile beyaz ışık kaynağı kullanılarak yapılan tedaviler karşılaştırıldığında 1. yıl sonunda tümörsüz olma oranları flüoresan sistoskopi serilerinde %66-90, beyaz ışık serilerinde %39-74 olarak bildirilmiştir. Bu aradaki fark takiplerde 8 yıla kadar görülebilmektedir (25,37,43). Multifokal ve rekürren tümörü olan vakalarda flüoresan sistoskopi daha etkindir (25-28,37-39,44-53).

Tekniğin gelişim sürecinde yalancı (false) pozitiflik flüoresan sistoskopi'de beyaz ışık sistoskopisine göre daha fazladır (22,24). Stenzl son yayınında bu farkın %1'e kadar azaldığı gösterilmiştir (54). Bu düşüş artan tecrübe ve gelişen teknik yapıyla açıklanabilir. Ayrıca yalancı pozitiflik oranlarını azaltmak için bazı önlemler alınabilir. Örneğin PDD TUR-Mesane tümörü ve BCG uygulaması sonrasında 9-12 hafta beklenip yapılmalıdır (55). Mitomisin uygulamalarıyla yalancı pozitiflik bildirilmemiştir.

Hasta başına maliyetleri değerlendirildiğinde, mesane kanseri en pahalı kanserdir (4). Tanı sonrası maliyetlerin %75'i preoperatif, intraoperatif değerlendirmelere, postoperatif komplikasyonlara ve tanı testlerine harcanmaktadır. Flüoresan sistoskopi başlangıçta tanı maliyetini artırır görülmektedir. Ancak

Zaak ve arkadaşları çalışmalarında, 115 hastayı değerlendirmiş, 5 yıllık takipte, flüoresan sistoskopiyle 20 TUR-Mesane tümörü girişiminin engellendiğini göstermiştir (39). Malmstrom ve Hedelin'in çalışmasında yüksek riskli grupta birinci yıl takibinde 655.000 dolarlık tasarruf yapılabileceği bildirilmektedir (56). Hastalısız sağ kalım sürelerinin uzaması da ekonomiyeye katkı sağlamaktadır (44,57).

Eldeki veriler literatürde değerlendirildiğinde, flüoresan sistoskopinin kullanım alanlarını otörler şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Mesane kanseri şüphesi: Flüoresan sistoskopi bu endikasyonlu tüm hastalar için kullanılabilir. Tümör saptanma olasılığı, kas invazyonu olmayan mesane tümörlerinde daha iyi evreleme yapılabilmesi (22-24,28,25,54,58,59), random biyopsilere gerek kalmaması avantajlarıdır.

Ayrıca TUR-Mesane Tümörü sırasında rezeksiyonun tam olmasına yardım etmesi ve rekürrens oranlarının azlığı ciddi avantajlarıdır (27,38,54). Flüoresan sistoskopi CIS saptanma oranlarını ikiye katlamaktadır (21,22,24,35,49). Sistektomi endikasyonu olan hastalarda ek bir bulgu vermediği için önerilmemektedir.

2. Daha önce flüoresan sistoskopiyle evrelenmemiş vakalarda tümör rekürrensini değerlendirilmesi: beyaz ışık sistoskapisinde CIS veya tümöral oluşumların atlanabileceği düşünülmektedir

3. İdrar sitolojisinin pozitif olduğu, normal sistoskopi bulgularının negatif olduğu vakalar: Bu vakalarda daha önce görülemeyen lezyonlar flüoresan sistoskopiyle görülebilir (22-24,28,25,54,58,59)

4. Takip: Flüoresan sistoskopi CIS'li ve multifokal tümörlerin başlangıç takiplerinde faydalı olabilir. Buna karar verebilmek için çalışmalar planlanmalıdır.

Sonuç

Tümör nükslerini azaltmanın en iyi yolu; tümör saptanma olasılığını arttırmak ve transüretral rezeksiyonları tam olarak yapmaktır. Flüoresan sistoskopi gibi tekniklerin kullanılması ve bu konudaki tecrübenin artması hem hastaların daha iyi değerlendirilmesi ve tedavisini sağlarken hem de sağlık harcamalarına katkı sağlayabilir. Flüoresan sistoskopiye tatminkar TUR yapılabilirse, tekrar ikinci bakış gerekemeyebilir. CIS'li alanların tam rezeksiyonu daha iyi bir prognoz sağlayabilir. Son söz olarak daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç olduğu da aşikardır.

Kaynaklar

- European Cancer Observatory. Cancer: bladder. International Agency for Research on Cancer Web site. <http://eu-cancer.iarc.fr/cancer20-bladder.html>,en. Accessed October 2009.
- UK bladder cancer incidence statistics. Cancer Research UK Web site. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bladder/incidence/>. Accessed June 2009.
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-77.
- Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Haus R (2003) The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 21(18):1315-1330
- Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG (1995) Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis. *Med Care* 33(8):828-841
- Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in 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 trials. *Eur Urol* 2002;41:523-31.
- Denzinger S, Rossler W, Otto W. Photodynamic diagnostic of superficial bladder carcinoma [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:2332-5.
- Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur Urol* 2004;45:142-6.
- Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Schoenberg MP (2001) Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. *Hum Pathol* 32(6):630-637
- Soloway MS, Murphy W, Rao MK, Co C (1978) Serial multiplesite biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 120(1):57-59
- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Maijden AP, Oosterlinck W, Wijtes JA, Newling D, Boffioux C, Silvester RJ (2002) 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* 41(5):523-531
- Klan R, Loy V, Huland H (1991) Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* 146(2):316-318
- Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R (2006) The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int* 97(6):1199-1201
- Brausers A, Bruttner R, Jakse G (2001) Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 165(3):808-810
- Shairat SF, palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y (2007). Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after cystectomy. *Eur Urol* 51(11):137-149 (discussion 149-151).
- Whitmore WF Jr, Bush IM, Esquivel E (1964) Tetracycline Ultraviolet Fluorescence in Bladder Carcinoma. *Cancer* 17:1528-1532
- Kelly JF (1975) Haematoporphyrins in the diagnosis and treatment of carcinoma of the bladder. *Proc R Soc Med* 68(8):527-528
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC (1990) Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 6(1-2):143-148
- Battle AM (1993) Porphyrins, porphyrins, cancer and photodynamic therapy- a model for carcinogenesis. *J Photochem Photobiol B* 20(1):5-22
- Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D (2007) Seven years experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 69(2):260-264
- Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gartner T, Lange N, von den Bergh H, Leisinger HJ (2003). Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer-a multicenter study. *J Urol* 170(1):226-229
- Jocham D, Wijtes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, Muschter R, Popken G, König F, Knuchel R, Kurth KH (2005) Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminoluvinate imaging: a prospective phase III multicenter study. *J Urol* 174 (3):862-866 (discussion 866)
- Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ (2007) A phase III, multicenter comparison of hexylaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 178(1):62-67
- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M (2004) Improved detection of urethelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 171(1):135-138
- Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W (2002) Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 168 (1):67-71
- Riedl CR, Daniltchenko D, Koneig F, Simak R, Loening SA, Pfluger H (2001) Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 165(4):1121-1123
- Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D (2005) Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5 year results of prospective randomized study. *J Urol* 174(6):2129-2133 (discussion 2133)

28. Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Fibeck T (2007) Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8 year results of prospective randomized study. *Urology* 69(49):675-679
29. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofsteter A (1996) Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphrin fluorescence. *J Urol* 155(1):105-109 discussion 109-110
30. D'Hallewin MA, Kamuhabwa AR, Roskams T, De Witte PA, Baert L (2002) Hypericin-based fluorescence diagnosis of bladder carcinoma. *BJU Int* 89(7):760-763
31. Holzbeierlein JM, Smith Jr JA. Surgical management of noninvasive bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). *Urol Clin North Am* 2000;27:15-24.
32. Witjes JA, Kiemeny LALM, Verbeek ALM, Heijbroek RP, Debruyne FMJ; Dutch South East Cooperative Urological Group. Random bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer: a prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 1992;10:231-4.
33. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1999;35: 267-71.
34. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2003;44: 47-50.
35. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al. A comparison of hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 2007;178:68-73.
36. Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002;168:475-8.
37. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoracek J. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005;96:798-802.
38. Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int* 2007;101:566-9.
39. Zaak D, Wieland WF, Stief CG, Burger M. Routine use of photodynamic diagnosis of bladder cancer: practical and economic issues. *Eur Urol Suppl* 2008;7:536-41.
40. Stenzl AS, Poessler WR, Fradet YF, et al. Hexvix fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: a multicentre, prospective, randomized study [abstract]. Presented at: 24th Annual European Association of Urology Congress; March 17-21; Stockholm, Sweden; 2009. *Eur Urol* 57 (2010) 607-614
41. Jichlinski P, Jacqmin D. Photodynamic diagnosis in non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7:529-35
42. Mowatt G, N'Dow J, Zhu S, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy [abstract]. Presented at: 24th Annual European Association of Urology Congress; March 17-21; Stockholm, Sweden; 2009.
43. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bo`hle A, Palou J. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology Web site. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/TaT1_BC.pdf. Updated 2009. Accessed April 2009.
44. Burger M, Zaak D, Stief CG, et al. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol* 2007;52:142-7.
45. Stenzl A, Hoeltl L, Bartsch G. Fluorescence assisted transurethral resection of bladder tumours: is it cost effective?. *Eur Urol* 2001;39:31.
46. Babjuk M, Matouskova M, Finek J. Guidelines in oncurology. Praha, Czech Republic: Galen. In press.
47. Comite` de Cance´ rologie de l'Association Franc,aise d'Urologie. Diagnosticet biland'extensiondes tumeursurothe´liales. *Prog Urol* 2007; 17:1066-9.
48. Stenzl A, Jocham D, Jichlinski P. Photodynamic diagnosis in the urinary tract. Consensus paper of the Working Group for Oncology of the German Society for Urology [in German]. *Urology* 2008;47: 982-7.
49. Dutch Urological Association. Diagnosis, treatment and follow-up of urothelial carcinoma of the bladder. Utrecht, The Netherlands: Dutch Urological Association; August 2008.
50. British Association of Urological Surgeons/ British Uro-oncology Group. MDT (multi-disciplinary team)guidance for managingbladder cancer. Peterborough and Stamford Hospitals Web site. <http://www.echurology.co.uk/bausca/MDT%20Guidance%20for%20Bladder%20>
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of transitional cell carcinoma of the bladder (SIGN 85). Edinburgh, Scotland: SIGN; 2005.
52. Witjes JA, Douglass J. The role of hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy in bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:542-9.
53. Burger M, Stief CG, Zaak D, et al. Hexaminolevulinat is equal to 5aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 2009;74:1282-6.
54. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway M, Witjes A, Krigmeir M, Karl A, Shen Y, Grossman B. Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 184:1907-1914 Nov 2010
55. Ray ER, Chatterton K, Thomas K, Khan MS, Chandra A, O'Brian TS. Hexaminolevulinat photodynamic diagnosis for multifocal recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Endourol* 2009;23:983-8
56. Malmstrom PU and Hedelin H: Potential cost savings through the use of fluorescence cystoscopy in superficial bladder cancer: development of an economic model. *Urology* 2006 68:S40
57. Sievert K, Wieland WF, Stief CG et al: Routine use of photodynamic diagnosis of bladder cancer:practical and economic issues. *Eur Urol, suppl.*, 2008;7:5536
58. Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, et al. Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *BJU Int*;103:484-7
59. Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T. Bladder cancer: new TUR techniques. *World J Urol* 2009;27:309-12