

# Yüksek dereceli pTa mesane kanserleri ne kadar tehlikelidir?

Dr. Esat Korgalı, Dr. E. Yener Gültekin

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas

## ÖZET

Kasa invazif olmayan mesane kanserleri heterojen bir gruptur. Bu tümörlerin yaklaşık %70'i tanı anında Ta ürotelyal kanserdir. Ta tümörlerin büyük bir kısmı düşük dereceli tümörlerdir. Yüksek dereceli Ta mesane kanserleri nadir görülür ve düşük dereceli mesane kanserlerine göre progresyon riski daha yüksektir. Yüksek dereceli mesane kanserlerine ilişkin literatür sınırlıdır. Bu yazıda yüksek dereceli Ta mesane kanserlerinde tanı, prognoz, moleküler belirteçler ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

## ABSTRACT

Non muscle invasive bladder cancer is a heterogenous group. In non-muscle invasive bladder cancer, approximately 70% of patients presents as Ta. The majority of Ta tumors are low grade. High grade Ta urothelial carcinomas are rare tumors and have higher risk of progression than low grade Ta tumors. The literature is limited which associated with High grade Ta bladder cancer. In this paper, diagnosis, prognosis, molecular markers and treatments of high grade Ta urothelial cancers were reviewed

## Giriş

Tüm dünyada mesane kanserleri erkeklerde 7. kadınlarda ise 17. sıklıkta görülen kanser türüdür (1). Genellikle 6. ve 7. dekatta ortaya çıkar. Erkek kadın oranı 3:1 olmasına rağmen mesane kanseri nedeniyle ölenlerin %31'i kadındır (2). Mesane kanserlerinin %90-95'i deşişici epitel hücreli kanserdir. Mesanenin deşişici epitel hücreli kanserlerinin yaklaşık %80'i tanı anında mukoza ve submukoza ile sınırlıdır; yüzeysel mesane tümörü veya kasa invazif olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak adlandırılır (3). KİOMK oldukça heterojen bir grup olup yelpazenin bir tarafında düşük grade Ta olarak nitelenen sadece mukozayla sınırlı papiller ürotelyal tümörler diğer tarafında da karsinoma insituyla birlikte olan yüksek grade T1 tümörler bulunur. KİOMK'lerinin yaklaşık %70'ini Ta, %20'sini T1, %10'unu da karsinoma insitu lezyonları oluşturur (4). KİOMK'lerinin prognozu genellikle iyidir ancak %30-80 vakada nüks görülürken, %1-45 vakada 5 yıl içinde kasa invazif hastalık gelişir (4-6). KİOMK ömür boyu süren sıklıkla nüks etme eğilimi gösteren, bazende progrese olan kronik bir hastalıktır. Tedavisinde amaç; hastalığı ortadan kaldırmak, nüksü ve progresyonu önlemektir. Nüks etme olasılığı ve/veya progresyonu ile ilgili bir tahminde bulunmaya yönelik prognostik faktörlerle ilgili bir çok çalışma yapılmış, yapılmaya da devam etmektedir. Halen bu konuda en önemli iki prognostik faktör tümör evresi ve derecesidir. Bu yazıda kasa invazif olmayan mesane kanserleri içinde yer alan yüksek dereceli pTa hastalığının önemi, prognozu ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

## Histolojik derece (Grade)

Mesane tümörlerinde progresyonu belirleyen prognostik faktörlerden en önemlisi tümörün derecesidir. Mesane tümörlerinin derecelendirilmesi tarihsel süreç içerisinde deşişime uğramıştır.

1973'te kabul edilen dünya sağlık örgütünün derecelendirme sisteminde sadece 3 derece mevcuttu (Grade1, Grade2 ve Grade3). 1998de dünya sağlık örgütü (WHO) ve uluslararası ürolojik patoloji derneği (ISUP) birlikte yeni bir derecelendirme sistemi geliştirdi. Yeniden değerlendirme ihtiyacının sebebi çok büyük serilere sahip yayınlarda G2 ürotelyal kanserlerin G3 ürotelyal kanserlere göre daha yüksek oranda progresyona uğradıklarının saptanmasıydı (7-8). Geliştirilen son derecelendirme sistemi 2004 yılında WHO tarafından yayımlandı. Bu sisteme göre daha önce papillom, G1, G2 ve G3 olarak sınıflandırılan papiller ürotelyal tümörler sırasıyla; papillom, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak sınıflandırıldı.

Sistemlerin adaptasyonu yapılırken bazı kaymalar oldu. WHO 1973 G1 tümörler WHO 2004'te düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler veya düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler grubunda, WHO1973 G2 tümörler, düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler veya yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler grubunda, WHO 1973 G3 tümörlerin ise tamamı yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler arasında değerlendirilmeye başlandı (9-10).

Tümör derecesinin tümör nüksü, progresyonu ve mortalitesi üzerine olan etkileri konusunda bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda da tümör derecesinin nüksten çok progresyon ve mortaliteyi belirleyen bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (11-14). Milan-Rodriguez ve ark. tarafından yapılan 1529 KİOMK vakasının değerlendirildiği çalışmada tümör derecesinin nüksle korele olmadığı, G3 hastalık varlığının progresyon ve mortaliteyi etkileyen ana belirleyici olduğu saptandı (12). Heney ve ark. çalışmalarında tümör derecesine göre progresyon oranlarını G1 %2, G2 %11, G3 %45 olarak saptadılar (15). Kurth ve ark. 2007'de yayımladıkları çalışmalarında tümör derecesinin ilk nüks süresi, yıllık nüks oranı, invazyon zamanı ve malign hastalığa bağlı ölümü önceden

*“Ta tümörler genellikle düşük dereceli kanserlerdir ve daha öncede tanımlandığı gibi bazal membranla sınırlı olduğu için lenfatik ve damarlara ulaşmama ve lokalize olma eğilimindedirler (19). “*

belirlemede etkili bir prognostik faktör olduğunu bildirdiler (16). Samaratunga ve ark. 134 pTa vakasını 90 aylık izlem sürecinde progresyon açısından değerlendirmişler, papillomların %0, G1 tümörlerin %11, G2 tümörlerin %24 ve G3 tümörlerin ise %60 progreyona uğradıklarını belirlemişlerdir. Bu sonuç WHO 2004'e uyarlandığında ise papillom, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal kanser ve yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserlerin progresyon oranları sırasıyla %0, %8, %13, %51 olarak tespit edilmiştir (17).

### Patolojik Evre (pTa)

Patolojik evreleme hastaya uygulanacak olan tedavinin seçiminde bir diğer önemli belirleyicidir. 2002 TNM sınıflamasına göre Ta mukozayla sınırlı papiller non invazif tümörü ifade eder (18). Kasa invazif olmayan mesane kanserlerinin %70'ini Ta tümörler oluşturur. Ta tümörler genellikle düşük dereceli kanserlerdir ve daha öncede tanımlandığı gibi bazal membranla sınırlı olduğu için lenfatik ve damarlara ulaşmama ve lokalize olma eğilimindedirler (19). Ta tümörler progresyondan ziyade daha çok nüks etme eğilimindedirler. Bostwick, Ta tümörlerin yaklaşık %60 oranında nüks ettiğini, nadiren progresyon gösterdiklerini vurgulamaktadır. KİOMK'lerinin değerlendirildiği bu makalede Ta tümörlerin %0- %67 arasında nüks etme oranına sahip oldukları, vakaların tamamı değerlendirildiğinde progresyon oranı %9, sadece düşük dereceli Ta tümörler değerlendirildiğinde ise bu oranın %4'de düştüğü sonucuna varılmıştır (20).

Düşük dereceli Ta tümörlerin değerlendirildiği bir çalışmada 255 hastanın uzun dönem izlem sonuçları incelendiğinde yaklaşık %70 nüks bulunmuş, buna karşın sadece %2 hastada kasa invazif hastalık geliştiği saptanmıştır (21). Benzer olarak Althausen ve ark. 3 yıllık izlemlerinde başlangıçta Ta olan tümörlerde hücrel atipi veya karsinoma insitu yokluğunda kasa invazif nüks oranını %4 iken hü-

resel atipi veya karsinoma insitu varlığında bu oranı %11 olarak bulmuşlardır (22).

### Yüksek dereceli pTa Tümörler

Yüksek dereceli pTa tümörler kasa invazif olmayan mesane kanserleri arasında daha nadir görülür. Ta tümörlerin değerlendirildiği çalışmalarda sıklığı %2,9 ila %18 arasında değişmekte olup ortalama %6,9 iken, T1 ve Ta tümörler birlikte değerlendirildiğinde ise yüksek dereceli pTa tümörlerin sıklığı %1,7 ila %9,3 arasında, ortalama %4,1 olarak bulunmuştur (23). Bu bulguların aksine Herr 148 Ta hastayı değerlendirdiği çalışmasında yüksek dereceli Ta oranını %84,5 olarak bildirmiştir (24). Slyvester ve ark. Herr'in çalışmasındaki oranın yüksekliğini kullanılan 1998 WHO/ISUP sistemine bağlamışlardır. Konu ile ilgili olarak; çalışmada G2 G3 ayırımının yapılmadığını, lokal patoloğun değerlendirmesi ile çalışmanın patoloğunun sonuçlarının uyuşmadığını vurgulamaktadırlar. Lokal patoloğların yüksek dereceli Ta olarak değerlendirdiği preparatların sadece %23 'ünün nihai sonucu yüksek dereceli Ta olarak kabul edilmiştir (23). Ayrıca Peretsman, Herr'in çalışmasına yazdığı editör yorumunda yüksek dereceli Ta tümörlerin nüks ve progresyon açısından yüksek dereceli T1 tümörlere benzediğini, bu tümörlerin başlangıç aşamasındaki henüz lamina propria invazyonunu tamamlamamış yüksek dereceli T1 tümörler olabileceğini öne sürmüştür (24). Bu konudaki çalışmalar değerlendirilirken bu nokta gözden kaçırılmamalıdır.

Patolojik tanıdaki yanılma olasılıkları düşünüldüğünde yüksek dereceli Ta tümörlerde re-TUR ayrı bir önem kazanmaktadır (25-28). Han ve ark KİOMK olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında 25 Ta tümörün 16'sında (%64) rezidüel tümör saptamışlardır. Re-TUR sonrasında bu olgulardan ikisinde evre değişmiş (%8), birinde (%4) T1, diğerinde de (%4) T2 tümör saptamışlardır (28). Yüksek dereceli pTa rapor edilen olgularda re-TUR doğru evreyi belirleyebilmek için oldukça yararlıdır. Re-TUR'un ilk operasyondan 4-6 hafta sonra yapılması önerilir.

Flüoresan sistoskopi yüksek dereceli Ta tümörlerle birlikte olma olasılığı yüksek olan karsinoma insitu tespitini kolaylaştırır, ayrıca beyaz ışık sistoskapisinde fark edilemeyecek kadar küçük olan tümörlerin atlanmasını önler. Bu konuda yapılan bir kaç çalışmada beyaz ışıkla yapılan rezeksiyonlardan sonra yaklaşık %30 ila %50 oranında rezidü tümör kaldığı saptanmıştır (29-30). Fotodinamik tanı tekniği olarak ta adlandırılan Flüoresan sistoskopi, topikal olarak uygulanan porfirinler Flüoresan maddeler olarak etki gösterirler. Bu yöntemde kullanılan heksilamino-

*“...yüksek dereceli pTa mesane kanseri tehlikeli kabul edilmeli ve yüksek riskli hastalara davranıldığı gibi etkin tedavi ve sıkı takip edilmelidir. “*

levulinat mesane kanserinde tanısıl amaçlı olarak 27 Avrupa birliği ülkesinde kabul edilmiştir ve kullanılmaktadır (31). Grosman ve ark. çok merkezli bir çalışmada Flüoresan sistoskopi ile beyaz ışık sistoskapisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 298 hastada Flüoresan sistoskopi kullanılarak beyaz ışıkla saptanamayan tümör saptamışlardır. Flüoresan sistoskopi ile hastaların %29'unda en az bir Ta, %15'inde de en az bir T1 lezyon göstermişlerdir. Flüoresan sistoskopi ile Ta ve T1 saptama oranı sırası ile %95 ve %95 iken beyaz ışık sistoskapisinde bu oranlar %83 ve %86 olarak bulunmuşlardır (32).

Tüm bu çalışmalara ek olarak kanserin moleküler biyolojik özelliklerine dayanarak prognozunu belirlemeye yönelik çalışmalar, hastanın izlem ve tedavi seçeneklerini optimize etmek amacıyla sıklıkla yapılmaktadır. Bu çalışmalarda bir çok moleküler belirteç değerlendirilmiştir. Bunların hiçbirinin validasyonu yapılmamış ve rutin klinik kullanıma henüz girmemiştir. p53 son zamanlarda prognostik amaçla değerlendirilen belirteçlerden biridir. Pinch ve ark.'larının yaptığı çalışmada 62 Ta hastası düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi ve düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler olarak ayrılmış, bu iki grup arasında p53 ekspresyonu, mitoz durumu, ve proliferasyon belirteci olan MIB1 düzeyleri düşük dereceli Ta kanserlerde artmış olarak saptanmıştır (33). Başka bir çalışmada gene tümör derecesine göre p53 ekspresyonu ve proliferasyon belirteci olarak Ki-67 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda p53 ekspresyonu düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazide %0,4, düşük dereceli papiller ürotelyal kanserlerde %2,9, yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserlerde %25,7, Ki-67 değerleri ise sırasıyla %2,5, %7,3 ve %15,7 olarak saptanmıştır (34). Yüksek dereceli ve yüksek evreli kanserlerin p53 değişiklikleri ile birlikte olduğu daha eski yayınlarla da gösterilmiştir (35-36). Benzer olarak yüksek dereceli ve yüksek evreli kanserlerde retinoblastom (RB) geni ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (37-38).

*“Yüksek dereceli Ta tanısı alan hastalara rezeksiyondan 2-3 hafta sonra 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisi ve 1- 3 yıl idame BCG tedavisi önerilmektedir (52-53).”*

Hernandez ve ark. kasa invazif olmayan mesane kanseri vakalarında fibroblast growth faktör reseptörü 3 geni (FGFR3) mutasyonunu incelemişlerdir. Bu genin mutasyonunun düşük dereceli ve düşük evreli mesane kanserlerinde yüksek dereceli ve yüksek evreli kanserlere göre daha artmış olarak bulunduğu sonucuna varmışlardır (39). Kasa invazif olmayan mesane kanserlerinde FGFR3 durumunun hastalığın nüks olasılığı, seyri ve sağkalımı konusunda fikir verebilecek bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (40). Bir çok kanser türünde ekspresyonu artmış olan anti-apoptotik protein survivin'in Ta ve T1 mesane kanserlerinde de iyi bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (41). N-cadherin ekspresyon düzeyleri de kasa invazif olmayan mesane kanserlerinde prognozu belirleyen faktörler arasındadır (42). Kramer ve Ark. pTa tümörlerde galektin-3'ün nüks açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (43). Le Bret ve ark. Ta-T1 yüksek dereceli mesane kanserlerinde uygulanan BCG tedavisine yanıtın HSP90 (heat shock protein 90) ekspresyonuna göre tahmin edilebileceğini göstermişlerdir (44).

Kasa invazif olmayan mesane kanserlerinde kasa invazif hastalığa progresyon açısından en önemli prognostik faktör tümör derecesidir (12). Ta ve T1 tümörler arasında progresyon riski açısından fark olmakla beraber yüksek dereceli tümörlerde bu fark önemli derecede azalır (45).

Jakse ve ark. kasa invazif olmayan mesane kanserlerinin (Ta, T1) 10 yıllık sağkalımlarını değerlendirmişlerdir. Ta G1 tümörün sağkalım oranını %98, Ta G3'ün %84, T1 G2'nin %78, T1 G3'ün ise %50 olduğunu tespit etmişlerdir (46). Beraberinde karsinoma insitu olmayan 134 Ta mesane kanseri hastasının 90 aylık izleminde progresyon riskleri hesaplanmış, grade 1, 2, 3 kanserler için sırasıyla %11, %24 ve %60 olarak saptanmıştır. Bu so-

nuçlar son 2004 WHO kriterlerine göre tekrar değerlendirildiğinde ise düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazilerde progresyon riski %8, düşük dereceli papiller ürotelyal kanserlerde %13 yüksek dereceli papiller ürotelyal tümörlerde %51 olarak saptanmıştır (17). 363 Ta tümörün değerlendirildiği başka bir çalışmada düşük dereceli ve yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser grupları nüks açısından benzer olmakla beraber, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazilere göre artmış riske sahipti. Progresyon açısından değerlendirildiğinde ise düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler ve düşük dereceli papiller ürotelyal kanser grubunun riskleri benzer bulundu. Yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser grubunun progresyon riski ise bu iki gruba göre artmıştı. Yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser grubu ayrıca %16 lık hastalığa bağlı ölüm riski ile en riskli grup olarak saptandı. Bu oranlar düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazide %0 ve düşük dereceli papiller ürotelyal kanserde %4 idi (47). Le Bret ve ark. intravezikal BCG tedavisi uyguladıkları yüksek dereceli pTa grubunda %50 nüks, %25 kasa invazif hastalığa progresyon saptamışlardır (48). Sylvester ve ark. derlemelerinde yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom hastalarının yaklaşık %20'sinin mesane kanseri nedeniyle hayatlarını kaybedebilecekleri sonucuna varmışlardır (23). Yukarıda belirtildiği gibi yüksek dereceli pTa mesane kanseri tehlikeli kabul edilmeli ve yüksek riskli hastalara davranıldığı gibi etkin tedavi ve sıkı takip edilmelidir.

Yüksek dereceli Ta mesane kanserleri gerçekten nadir görüldüğü ve patolojik incelemelerin yanlış değerlendirilme oranı ve olasılığı yüksek olduğu için bu grubun tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize klinik çalışmalar yoktur. Sylvester ve ark.'nın 7 randomize klinik çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde sadece TUR uygulanan grup ile TUR ve tek doz erken intravezikal kemoterapi uygulanan grup karşılaştırılmış, 3,4 yıllık ortanca izlem süresi sonrasında, birinci grupta nüks oranı %48 iken, ikinci grupta %37 olarak saptanmıştır (49). Amerikan Üroloji Derneği tarafından yapılan sadece Mitomisin C'nin erken tek doz intravezikal uygulamasının değerlendirildiği meta-analizde 5 yıllık izleminde erken tek doz mitomisin uygulanmasının nüks oranını %50'den %33'e düşürdüğü sonucuna varılmıştır (50). Bu hastalar ilk rezeksiyondan 2-4 hafta sonra tekrar sistoskopi ile değerlendirilmeli re-TUR-T ve

random biyopsiler alınmalı gerekirse tekrar erken tek doz intravezikal kemoterapi uygulanmalıdır (23).

Re-TUR rezeksiyon kalitesini artırır ve hastalığın lokal kontrolüne yardımcı olur. 124 hastanın değerlendirildiği 5 yıllık izlem çalışmasında re-TUR yapılan hastaların %63'ü 5.yılda hastaliksız iken sadece TUR yapılan grupta 5. yılda hastaliksız olanların oranı %40 olarak bildirilmiştir (51). Yüksek dereceli Ta tanısı alan hastalara rezeksiyondan 2-3 hafta sonra 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisi ve 1-3 yıl idame BCG tedavisi önerilmektedir (52-53). BCG kasa invazif olmayan mesane kanserinin tedavisinde progresyonu önlemede olumlu etkisi olduğu gösterilmiş tek intravezikal ajandır.

Sylvester ve ark toplam 4863 hastayı içeren 24 çalışmayı bir meta-analizle değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada sadece TUR yapılan, TUR'a ek olarak BCG uygulanan ve TUR'a ek olarak BCG dışı intravezikal tedavilerin uygulandığı 3 grup karşılaştırılmıştır. 2,5 yıllık ortanca izlem süresi sonunda BCG tedavisi alan grupta progresyon oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır (52).

EORTC genitoüriner grubu tarafından yapılan orta- yüksek riskli Ta ve T1 hastaların epirubisin, BCG ve BCG+ INH alacak şekilde 3 gruba ayrılarak randomize edildiği faz 3 çalışmasında BCG tedavisi alan her iki grubun epirubisin alan gruba göre ilk nüks zamanı, uzak metastaza kadar geçen süre, hastalık spesifik sağ kalım ve toplam sağ kalım açısından daha iyi sonuçlara sahip olduğu saptanmıştır (55).

Uygulanan BCG tedavisi sonrasında erken dönemde nüks ve/veya progresyon gözlenirse yüksek dereceli Ta grubunda da erken sistektomi tedavi seçenekleri arasında her zaman akla gelmelidir. Geç yüzeysel nüksler sonrasında BCG indüksiyon ve idame tedavisine baştan başlanabilir (23).

## Sonuç

Yüksek grade Ta tümörler progresyon ve nüks riskleri düşünüldüğünde hiçte masum değildirler. Bu nedenle tedavi ve takip protokolleri açısından yüksek riskli mesane tümörleri arasında değerlendirilmeli buna uygun davranılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 1.0. International Agency for Research on Cancer Web site. <http://www-dep.iarc.fr>.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
3. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am*. 1992;19:429-433.
4. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66 (Suppl 6A):4-34.
5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bo`hle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303-14
6. 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.
7. Kurth KH, Denis L, Bouffloux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995;31A:1840-6.
8. van Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:1912-21.
9. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al, for the Bladder Consensus Conference Committee: The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-48
10. Abrams P, Grant A, Khoury S: Evidence-based medicine: overview of the main steps for developing and grading guideline recommendations. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S et al. (eds): *Incontinence*, Volume 1. Plymouth, United Kingdom, Health Publications Ltd 2004:10-11.
11. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*. 1995;153:1823-1826.
12. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;163:73-78.
13. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 1990;17:113-118.
14. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 1993;150:60-64.
15. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983;130:1083-1086.
16. Kurth K-H, Sylvester R.J. Prognostic Factors in Non-Muscle-Invasive Bladder Tumors I. Clinical Prognostic Factors: A Review of the Experience of the EORTC Genito-Urinary Group II. Biologic Prognostic Markers *Eur Urol Supp*.6, 2007:789-799
17. Samaratunga H, Makarov DV, and Epstein JI: Comparison of WHO/ISUP and WHOclassification of non-invasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002;60: 315-319
18. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. New York, Springer, 2002;367-374
19. Pascin E, Josephson D.Y, Mitra A.P, Cote R.J, Stein J.P Superficial Bladder Cancer: An Update on Etiology, MolecularDevelopment, Classification, and Natural History *Rev Urol*. 2008;10 (1):31-43
20. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *J Cell Biochem* 1992;161:31-8.
21. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*. 1999;162:702-707.
22. Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol*. 1976;116:575-580.
23. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66: 90-107.
24. Herr HW: Tumor progression and survival of patients with high grade, non-invasive papillary (Ta G3) bladder tumors: 15 year outcome. *J Urol*. 2000;163: 60-62.
25. Donat SM: Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2003; 30: 765-776.
26. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003; 43: 241-245.
27. Jakse G, Algaba F, Malmstrom P-U, et al: A secondlook TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol*. 2004;45: 539-546.
28. Han KS, Joung JY, Cho KS, Seo HK, Chung J, Park WS, Lee KH. Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature *J Endourol*. 2008 Dec;22 (12):2699-704
29. Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vögeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-7.
30. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. 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;41:523-31.
31. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Hexvix CB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-8.
32. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178:62-7.
33. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, et al: Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1528-1533.
34. Cina SJ, Lancaster-Weiss KJ, Lecksell K, et al: Correlation of Ki-67 and p53 with the new World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Classification System for Urothelial Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125: 646-651.
35. Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science*. 1991;252: 706-709.
36. Williamson MP, Elder PA, Knowles MA. The spectrum of TP53 mutations in bladder carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994;9:108-118.
37. Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, et al. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer Res*. 1991;51:5736- 5743.
38. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res*.1998;58:1090-1094.
39. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:3664-3371.
40. Kompier LC, van Tilborg AA, Zwarthoff EC. Bladder cancer: novel molecular characteristics, diagnostic, and therapeutic implications. *Urol Oncol*. 2010 Jan-Feb;28 (1):91-6.
41. Yin W, Chen N, Zhang Y, et al. Survivin nuclear labeling index: a superior biomarker in superficial urothelial carcinoma of human urinary bladder. *Mod Pathol* 2006;19: 1487-97
42. Lascombe I, Clairotte A, Fauconnet S, et al. N-cadherin as a novel prognostic marker of progression in superficial urothelial tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12:2780-7
43. Kramer MW, Kuczyk MA, Hennenlotter J, Serth J, Schilling D, Stenzl A, Merseburger AS. Decreased expression of galectin-3 predicts tumour recurrence in pTa bladder cancer. *Oncol Rep*. 2008 Dec;20 (6):1403-8.
44. Lebre T, Watson RW, Molinié V, Poulain JE, O'Neill A, Fitzpatrick JM, Botto H. HSP90 expression: a new predictive factor for BCG response in stage Ta-T1 grade 3 bladder tumours. *Eur Urol*. 2007 Jan;51 (1):161-6
45. Norming U, Tribukait B, Nyman CR, et al: Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. *J Urol* 1987; 142:1420-1427, 1992.
46. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol*. 1987;137:39-43.
47. Holmang S, Andius P, Hedelin H, et al: Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001;165: 1124-1130
48. Lebre T, Bohin D, Kassardjian Z, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guérin instillations. *J Urol*. 2000;163: 63-67

49. Sylvester RJ, Oosterlinck W, and van der Meijden APM: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171: 2186–2190.
50. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, and colleagues. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42:167-74.
51. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, and colleagues. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-7.
52. Sylvester RJ, van der Meijden APM, and Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.*2002;168: 1964–1970.
53. Bohle A, Jocham D, and Bock PR: Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.*2003;169: 90–95.
54. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al, for the EAU Working Group on Oncological Urology: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.*2002; 41: 105–112.
55. Sylvester RJ, et al. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Gue´ rin, and Bacillus Calmette-Gue´ rin. *Eur Urol.* 2009 Dec 18. (Epub ahead of print)