



Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri: Çok Yüksek Riskli Alt Grupta Tanı ve Tedavi

Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment of Highest-Risk Subgroup

Dr. Yılören Tanıdır, Dr. İlker Tinay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanısı; düşük, orta ve yüksek risk gruplarından oluşan geniş bir spektumdur. Bu risk grupları, "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) risk tablolarının hastalık tekrarlama ve özellikle de hastalık ilerlemesi olasılıklarına göre oluşturulmuştur. Son dönemlerde bu üç grubun yanında "çok yüksek riskli" olarak yeni bir grup tanımlanmıştır. Çok yüksek riskli hastalara ilk tedavi seçeneği olarak erken radikal sistektomi önerilmesi uygundur. Bu tedaviyi kabul etmeyen ya da yandaş hastalıkları nedeniyle radikal sistektomi uygulanamayan hastalarda mesane koruyucu olarak nitelendirilen yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yazıda, çok yüksek riskli KİOMK'da risk değerlendirmesini, önerilebilecek tedavi seçeneklerini ve bu tedavilerin başarı ve komplikasyon oranlarını derlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kasa invaziv olmayan mesane tümörü, çok yüksek riskli alt grup, tanı, tedavi

Summary

The diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) consists of a wide spectrum, including low, intermediate and high-risk groups. The descriptions of these risk groups are based on "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) risk tables. These tables provide the probabilities of recurrence and especially progression. Recently, an additional "very-high-risk" subgroup has been defined. It is reasonable to propose immediate radical cystectomy to the patients with very-high risk NMIBC. If the patient refuses the surgery or is not eligible for the surgery due to the co-morbidities, bladder preserving strategies might be considered. We aimed to review the risk assessment for the evaluation of very-high risk NMIBC, and results and complication rates of recommended treatment modalities in this special group of patients.

Key Words: Non-muscle invasive bladder cancer, very-high risk subgroup, diagnosis, treatment

Giriş

Yakın zamana kadar Ta ve T1 mesane kanserleri "Yüzeysel Mesane Kanseri" olarak tanımlanırken, günümüzde bu grup için kullanılan terminoloji geliştirilerek "Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK)" olarak tanımlanmıştır (1). KİOMK tanısı içerisinde düşük, orta ve yüksek riskli hastalık alt grupları tanımlanmıştır. KİOMK grubunun içerisinde hastalık ilerlemesi açısından yüksek riske sahip olan hastaları erken tanımak, metastaz potansiyeli yüksek olan bu hastalar için erken dönemde en uygun tedavinin uygulanmasını sağlayacaktır. Bu şekilde hızlı sonuca ulaşmak hastalığa bağlı morbiditeyi ve daha önemli mortaliteyi düşürebilecektir.

KİOMK hastalarının içerisinde, yüksek dereceli T1 mesane tümörleri hastalık tekrarı ve ilerlemesi açısından yüksek riske sahip olan alt gruptur (2). Yüksek dereceli T1 tümörlerin kansere özgü sağkalım oranı %34'e kadar düşmektedir; bunun altında klinik, biyolojik ve histopatolojik olarak invaziv mesane tümörlerinin karakterine sahip olmaları ve değişik oranda düşük

evrelenen klinik gizli T2 hastalık olması yatmaktadır (3). Son dönemde, yüksek riskli KİOMK grubunun alt grubu olarak "çok yüksek riskli" olarak ayrı bir grup tanımlanmıştır.

Bu yazı mevcut literatür eşliğinde bu özel gruba ait tanı kriterlerinin yanında mevcut tedavi seçenekleri ve takip yaklaşımları gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Çok Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tanımı

Histolojik olarak ürotelyal karsinom tanısı alan mesane kanserlerinin, ürotelyum ve lamina propria sınırlı olanları KİOMK olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım; düşük, orta ve yüksek riskli alt grupları içeren heterojen bir hastalığı tarif etmektedirler. Bu risk grupları, "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) risk tablolarının hastalık tekrarlama ve özellikle de hastalık ilerlemesi olasılıklarına göre oluşturulmuştur. EORTC'nin 2006'da geliştirdiği risk değerlendirme aracı nüks ve progresyon riskini değerlendirmek

için yaygın şekilde kullanılmaktadır (4). Bu araç EORTC'nin 7 tane çalışmasından KİOMK tanılı 2596 hastanın verileri kullanılarak geliştirilmiştir. Evre T1, tümör derecesi 3, büyük tümör boyutu (3 cm'den), tümör sayısı, eşlik eden "carcinoma in situ" (CİS) bulunması ve nüksün bulunması faktörleri çok değişkenli analizde değerlendirilerek her değişkenin ağırlığı için bir skor belirlenmiştir ve hastalar 0-23 arasındaki bir puana göre 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Tüm kısıtlamalarına rağmen EORTC mesane kanseri aracı günümüzde progresyonu ve riski en iyi veren araçtır ve Avrupa Üroloji Birliği'nin kılavuzlarında kullanılmaları şiddetle önerilmektedir (1).

Yüksek riskli grupta %30 oranında kasa invaziv mesane kanserine (KİMK) geçiş olabileceğini bilinmektedir ve bu durum kansere bağlı sağkalımı belirgin şekilde etkilemektedir (5). van den Bosch ve ark.'nın çalışmasında, KİOMK tanısı altında progrese olup KİMK ilerleyen hastalarda hastalığa özgü sağkalımın primer KİMK hastalarına oranla daha kötü (3 yıllık sağkalım %37'e karşı %67) olduğu rapor edilmiştir (6). Bu çalışmalar yüksek riskli KİOMK'nde gecikmiş küratif tedavi kararının ciddi sonuçlara neden olabileceğini göstermektedir. Bu bulguların ışığında, risk değerlendirmesinin ve stratifikasyonunun yapılandırılarak yüksek riskli KİOMK hastalarının içerisinde çok yüksek riskli hastaların belirlenmesinin gerekliliği son dönemlerde ön plana çıkmıştır.

Çok yüksek riski tarif etmek için yapılan çalışmalarda;

- Tekrardan transüretral rezeksiyon ile örnekleme (re-TÜR) sonrası yine T1 hastalık saptandığında %75 progresyon olduğu (7),
- T1G3 hastalıkta kötü prognostik faktörler arasında gösterilen 3 durumun (hasta yaşının 70'in üstünde olduğu, CİS ve tümör boyutunun 3 cm'den büyük) bir arada olduğu durumda progresyonun % 52 olduğu (8),
- T1G3 hastalıkta kadın hasta veya prostatik üretrada CİS olduğu durumda progresyon riskinin %40 olduğu (9),
- Histopatolojik değerlendirmede T1 hastalıkta 3 mm'den daha derin invazyon ve/veya invazif odak çapının 6 mm'den geniş

olduğu durumunda %100 progresyon olduğu belirtilmiştir (10). Avrupa Üroloji Birliği'nin 2014 tarihli KİOMK rehberinin tedavi önerileri bölümünde, daha önceden kullanılan düşük, orta ve yüksek riskli KİOMK gruplarının yanında çok yüksek riskli alt grubu tanımlanmıştır (1):

- T1G3 ve eş zamanlı mesanede CİS varlığı,
- T1G3 ve eş zamanlı prostatik üretrada CİS,
- Aynı anda birden fazla ve/veya 3 cm'den büyük olması ve/veya tekrarlanmış T1G3 tümör varlığı,
- Ürotelyal karsinomun nadir görülen histolojik alt tipinin (özellikle mikro-papiller varyant) varlığı,
- Rezeksiyon dokusunda lenfo-vasküler invazyon varlığı.

Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde birçok yazar yüksek riskli tümörler için uzun dönemli takip sonuçlarını bildirmiştir. Ancak bu yayınların çoğunda hasta sayısının kısıtlı olması, heterojen bir topluluğun verilmiş olması ya da kısa dönemli takip sonuçlarının olması gibi dezavantajlar söz konusudur.

Radikal Sistektomi

Günümüzde konservatif tedavilerin herhangi biri progresyonu önleyebileceğini kanıtlayamamıştır. Progresyonu kaçınılmaz olan yaklaşık %30 oranındaki KİOMK hastaları için erken sistektomi küratif bir seçenek olarak gözükmektedir. Yüksek riskli mesane tümöründe erken radikal sistektomi ile ilgili yayınlar kısıtlı hasta sayıları, heterojen gruplar olmaları nedeniyle tartışmalı bilgiler içermektedir. Bu konudaki en güncel çalışma, Martin-Doyle ve ark. yüksek dereceli T1 mesane kanserinde erken sistektomi kriterlerini ortaya koymak için 15215 hastalık (56 çalışma) meta-analizdir (11). Bu seride 5 yıllık, hastalık tekrar oranı %42, hastalık ilerlemesi oranı %21 ve kansere özgü sağkalım oranı %87 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, erken sistektomi açısından en önemli prognostik risk faktörü lamina propria invazyon derinliği (T1b/c) olarak belirtilmiştir (Progresyon için hazard oranı (HR) 3,34; p<0,001; kansere özgü sağkalım için

Tablo 1. Mevcut risk değerlendirme sistemlerine göre kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde progresyon riski oranları

Tümör evresi ve derecesi (Amling CL, 2001) (28)	Progresyon oranı (%)	Risk grubu stratifikasyon (Millan-Rodriguez F, 2000) (29)	Progresyon oranı (%)	EORTC risk Tabloları (Sylvester R, 2006) (4)	5 yıllık Progresyon oranı (%)	Cueto Risk Tabloları (Fernandez-Gomez J, 2011) (30)	5 yıllık Progresyon oranı (%)
Ta, düşük dereceli	2-18	Düşük risk (Ta, G1, tek)	0	Düşük (Skor 0)	0,8	Düşük (Skor 0)	0
Ta, yüksek dereceli	10-40	Orta risk (T1G2'ye kadar, tek)	1,8	Orta risk (Skor 2-6)	6	Orta risk (Skor 2-6)	4,8
T1	30-50	Yüksek risk (T1G2 multiple, TaG3, T1G3, CİS)	15	Yüksek risk (skor 7-13)	17	Yüksek risk (skor 7-13)	14,1
CİS	15-54*			Yüksek risk (skor 14-23)	45	Yüksek risk (skor 14-23)	25,6

*Düşük olan oran BCG altındaki progresyonu göstermekte (16), yüksek olan ise carcinoma in situ'ün doğal seyrini göstermektedir.

HR, 2,02; $p=0,001$). Ayrıca; lenfovasküler invazyon varlığı, CİS ilişkisi, BCG tedavisinin uygulanmış olması, tümör çapının 3 cm'den büyük olması ve yaşlı hasta olması gibi diğer faktörlerin de prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (Progresyon için HR 1,32 ile 2,88 arasında; $p\leq 0,002$; kansere özgü sağkalım için HR, 1,28 ile 2,08 arasında; $p\leq 0,02$) (11).

Çok Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Mesane Koruyucu Yaklaşımlar

Bu hasta grubunda önerilen yaklaşım hastaya risklerin anlatılması ve mümkün olan en kısa sürede radikal sistektomi ameliyatının uygulanması şeklindedir. Ancak hastaların bir bölümünde tüm risklere rağmen, gerek hastanın isteği nedeniyle gerek de hastanın eşlik eden yandaş hastalıkları nedeniyle ilk planda radikal sistektomi uygulanması mümkün olmamaktadır. Bu durumda devreye mesane koruyucu olarak nitelendirilen ve uzun dönemde sağkalım oranları açısından radikal sistektomiye oranla daha kötü sonuçlara sahip tedavilerin uygulanması gündeme gelmektedir (12).

a) Mesane içine BCG uygulaması

Mesane içine BCG uygulamaları Morales ve ark. tarafından ampirik yaklaşımla 6 haftalık ilk uygulamalardan bugüne kadar, gerek uygulama protokolleri gerek de uygulama dozları açısından çok sayıda çalışma tarafından değerlendirilmiş olmasına rağmen günümüzde ideal indüksiyon uygulama sayısı, idame uygulama sıklığı, dozu ve süresi bilinmemektedir (13).

Yüksek riskli hastalık açısından elimizdeki en değerli veriler EORTC ve Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) gruplarının çalışmalarından kaynaklanmaktadır:

1) EORTC grubunun 30962 numaralı randomize faz 3 çalışmasında, yüksek riskli hasta grubunda 3 yıllık idame ile birlikte tam doz uygulanan BCG tedavisinin 1 yıllık idame uygulanan gruba oranla hastalık tekrarlaması oranını azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu uygulama hastalık ilerlemesi ve genel sağkalım oranlarında fark yaratmamıştır (14).

2) CUETO grubunun randomize prospektif çalışmasında KİOMK hastalarında standart doz ile 1/3 azaltılmış doz BCG karşılaştırılmış ve etkinlik açısından her iki uygulama arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmanın sonuç bölümünde, bugün çok yüksek riskli KİOMK tanımı içinde kabul ettiğimiz "mesane içinde eş zamanlı birden fazla (multi fokal) tümör" bulunan hasta grubunda standart dozun daha etkin olduğu ve daha iyi hastalık tekrarlaması oranları saptandığı bildirilmiştir (15).

Mesane içine uygulanan BCG tedavisi, genellikle hastanın hayat kalitesini bozan ve bazı durumlarda da hayati tehlikeye kadar varabilen ciddi istenmeyen etkileri olan bir tedavidir. Yapılan çalışmaların ışığında çok yüksek riskli hasta grubunda ideal yaklaşım olan tam doz ve 3 senelik idame tedavisinin bu hasta grubunda ciddi morbiditeye ve bu morbiditenin sonucu olan daha yüksek tedavi maliyetlerine yol açacağı gerçeği de günlük pratikte akıl tutulması ve hasta ile paylaşılması gereken bir gerçektir.

Doğal seyrinin intravezikal BCG tedavisi ile dramatik değiştiği bilinen primer CİS dışında (16) kanıta dayalı tıp BCG'nin eşlik eden CİS'in progresyonu üzerine etkinliği ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır (17). Tartışmalı olarak Thomas ve ark. primer yüksek riskli KİOMK hastalarında 5 yıllık takip sonrası %26 progresyon olduğunu ve bunun BCG tedavisinden etkilenmediğini belirtmiştir (5).

b) Mesane içine kemoterapi ajanlarının uygulaması

Mesane içine kemoterapi ajanlarının uygulanması yüksek riskli KİOMK hastalarında nadir uygulanan bir yaklaşımdır. Ancak radikal sistektomi uygulanmamış ve mesane içine BCG uygulaması tedavisini de tolere edemeyen hasta grubunda uygulanabilecek bir yaklaşımdır. BCG tedavisinde olduğu gibi bu tedavi yaklaşımında da tedavinin ideal sıklığı ve süresi net değildir (18).

Güncel çalışmalar bu tedavinin etkinliğinin artırılmasına yönelik bazı teknik gelişmeleri içermektedir. Yüksek riskli hasta grubunda mesane içine mitomisin C kemoterapötik ajanının uygulamasını daha etkin hale getirmek amacıyla mikro-dalga ile tetiklenen hipertermi (Synergo) ya da elektromotil ilaç uygulaması (EMDA) ile tedavinin etkinliğinin arttığına dair ümit vaat edici sonuçlar bildirilmektedir (1,19).

Diğer bir yaklaşım olan BCG ile dönüşümlü olarak elektromotil mitomisin C uygulaması da, yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir çalışmada BCG uygulamasına oranla hastalık tekrarlaması ve ilerlemesi açısından olumlu sonuçlar göstermiştir (20).

Burada bahsedilen tüm çalışmalar yüksek riskli hastalık grubuna ait çalışmalardır ve bu ümit vaat eden bulguların çok yüksek riskli hastalık grubunda değerlendirilmesi için çalışmalar ihtiyaç vardır. Ancak güncel pratikte diğer tedavilerin uygulanmadığı bu özel hasta grubunda alternatif olarak akla gelmesi uygun olacaktır.

c) Radyoterapi uygulaması

Güncel rehberlerde, KİOMK tanısı alan hastalarda radyoterapinin önerisi bulunmamaktadır. Literatürde T1G3 hastalarda radikal radyoterapinin yapılması ile ilgili bir tane randomize çalışma mevcuttur. Harland ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada; yeni tanı almış, unifokal, CİS olmayan hastalar grup 1; multifokal ve/veya CİS bulunan hastaları grup 2 olarak ayrıldıktan sonra grup 1'e takip ya da radyoterapi; grup 2'ye ise intravezikal tedavi ya da radyoterapi uygulanmış. Yaklaşık 11 yıllık takip sürecinde grup 1'de 77 ve grup 2'de de 133 hasta değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda radyoterapinin progresyonsuz sağkalım süresine (HR 1,07; $p=0,785$), progresyonsuz sağkalıma (HR 0,35; $p=0,133$) ve genel sağkalıma (HR 1,32; $p=0,193$) etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak radyoterapinin konservatif yöntemlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (21).

Wehrberger ve ark. ileri yaş (> 80 yaş) nedeniyle sistektomi uygulanamayan 71 hastanın (T2 hastalarda dahil) verilerini değerlendirmişlerdir. Bu hastalardan 29'una T1 evresinde olmasına rağmen radyoterapi uygulanmıştır. Bu hasta grubu için kansere spesifik ortalama sağkalım 58 ay olarak bildirilmiştir ve hastaların %73'ünde mesane fonksiyonları korunabilmiştir. T1 evresindeki hastalar, T2 evresindeki hastalara göre geride kalan yaşamlarının daha az bir kısmını hastanede geçirmişlerdir (%16'ya karşı %23). Bu çalışmanın sonucunda, düşük ASA skoruna sahip T1G3 hastaların mesane koruyucu yaklaşımla daha iyi seyrettiklerini belirtmiştir (22).

Benzer şekilde van Onna ve ark., soliter T1G3 ile T2 (5 cm'den küçük) patolojisi olan ve mesane koruyucu yaklaşım (eksternal radyo terapiyi takiben interstisyel iridium-192 tedavisi) uygulanan hastalarda, genel sağkalım oranlarını 5 yıl için %70, 10 yıl için %55 ve 15 yıl için %51 olarak bildirmişlerdir. Hastalığa özgü sağkalımı ise 5 yıl için %82, 10 yıl için %73 ve 15 yıl için %73 olarak bildirilmiş ve T1G3 hastaları içinde cerrahiye uygun olmayan hastalarda bu tedavi yaklaşımının bir seçenek

olduğunu belirtmişlerdir (23). Şu an için T1G3 hastalarda radyoterapi önerilen bir tedavi seçeneği değildir ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çok Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanselerinde Mesane Koruyucu Yaklaşım Sırasında Uygulanacak Takip

Mesane koruyucu yaklaşım uygulanan hastalarda, mesane içine uygulanan tedaviler kadar hayati olan diğer bir faktörde hastanın yakın ve uygun şekilde takip edilmesidir. Kasa invazif hastalığa ilerleme riski çok yüksek olan bu hasta grubunda takiplerdeki amaç, hastalık tekrarını ve ilerlemesini mümkün olan en erken zamanda tanımak ve hastayı radikal ve küratif tedaviler açısından tekrar değerlendirebilmektir (24).

Bu yüksek riskli hasta grubunda en önemli takip, tedavinin 3. ayında gerçekleştirilecek kontrol sistoskopisi bulgularıdır (25). Bu kontrol sistoskopisi öncesinde idrar sitolojisinin yollanmış olması ve işlem sırasında sonucunun bilinmesi önemlidir (26). Özellikle pozitif sitoloji varlığında sistoskopi sırasında gözle görülen herhangi bir hastalık saptanmasa da, ideal kontrol ve tanı açısından rastgele mesane biyopsilerinin, erkek hastalarda prostatik üretra biyopsilerinin alınması, eğer mevcutsa fotodinamik görüntü özelliği olan endoskopi sistemlerinin kullanılması ve üst üriner sistemin de değerlendirilmesi gereklidir. İlk 3. ay kontrol sistoskopisinde hastalık tekrarı ve ilerlemesi izlenmeyen hastalarda takip önerisi şu şekildedir:

- İlk 2 yılda her 3 ayda bir idrar sitolojisi ve kontrol sistoskopisinin tekrarlanması,
- Üçüncü ve 5. seneler arasında kontrol aralığının 6 aya çıkartılması ve
- Beşinci seneden sonra da hayat boyu senelik kontrollere devam edilmesi (27)
- Üst üriner sistemi değerlendirmek amacıyla da senelik bilgisayarlı tomografi ürografi ya da intra-venöz ürografi çekilmesi.

Sonuç

Yüksek riskli KİOMK hastalarının içerisinde gerek hastalık gerekse de hasta kaynaklı nedenlerle daha kötü prognostik faktörleri olan bir grup mevcuttur. Son dönemlerde "çok yüksek riskli" olarak adlandırılan bu grup için erken radikal sistektomi şeklinde agresif bir yaklaşım, hastalığa özgü sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından başarıyı arttırmaktadır. Bu tedaviyi kabul etmeyen ya da yandaş hastalıkları nedeniyle radikal sistektomi uygulanamayan hastalarda mesane koruyucu olarak uygulanacak yaklaşımlar üzerinde bilgi birikimi kısıtlı olmasına karşın özellikle mesane içine uygulanan tedaviler umut verici sonuçlara sahiptir ve günlük pratikte değerli bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-653.
2. Soloway MS. It is time to abandon the "superficial" in bladder cancer. *Eur Urol* 2007;52:1564-1565.
3. 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;57:60-70.

4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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;49:466-465; discussion 75-7.
5. Thomas F, Rosario DJ, Rubin N, et al. The long-term outcome of treated high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: time to change treatment paradigm? *Cancer* 2012;118:5525-34.
6. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493-500.
7. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1194-1198.
8. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015;67:74-82.
9. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012;62:118-125.
10. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95-102.
11. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015.
12. 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;177:1283-1286; discussion 6.
13. 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;37:470-477.
14. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-472.
15. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-680.
16. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for 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;174:86-91; discussion -2.
17. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256.
18. 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;53:709-719.
19. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81-93.
20. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurlioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43-51.

21. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007;178:807-813; discussion 13.
22. Wehrberger C, Berger I, Marszalek M, et al. Bladder preservation in octogenarians with invasive bladder cancer. *Urology* 2010;75:370-375.
23. van Onna IE, Oddens JR, Kok ET, et al. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients. *European urology*. 2009;56:113-121.
24. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;186:2158-2167.
25. 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;167:1634-1637.
26. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.
27. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290-302.
28. Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 2001;25:219-278.
29. 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;164:680-684.
30. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-430.