



# Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Erken veya Ertelenmiş Sistektomi Kimlere Yapılmalı? Seçim Kriterlerinin Değerlendirilmesi

## Which Patients Should Undergo Immediate or Deferred Cystectomy in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer? Evaluation of Selection Criteria

Dr. Şenol Tonyalı<sup>1</sup>, Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Mesane kanseri Avrupa'da üriner traktın en sık görülen malignansisidir. Mesane kanserlerinin %70'i ilk tanı anında kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) iken %30'u kasa invaziv mesane kanseridir (KİMK). Düşük risk grubundaki KİOMK hastalarında komplet mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu-(TUR-MT) ve perioperatif tek doz adjuvan kemoterapötik (örn; mitomisin) insitilasyonu yeterli olabilmekte iken, yüksek riskli hastalar genellikle TUR-MT sonrası basil calmette-guerin (veya mitomisin) insitilasyonu ile tedavi edilmektedirler. Yüksek riskli KİOMK'de sistektomi de bir tedavi seçeneği olabilir. KİMK'de radikal sistektomi (RS) definitif tedavi olmasına rağmen yüksek riskli KİOMK hastalarında RS'nin yeri ve zamanı halen tartışmalıdır. Kesin bir zaman eşiği olmamakla beraber KİOMK'de erken ve ertelenmiş olmak üzere iki farklı sistektomi kavramı vardır. Erken sistektomi patolojik tanı sonrası kısa zamanda yapılan sistektomi tanımlarken, mesane koruyucu tedaviler sonrası yapılan sistektomi ise ertelenmiş sistektomidir. KİOMK'de erken ve ertelenmiş sistektomi karşılaştıran pek çok çalışma, dizaynları ve sonuçları birbirleriyle tam olarak örtüşmesine de erken sistektominin sağladığı sağkalım avantajı ile ertelenmiş sistektomiye üstün olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar ve bir meta-analiz ışığında lamina propriadaki invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığının erken sistektomiye destekleyen en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. Artan bilgi birikimi ve cerrahi tecrübe ile beraber robotik cerrahi ve ortotopik üriner diversiyonların daha yaygın kullanılabiliyor olması hem klinisyenleri hem de hastaları sağlayacağı fonksiyonel ve estetik avantajlar ile erken sistektomiye karar vermede cesaretlendirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erken sistektomi, ertelenmiş sistektomi, basil calmette-guerin, mesane tümörü

### Summary

Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary tract in Europe. 70% of all muscle invasive is bladder cancer (MIBC) at the time of diagnosis whereas remaining 30% is non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). NMIBC patients with low-risk can be treated with complete transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) and perioperative single-dose adjuvant chemotherapeutic instillation; whilst TUR-BT and bacille calmette guerin (or mitomycin) treatment are usually used in patient management with high-risk tumor. Radical cystectomy may be the choice of treatment in high-risk NMIBC. Although radical cystectomy is the definitive treatment of MIBC, its role and timing in NMIBC is still remains unclear. Early and deferred cystectomy refers two different cystectomy concepts in NMIBC without a definitive time threshold. Early cystectomy defines cystectomy in a short time span following pathologic diagnosis, whereas cystectomy performed after bladder-sparing surgery is a deferred cystectomy. Despite the difference between these studies in regard to design and outcomes, most of the conducted studies have shown immediate cystectomy to be superior to deferred cystectomy with favorable survival rates. According to previous studies and a meta-analysis, depth of invasion in lamina propria and presence of carcinoma in situ have shown to be the most significant factors supporting immediate cystectomy. Increased knowledge and surgical experience, the advantages of robotic surgery as well as orthotopic urinary diversions being used more common are some factors which may encourage clinicians and patients in decision making for an early cystectomy with functional and aesthetic advantages.

**Keywords:** Early cystectomy, deferred cystectomy, bacille calmette guerin, bladder cancer

## Giriş

Mesane kanseri, yüz binde 4,1 ile 27,1 arasında değişen insidansı ile Avrupa'da üriner traktın en sık görülen malignensisidir (1). Mesane kanserlerinin %70'i ilk tanı anında kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) iken %30'u kasa invaziv mesane kanseridir (KİMK) (2). KİOMK'ler invaziv olmayan papiller karsinomları, ürotelyuma sınırlı yüksek dereceli flat lezyonları [karsinoma in situ (CIS)] ve sadece lamina propriaya (LP) invaze olan (pT1) tümörleri kapsar. Tedavi stratejileri mesane tümörünün transüretal rezeksiyonuyla (TUR-MT) konulan patolojik tanıya göre şekillenmekle birlikte, mesanedeki tümör sayısı ve boyutu, rekürrens oranları, T kategorisi, CIS varlığı ve tümör derecesi progresyon ve rekürrens riskinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (3). KİOMK'lerin TUR-MT sonrası kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon riskini öngörmede klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla geçtiğimiz on yılda iki büyük Avrupa Araştırma Konsorsiyumu'ndan (European Organisation for Research and Treatment of Cancer ve Spanish Urological Club for Oncological Treatment) elde edilen veriler doğrultusunda iki adet skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri cinsiyet, tümör derece ve evre, rekürrensler, tümör boyutu, multifokalite ve CIS varlığı gibi çeşitli parametreler üzerine kurulmuştur (Tablo 1, 2) (4,5).

Düşük riskli KİOMK'lerin progresyonu nadir görülmesine rağmen yüksek risk grubuna dahil tümörü olan hastalarda 5 yıl içinde KİMK'ye ilerleyiş %30 ile %50 arasında gözlenebilir (3). Yapılan bir çalışmada KİMK nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %57'si tanı anında kasa invaziv iken %43'ünün KİOMK iken organ koruyucu cerrahiye rağmen KİMK'ye ilerleyen hastalar olduğu görülmüştür (2).

Düşük risk grubundaki hastalarda komplet TUR-MT ve perioperatif tek doz adjuvan kemoterapötik (örn; mitomisin) instilasyonu yeterli olabilmekte iken, yüksek riskli hastalar genellikle basil calmette-guerin (BCG) instilasyonu ile tedavi edilmektedirler. BCG tedavisinin hem rekürrensi hem de progresyonu azalttığı bilinmektedir (3). Fakat BCG tedavisi altındaki KİOMK hastalarında %40,5 oranında rekürrens gözlenmesi ve yaklaşık yarısının progrese olması KİOMK'de sistektominin zamanını tartışmalı hale getirmiştir (3,6). T1 yüksek dereceli (T1Yd) tümörlerin yüksek riskli olması ve T1 tümör grubunun değişen oranlarda düşük patolojik tanı alan pT2 tümörlerden oluşması nedeniyle kanser spesifik mortalitenin %34'e kadar çıkabileceği akıldaki tutulmalıdır (7). KİMK'de sistektomi (RS) definitif tedavi olmasına rağmen yüksek riskli KİOMK hastalarında RS'nin yeri ve zamanı halen tartışmalıdır. KİOMK'nin düşük malign potansiyelli olabildiği gibi agresif ve bazen ölümcül olabilmesi nedeniyle pek çok tedavi seçeneği akla gelebilir (8). Örneğin hem yüksek rekürrens hem de progresyon riskine sahip olan T1Yd bir hastaya nasıl yaklaşılmalıdır? Bu hastalarda indüksiyon ve sonrasında idame intravezikal BCG tedavisi denenebilir fakat yüksek progresyon riski erken sistektomiye akla getirebilir. Peki senede %15 gibi bir progresyon olasılığı sistektomi için yeterli midir? (5) Bu çalışma KİOMK'de erken ve ertelenmiş sistektominin yeri ve zamanı konusunda yapılan çalışmaları derlemeye ve klinisyenlere hasta ve hastalık yönetiminde yol gösterici olmayı amaçlamaktadır.

## Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Sistektomi

KİOMK'de erken ve ertelenmiş sistektomiye karşılaştıran, çoğunlukla retrospektif dizaynda pek çok çalışma yapılmıştır (Tablo 3) (3,9,10,11,12,13). Hautmann ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada erken ve ertelenmiş sistektomi sonuçları karşılaştırılmıştır. Tek TUR-MT sonrası erken sistektomi yapılan 114 hastanın sistektomi spesimeni ile TUR-MT spesimenleri karşılaştırıldığında ilk TUR-MT değerlendirmesinde %20,2 oranında düşük evreleme yapıldığı gözlenmiştir. Hastalar tümör derecelerine göre düşük dereceli, artan dereceli (upgrading-sistektomi patoloji derecesi TUR patoloji derecesinden yüksek gelen) ve yüksek dereceli olarak 3 gruba ayrılmıştır. İki yüz altmış hasta ilk KİOMK tanısından sistektomiye kadar uzun dönem takip edilmiş ve çarpıcı bulgular elde edilmiştir. Buna göre şaşırtıcı bir şekilde sistektomi sonrası tümör spesifik sağkalım, ilk tanı anında düşük dereceli olan hasta grubunda yüksek dereceli olan grubundan daha kötü bulunmuştur. Düşük dereceli mesane tümörlerinde ilk tanıdan sistektomiye gidişteki medyan süre 5 yılı aşarken, bu süre yüksek dereceli tümörlerde 2,5 yılın altında bulunmuştur (10). KİOMK'lerin sistektomi spesimenlerindeki organa sınırlı hastalık düşük dereceli tümörlerde %80 iken, yüksek derecelilerde %65 ve artan derecelilerde %55,6 olarak bulunmuştur. Yani, ilk TUR-MT'de düşük dereceli tümör tanısı alıp daha sonra üst dereceye progrese olan hastalıkta yayılım

Tablo 1. Rekürrens ve progresyonu hesaplamada kullanılan faktörlerin ağırlıkları (5)

Faktör	Rekürrens	Progresyon
<b>Tümör sayısı</b>		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
<b>Tümör boyutu</b>		
<3 cm	0	0
>3 cm	3	3
<b>Önceki rekürrens oranı</b>		
Primer	0	0
≤1 rek/yıl	2	2
>1 rek/yıl	4	2
<b>T kategorisi</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
<b>Sınıf</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23
CIS: Karsinoma in situ		

daha agresif olabilir (10). T1Yd tanısı ile hemen sistektomi olan 124 hasta ile ertelenmiş sistektomi yapılan 99 hastanın uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında ertelenmiş grupta sistektomi spesimen incelemesinde %63,6 oranında patolojik evre artışı (upstaging) gözlenmiştir. Bu oran erken sistektomi grubunda ise sadece %29,2 idi (10). Yani mükerrer transüretal rezeksiyonlar her zaman doğru evrelemeye hizmet etmeyebilir. Benzer şekilde organ sınırlı olmayan hastalık, erken sistektomi grubunda %8,6 iken gecikmeli sistektomi grubunda %14,1, lenf nodu pozitifliği erken sistektomi grubunda %9,1 iken gecikmeli sistektomi grubunda ise %20,2 bulunmuştur. Bu çalışmada 5 ve 10 yıllık tümör spesifik sağkalım erken sistektomi grubunda %83,9 ve %78,9 iken gecikmeli sistektomi grubunda %74,8 ve %64,5 bulunmuştur (10). Thalmann ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada ise bu çalışmaya örtüşmeyen sonuçlar bulunmuştur. Erken sistektomi ve TUR+BCG tedavisi sonrası gecikmeli sistektomiye karşılaştıran Thalmann ve ark. (9) genel ve 5 yıllık kanser spesifik sağkalım (KSS) açısından gecikmeli sistektomi grubunu daha avantajlı bulmuştur. Buna göre 5 yıllık genel sağkalım ertelenmiş sistektomi grubunda %69 iken erken sistektomi grubunda %54 olarak bulunmuştur (p=0,12). Beş yıllık KSS ise gecikmeli sistektomi ve erken sistektomi grubunda sırasıyla %80 ve %69'dur (p=0,33). Lenfadenektomide erken sistektomi grubunda %14, ertelenmiş sistektomi grubunda

ise %19 oranında pozitif lenf nodu saptanmıştır (p=0,40). Ayrıca erken sistektomi hastalarındaki multifokal hastalık oranı (%76), ertelenmiş sistektomi hastalarından (%55) daha yüksek bulunmuştur (p=0,14) (9). Denzinger ve ark.'da (11) multifokalite, tümör boyutu ve CIS gibi bilinen risk faktörlerinin etkisi ile beraber erken ve gecikmeli sistektomiye karşılaştırmıştır. On yıllık KSS erken sistektomi grubunda %78 iken ertelenmiş sistektomi grubunda %51 olarak bulunmuştur (p<0,01). Erken sistektomi hastalarında CIS varlığı %38,8 iken ertelenmiş sistektomi hastalarında %52,9'dur. Yapılan çoklu regresyon analizinde CIS varlığı veya yokluğu T1Yd hastalıkta erken ve ertelenmiş sistektomide KSS ile ilişkili yegane faktör olarak bulunmuştur. Multifokal ve büyük tümörü olan hastalardan ziyade mesane tümörlerine CIS eşlik eden hastalar erken sistektominin en iyi adayları olarak gösterilmiştir (11). Varca ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada da erken sistektominin hem progresyonsuz sağkalım (53,7 aya karşın 31,9 ay, p<0,05) hem de genel sağkalım oranlarıyla (59,7 aya karşın 36,4 ay, p<0,05) gecikmeli sistektomiye üstün olduğu gösterilmiştir. Herr ve Sogani (13) yüksek riskli K10MK'de ilk tanıdan sonraki iki yıl içinde yapılan sistektomiye erken sistektomi olarak değerlendirmiş ve uzun dönem sağkalıma etkisini, iki yıldan daha uzun takip ve tedavi sonrası yapılan ertelenmiş sistektomiye oranla daha faydalı bulmuştur. T1Yd tümöre sahip

**Tablo 2. Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılıkları (5)**

Rekürrens skoru	1 yıllık rekürrens olasılığı (%95 GA)	5 yıllık rekürrens olasılığı (%95 GA)
0	%15 (%10-%19)	%31 (%24-%37)
1-4	%24 (%21-%26)	%46 (%42-%49)
5-9	%38 (%35-%41)	%62 (%58-%65)
10-17	%61 (%55-%67)	%78 (%73-%84)
Progresyon skoru	1 yıllık progresyon olasılığı (%95 GA)	5 yıllık progresyon olasılığı (%95 GA)
0	%0,2 (%0-%0,7)	%0,8 (%0-%1,7)
2-6	%1 (%0,4-%1,6)	%6 (%5-%8)
7-13	%5 (%4-%7)	%17 (%14-%20)
14-23	%17 (%10-%24)	%45 (%35-%55)

GA: Güven aralığı

**Tablo 3. Erken ve gecikmeli sistektomiye karşılaştıran bazı çalışmalar**

	Hasta sayısı	Sistektomi sonucu yüksek evreleme	KSS	Ertelenmiş sistektomi KSS	Erken sistektomi KSS
Jager ve ark. (3)	278	%34	%82*	-	-
Thalmann ve ark. (9)	121	-	-	(n=92) %80*	(n=29) %69*
Hautmann ve ark. (10)	274	%20,2	-	(n=99) %64,5***	(n=175) %78,7**
Denzinger ve ark. (11)	105	%30	-	(n=51) %51**	(n=54) %78**
Varca ve ark. (12)	74	-	-	(n=47) 31,94±35,19 ay (PS)	(n=27) 53,73±48,54 ay (PS)
Herr ve Sogani (13)	90	-	-	(n=42) %26***	(n=48) %69***

\*Beş yıllık kanser spesifik sağkalım, \*\*On yıllık kanser spesifik sağkalım, \*\*\*On beş yıllık hastalığa özgü sağkalım, PS: Progresyonsuz sağkalım, KSS: Kanser spesifik sağkalım

olan hastaların tedavisinde sadece TUR-MT ve intravezikal BCG tedavisi ile birlikte TUR-MT sonuçları karşılaştırılmış ve T1Yd tümörlerde %30'lar kuralı önerilmiştir. Buna göre hastaların %30'u rekürrens geliştirmeyecek, %30'u metastatik hastalıktan ölecek ve %30'u gecikmeli olarak sistektomiye ihtiyaç duyacaktır. Bu çalışmada gecikmeli sistektomiye giden yalnız TUR-MT ve TUR-MT+BCG hastalarının genel ve hastalığa özgü sağkalımları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (14). Jager ve ark. (3) tarafından 278'i KİOMK hastası olmak üzere RS'ye giden 1,054 hasta ile yapılan çalışmada yüksek riskli KİOMK hastalarda erken ve ertelenmiş RS'nin sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada RS spesimenlerinin patolojik incelemesi sonucunda 278 KİOMK hastasının 95'inde (%34) patolojik evre artışı (upstaging) izlenmiştir. Doksan dokuz hastada (%36) patolojik tümör evresi değişmezken, 84 hastada (%30) tümör evresi azalmıştır. Tümör evresi azalan 84 hastadan 51'inin (%18,3) RS spesimeninde rezidü tümör dokusuna rastlanmamıştır. Yüksek riskli KİOMK hastalarında, RS'nin ertelenmesinin ve mesane koruyucu cerrahi ile tedavinin hastaların kansere özgü sağkalımını azalttığını bildirmişlerdir (3). Yakın zamanda 15,215 hasta ile yapılan bir meta-analizde T1Yd mesane kanserli hastalarda erken sistektomi kriterleri ortaya konmaya çalışılmıştır (7). Bu çalışmada 5 yıllık genel progresyon oranı %21 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalara göre nispeten düşük olan bu değer zaman içerisinde T1Yd tümör tedavisindeki iyileşmelere bağlı olabileceği aktarılmıştır. Bu meta-analizde hem progresyon hem de KSS üzerine etkili faktör LP'deki tümör invazyon derinliği olarak bildirilmiştir. Ayrıca CIS varlığı, lenfovasküler invazyon, BCG kullanılmaması, kadın cinsiyet, 3 cm'den büyük tümör varlığı ve çoklu tümör varlığı diğer kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Sonuç olarak T1b/c KİOMK olan hastaların invaziv mesane kanserli hastalar ile eşit riske sahip oldukları öngörüsü ile özellikle CIS gibi diğer risk faktörlerinde varlığı durumunda şiddetle erken sistektomiye aday olabilecekleri vurgulanmıştır (7). Yüksek dereceli hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte biri sonunda invaziv mesane kanseri olabilmektedir. CIS hastaları ise %40 ile %83 oranında kasa invaziv hastalığa progresse olabilmektedir. Ayrıca CIS hastalarında sistektomi de %55'e varan oranda evre yükselmesi izlenirken CIS olmayan hastalarda bu oran yalnızca %6'dır (8,15). Bunların dışında anormal kromozom sayıları ve morfolojileri gibi genetik faktörler de mesane kanserlerinde rekürrens ve progresyon ile ilişkilendirilmiştir (16,17,18,19,20). Watters ve ark. (19) KİOMK'nin detrüsor kasına invaze olarak T2 tümöre progresyonundan kromozom 1 ve 8'deki polizomilerin sorumlu olabileceğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise p53, p21 ve pRb genlerinin farklı ekspresyonlarının mesane kanserinde progresyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu gen ürünlerinin değişik miktarda bulunduğu mesane kanseri hastaları kanser rekürrensi ve ölüm açısından yüksek riskli bulunmuşlardır (20). Benzer şekilde 54 pT1 mesane kanseri hastası ile yapılan genetik çalışmada mesane kanseri progresyonunun genetik bir alt yapısı olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda 5p ve 3p22-24 gen lokuslarındaki artış ve 4p, 5q, 6q, 10q ve 18q gen lokuslarındaki kayıplar pT1 mesane kanserinde progresyonla ilişkili bulunmuştur (18). Zaman içerisinde bu ve benzeri genetik çalışmalar ışığında belirli hastalara erken sistektomi önermek mümkün olabilir.

## Sonuç

KİMK'de sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu kesin tedavi yöntemi iken KİOMK'de sistektominin yeri tartışmalıdır. 'Hangi hastaya, ne zaman sistektomi yapılmalı?' sorusu halen tam olarak cevaplanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalar ve meta-analizler ışığında LP'deki invazyon derinliği ve CIS varlığının erken sistektomiye destekleyen en önemli faktörler olduğu düşünülebilir. Ayrıca tekrarlanan TUR-MT spesimenlerinin patolojik incelenmesi sonucu raporlanan tümör evrelerinin her zaman sağlıklı olamayabileceği, bu hastaların sistektomi olmaları halinde patolojik incelemede evrelerinin artabileceği (upstaging) akılda tutulmalıdır. Günümüzde popüler olan ve hızla gelişmeye devam eden genetik bilimi hangi KİOMK hastaların KİMK'ye progresse olacağını öngörmeye umut vericidir. Sistektomi operasyonunun büyüklüğü, morbiditesi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri klinisyen ve hastaların operasyon kararlarını güçleştirmektedir. Oysa artan bilgi birikimi ve cerrahi tecrübe ile beraber robotik cerrahi ve ortotopik üriner diversiyonların daha yaygın kullanılabiliyor olması hem klinisyenleri hem de hastaları sağlayacağı fonksiyonel ve estetik avantajlar ile erken sistektomiye karar vermede cesaretlendirebilir.

## Sorular

1. CIS varlığı olan KİOMK'ler hangi oranda kasa invaziv hale gelmektedir?
2. KİOMK'lerin erken ve uzun dönem progresyon ve rekürrensi öngörmek için kullanılan skorlama sistemlerinin parametreleri nelerdir?
3. Erken ve ertelenmiş sistektomiye karşılaştıran meta-analiz sonucunda kasa invaziv olmayan hastalıkta KSS'ye etkili faktör nedir?

## Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mustafa Sertaç Yazıcı, Konsept: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Dizayn: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Veri Toplama veya İşleme: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Analiz veya Yorumlama: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Literatür Arama: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Yazan: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008.
2. Barski D. The arguments for an early cystectomy in patients with urothelial carcinoma. Cent European J Urol 2014;67:333-334.
3. Jager W, Thomas C, Haag S, et al. Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: Delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. BJU Int 2011;108:284-288.

4. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: Multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53:992-1001.
5. 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;49:466-477.
6. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216-1223.
7. 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. *J Clin Oncol* 2015;33:643-650.
8. Chang SS, Cookson MS. Non-muscle-invasive bladder cancer: The role of radical cystectomy. *Urology* 2005;66:917-922.
9. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer; organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172:70-75.
10. Hautmann RE, Volkmer BC, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol* 2009;27:347-351.
11. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: Do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;53:146-152.
12. Varca V, Simonato A, Esposito M, et al. [Early vs delayed radical cystectomy compared in highgrade superficial bladder tumors]. *Urologia* 2009;76:83-86.
13. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-1299.
14. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: Recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169:96-100.
15. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2004;36:41-44.
16. Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, et al. Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and labeling index in human bladder cancer. *Cancer Res* 1991;51:3807-3813.
17. Sauter G, Moch H, Moore D, et al. Heterogeneity of erbB-2 gene amplification in bladder cancer. *Cancer Res* 1993;53(Suppl 10):2199-2203.
18. Richter J, Wagner U, Schraml P, et al. Chromosomal imbalances are associated with a high risk of progression in early invasive (pT1) urinary bladder cancer. *Cancer Res* 1999;59:5687-5691.
19. Watters AD, Going JJ, Grigor KM, Bartlett JM. Progression to detrusor-muscle invasion in bladder carcinoma is associated with polysomy of chromosomes 1 and 8 in recurrent pTa/pT1 tumours. *Eur J Cancer* 2002;38:1593-1599.
20. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D, et al. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:1007-1013.