

Mesane kanseri; Karsinoma İn Situ (CIS)

Dr. Polat Türker¹, Dr. Sinan Ekici²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Dalı, İstanbul

ÖZET

Karsinoma in situ (CIS), yüksek dereceli bir yüzeysel mesane tümörü olup 5 yıl içerisinde %60-80 oranında invazif mesane kanserine ilerlemekte, bu hastaların %39'unda ölüm sebebi olmaktadır. Bu hastalığın tanısında, sitolojinin duyarlılığı %66 ile %83 arasında değişmekte ve sistoskopik olarak tanınması her zaman kolay olmaktadır. Mesane içerisine uygulanan BCG tedavisi, mesane koruyucu yöntemler içerisinde en başarılı tedavi yöntemidir fakat CIS olgularında yaklaşık %30 ile %40 oranında yanıt alınamamakta ve bu tümörler genelde progresyon göstererek kasa invazif tümörlere dönüşmektedir. Diğer bir seçenek olan hemen radikal sistektomi sağkalım açısından en iyi seçenek olsa da konzervatif tedaviye oranla hayat kalitesinde daha fazla olumsuz etkiye sahiptir. Bunlar yanında mesaneyi korumaya yönelik yeni tedavi modalitelerinde umut verici gelişmeler daha geniş çalışmalarla desteklenmeyi beklemektedir. Bu yazıda, yüksek riskli bu tümörün tanı ve tedavisindeki ikilemler ve yeni gelişmeler özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Karsinoma in situ, tanı, tedavi

ABSTRACT

CIS of the bladder is a high risk superficial bladder cancer, becoming muscle invasive in 60-80% of the cases in 5 years and accounting for 39% of patient death. For the diagnosis of CIS, the specificity of the cytology ranges between 66% and 83%, and the detection during cystoscopy may be challenging. Although intravesical BCG is the most successful bladder sparing option for treatment, 30% to 40% of the cases do not respond to this treatment and finally progress to muscle invasive tumors. On the other hand, immediate radical cystectomy provides patients a better survival rate, but has higher morbidity. There are promising results in new bladder sparing treatments that need approval by larger numbers of studies. In this article, the challenges in diagnosis and treatment and also new treatment modalities are summarised.

Key words: Carcinoma in situ, diagnosis, treatment

İletişim (✉): ekici@miami@yahoo.com

Karsinoma İn Situ

Mesane Kanseri Amerika Birleşik Devletleri 2010 verilerine göre 70.530 tahmin edilen yeni vaka sayısı ve 14,680 tahmin edilen ölüm sayısı ile yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır(1). T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı 2005 verilerine göre ise mesane kanseri 100.000'de 9.59 insidans ile Türkiye'de en sık görülen kanserler arasında 6. sıradadır (2). Mesane kanseri olgularının çoğu (%75-80) ilk başvuruda kasa invaziv olmamış kanserlerden oluşmaktadır (pTa, pT1, karsinoma in situ (CIS)) (3). Mesanede oluşan kanserlerin çoğu epitel kaynaklı olup, histolojik tanı %90 üzerinde daha önceleri 'değişici epitel hücreli kanser' olarak da adlandırılan 'üretelyal kanserler'den oluşmaktadır (4).

Kasa invaziv olmamış kanserlere yaklaşık %70 oranında pTa, %20 pT1 ve %10 oranında karsinoma in situ (CIS) olarak tanı konulmaktadır(5). Bu olguların prognozu genelde iyi olmakla birlikte, 5 yıl içinde %30-80 olguda rekürens izlenmekte, %1-45 olgu ise progresyon sonucu kasa invazyon göstermektedir (3, 5-8). Rekürens riski için tümör çapı ve sayısı daha önemli iken, progresyon riskinde CIS, derece 3 ve evre T1 tümörlerin etkisi daha öne çıkmaktadır(8-10). Papiller yüzeysel üretelyal tümörlerin %70'inde invazyon olmaksızın rekürens

izlenmekte, Ta tümörlerin sadece %2-5'i ve T1 tümörlerin %20-30'u daha yüksek evreye ilerlemektedir (11).

Üretelyal CIS, normal epitelin tümü ya da bir kısmının mikroskopik ve moleküler karsinom özellikleri taşıyan hücrelerle yer değiştirmesi ve halen epitelde sınırlı kalması olarak tanımlanmaktadır(12). CIS, yüksek dereceli bir tümör olup 5 yıl içerisinde %60-80 oranında invazif mesane kanserine ilerlemekte, bu hastaların %39'unda ölüm sebebi olmaktadır (13). Her zaman papiller ve yüzeysel olarak sebat eden (Ta düşük evreli üretelyal kanserler) ve CIS tanısı konulan yüksek riskli tümörler moleküler düzeyde de başlangıçta farklı genetik mutasyonlar sonucu gelişirler. Papiller yüzeysel düşük evreli tümörlerde H-RAS, FGFR3 ve PIK3CA gibi onkojen gen mutasyonları izlenirken, CIS tümörlerde TP53, RB ve PTEN gibi tümör baskılayıcı gen mutasyonları izlenmektedir (13-21).

Primer CIS, yani tek başına CIS tanısı olguların çok az bir kısmına konulabilmektedir. CIS daha çok invazif üretelyal kanserler ile birlikte izlenmekte, bu kanserlerin %45-65'ine eşlik edip "sekonder CIS" olarak adlandırılmaktadır. Primer CIS tanısı, üretelyal kanser olgularının %1-3'ünü oluşturmaktadır (22, 23). Shariat ve ark. sistektomi vakalarının %46'sında eşlik eden CIS tespit etmişler, buna ek olarak başka bir çalışmada refrakter CIS klinik tanısı ile sistektomi uygulanan

hastaların %33'ünde invazif mesane tümörü olduğunu saptamışlardır (24). Bu bulgular, CIS ve invazif mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

CIS Tanısı

İdrar sitolojisi

İdrar sitolojisi mesane kanseri tanısında sık kullanılan non-invazif bir yöntemdir. Düşük evreli üretelyal lezyonlarda doğru tanı koyma problemleri olsa da, CIS lezyonlarından idrara yayılan hücreler tipik olarak yüksek evreli üretelyal karsinom özellikleri gösterdikleri için sitolojide tespit edilme-leri daha kolaydır. CIS'i tespit etmede sitolojinin duyarlılığı %66 ile %83 arasında değişmektedir (25-28). Sitoloji ile yüksek evreli tümör ve primer CIS ayrımı yapmak teknik açıdan zordur (29).

Sistoskopi bulguları

Kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde standart tanı yöntemi, mesane tümörünün transürethral rezeksiyonudur (TUR) (30-32). TUR'da amaç lezyonun mikroskopik ve makroskopik olarak tamamı ile çıkarılması olmalıdır. Brausi ve ark, yedi EORTC faz III çalışmasında, multifokal tümörü olan hastalarda 3. aydaki rekürens oranlarının %7 ile %46 oranında değiştiğini göstermişlerdir (33). Bu oranlardaki farklılıklar TUR kalitesindeki farklılığı işaret etmektedir. Başka bir çalışmada ise, TUR sonrası %9-%49 oranında klinik evreleme hatası ve %26-%83 oranında rezidü tümör izlenmiştir (34).

CIS genellikle multifokal olup, olguların %50'sinde öncelikle trigon, lateral duvarlar ve mesane tavanı olmak üzere iki veya daha fazla odakta izlenir (23). Sistoskopik olarak yassı biçimde izlenen CIS lezyonlarının doğru tespiti her zaman çok kolay olmayabilir. Mukozada dikkat çekmeyen değişikliklerden, eritemli, ödemli, erode değişikliklere kadar bir dizi farklılık izlenebilirken, lezyonlar invazif bir tümörün komşuluğunda veya uzağında bulunabilir (23). Karakteristik görünüm "kırmızı kadifemsi yamalar" şeklinde tanımlansa da bu nonspesifik bir bulgudur. Swinn ve ark, kırmızı yama lezyonlardan alınan biyopsilerin %12'sinde malignite, %78.3'ünde ise CIS saptamışlardır. Dolayısı ile bu lezyonlardan biyopsi özellikle bilinen karsinom tanısı nedeni ile takip edilen veya 60 yaş üzerinde olan hastalardan mutlaka alınmalıdır. Bu çalışmada 60 yaş altında hiçbir hastada malignite bulunmamıştır (35).

TUR ile konulan tanı kalitesini arttırmaya yönelik yöntemlerden biri fotodinamik teşhis olarak da adlandırılan, floresan

sistoskopisidir (FS). CIS teşhisinde beyaz ışık sistoskopisine (BIS) oranla daha duyarlı bir yöntem olduğuna dair literatürde çalışmalar mevcuttur (36-40). Fradet ve ark tarafından yapılan çok merkezli bir değerlendirmede 113 CIS olgusuna, FS ile %92 oranında tanı konulurken, BIS ile %68 oranında tanı konulabilmiştir (37).

Daniiltschenko ve ark uzun dönem takip ettikleri hastalardan, BIS grubunda 9 olguda, FS grubunda ise 4 olguda progresyon izlemişlerdir (40). FS'nin tanıdaki duyarlılığı arttırmasına bağlı olarak progresyona uğrayan tümör sayısında azalma beklense de istatistiksel anlamda güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yapılan hexoaminolevulinate FS ile yapılan TUR ameliyatlarında lezyonları tespit etme oranlarının anlamlı oranda arttığı, rezidüel tümör oranlarının yaklaşık %20 oranında azaldığı ve hastaliksız sağ kalımı uzattığına dair veriler mevcuttur (41).

CIS tedavisi

BCG ve Radikal Sistektomi

Geçmişte CIS'in TUR ile tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmış ve bu yöntemle tedavi edilen olgular genellikle invazif kansere dönüşmüşlerdir. 1976'ya kadar radikal sistektomi, CIS'in definitif tedavisi olarak kabul görmüştür (42). Fakat son birkaç dekadedir kullanılan Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir. Başlangıçta çeşitli geniş çaplı çalışma ve metaanalizlerde BCG tedavisi sonrası tam kür oranları, yaklaşık %70 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (43, 44). BCG tedavisinin uzun dönem sonuçları ise beklenen düzeyde başarılı olmamış, hastaların yarısı 2 yıl içerisinde rekürens veya progresyon göstermiştir. Bu rekürenslerin çoğundan invazif kanserler ve metastazlar gelişmiştir (45). Bunun üzerine idame tedavisinin etkinliği araştırılmış, Lamm ve Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) 3 yıl süre ile 6 ay ara ile verilen ek 3 haftalık idame kürlerinin ortanca sağ kalım süresini uzattığını bildirmişlerdir (46). Palou ve ark. ise benzer bir protokolle, 6 ayda bir 6 haftalık idame tedavisinde nüks olmaksızın sağ kalım oranlarında hafif bir artış tespit etseler de bu artış istatistiksel anlama ulaşmamıştır (p=0.07) (47).

Bazı araştırmacılar intravezikal tedavide kullanılan ajanların rekürens ve progresyon üzerindeki etkinliğini karşılaştırmışlardır. BCG hastalık rekürensini önlemede diğer bütün ajanlardan daha efektif bulunmuştur (43, 48, 49). Progresyonu önlemedeki etkinliği ise halen netlik kazanmamıştır(50).

Sylvester ve ark.'nın yaptığı bir metaanalizde değerlendirilen randomize klinik çalışmalar göstermektedir ki 4-6 ayda bir, haftada bir kez olmak üzere 3 hafta süre ile idame tedavisi uygulanan hastalarda kasa invazif tümör progresyon gösterme riskinde düşüş mevcuttur (51). Fakat bu düşüşün gerçekten bir progresyon riskinde azalma mı yoksa progresyonun daha geç döneme ertelenmesi mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır.

Günümüzde yüksek riskli kasa invaze olmamış mesane kanserinin en uygun tedavisi hakkında karşıt görüşler mevcuttur (52). Hemen sistektomi sağ kalım açısından en iyi seçenek olsa da konzervatif tedaviye oranla hayat kalitesinde daha fazla olumsuz etkiye sahiptir. Diğer seçenek olan BCG tedavisine cevap alınan hastalarda mesane ve buna bağlı olarak hayat kalitesi korunmuş olmaktadır.

Fakat BCG tedavisi planlanan yüksek riskli T1 mesane kanseri veya CIS olgularında yaklaşık %30 ile %40 oranında yanıt alınmamaktadır ve bu tümörler genelde progresyon göstererek %50'lere varan oranlarda kasa invazif tümörlere dönüşürler (3, 52).

BCG tedavisine cevapsız olgular

CIS olgularında BCG tedavisine yanıtızsızlık kararı, ancak 1 kür 6 haftalık instilasyon tedavisini takiben, 3 ay sonra en az 1 kür daha. instilasyon tedavisi verildikten sonra, biyopsi veya sitoloji normale dönmez ise verilmelidir (53). Çünkü ilk tedavi sonrası cevap alınamayan %10-20 olguda, 2. kür BCG tedavisi sonrası pozitif sitolojinin negatife döndüğü gösterilmiştir.

BCG tedavisi başarısız olduğunda yeni tedavi modaliteleri, yeni ilaçlar veya immunoterapi ile kombine edilmiş ikinci bir BCG kürü gibi mesaneyi korumaya yönelik tedavi modaliteleri gündemde olsa da bu eğilim definitif lokal tedaviyi ertelemekte ve buna bağlı olarak hastaları daha yüksek oranda kasa invazyon ve metastatik hastalık riski ile karşı karşıya bırakmaktadır (54). Burada temel sorun doktorun hastaya sistektomi önerisini yapmakta geç kalma ihtimalidir. Mevcut bilgiler göstermektedir ki, yüksek riskli hastalarda konzervatif girişimler sonrası sistektomi uygulandığında 5 yıllık sağ kalım oranları özellikle hastalık T2 evresine progresyon gösterdikten sonra, yüksek riskli T1 evresinde opere olanlara kıyasla daha da düşmektedir (54). Schrier ve ark. kasa invaze olmamış tümörlerden progresyon göstererek kasa invazif hale gelen tümörlerin, başlangıçta kasa invazif olarak başvuran olgulara kıyasla daha kötü prognoza sahip olduklarını, 3 yıllık mesane kanserine bağlı sağ kalım oranlarını sırası ile %67 ve %37 (p=0.0015) olduğunu

bildirmişlerdir (55). Kulkarni ve ark. yüksek riskli T1G3 hastalardaki tedavi yöntemlerini karşılaştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada; bir gruba hemen sistektomi uygulamışlar, diğer grupta ise intravezikal BCG tedavisi sonrası cevap alınmayan veya progresyon gösteren olgulara gecikmiş sistektomi uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek riskli T1G3 tümörü olan genç hastalarda hemen sistektomi uygulanması daha uzun yaşam beklentisi ve hayat kalitesi sağlamıştır(56). Bunun aksine başka bir çalışmada konzervatif olarak 5 yıldan (ortanca 6.5 yıl) daha uzun süre takip edilen yüksek riskli T1G3 olgularında %30 oranında progresyon gözlenirken, geri kalan %70 olguda progresyon gözlenmemiştir (57). Yakın zamanda yapılan diğer bir metaanalizde CIS olgularında BCG tedavisi sonrası %68.1 oranında tam cevap izlenmiş, %46.7 olguda ise ortanca 3.6 yıllık takip sonrası hastalık tespit edilmemiştir (49). Bu farklı sonuçlar da yüksek riskli yüzeysel mesane tümörü olan hastalarda uygun tedaviyi seçmedeki zorlukları yansıtmaktadır.

EAU kılavuzları, BCG tedavisine cevapsiz CIS olgularında sistektomiyi tedavi seçeneği olarak önermektedir (3). Bu olgularda sistektomi tedavisinin başarısı açık bir şekilde ortaya konmuştur. Tümör spesifik sağkalım oranları 5 yılda %80-90'a ulaşarak, yüzeysel mesane tümörlerinin sağkalım oranlarına ulaşmaktadır (58). Bunun yanında sistektomi uygulanamayan olgulara yönelik intravezikal ve sistemik tedavi seçenekleri araştırılmaya devam etmektedir.

1. İntravezikal Kemoterapi

İntravezikal Mitomisin kemoterapisi düşük riskli olgular için uygun seçenek olsa da yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde etkisi çok sınırlıdır. Malstrom ve ark, BCG tedavisine

yanıtsızlık sonrası mitomisin intravezikal tedavisi uyguladıkları 21 olgudan ancak 4 olguda nüks gözlemlenmemişlerdir (59).

İleri evre mesane kanseri tedavisi için standart sistemik tedavi olarak kabul edilen gemsitabin tedavisinin etkinliği yüksek riskli yüzeysel tümörlerde de araştırılmıştır. BCG tedavisine yanıtsızlık sonrası intravezikal Gemisitabin tedavisi ile ilgili faz II ve faz III çalışmalarda da yaklaşık %40 oranında nüksüz sağkalım elde edilmiştir (60, 61). BCG tedavisine yanıtsız olgularda uygulanan ve faz II çalışması halen devam etmekte olan Apoziqune intravezikal uygulamasında %67.4 cevap izlenmiştir (52). Barlow ve ark BCG tedavisine yanıt alınamayan ve sistektomi uygulanamayan 33 hastanın 20'sinde (%61), 6 kür intravezikal Dozataksele tedavisi sonrası tam cevap gözlemlenmişler, bu hastalardan idame tedavisi verilen 10 hastanın 29 aylık takibi sonrası 1 ve 2 yıllık nüksüz sağkalım oranlarını %45 ve %32 olarak bildirmişlerdir (62). Sonuç olarak BCG tedavisine yanıtsızlık sonrası kullanılan intravezikal kemoterapi umut verici gibi görünse de geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Cihaz yardımı ile mesane içine ilaç uygulaması

Mesane içerisine uygulanan ilaç tedavisinin etkinliğini artırma amacı ile intravezikal kemoterapinin, EMDA (Electromotive drug administration), termokemoterapi (Synergo - mesane duvarı hipertermisi) gibi cihazlarla birlikte uygulanması denenmiştir. Termokemoterapi yöntemi ile Mitomisin kombinasyonu uygulanması BCG tedavisine yanıtsız olgularda başarılı olarak rapor edilmiş, 1 ve 2 yıllık nüks oranları %14.3 ve %24.6 olarak bildirilmiştir (63). Daha yakın zamanda termokemoterapi ile yapılan, CIS

tanısı olan 51 hastalık toplam 15 Avrupa merkezinde başlangıçtaki %92'lik tam cevap oranının, 2. yılda %50'lere düştüğü belirtilmektedir (64). Ek olarak 5-aminolevulinik asit oral alımı sonrası uygulanan fotodinamik tedavi (PDT) ile BCG yanıtsız 10 olgunun 2. yıl takibinde 4'ünde nüks izlenmiştir (65). Başka bir çalışmada ise aynı hasta grubunda 3 yıllık takip sonrası %60 oranında nüksüz sağkalım elde edilmiştir (66). EMDA tedavisinin BCG yanıtsız olgulardaki kullanımı ile ilgili henüz net bir sonuç bildirilmemiştir.

3. İmmünoterapi kombinasyonu

Literatürde en çok araştırılmış olan sitokin Interferon-α (IFN-α)'dir. IFN-α ile BCG kombinasyonu, 1231 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir faz II çalışmada, BCG tedavisine yanıtsız olgularda denenmiş ve 2 yıllık takip sonrası %48 nüksüz sağkalım elde edilmiştir (67).

Sonuç

CIS yüksek oranda invazif mesane kanserine progresyon gösteren, düşük riskli yüzeysel mesane tümörlerinden hem moleküler düzeyde hem de klinik takipte tamamı ile farklı bir seyir gösteren yüksek riskli yüzeysel mesane kanseridir. İlk tedavi seçeneği olarak BCG intravezikal tedavisi yanında, sistektomi de tedavi seçeneği olarak hastalara sunulmalıdır. BCG tedavisine yanıtsız olgularda sistektomi hastalığa bağlı sağkalım açısından en başarılı tedavi seçeneğidir. İntravezikal kemoterapi umut verici olsa da halen araştırma aşamasındadır. İmmünoterapi ve cihaz yardımı ile intravezikal kemoterapi kombinasyonları ile tedavide ise onaylanmayı bekleyen sonuçlar mevcuttur.

Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin.60: 277-300.
- http://www.ketem.org/istatistik.php.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2008;54: 303-314.
- Reuter VE. The pathology of bladder cancer. Urology. 2006;67: 11-17; discussion 7-8.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005;66: 4-34.
- Hall MC, Chang SS, Dalbagni G et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol. 2007;178: 2314-2330.
- Kiemeny LA, Witjes JA, Verbeek AL, Heijbroek RP, Debryne FM. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group. Br J Cancer. 1993;67: 806-812.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49: 466-5; discussion 75-7.
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol. 2000;163: 73-78.
- Sylvester RJ. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. ScientificWorldJournal. 2006;6: 2617-2625.
- Bryan RT, Wallace DM. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. BJU Int. 2002;90: 846-852.
- Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. Crit Rev Oncol Hematol.76: 112-126.
- Cheng L, Chevillat JC, Neumann RM et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer. 1999;85: 2469-2474.
- Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008: 154-165.
- Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Dalbagni G et al. Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors. Cancer Res. 1997;57: 1217-1221.

16. Chatterjee SJ, George B, Goebell PJ et al. Hyperphosphorylation of pRb: a mechanism for RB tumour suppressor pathway inactivation in bladder cancer. *J Pathol.* 2004;203: 762-770.
17. Hernando E, Nahle Z, Juan G et al. Rb inactivation promotes genomic instability by uncoupling cell cycle progression from mitotic control. *Nature.* 2004;430: 797-802.
18. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85: 53-59.
19. George B, Datar RH, Wu L et al. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25: 5352-5358.
20. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell.* 2000;100: 387-390.
21. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev.* 2009;23: 675-680.
22. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch.* 2002;440: 3-11.
23. Cheng L L-BA, MacLennan GT, Montironi R, Bostwick, DG. Neoplasms of the urinary bladder. *Urologic surgical pathology.* 2nd ed. Elsevier/Mosby, Philadelphia 2008:259-352.
24. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology.* 2006;68: 538-542.
25. Garbar C, Mascaux C, Wespes E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses. *Cytopathology.* 2007;18: 79-83.
26. Halling KC, King W, Sokolova IA et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol.* 2000;164: 1768-1775.
27. Gudjonsson S, Isfoss BL, Hansson K et al. The value of the UroVysion assay for surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2008;54: 402-408.
28. Moonen PM, Merckx GF, Peelen P, Karthaus HF, Smeets DF, Witjes JA. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2007;51: 1275-1280; discussion 80.
29. Ekici S, Ekici AID. Mesane tümörü belirleyicileri ve sitolojinin yeri. *Uroonkoloji Bulteni.* 2005;3: 4.
30. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.* 2008;102: 1242-1246.
31. Zlotta AR. When and how to treat superficial and muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2007;52: 1554-1557.
32. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol.* 2004;45: 539-546; discussion 46.
33. 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: 523-531.
34. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003;43: 241-245.
35. Swinn MJ, Walker MM, Harbin LJ et al. Biopsy of the red patch at cystoscopy: is it worthwhile? *Eur Urol.* 2004;45: 471-474; discussion 4.
36. 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: 62-67.
37. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L et al. A comparison of hexaminolevulinate 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; discussion
38. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol.* 2004;171: 135-138.
39. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 2007;69: 260-264.
40. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol.* 2005;174: 2129-2133, discussion 33.
41. Stenzl A, Burger M, Fradet Y et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 184: 1907-1913.
42. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116: 180-183.
43. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med.* 1991;325: 1205-1209.
44. Lamm DL. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1995;27 Suppl 1: 2-8.
45. Talic RF, Hargreave TB, Bishop MC, Kirk D, Prescott S. Intravesical Evans bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scottish Urological Oncology Group. Br J Urol.* 1994;73: 645-648.
46. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163: 1124-1129.
47. Palou J, Laguna P, Millan-Rodriguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodriguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol.* 2001;165: 1488-1491.
48. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169: 90-95.
49. 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.
50. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. 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; discussion
51. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168: 1964-1970.
52. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol.* 2006;49: 790-797.
53. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J.* 2009;3: S199-205.
54. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Patterns of recurrence and outcomes following induction bacillus Calmette-Guerin for high risk Ta, T1 bladder cancer. *J Urol.* 2007;177: 1727-1731.
55. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemenev LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004;45: 292-296.
56. Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, Alibhai SM. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis. *PLoS Med.* 2007;4: e284.
57. Kakiashvili DM, van Rhijn BW, Trotter G et al. Long-term follow-up of T1 high-grade bladder cancer after intravesical bacille Calmette-Guerin treatment. *BJU Int.* 107: 540-546.
58. Patard JJ, Rodriguez A, Leray E, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours. *Eur Urol.* 2002;41: 635-641; discussion 42.
59. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol.* 1999;161: 1124-1127.
60. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol.* 2002;20: 3193-3198.
61. Gontero P, Casetta G, Maso G et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol.* 2004;46: 339-343.
62. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: a single institution experience. *World J Urol.* 2009;27: 331-335.
63. van der Heijden AG, Kiemenev LA, Gofrit ON et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2004;46: 65-71; discussion -2.
64. Alfred Witjes J, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergy working party. *World J Urol.* 2009;27: 319-324.
65. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology.* 2003;61: 338-341.
66. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, Weninger E, Hofstetter A, Kriegmair M. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol.* 2001;165: 1904-1907.
67. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol.* 2004;172: 888-893.