



Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Risk Sınıflandırmaları: Kullandığımız Yöntemler Ne Kadar Doğru? Çok Yönlü Bakış

The Risk Stratifications in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: How Much Accurate are the Methods That We Use? A Multi-Directional View

Dr. Barış Kuzgunbay¹, Dr. Yıldırım Bayazıt²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) kendi içinde heterojen bir dağılım göstermekte, bir kısım hastalarda daha sık rekürrens, bir kısım hastalarda ise daha hızlı progresyon görülmektedir. Bu risk gruplarının belirlenmesi için son zamanlarda en sık kullanılan skorlama sistemi, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tablolarıdır. Skorlama sistemi tümör sayısı, boyutu, önceki rekürrens oranı, T evresi, eşlik eden karsinoma in situ (KİS) varlığı ve tümör derecesi esas alınarak oluşturulmuş, toplam puanlar rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzları da bu çalışmada belirtilen uygun prognostik faktörleri ve EORTC risk tablolarına özgü verileri esas alarak hastaları üç ayrı risk sınıfında değerlendirmeyi önermektedir. Bununla beraber, daha sonra yapılan çalışmalarda idame BCG tedavisinin, sekonder transüretal rezeksiyon (TÜR) operasyonunun, T1 tümörlerde alt evrelemenin, üroepitelyal kanserin patolojik varyantlarının, lenfovasküler invazyonun ve bazı moleküler belirteçlerin de KİOMK'da prognozu anlamlı derecede etkilediğini bildirilmiştir. Günümüzde özellikle EORTC ve diğer sınıflamalar halen geçerlilikleri olmakla birlikte, son çalışmalar kılavuzluğunda geliştirilmeye ve valide edilmeye ihtiyaç göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kasa invaze olmayan mesane kanseri, risk sınıflamaları, mesane kanseri

Summary

Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) have heterogeneous pattern inside, rapid recurrence might be seen in some of the patients while earlier progression might be seen in other patients. Recently, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tables are the most commonly used as scoring systems in stratifying the risk group in NMIBC. The scoring system was developed based on tumor number and size, prior recurrence rate, T stage, concurrent CIS and tumor grade, thus the total score should be calculated individually for recurrence and progression. EAU guidelines also advises stratifying the patients into 3 risk groups according to the prognostic factors and data from the EORTC tables. In addition, the maintenance BCG therapy, secondary TUR operation, substaging in T1 tumors, pathological variants of uroepithelial carcinoma, lymphovascular invasion and some molecular markers have been reported to significantly affect the prognosis of NMIBC in consecutive studies. Today, EORTC and other stratification remains valid, however, needs to be improved and validated under the guidance of the previous studies.

Key Words: Non-muscle invasive bladder cancer, risk stratifications, bladder cancer

Giriş

Mesane kanseri, ürogenital sistemin en sık görülen kanseridir. İnsidansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre değişmekle beraber, erkeklerde yedinci, kadınlarda 14. sıklıkta görülmektedir. İnsidans, son yıllarda bazı bölgelerde sigara ve kanserojen maddeler ile temasın azalmasına paralel olarak azalma göstermektedir. Ayrıca tedavi standartlarının yükselmesiyle beraber mesane kanserine bağlı ölümler de azalmaktadır (1,2,3). Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında mesane mukozasına (Ta, karsinoma in situ (KİS)) veya submukozasına (T1) sınırlı

olarak görülmektedir. Bu kategorideki lezyonlar kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak isimlendirilmektedir. Bu ayırım önemlidir çünkü KİOMK kasa invaze olan mesane kanserlerine (KİMK) oranla daha az progresyon ve daha uzun sağ kalım avantajı göstermektedir (4).

Tek bir başlık altında toplanmış olsa da, KİOMK'yı oluşturan evrelerdeki hastalar, rekürrens ve progresyon açısından heterojen özellikler taşımaktadır. Bir kısım hastalar daha sık rekürrens, bir kısım hastalar ise daha hızlı progresyon göstermektedir. Buradan yola çıkarak Millan-Rodriguez ve

ark., 2000 yılında, beraberinde KİS olsun ya da olmasın Ta ve T1 mesane tümörlerinin, çoklu değişken analizinde anlamlı olarak tespit edilen prognostik faktörlere göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılması gerektiğini savunmuşlardır (5). Bu çalışmaya dayanarak 2002 Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzlarında, transüretal rezeksiyon (TÜR) ve erken tek doz intravezikal kemoterapi ardından uygulanacak standart takip ve tedavinin, hastanın dahil olduğu risk grubuna göre ayarlanması önerilmiştir. Buna göre, iyi prognozlu grupta ek intravezikal tedaviye gerek olmadığı belirtilirken, kötü prognozlu grupta idame BCG tedavisinin gerekliliği belirtilmiştir. Orta riskli grubun tedavisinde ise karışık görüşler olmakla beraber, öneri idame intravezikal kemoterapi veya BCG verilmesi şeklinde olmuştur (6). Ancak bu sınıflama, hastalığın rekürrens riski ile progresyon riski arasında bir ayırım yapılmadan oluşturulmuştur. Şöyle ki, bazı tümörlerin sahip olduğu prognostik faktörler hem rekürrens hem de progresyon açısından yüksek risklere işaret ederken bazı tümörlerin sahip olduğu prognostik faktörler sadece rekürrens açısından yüksek riske, progresyon açısından ise düşük riske işaret etmektedir. Bu nedenle bu sınıflamayı kullanarak tedavi ve takip protokolü oluşturmak kimi zaman problemli olmuştur. İşte bu eksiklikten yola çıkarak, rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı uzun ve kısa dönem riskleri belirleyebilmek amacıyla 2006 yılında, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Cancer Group (GUCG) en anlamlı 6 klinik ve patolojik parametreye dayanan skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (7). Günümüzde KİOMK risk grubu değerlendirilmesinde en sık kullanılan skorlama sistemlerinden bir tanesi bu olup, <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> adresinden ulaşılabilir. EORTC skorlama sisteminin iOS ve Android işletim sistemli akıllı telefonlar ve tabletler için uygulamaları da mevcuttur. EORTC veri havuzu, bu skorlama sistemi ve tablolar için temel oluşturmuştur. Ta ve T1 evre mesane kanseri tanısı konulan 2596 hasta, 7 ayrı EORTC-GUCG çalışma koluna randomize edilmiş, sadece KİS bulunan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Randomize edilen hastaların da %78'i intravezikal kemoterapi almıştır. Bununla beraber hiçbir hastaya, sekonder TÜR veya idame BCG tedavisi uygulanmamıştır. Skorlama sistemi tümör sayısı, boyutu, önceki rekürrens oranı, T evresi, T evresi, eşlik eden KİS varlığı ve tümör derecesi esas alınarak oluşturulmuş, toplam puanlar rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo 1). Bundan önceki çalışmalarda bu faktörlerin hem rekürrensi hem de progresyonu belirlemede aynı prognostik öneme sahip olduğu bildirilmekte idi. Bu çalışmada ise, rekürrens ve prognoza etkili faktörler ayrı ayrı belirtilmiştir. Rekürrensi belirleyen en önemli prognostik faktörler tümörün boyutu, sayısı ve önceki rekürrens oranı iken, progresyonu belirleyen en önemli prognostik faktörler T evresi, tümör derecesi ve KİS olarak bildirilmiştir. Toplam puanlara göre birinci ve beşinci yılda beklenen rekürrens ve progresyon oranları dört farklı kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2). Bu çalışma ürologlara, klinik ve patolojik faktörlerin kısa ve uzun dönem rekürrense ve progresyona etkisini ayrı ayrı hesaplama olanağı veren bir skorlama sistemi sağlamıştır. Rekürrens ve progresyon risklerinin ayrı ayrı belirlenmesi klinisyene, hastalarla her iki sonucu ayrı ayrı tartışabilme ve tedaviyi şekillendirme imkanını vermiştir. Örneğin; rekürrens açısından yüksek riskli ama progresyon açısından düşük riskli bir hastada BCG tedavisinin olası yan etkileri de göz önüne alınarak

intravezikal kemoterapi ön planda tutulurken progresyon riski daha yüksek hastalarda BCG tedavisi ve hatta cerrahi tedavi planlanabilmektedir (8). AÜB kılavuzları da, bu çalışmada belirtilen uygun prognostik faktörleri ve EORTC risk tablolarını esas alarak, tedavi planlamasını kolaylaştırmak üzere hastaları üç ayrı risk sınıfında değerlendirmeyi önermektedir (Tablo 3) (9).

Tablo 1. Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan parametreler

	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer tümör	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı karsinoma in situ (KİS)		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 2. Skora göre rekürrens ve hastalık progresyon olasılıkları

Rekürrens Skoru	1. Yılda Rekürrens Olasılığı		5. Yılda Rekürrens Olasılığı	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	28	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Progresyon Skoru	1. Yılda Progresyon Olasılığı		5. Yılda Progresyon Olasılığı	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
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)

Tablo 3. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk grubu sınıflaması

Risk Grubu Sınıflaması	Özellikler
Düşük riskli tümörler	Primer, Tek, Ta, G1 (düşük dereceli), <3 cm, karsinoma in situ yok
Orta riskli tümörler	Diğer iki kategoride tanımlanmayan tüm tümörler (düşük-yüksek risk arasındaki kategori)
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerden herhangi biri: - T1 tümör - G3 (yüksek dereceli) tümör - Karsinoma in situ - Çok sayıda ve tekrarlayan ve büyük (>3 cm) Ta G1 G2 tümör (bu seçenekte tüm şartlar sağlanmalı)

KIOMK grubu içinde progresyon ve daha sonra da metastaz yapabileme potansiyeline sahip yüksek riskli hastaları belirlemek, onları daha etkili tedavi ve daha yakın takip etmek, bu hasta grubundaki morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltabilmektedir (8). Aynı şekilde düşük rekürrens ve progresyon beklenen hastalarda ek tedavilerin olası etkilerini de göz önünde tutarak daha konservatif yaklaşmak ve takip etmek daha akılcı olabilmektedir. Son zamanlarda bu konuyla ilgili Van den Bosch ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmaya göre, KIOMK tanısı alıp sonrasında progresyon gösteren ve kasa invaze hale gelen hastaların prognozu, tanı anında kasa invaze olanlardan belirgin oranda daha kötüdür (10). Bu bilgi, KIOMK hastalarını en son risk sınıflandırma şemaları ve nomogramlarla daha dikkatli değerlendirmeye ek olarak tanı anından itibaren en uygun ve yeterli tedavileri uygulamanın önemini göstermektedir. Aynı zamanda bu durum, beraberinde mevcut risk sınıflandırma sistemlerinin doğruluk derecesini de sorgulamamız gerekliliğini bize hatırlatmaktadır.

Yukarıda bahsedilen, AÜB kılavuzlarında önerilen ve son zamanlarda sıklıkla kullanılan bu nomogramların da günümüzde ihtiyaçları tam olarak karşıladığı söylenemez. Bunun birkaç nedeni vardır: Birinci neden, bu nomogramların temel aldığı EORTC çalışmalarının yapıldığı zamanda, idame BCG tedavisinin henüz ürologların günlük pratiğine geçmemiş olmasıdır. Bu çalışmalara alınan hastaların 171'inde başlangıç BCG tedavisi yapılmış fakat idame tedavisi yapılmamıştır. Oysa yapılan meta analizler; idame BCG tedavisinin rekürrensi ve KIMK'ya progresyonu önlemede oldukça etkin olduğunu göstermiştir (11,12). Bu durumda, özellikle yüksek riskli olup da idame BCG tedavisi almış hastalar, bu nomogramlara göre değerlendirildiğinde rekürrens ve progresyon riski olduğundan daha yüksek çıkabilmektedir. Bu çelişkili durum, EORTC çalışmasını yapan yazarlar tarafından kendi yazılarında da bildirilmiştir (7). Buradan yola çıkarak, Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Spanish Urological Oncology Group), BCG ile tedavi edilmiş hastalarda, kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyonu öngörmede kullanılmak üzere yeni bir skorlama yöntemi yayınlamışlardır (13). Farklı intravezikal BCG tedavileri uygulanan fakat erken postoperatif intravezikal tedavi veya sekonder TÜR uygulanmayan 1062 hastayı içeren çalışmada cinsiyet, yaş, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesi esas alınarak skorlama sistemi geliştirilmiştir. CUETO verilerinden oluşturulan bu skorlama sistemine göre, BCG tedavisi almış hastalarda rekürrens riski EORTC tablolarına göre hesaplanan riskten daha düşük çıkmıştır. Benzer şekilde, yüksek riskli olup BCG tedavisi almış hastalarda progresyon riski,

EORTC tablolarına göre hesaplanan riskten daha düşük çıkmıştır (13). CUETO tablolarında hastaların daha düşük riskli çıkması, etkinliği kanıtlanmış BCG tedavisine dayandırılmaktadır. CUETO risk tablosu hesaplamalarına <http://www.aeu.es/Cueto.html> adresinden ulaşılabilir. 2014 yılı AÜB kılavuzları da BCG tedavisi almış hastaların risklerini hesaplamak için CUETO tablolarının kullanılmasını önermektedir (9). Ek olarak, BCG tedavisi almış hastaları içeren CUETO çalışmasının verileri kullanılarak EORTC skorlama sisteminin prognostik değerini ölçmek üzere yapılan eksternal validasyon çalışmasında, EORTC skorlama sisteminin rekürrens ve progresyon riskine göre hastaları başarılı şekilde sınıflayabildiği, BCG tedavisi almış hastalarda risk ayrımı kabiliyetinin azaldığı ve riskleri yüksek tahmin ettiği bildirilmiştir (14).

İkinci neden, yine bu nomogramların temel aldığı EORTC çalışmalarının yapıldığı zamanlar, sekonder TÜR tedavisinin ürologların günlük pratiğine geçmeden önceki dönemlere denk gelmesidir. İlk neden gibi bu ikinci problem de, EORTC çalışmasını yapan yazarlar tarafından yine kendi yazılarında vurgulanmıştır (7). Oysa, yapılan geniş serili çalışmalar, T1 tümörlerde %33-53 arasında ve TaG3 tümörlerde %41'e varan oranlarda ilk TÜR sonrası persistan tümör varlığı bildirmişlerdir (15). Ayrıca, sekonder TÜR serilerinde %4-25, bazı sistektomi serilerinde ise %50'ye varan oranlarda olmak üzere, T1 tümörlerin aslında kasa invaze mesane tümörü olduğu bildirilmiştir (16). Ta, T1 ve T2 tümörlerin takip ve tedavisi farklı olduğu için, bu tümörlerin doğru evrelenmesi çok önem taşımaktadır. Bununla beraber, sekonder TÜR operasyonunun rekürrenssiz sağ kalımı olumlu olarak etkilediği, çalışmalarla gösterilmiştir (17). Bu verilere dayanarak, AÜB kılavuzları komplet olmayan ilk TÜR, ilk rezeksiyon spesmenlerinde kas görülmemesi, T1 veya G3 tümör durumlarında, ilk TÜR operasyonundan 2-6 hafta sonra, ilk rezeksiyon alanını da içeren sekonder TÜR yapılmasını önermektedir (9). Bu nedenle, kritik öneme sahip olan sekonder TÜR'ün günlük üroloji pratiğine girmesinden önceki dönemlerde yapılan çalışmalara dayanarak hazırlanan nomogramların, sekonder TÜR operasyonunun yukarıdaki belirtilen endikasyonlarda neredeyse standart olarak uygulandığı günümüzde ne kadar geçerli olacağı önemli bir soru işareti oluşturmaktadır. Bu durumda, sekonder TÜR yapılarak uygun evreleme ve tedavi yönetimi uygulanan yüksek riskli olgularda hem rekürrens hem de progresyon risklerinin, nomogramlarla hesaplanandan daha az olacağı aklı gelmektedir. Ne yazık ki, literatürde bu konuyla ilgili bir validasyon çalışması henüz bulunmamaktadır.

Diğer bir neden, EORTC çalışmasına alınan T1 tümörlerde lamina propriyaya olan invazyon derinliğinin diğer bir deyiş ile

alt evrelemenin göz önünde bulundurulmamış olmasıdır. Bu durum da, EORTC çalışması yazarlarınca bildirilmiştir (7). Oysa lamina propria alt evrelemesinin önemli olduğu ve prognozu etkilediği, yapılan geriye dönük çalışmalarda vurgulanmıştır (18,19,20). Van Rhijn ve ark.'nın yaptığı, T1 mesane tümörü olan 137 hastayı içeren çalışmada, hastalar T1-mikroinvaziv (T1m) ve T1-yaygın invaziv (T1e) olarak alt evrelere ayrılmış, çalışma sonunda alt evrelemenin progresyonu ve hastalığa özgü sağ kalımı belirlemede anlamlı olduğu bulunmuştur (20). Aynı çalışmada, kadın cinsiyetin ve KIS varlığının da progresyonu belirlemede anlamlı olduğu bildirilmiştir (20).

Palou ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, kadın cinsiyetin ve prostatik üretrada KIS varlığının, BCG indüksiyon tedavisi almış T1G3 tümürlü hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (21). Aynı araştırmacının bir başka çalışmasında, sadece TÜR ile tedavi edilen T1G2 tümürlü hastalarda operasyon sonrası 3. ayda rekürrens olmasının, progresyon riskini belirlemede en önemli faktör olduğu rapor edilmiştir (22). Ayrıca, mesane boynu, trigon, arka duvar ve divertikül içi tümör yerleşiminin hızlı progresyon ve kötü prognozla ilişkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (23,24,25).

EORTC çalışmasında ve risk tablolarında irdelenmeyen önemli bir parametre de, tümörün patolojik varyantlarıdır. Oysa yapılan çalışmalar göstermiştir ki; ürotelyal karsinomun mikropapiller, nested, plazmasitoid, sarkomatoid ve skuamöz varyantları tanı anında kasa invaze olmasa dahi daha kötü prognozudur (26,27,28,29). Bu alt tiplerin varlığında, T1 tümörlerde dahi uzak metastaz olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, histopatoloji raporunda bu alt tiplerin belirtildiği durumlarda riskin daha yüksek olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yine histopatolojik incelemelerde saptanan lenfovasküler invazyon varlığının, diğer parametrelerden bağımsız olarak olumsuz bir prognostik faktör olduğu; rekürrens, progresyon ve metastaz gelişimiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (30).

EORTC çalışmasında ve risk tablolarında irdelenmeyen diğer bir önemli parametre de moleküler belirteçlerdir. Yapılan çalışmalarda p53 geni pozitifliği veya hücre proliferasyon belirteçlerinden MIB-1 ekspresyonu görülen olgularda prognozun kötü, progresyon riskinin yüksek ve kansere özgü sağ kalımın düşük olduğu; tam tersine fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) gen mutasyonu aktive olan olgularda ise prognozun daha olumlu olduğu bildirilmiştir (31,32,33). Rhijn ve ark., KİOMK tanılı 286 hastayı içeren çalışmalarında, FGFR3 ve MIB-1 moleküler belirteçlerini kullanarak üç ayrı moleküler derece (mG) tanımlamışlardır (32). Bu çalışmaya göre mG1 (FGFR3 mutasyonu +, MIB-1 ekspresyonu normal) iyi prognoz, mG2 (FGFR3 mutasyonu +, MIB-1 ekspresyonu yüksek veya FGFR3 mutasyonu -, MIB-1 ekspresyonu normal) orta prognoz ve mG3 (FGFR3 mutasyonu -, MIB-1 ekspresyonu yüksek) ise kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı araştırmacı bu bilgilerden yola çıkarak EORTC risk skorlarını valide etmek ve mG ile ilişkisini araştırmak üzere bir validasyon çalışması düzenlemiştir (34). Bu çalışmada, KİOMK tanısı olan 230 hasta ortalama 8,6 yıl takip edilmiş ve sonuçta EORTC risk skorları ile mG sistemi kombine edildiğinde, orta ve yüksek riskli hastalarda progresyonu öngörmeye doğruluğunun %6,8 oranında artarak %81,7'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir.

Bunlarla beraber, başta sigara olmak üzere tütün kullanımı, aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorine hidrokarbonlara mesleki maruziyet, iyonize radyasyona maruziyet ve şistozomiyazis gibi mesane kanseriyle ilişkisi kanıtlanmış risk faktörleri ile tanı konulduktan sonra temasın devamının rekürrens ve progresyon riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Her ne kadar progresyonu ve rekürrensi arttıracakları beklense de bunu gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Aynı şekilde cinsiyetin ve tümör başlama yaşının rekürrens ve progresyon riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu parametrelerin tümörün rekürrens ve progresyonu üzerindeki prognostik etkisini irdelleyen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bütün bu bilgiler ışığında EORTC ve diğer risk tablolarını değerlendirdiğimizde, tanımlandıkları günden itibaren KİOMK olan hastalarda rekürrens, progresyon ve dolayısıyla prognozu öngörmeye sıklıkla kullanılan ve geçerliliğini hala koruyan, valide edilmiş nomogramlar olmakla beraber, yapılan çalışmalarla prognostik değerleri kanıtlanmış yeni parametrelerle geliştirilmelerinin gerektiği görülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılacak geniş serili yeni validasyon çalışmaları yol gösterici olacaktır.

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

Kaynaklar

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
2. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011;60:1-15.
3. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 2008;101:11-19.
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
5. 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.
6. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-112.
7. 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.
8. Batur AF, Sözen S. Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Erken Sistektomi mi yoksa Mesane Koruyucu Tedavi mi Tercih edelim? *Üroonkoloji Bülteni* 2014;13:93-98.
9. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN:978-90-79754-65-66.
10. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, nonmuscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493-500.
11. Malmström P-U, 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-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256.
12. Witjes JA. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol* 2009;27:322-324.

13. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-2203.
14. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscleinvasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-430.
15. 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.
16. 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.
17. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175:1641-1644.
18. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231-238, discussion 238.
19. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007;70:758-762.
20. Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-384.
21. 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-Guérin. *Eur Urol* 2012;62:118-125.
22. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009;73:1313-1317.
23. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231-238, discussion 238.
24. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 2008;101:11-19.
25. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003;170:1761-1764.
26. Comperat E, Roupert M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010;42:650-654.
27. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 2012;25:1534-1542.
28. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007;70:69-74.
29. Hansel DE, Amin MB, Compérat E, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013;63:321-332.
30. Cho KS, Seo HK, Joung JY, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182:2625-2631.
31. Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer: playground for urology scientists? *Eur Urol* 2000;38:691-700.
32. 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;21:1912-1921.
33. Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, et al. Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFR, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. The Finnbladder Group. *Eur Urol* 1999;36:393-400.
34. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;58:433-441.