



Güncel Literatür Işığında Kas İnvazif Olmayan Mesane Kanserlerinin Tedavisi

Haluk Söylemez¹, Çetin Dinçel²

¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Mesane kanseri, ilk tanı aldığı anda %75-85 oranında kas invazif olmayan yapıdadır (1). Ancak kas invazif olmayan mesane kanserleri (KİOMK) mukozaya (Ta, Tis [carsinoma in-situ, CIS]) ve submukozaya sınırlı (T1) farklı grupları içerir. Tanı anında bunların %70'i Ta, %20'si T1, %10'u ise; Tis'dir. Bu tümörlerin yaklaşık %70'i nüks ederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (2). Nüks ve progresyonları invazif kanserlere oranla daha düşük olmakla birlikte; bu üç tümör alt tipinin kendi arasında önemli oranda farklılıklar içermesi KİOMK'ni tedavide ayrıcalıklı yapmaktadır. Dolayısıyla tedavi de; bunların farklı özelliklerinin temel alındığı ve prognostik faktörlerle zenginleştirilen risk gruplarına göre yapılmaktadır. Tedavi stratejilerini gözden geçirmeden önce bu faktörleri ele almak gerekir.

Prognostik Faktörler

Primer transüretral mesane tümörü rezeksiyonuna (TUR-MT) ek tedavi yapılmayan KİOMK'nin yaklaşık %70'i nüksederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (2). Bu nedenle bu tümörlerin prognostik faktörlerini ortaya koymak ve buna göre ek tedavileri iyi planlamak gerekir.

En önemli prognostik faktörler histolojik evre ve derecedir (3). Diğer faktörler ise, tümörün boyutu, sayısı, nüks sıklığı, beraberinde Tis olup olmadığıdır (4).

Histolojik evre (stage): Tümör evresi ile hastalığın prognozu ve metastaz olasılığı arasında çok yakın bir ilişki vardır. Ta; bazal membrana penetrasyon göstermeyen, ürotelyum ile sınırlı noninvazif papiller lezyonlardır. T1; muscularis propriya invazyonu göstermeyen ancak lamina propriya (submukoza) invazyonu gösteren invazif ürotelyal tümörlerdir. Çoğunlukla high gradeli olup yaklaşık yarısında Tis beraberliği vardır. Tis; farklı bir tümör formasyonunun olmadığı ciddi hücrel displazidir. Yüksek dereceli tümör olarak tanımlanmaktadır. Diğer düşük dereceli Ta, T1 tümörlerden farklı olarak progresyon ve hastalığa bağlı ölüm riski daha yüksektir. Kas invazyonu yapma olasılığı %50'ye kadar çıktığı gibi karsinoma in situs olanların yarısında mesanede başka tümör de vardır. Olguların %20-30'u izole lezyon şeklindedir (5).

Derece: Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1973 yılında kabul ettiği sınıflamada derece; G1, G2 ve G3 şeklinde iken; 2004 yılında bu sınıflama Düşük malin potansiyeli bulunan papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP), düşük derece ve yüksek derece olarak güncellenmiştir (6). Ancak klinik uygulamada her ikisi de; kullanılmaktadır. Tümörün derecesinin, nüksten ziyade progresyon ve hastalığa bağlı ölüm ile ilişkisi daha fazladır.

Tümör sayısı ve nüks sıklığı: Tanı anında tümörün bir noktada veya birden fazla yerde görülmesi tümörün nüksü için önemli bir göstergedir. Çok sayıdaki tümörlerin nüks oranları tek tümörlerin neredeyse iki katıdır. Aynı şekilde tümörün bir yıl içinde birden fazla nüks etmesi nüks için daha fazla olmak üzere progresyon için de kötü bir göstergedir.

Tümör boyutu: Tümörün boyutu hem nüks hem de progresyon açısından önemli prognostik göstergedir. Boyut olarak 3 cm kritik eşik olarak belirlenmiştir.

Tis birlikteliği: Önemli bir prognostik faktördür. Nüksten ziyade progresyon için önemli bir göstergedir.

Moleküler belirteçler: KİOMK'nin kas invazyonu veya yüksek dereceye progresyon gösterme eğilimlerini belirlemek için moleküler belirteçlerden de faydalanılabilir (7,8). İlk çalışmalar kromozom anomalileri üzerine yoğunlaşmıştır. Fibroblast Büyüme Faktör reseptörü 3'de (FGFR3) mutasyon varlığı iyi prognoz işareti olarak çalışılmış (9), buna karşın p53 anomalileri ise kötü prognoz belirtisi olarak görülmüştür (10). Gen ekspresyon profili ise KİOMK'nin progresyonu hakkında bilgi verebilecek bir diğer genetik alandır (11).

Yukarıda yazılanlar göz önüne alınarak KİOMK'nin risk grupları 2013 Avrupa üroloji kılavuzunda güncellenmiş ve düşük, orta ve yüksek riskli gruplar belirlenmiştir (Tablo 1) (12,13). Bu risk gruplarına göre önerilen tedaviler ise Tablo 2 de özetlenmiştir.

Transüretral Rezeksiyon (TUR)

Mesane kanserinin başlangıç değerlendirmesi doğru bir evrelendirmeyi sağlayacak tümör alanlarının rezeksiyonu ile başlar. İnvazyonun derinliği (stage), histolojik grade'i ve lezyonun multisentrik olup olmadığı ortaya koyulmalıdır.

GÜNCEL LİTERATÜR IŞIĞINDA KAS İNVAZİF OLMAYAN MESANE KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

Tablo 1: Mesane Tümörlerinin Risk Sınıflaması (13)

Düşük risk Grubu	Orta risk Grubu	Yüksek risk Grubu
Primer tümör > Tek tümör > Ta > G1 (düşük grade) > < 3cm > Tis yok	Düşük ve Yüksek Risk Grubu dışında kalan tüm tümörler.	Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı; > T1 tümör > G3 (high grade) tümör > Tis > Multipl, rekürren ve büyük (> 3 cm) Ta G1G2 tümörler (son maddedekilerin tümünün birlikte olması gerekir)

Tablo 2: TaT1 tümörlerin risk sınıflarına göre tedavi önerileri (13)

Risk Kategorisi	Tedavi Önerisi
Düşük riskli tümörler	TUR-MT sonrası tek doz kemoterapi
Orta riskli tümörler	TUR-MT sonrası tek doz kemoterapiyi takiben; > 1 yıl intravezikal kemoterapi > 1 yıl ful doz BCG
Yüksek riskli tümörler	> 1-3 yıl intravezikal ful doz BCG veya > Sistektomi (çok yüksek riskli grupta)
Yüksek riskli tümörlerin alt grupları > Tis'nun eşlik ettiği T1G3 tümör > Multipl ve/veya büyük T1G3 tümör ve/veya rekürren T1G3 tümör > Prostatik üretrada Tis bulunan T1G3 tümör > Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı > BCG dirençli tümörler	Sistektomi göz önünde bulundurulmalıdır Sistektomi önerilir

Bu sayede hastaların tedavilerinde TUR'a ek olarak adjuvan intravezikal ajanlar veya sistektomi gibi ek tedaviler gerekliliğine karar verilebilir. T1 tümörlerin ortalama %30'unun ilk TUR-MT sonrasında daha düşük evre tanısı aldıkları bilinmektedir (14). Bu nedenle komplet rezeksiyon yapılan tümörler dahil tüm T1 tümörler için re-TUR önerilmektedir (12,13).

Klasik yöntem monopolar koterle TUR yapılması iken; bipolar koterlerin yaygınlaşması ile mesane kanserinde de bipolar koter kullanılmaya başlanmıştır. Alternatif olarak lazer vapoizasyon ise patoloji spesimeni elde etme problemi nedeniyle çok yaygın değildir. Geçtiğimiz yılda greenlight lazer ile vapoizasyonun ve poliklinikte gününbirlik olarak lazer ablasyonun etkinliğini gösteren iki çalışma yayınlanmıştır (15,16).

Floresan endoskopi: Beyaz ışık sistoskopisi yerine mesane içerisine hexaminolevulinat (HAL) veya 5-aminolevulinik asid (ALA) instilasyonundan sonra yapılacak floresan sistoskopi multifokal tümörlerin tanısı ve rezeksiyonu için daha faydalı olabilir (17,18). Ancak Gkritsios ve ark.'larının henüz yayınlanan ve uzun dönem sonuçlar veren bir çalışmasında HAL instilasyonunu takiben yapılan mavi ışıklı TUR-MT'nin beyaz ışıkla tek başına yapılan TUR-MT'ye üstünlüğü araştırılmıştır (19). Çalışmada HAL verilen gruba önce beyaz ışıkla daha sonra mavi ışıkla sistoskopi yapıldığında beyaz ışıkla gözden kaçırılan 4 yüzeysel 28 papiller lezyonun yakalandığı görülmüştür. Ayrıca yazarlar bu yöntemle hastaların beşte birinde postoperatif tedavi ve takip şemasının değiştiğini bildirmişlerdir. Ancak ilginç olarak her iki gruptaki hastaların uzun dönem takiplerinde, rekürrens oranları eşit bulunmuştur. Yine Seisen ve ark.'ları, mavi ışıkla HAL tedavisinin

bazı hastalarda ek katkıları olduğunu ancak, rekürrensiz sağkalımı etkilemediği ve pahalı olduğu için dünyada yaygınlaşmadığını ifade etmişlerdir (20).

İntravezikal Tedaviler

KİOMK'li hastalarda nüks ve progresyonu önlemek ve sistemik tedavilerin morbiditesinden kaçınmak için, mesane içine uretral katater yardımıyla immünoterapötik veya kemoterapötik ajanlar verilebilir. Rekürrens ve progresyonu önlemede etkin olduğu gibi rezeksiyonu imkansız olan yaygın yüzeysel tümörlerin tedavisinde de etkinliği vardır (12,13). Bu konuda oldukça fazla deneyim olmakla birlikte, ilaçların dozu, süresi ve tedaviler arası süre konusu netlik kazanamamıştır. Lokal toksisite olarak sayılan yan etkilerin başında iritatif işeme semptomları görülebilmekle birlikte; ajan mesane içerisinde kaldığından sistemik toksisite nadirdir. En sık kullanılan ajanlar mitomisin-C, epirubisin ve Calmette-Guerin Basili (BCG) aşısı olmakla birlikte başka ajanlarda kullanılmaktadır.

BCG: Mycobacterium bovis'in zayıflatılmış bir suşudur. Yüksek risk grubundaki tümörlerde ve Tis'de tek seçenek intravezikal BCG tedavisi olmalıdır (21). Antitümör etkisini karmaşık immün tepkiyle oluşturur ve bu etkiyi gösterebilmesi için immün sistemin sağlam olması gerekir. BCG tedavisi ile progresyon riskinin %26 oranında azaldığı gösterilmiştir. BCG'ye özgü en sık görülen yan etkiler; abakteriyel sistit ve dizüri (%80) hematüri (%40) subfebril ateştir (%30). Ciddi yan etkiler hastaların %5'inden azında görülür. Bu durumda klasik bilgi dozlar arası süreyi uzatmak veya dozu azaltmak şeklindedir. Asetaminofen, non-steroidal anti-

enflamatuvarlar ve spazmolitikler semptomları gidermede genellikle yeterlidirler. European Urology dergisinin 2014 yılının ilk baskısında yayımlanacak olan Brausi ve ark. nın çalışması bu konuda bilinenleri biraz değiştirmektedir (22). Daha önceki çalışmalar dozu azaltmanın etkinliği azaltmadığını göstermişken; Brausi ve ark.'ları bu konudaki klasikleşmiş olan bilgiyi sorgulamışlardır. EORTC Genito-Üriner Kanseri Grubunun yaptığı bu randomize çalışmaya, 1306 orta ve yüksek riskli KİOMK (Ta,T1 var Tis yok) hastalar dahil edilmiştir. Hastalar tam doz ve 1/3 doz olarak, ayrıca 1 yıl ve 3 yıl idame tedavisi olarak 4 farklı gruba ayrılmış, 4 grup arasında da; lokal veya sistemik yan etkiler açısından istatistiksel bir fark görülmemiş. 3 yıl idame tedavisi alan grupta en fazla ilaç bırakmanın ilk 1 yılda olduğu görülmüştür.

Antibiyotik gerektiğinde kinolon grubu antibiyotikler ile azitromisin ve doksisisiklin BCG'nin antitümör etkisini azaltacağından önerilmemelidir. Diğer taraftan bu yıl yayınlanan ve Crivelli ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada; günümüzde en sık kullanılan ilaç gruplarından birisi olan lipit düşürücü statinlerin BCG'nin etkinliği üzerine etkisi araştırılmış ve herhangi negatif bir etki görülmemiştir (23).

BCG tedavisinin en önemli problemlerinden birisi hiç şüphesiz tedaviye rağmen nüks ve progresyonun görülmesidir. BCG yanıtıslığı ile ilgili 2013 yılında European Urology dergisinde ilginç ve önemli bir makale yayımlanmıştır (24). Burada BCG yanıtıslığının ürologların üst üriner sistem veya uretra tümörlerinin tanısını atlamalarından kaynaklanabileceği speküle edilmiştir. Giannarini ve ark.'larının retrospektif olarak yaptığı, en az 2 kür BCG tedavisine rağmen nüks eden 110 yüksek riskli KİOMK'li hastanın dahil edildiği 9.1 yıl takip süresi olan bu çalışmada; hastaların takiplerinde %52 (n= 57) hastada mesanede rekürrens olsun veya olmasın üst üriner sistemde veya uretrada tümör tespit edilmiştir. Sonuç olarak BCG başarısızlığı düşünülen hastalarda üst üriner sistem ve prostatik uretranın ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Haziran 2012'den beri tüm dünyada BCG'nin bulunması ülkemizde de; hasta takibinde ürologlara ciddi problemler yaşatmaktadır. Bu sorunu ele alan bir makale İspanyol meslektaşlarımız tarafından kaleme alınmış, BCG'nin bulunmadığı durumlarda KİOMK'li hastalarda tedavi stratejisi güncellenmiş ve tedavi modalitesi olarak yüksek riskli hastalarda sistektomi ve kemoterapinin de yeri olabileceği belirtilmiştir. Bu yazının sonuçları bu konuda çalışma olmaması nedeniyle, sadece bu sorunun gündeme getirilmesi şeklinde yorumlanabilir (25).

Mitomisin-C: Mitomisin-C (MMC) DNA sentezini inhibe eden bir antikanserijen, alkile edici bir antibiyotiktir. TUR-MT'den sonra tek doz kullanımının yanında haftalık çoklu kullanımı veya uzun süreli idame kullanımı da; söz konusudur (26). Yan etki insidansı %10-43 arasında değişmektedir (27).

Intrakaviter kemoterapötiklerin uygulamasında, bu ajanların etkinliğini artırmak için termoterapi veya hipertermi metodları yaygın olmamakla birlikte denenmektedir. Bu konuda mesane içerisindeki ısının iyi monitorizasyonunu sağlamak üzere yeni multisensör bir prob kullanım fikri ortaya atılmıştır. İlgili çalışma bu yıl içerisinde J Endourology dergisinde teknik olarak uygulanabilirliğini göstermek üzere yayımlanmıştır (28).

Tiyotepa: KİOMK'de intrakaviter olarak kullanılan ilk ajandır (29). Tiyotepa alkile edici bir ajandır. Haftada 30 mg yeterli dozdur. %33 hastada tam yanıt alınabilir ve MMC gibi progresyona değil rekürrense etkilidir. Molekül ağırlığı düşük olduğu için sistemik dolaşıma geçip yan etki gösterme ihtimali yüksektir (%69). Bu nedenle kullanımı kısıtlanmıştır. Sistemik bir yan etki olarak lökopeni ve trombositopeni yapabileceği için uygulama öncesi tam kan sayımı tekrarlanmalıdır (30).

Doksorubisin: Yüksek molekül ağırlıklı bir şelasyon ajandır. Hastaların tam yanıt oranları değişmekle birlikte bu oran serilerde %38 civarındadır (31). Sistit oranları yüksek olmakla birlikte sistemik toksisite nadirdir.

Epirubisin: BCG ye alternatif olarak 50 mg dozda kullanılan çalışmalar yapılmıştır. Rekürrensi önleme oranları daha düşük, hastalığa bağlı ölüm oranları ise daha yüksek bulunmuştur (32). Plasebo ve İnterferon (İFN) ile karşılaştırıldığında ise etkinliği daha üstün bulunmuştur.

Valrubicin: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA; US Food and Drug Administration) tarafından BCG'ye dirençli Tis lezyonu olan hastalarda veya acil sistektomiye reddeden/ ya da sistektomiye uygun olmayan hastalarda intravezikal kullanımı onay alan bir antrasiklin türevidir (33). En sık yan etkisi geri dönüşümlü irritatif mesane semptomlarıdır.

Gemsitabin: BCG tedavisinde progresyon gösteren hastalar için düşünülmüş bir ajandır. Ancak yapılan çalışmalarda intrakaviter tek doz izotonik ile karşılaştırıldığında rekürrens açısından bir fark bulunamamış, mitomisin ile karşılaştırıldığında ise rekürrens ve progresyon açısından daha olumsuz sonuçlanmıştır (34,35). BCG ile yapılan karşılaştırma çalışmaları ise çelişkili sonuçlar vermiştir. Tolerabilitesi diğer intrakaviter ajanlardan yüksek olmakla birlikte sonuçları net değildir.

Diğer bir preparat olan 30 mg pirarubicin THP(®) ile 2013 yılında yapılan bir çalışmada, Ta ve T1 patolojisi olan 403 hasta iki gruba ayrılmış; birinci gruba TUR-MT sonrası erken intrakaviter pirarubicinin ardından 8 hafta süreyle ve takiben 1 yıl boyunca ayda bir aynı tedavi uygulanmıştır (36). İkinci grupta ise benzer bir şema ile tedavi düzenli olarak verilmiş ancak TUR-MT sonrası ilaç yapılmamıştır. Sonuç olarak birinci grupta rekürrensin daha düşük olduğu görülmüştür (%7 ve %14 sırasıyla). Bu çalışma TUR-MT sonrası erken intrakaviter tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

İnterferon (İFN): İFN deneysel olarak mesane kanser hücre proliferasyonunu direkt olarak inhibe ettiği (37) mesane kanser hücre yüzey antijeninin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (38). Bu sayede tümör hücrelerinin tanınması artar; ayrıca İFN'un antiproliferatif ve immünostimülatör etkisi de; onun mesane tümörüne karşı koymasını sağlamaktadır. İlk çalışmalar İFN alfa (İFN α) ile yapılmış ve iyi tolere edildiği, doz ile ilişkili olarak rekürrensi azalttığı gösterilmiştir. Ancak BCG ve epirubisinle yapılan randomize karşılaştırma çalışmalarında İFN nin diğer ikisinden daha az aktivitesi olduğu anlaşılmıştır (39).

Dosetaksel: BCG'ye yanıt alınamayan KİOMK'nde intravezikal dosetakselin etkinliği 2013 yılında yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada BCG'ye dirençli has-

talarda ikincil tedavi olarak verilen Dosetaksele %59 oranında tam yanıt alınırken, 3 yıl rekürrensiz sağkalımın %25 olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada Dosetakselin hastalığa bağlı ve genel sağkalımı artırdığı da rapor edilmiştir (1).

Deneysel Çalışmalar

KİOMK'nin başlangıç tedavisinden sonra oluşabilecek rekürrenslere ve hastalığın progresyonunu önlemek için birçok deneysel çalışma yapılmaktadır.

Fotodinamik terapi: Tedavi aşamasında kullanılan flö-rasan yöntemlerin hastalığın tedavisinde de etkin olabileceği düşünülerek 2 çalışma yapılmış ve sonuçları yayımlanmıştır. Burada fotosensitif ajanlar olan 5-ALA veya porfimer (fotof-rin) kullanılmıştır. Rekürrens gösteren hastalardan oluşan bir seride 5-ALA ve transüretal ışık uygulamasından 24 ay sonra, çalışmaya alınan 31 hastanın 16 sında rekürrens görülmemiştir (40). Ortalama takip süresi 52 ay olan diğer çalışmada porfimer kullanılmış ve uzun dönem sonuçları rapor edilmiştir (41). Otuz dört hastalık bu çalışmaya Tis lezyonu olan (n=29) ya da; multipl küçük Ta,T1 lezyonu olan (n=5) hastalar dahil edilmiştir. Üçüncü ayda rekürrens açısından yanıt oranı sırasıyla 14'e 4 olarak belirlenmiştir. Ancak fotodinamik tedaviler henüz deneysel düzeydedir.

Dovitinib: Dovitinib'in reseptör tirozin kinaz (RTK) olarak Fibroblast Büyüme Faktörünü (FBF) inhibe ettiği ve anti-kanserojen etki gösterdiği bilinmektedir. İlaç birçok kanser türünde denendiği gibi mesane kanserinde de; denenmiştir. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında epitelyum mezenkim geçişi (EMT; Epithelial mesenchymal transition) durumunun antikanserojen ilaçlara cevapta prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (42). EMT durumunu belirlemek için E-cadherin, N-cadherin, vimentin ve mRNA kullanılmıştır.

Radyoterapi: High grade T1 lezyonların TUR-MT sonrası tedavilerine alternatif olarak eksternal radyoterapi ile birlikte sispaltin ile veya sispaltinsiz kemoterapi düşünülmüştür. Tek başına radyoterapinin (60 Gy) bu tip hastalarda aktif izleme veya BCG'ye rekürrens ve progresyon açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak kemoterapi ile kombine edildiğinde kas invazif mesane kanserinde bile etkinliğini gösteren çalışmalar vardır.

Sonuç

Son yılın katkılarını da göz önünde bulundurarak klinisyenlere bu konuda yol gösterici bir özet sunmak gerekirse (12,13);

- 1- Ta, T1 ve Tis KİOMK olarak sınıflandırılmaktadır.
- 2- Tanı TUR ile elde edilen dokuların veya Tis için çoklu mesane biyopsilerinin histolojik incelemesi ve sistoskopiye dayanır.
- 3- Papiller lezyonların komplet olarak transüretal rezeksiyonu hastanın prognozunda temel yeri oluşturur.
- 4- İlk rezeksiyon inkomplet olduğunda, spesimende kas dokusu bulunmadığında veya patoloji sonucu high-grade veya T1 geldiğinde 2-6 hafta içinde re-TUR yapılmalıdır.
- 5- Her bir hastanın hem rekürrensi hem de progresyonu EORTC skorlama ve risk tablolarına göre hesaplanmalıdır.

- 6- Düşük, orta ve yüksek risk gruplu hastalara adjuvan tedavi önerilir.
- 7- Düşük riskli tümörlere TUR sonrası tek doz kemoterapi instilasyonu önerilir.
- 8- Orta risk tümörü olan hastalara tek doz kemoterapinin yanısıra 1 yıl tam doz intravezikal BCG önerilir.
- 9- Yüksek riskli tümörü olan hastaların 1 ila 3 yıl boyunca tam doz intravezikal BCG almaları önerilir.
- 10- Tümör progresyonu açısından yüksek riskli hastalarda erken radikal sistektomi bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.
- 11- BCG dirençli tümörlerde sistektomi önerilir.

Kaynaklar

1. Barlow L, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guerin therapy. The Journal of urology 2013; 189(3):834-839.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. European urology 2008; 54(2):303-314.
3. Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, Salinas D, Orsola I. 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. European urology 2005; 48(2):231-238; discussion 238.
4. Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, Ficarra V, Chade DC, Fritsche HM, Gerwens N et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. The Journal of urology 2010; 183(5):1757-1763.
5. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, Dalbagni G. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. The Journal of urology 2010; 184(1):74-80.
6. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. The American journal of surgical pathology 1998; 22(12):1435-1448.
7. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nature reviews Cancer 2005; 5(9):713-725.
8. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Carcinogenesis 2006; 27(3):361-373.
9. van Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, Kirkels WJ, Radvanyi F, Ooms EC, Chopin DK, Boeve ER, Jobsis AC, Zwarthoff EC. 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. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003; 21(10):1912-1921.

10. Moonen PM, van Balken-Ory B, Kiemeny LA, Schalken JA, Witjes JA. Prognostic value of p53 for high risk superficial bladder cancer with long-term followup. *The Journal of urology* 2007; 177(1):80-83.
11. Dyrskjot L, Zieger K, Real FX, Malats N, Carrato A, Hurst C, Kotwal S, Knowles M, Malmstrom PU, de la Torre M et al. Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 13(12):3545-3551.
12. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Bohle A, Palou Redorta J et al: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology* 2013; 64(4):639-653.
13. Rodriguez Faba O, Gaya JM, López JM, Capell M, De Gracia-Nieto AE, Gómez Correa E, Breda A, Palou J. Current management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minerva Med.* 2013; 104(3):273-86.
14. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, Garboglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *The Journal of urology* 1991; 145(1):45-50.
15. Tao W, Yang D, Shan Y, Xue B, Sun C, Zang Y, Zhang Y. Safety and efficacy of 120W high performance system greenlight laser vaporization for non-muscle-invasive bladder cancer. *J Xray Sci Technol* 2013; 21(2):309-316.
16. Wong KA, Zisengwe G, Athanasiou T, O'Brien T, Thomas K. Outpatient laser ablation of non-muscle-invasive bladder cancer: is it safe, tolerable and cost-effective? *BJU Int* 2013; 112(5):561-567.
17. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, Jocham D, Ziegler A, Vonthein R. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *European urology* 2010; 57(4):595-606.
18. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ. 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. *The Journal of urology* 2007; 178(1):62-67.
19. Gkrintsis P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *International urology and nephrology* 2013.
20. Seisen T, Roupert M. [Transurethral bladder resection of non muscle invasive bladder cancer with Hexvix((R))]. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2013; 23(14):1177-1180.
21. 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. *The Journal of urology* 2002; 168(5):1964-1970.
22. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Turkeri L, Marreaud S, Collette S et al. Side Effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder: Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 Year with 3 Years of Maintenance BCG. *European urology* 2014; 65(1):69-76.
23. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, da Silva RD, Chrystal J, Novara G, Karakiewicz PI, David SG, Scherr DS, Lotan Y et al. Effect of statin use on outcomes of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2013; 112(2):E4-12.
24. Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette-Guerin Failure in Patients with Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder May Be Due to the Urologist's Failure to Detect Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract and Urethra. *European urology* 2013.
25. Fernandez-Gomez JM, Carballido-Rodriguez J, Cozar-Olmo JM, Palou-Redorta J, Solsona-Narbon E, Unda-Urzaiz JM. Treatment of non muscle invasive bladder tumor related to the problem of bacillus Calmette-Guerin availability. Consensus of a Spanish expert's panel. *Actas Urol Esp* 2013; 37(7):387-394.
26. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. The Journal of urology* 1995; 153(3 Pt 2):934-941.
27. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS, Jr., Schellhammer PF; Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *The Journal of urology* 2007; 178(6):2314-2330.
28. Cordeiro Feijoo ER, Geijsen DE, Zum Vorde Sive Vording PJ, Schooneveldt G, Sijbrands J, Hulshof MC, De La Rosette J, de Reijke TM, Crezee H. Novel multi-sensor probe for monitoring bladder temperature during loco-regional chemo-hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer: technical feasibility study. *Journal of endourology / Endourological Society* 2013.
29. Prout GR, Jr., Koontz WW, Jr., Coombs LJ, Hawkins IR, Friedell GH. Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *The Journal of urology* 1983; 130(4):677-680.
30. Silberberg JM, Zarrabi MH. Acute nonlymphocytic leukemia after thiotepa instillation into the bladder: report of 2 cases and review of the literature. *The Journal of urology* 1987; 138(2):402-403.
31. Chen CH, Yang HJ, Shun CT, Huang CY, Huang KH, Yu HJ, Pu YS. A cocktail regimen of intravesical mitomycin-C, doxorubicin, and cisplatin (MDP) for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology* 2012; 30(4):421-427.

32. Ikeda M, Motoshima T, Kurosawa K, Fujii Y, Miyakawa J, Kamigaito T, Hosoda C, Komatsu H, Okaneya T. [Efficacy and safety of maintenance intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin and epirubicin for non-muscle invasive bladder cancer]. *Hinyokika kyo Acta urologica Japonica* 2013; 59(3):153-157.
33. Steinberg GD, Smith ND, Ryder K, Strangman NM, Slater SJ. Factors affecting valrubicin response in patients with bacillus Calmette-Guerin-refractory bladder carcinoma in situ. *Postgraduate medicine* 2011; 123(3):28-34.
34. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, Allegro R, Pavone-MacAluso M. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I-II study on marker lesions. *Urology* 2005; 65(1):65-69.
35. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P, Donat MS, Herr HW, Bajorin D. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(18):2729-2734.
36. Li NC, Ye ZQ, Na YQ. Efficacy of immediate instillation combined with regular instillations of pirarubicin for Ta and T1 transitional cell bladder cancer after transurethral resection: a prospective, randomized, multicenter study. *Chinese medical journal* 2013; 126(15):2805-2809.
37. Borden EC, Groveman DS, Nasu T, Reznikoff C, Bryan GT. Antiproliferative activities of interferons against human bladder carcinoma cell lines in vitro. *The Journal of urology* 1984; 132(4):800-803.
38. Hawkyard S, James K, Prescott S, Jackson AM, Ritchie AW, Smyth JF, Chisholm GD. The effects of recombinant human interferon-gamma on a panel of human bladder cancer cell lines. *The Journal of urology* 1991; 145(5):1078-1081.
39. Jimenez-Cruz JF, Vera-Donoso CD, Leiva O, Pamplona M, Rioja-Sanz LA, Martinez-Lasierra M, Flores N, Unda M. Intravesical immunoprophylaxis in recurrent superficial bladder cancer (Stage T1): multicenter trial comparing bacille Calmette-Guerin and interferon-alpha. *Urology* 1997; 50(4):529-535.
40. 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(2):338-341.
41. Manyak MJ, Ogan K. Photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer: long-term clinical outcomes of single treatment using intravesical diffusion medium. *Journal of endourology / Endourological Society* 2003; 17(8):633-639.
42. Hanze J, Henrici M, Hegele A, Hofmann R, Olbert PJ. Epithelial mesenchymal transition status is associated with anti-cancer responses towards receptor tyrosine-kinase inhibition by dovitinib in human bladder cancer cells. *BMC cancer* 2013; 13(1):589.

Yazışma Adresi:

Çetin Dinçel,

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Tel: +90 532 297 77 08

e-mail: cetin_dincel@yahoo.com