

# T1G3 mesane tümöründe kime, ne zaman erken sistektomi yapılmalı?

Dr. Sümer Baltacı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## ABSTRACT

The optimal treatment of T1G3 bladder cancer remains controversial. These tumors have a high propensity to recur, progress, invade and metastasize. While bladder preservation by transurethral resection followed by intravesical bacillus Calmette-Guerin is possible in some cases, studies with long term follow-up periods has documented that survival is compromised due to tumor progression in a substantial percentage of patients with T1G3 tumors. Although radical cystectomy for T1G3 disease is associated with an excellent survival, the optimal timing of radical cystectomy remains a dilemma for T1G3 disease. This article reviews the possible factors associated with an increased risk of tumor progression and provides recommendations for early radical cystectomy for T1G3 tumors.

## ÖZET

T1G3 mesane tümörlerinde optimal tedavi tartışmalıdır. Bu tümörlerin nüks, progresyon, invazyon ve metastaz yapma eğilimleri fazladır. Bazı olgularda transüretral rezeksiyon ve sonrasında uygulanan intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisi ile mesane korunması mümkün olurken, takip süresi uzun olan çalışmalarda, önemli sayıdaki T1G3 tümörlü hastada, tümör progresyonu sonucu sağkalımın olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. Her ne kadar T1G3 hastalıkta radikal sistektomi mükemmel sağkalım sağlarsa da, radikal sistektominin optimal zamanlaması halen tartışmalıdır. Bu yazıda, T1G3 tümörlerde tümör progresyon riskinde artışa yol açan olası faktörler gözden geçirilmiş ve erken radikal sistektominin hangi durumlarda yapılması gerektiği konusunda önerilerde bulunulmuştur.

**T**anın itibarıyla T1G3 mesane tümörleri lamina propriayı invaze etmiş, muskularis propriayı tutmamış, yüksek grade'li tümörlerdir. Biyolojik davranışlarını öngörme konusunda ki tüm gelişmelere karşın T1G3 tümörler, farklı davranış özellikleri nedeniyle hem ürologlar, hem de hastalar açısından gerek tedavi seçiminde, gerekse tedavinin zamanlaması konusunda ciddi gelişmelerin yaşandığı tümörlerdir.

T1G3 mesane tümörleri, yeni tanı almış kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin (KIOMK) yaklaşık %20'sini oluşturur ve potansiyel olarak öldürücü tümörlerdir (1). Sadece transüretral rezeksiyon (TUR) yapılan ve intravezikal tedavi verilmeyen T1G3 tümörlü hastaların %80'inde nüks, %60'ında da progresyon görülür (2). Adjuvan intravezikal bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi sadece TUR'a göre nüksü %30 azaltır ve progresyonu geciktirir (3). Bu nedenle T1G3 tümörde mesane koruyucu tedavide BCG ilk tercih edilen ajandır. Ancak, T1G3 tümörlerde TUR + BCG ile yapılan mesane koruyucu yaklaşımda, 10 yıl ve üzeri takip edilen hastaların yaklaşık 1/3'ünde progresyon olur ve radikal sistektomi (RS) gerekir. Olguların 1/3'ü ise hastalığa bağlı ex olur. Sadece 1/3 olguda TUR + BCG ile hiç nüks görülmez (4, 5). Bu T1G3 tümörlerde "1/3 kuralı" olarak bilinir.

T1G3 tümörlerde mesane koruyucu tedavi sonrası progresyon olduğunda RS yapılırsa da, her zaman kür sağlanamamaktadır. Fritsche ve ark.nın bu yıl yayınladıkları, T1G3 mesane tümörü nedeniyle RS yapılan 1136 hastayı içeren retrospektif çok merkezli çalışmasında, RS spesmenlerinin %50'sinde kas invazyonu, %16,2'sinde lenf bezi metastazı olduğu ve olguların %36'sının ortalama 48 ay sonunda metastatik mesane kanseri nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (6). Yine

*"T1G3'de RS şifa için en efektif seçenektir. Bu evrede hemen RS yapılan hastalarda hastalığa özgü sağkalım çoğu seride yaklaşık %85 gibi oldukça yüksek bir değerdedir (9)."*

Stein ve ark. 208 pT1 olguyu içeren RS serilerinde %17 oranında lenf bezi pozitifliği bildirmişlerdir (7). Bu bulgular T1G3 olgularda RS kararı vermekte ne denli geç kaldığını net olarak göstermektedir.

T1G3 tümörlerde TUR + BCG tedavisi ile mesane korunmasını destekleyenlerin en fazla dayandıkları çalışma Thalmann ve ark.nın çalışmasıdır (8). Bu çalışmada 92 hasta TUR + BCG tedavisi almış, 29 hastaya ise hemen RS uygulanmıştır. 5-yıllık kansere özgü sağkalım oranları TUR + BCG grubunda ve erken RS grubunda sırasıyla %80 ve %69 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışma retrospektif ve nonrandomize olup, TUR + BCG grubunda %30 olguda geç RS gerekmiştir (8).

T1G3 mesane tümörlerinde mesane korunması amacıyla çoğu hasta TUR + BCG tedavisini tercih ederken, diğer alternatif erken RS'dir. T1G3'de RS şifa için en efektif seçenektir. Bu evrede hemen RS yapılan hastalarda hastalığa özgü sağkalım çoğu seride yaklaşık %85 gibi oldukça yüksek bir değerdedir (9). Bu yüksek sağkalım oranı yanı sıra, T1G3 tümörlerde RS ile klinik olarak düşük evreleme yapılmış olgular da uygun şekilde tedavi edilmiş olurlar (10). Ayrıca, RS sırasında lenf nodları da çıkarıldığından, lenf nodları açısından da doğru evreleme

**Tablo 1.** T1G3 mesane tümöründe önemli prognostik faktörler

İntravezikal BCG tedavisine 3. ve 6. ayda yanıt alınmaması
Eşlik eden karsinoma in situ varlığı
İkincil TUR'da (re-TUR) T1 tümör varlığı
Tümör büyüklüğü (>3 cm)
Multifokalite
Lenfovasküler invazyon
Lamina propriyadaki invazyonun derinliği
Mikropapiller varyant olması

yapılmış olur. T1 olgularda lenf nod pozitifliği %9-18 arasındadır (9). Lenfadenektomi ile sağkalıma ek katkı sağlanabileceği gibi, lenfadenektomi sonuçları adjuvan tedavi için uygun adayların belirlenmesine de yardımcı olur. RS, tekrarlayan intravezikal tedavileri ve kontrol sistoskopilerini önleyerek, daha basit bir takibi olanaklı kılar. Genel yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete, subjektif yaşam kalitesi ve psikolojik olarak iyi hissetme açısından bakıldığında da RS + ortotopik yeni mesane uygulanan hastalarla, kontrol popülasyon grubu arasında fark bulunmamıştır (11). Öte yandan, RS'nin %1-3'lük mortalite, %20-30 morbidite, seksüel, gastrointestinal ve genitouriner fonksiyonlarda yaptığı değişikliklerle, özellikle ileal kondüit yapılan hastalarda yaşam kalitesinde bozucu etkisi vardır (7). Bir diğer önemli nokta ise, RS patolojisi pT0 çıktığında yapılmış olan RS'nin gerekliliğinin hasta tarafından sorgulanabilir olmasıdır. Ayrıca RS, çok uzun süre takipte dahi (15 yıl ve üzeri) BCG ile mesanesi korunabilecek yaklaşık %30 olguda da fazladan tedavidir. Bu nedenlerden ötürü, gerçekçi bir risk sınıflaması kullanarak, T1G3 tümörlü olgularda erken RS yapılacak ya da konservatif tedavi önerilecek hastaları ayırt etme ihtiyacı halen devam etmektedir.

T1G3 tümörlerde geç yerine erken RS yapılmasını destekleyen görüş son yıllarda ağırlık kazanmaya başlamıştır. Schrier ve ark. nın çalışmasında başlangıçta KIOMK olup sonra kas invazyonuna ilerleyen hastaların sağkalımı, primer kasa invaziv T2 tümörü olan hastalardan anlamlı derecede kötü bulunmuştur (12). Bu çalışmada 3 yıllık sağkalım %37'ye karşın %67 ile primer kasa invaziv tümör grubu lehine bulunmuştur (12). Başka bir çalışmada 90 yüksek riskli KIOMK'li hastaya BCG tedavisinin başarısızlığı sonrası sistektomi uygulanmıştır (13). Bu çalışmada da ilk BCG tedavisinden RS olana kadar geçen süresi 2 yıldan daha az olan hastalarda 15 yıllık hastalısız sağkalım %68 olarak bu-

*“Hangi hastaya mesane koruyucu tedavi, hangisine erken RS yapılacağına karar vermemizi sağlayacak kanıt I düzeyinde randomize çalışma yoktur.”*

lunurken, bu oran ilk BCG tedavisinden RS olana kadar geçen süresi 2 yıldan daha uzun olan hastalarda %42 olarak bulunmuştur (p=0.003) (13).

Bu çalışmalar T1G3 hastalıkta en azından bazı hastalarda RS'yi geciktirmenin tehlikelerine dikkat çekmiş ve T1G3 hastalarda risk sınıflamasına olan ihtiyacı ortaya koymuştur. Bu ihtiyaç nedeniyle 2005 yılında T1 mesane tümörleri uluslar arası konsensüs panelinde, multifokalite, birlikte karsinoma in situ (cis) olması, tümör lokalizasyonu (kubbede yetersiz rezeksiyon nedeniyle evreleme yetersizliği olabileceği öngörüsüyle) veya ikincil TUR'da T1 tümör varlığı kriterleri göz önüne alınarak, T1 tümörler düşük ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrılmaya çalışılmıştır (14). Yapılan çalışmalarda bu faktörlere ek olarak, tümör büyüklüğünün 3 cm.den büyük olması, hidronefroz varlığı, T1 tümörün lamina propriyadaki invazyon derinliği, 3. ay sistoskopide T1 tümör nüksü olması veya prostatik üretrada tümör olması, lenfovasküler invazyon olması, mikropapiller varyant olması da diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir (9) (Tablo 1).

Son yıllarda bu risk faktörlerinden 2 veya daha fazlasının T1G3 tümörle birlikte olması halinde hastalara erken RS teklif edilmesi daha fazla önerilmektedir. Erken – geç RS ile ilgili Denzinger ve ark.nın çalışmasında, T1G3

hastalıkta ek risk faktörleri olarak multifokalite, tümör büyüklüğünün 3 cm.den büyük olması ve cis varlığı kabul edilmiş ve bu 3 risk faktöründen 2 ya da 3'ü olan tüm T1G3 hastalara erken RS önerilmiştir (15). Toplam 105 hastanın %51'i erken RS olurken, %49'u ilk TUR'dan ortanca 11.2 ay sonra rekürren mesane tümörü nedeniyle geç RS olmuştur. Bu hastaların 10 yıllık kansere özgü sağkalımları, erken RS grubunda %78, geç RS grubunda %51 olarak bulunmuştur (p<0.01). Özellikle geç RS grubunda cis varlığı düşük kansere özgü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (15). Öte yandan yapılan çalışmalarda p53 veya pRB gibi moleküler belirleyiciler günümüzde klinik karar mekanizmasına etki edebilecek güvenlikte bulunmamışlardır (16).

Hangi hastaya mesane koruyucu tedavi, hangisine erken RS yapılacağına karar vermemizi sağlayacak kanıt I düzeyinde randomize çalışma yoktur. Yine de yukarıda bahsettiğim bazı klinik ve patolojik bulgular, bir grup T1G3 mesane tümörlü hastada, erken RS yapmanın daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşündürür. Erken RS kararı vermede yardımcı faktörler şunlardır:

## 1. İkincil TUR (Re-TUR) sonucu

T1G3 mesane tümöründe nihai tedaviye karar vermeden önce, ilk TUR'dan 2-4 hafta sonra ikincil TUR yapılmalıdır. Zira ilk TUR'da patoloji preparatında kas örneği (muskularis propria) olmayan ve T1G3 olarak raporlanan olgularda, ikincil TUR'da %49-64 oranlarında kas invazyonu çıkmaktadır (17). Bu oran ilk TUR'da kas dokusu rezeke edilmiş olgularda yaklaşık %10-30'dur (9, 18). Bu yaklaşım klinik olarak kasa invaze tümörlerin, en başta yanlışlıkla T1G3 olarak düşük evrelendirilmesini önleyerek, güncel standart tedavisi RS olan kasa invaziv tümörlerin, başlangıçta RS'ye gitmesine olanak sağlar. İkincil TUR'un patoloji sonucunda kasa invaziv tümör çıkmasa da, ikincil TUR patolojisi prognoz ve erken RS kararı açısından yol göstericidir. Herr ve ark. ikincil TUR'da rezidü T1 tümör buldukları olgularda, mesane koruyucu tedaviye rağmen kasa invaziv tümöre progresyonun %82 olduğunu, ikincil TUR sonucunda T0, cis veya Ta tümör bulunanlarda ise progresyonun %19 olduğunu bildirmişlerdir (19). Dolayısıyla ikincil TUR'da T1 tümör varlığında erken RS'nin öncelikli tedavi olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

## 2. İntravezikal tedaviye yanıt

Herr, T1G3 tümörlerde BCG tedavisi sonrası 3. ayda tümör nüksü varsa progresyonun %82, 3. ayda tümör nüksü yoksa bu oranın %25 olduğunu bildirmiştir (4). Benzer şekil-

*“Geç BCG başarısızlığı, BCG tedavisine ilk önce tam cevap alınması ve TUR sonrası ilk 6 ayda hiç tümör nüksü olmaması, ama daha sonraki takiplerde nüks olması durumudur (22).”*

de Solsona ve ark. mesane korunması amacıyla intravezikal tedavi programına alınan T1G3 hastalarda 3. ayda tümör varsa bu hastalarda progresyon riskinin %80 olduğunu bildirmişlerdir (11). Palou ve ark da 159 T1G3 mesane tümörlü hastada BCG tedavisi sonrası 3. ayda, 6. ayda ve 6. aydan daha sonraki zamanda nüks edenlerde, progresyon oranlarını sırasıyla %42, %29 ve %4 olarak bildirmişlerdir (20). Dolayısıyla BCG tedavisi alanlarda 3. aydaki yanıt erken RS kararı açısından önemlidir.

BCG sonrası hiç tümörsüz dönemi olmayan hastalar “BCG refrakter”, ilk 6 ay içerisinde nüks eden olgular ise “erken BCG başarısızlığı” olan hastalar olarak kabul edilir. Bu hastalarda ek BCG tedavisi ile tümör progresyon oranları %50'lere kadar çıktığı için (21), hem BCG refrakter, hem de erken BCG başarısızlığı olan hastalarda, erken RS önerilmelidir (9).

Geç BCG başarısızlığı, BCG tedavisine ilk önce tam cevap alınması ve TUR sonrası ilk 6 ayda hiç tümör nüksü olmaması, ama daha sonraki takiplerde nüks olması durumudur (22). Geç BCG başarısızlığında da çoğu ürolog RS'nin daha uygun tedavi olduğunu düşünür. Raj ve ark.nın çalışmasında, yüksek riskli mesane kanserinde T1 nüks olduğunda, ikinci kez indüksiyon BCG ile tedavi edilen olguların %71'inde 5 yılda kasa invazyon olmuş ve %48'i hastalığa bağlı ölmüştür. Öte yandan T1 nüks olduğunda BCG ile ikinci kez indüksiyon yerine, RS uygulanan hastaların %31'i hastalığa bağlı ölmüştür (23). Bu çalışma metodolojik problemler içermesine

ve retrospektif olmasına karşın BCG sonrası T1G3 nüksü olanda erken RS'yi desteklemektedir. Kurtarma tedavisi, yani ikinci bir kez 6 haftalık indüksiyon BCG tedavisi, geç BCG başarısızlığında çok seçilmiş hastalarda (Ta veya fokal cis şeklinde nüksü olan, motive hastalarda), ya da RS'yi kabul etmeyen veya bu cerrahi için uygun genel durumu olmayan hastalarda düşünülebilir (24).

### 3. Lamina propriyadaki invazyonun derinliği

T1 tümörleri alt evrelere ayırmak için yapılan çalışmalarda, lamina propriyadaki muskularis mukoza tabakasının üzerinde (T1a), içinde (T1b) ve altında (T1c) tümör invazyonu olmasına göre T1 tümörler üç alt evreye ayrılmaya çalışılmıştır. Orsola ve ark.nın çalışmasında ortalama 53 aylık takipte T1a'da %8, T1b-c'de %34 (p=0.016) progresyon görülmüş (25), Holmang ve ark. çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %36 ve %58 olarak bildirilmiştir (26). Ancak yapılan çalışmalarda muskularis mukoza tabakası olguların %6-12'sinde tam ayırt edilememiştir. Bu nedenle T1 alt evrelemesi çok da kabul görmemiş ve kılavuzlarda yer almamıştır. Cheng ve ark. da lamina propriyadaki invazyonun derinliğini ölçmüşler ve invazyonun derinliği  $\leq 1.5$  mm ve  $> 1.5$  mm olduğu olgularda 5-yıllık progresyonsuz sağkalımı sırasıyla %93 ve %67 olarak bulmuşlardır (27). Tüm bu bulgular ışığında eğer patoloğ T1a-b-c ayrımını yapıyor ya da invazyon derinliğini ölçebiliyorsa, bu bilgi diğer parametrelerle birlikte erken sistektomi kararı vermede kullanılabilir.

### 4. T1G3 yanı sıra Cis varlığı

Masood ve ark. T1G3 tümörle birlikte mesanede cis varsa, RS sonrası patolojik evre T2 veya daha ileri tümör ihtimalinin %55 olduğunu, eğer cis yoksa bu ihtimalin %6 olduğunu bildirmişlerdir (28). Solsona ve ark (29) ve Orsola ve ark. da (25) T1G3 yanı sıra cis olanlarda progresyon ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Dolayısıyla T1G3 ile

birlikte cis alanları olması erken sistektomi kararı açısından önemlidir.

### 5. Lenfovasküler invazyon

Bunlarda kanserin erken lenfojen metastaz riskinin yüksek olduğu ve erken RS'nin düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (30). Dolayısıyla patoloji raporunda belirgin lenfovasküler invazyon olması karar açısından önem taşır.

### 6. Mikropapiller histopatoloji varlığı

Mikropapiller T1 tümörler nadir, ama çok agresif tümörler olup erken RS ve sistemik kemoterapi esas tedavi olarak düşünülmemelidir (31).

### 7. Adjuvan BCG tedavisinin kontrendike olduğu durumlar

BCG intoleransı veya alerjisi olanlarda veya immünsupresif alanlarda, BCG verilemeyeceğinden erken RS düşünülmemelidir.

### 8. Büyük (>3 cm) ve multifokal T1G3 tümörler

Çok sayıda ve büyük T1G3 tümörlerde erken RS'nin öncelikli düşünülmesi gerektiği çoğu çalışmada vurgulanmıştır (9).

Sonuç olarak; T1G3 tümörlerde, BCG refrakter hastalık veya erken BCG başarısızlığı ya da mikropapiller histoloji varsa ya da BCG intoleransı veya immünsupresif kullanımı nedeniyle hastalara BCG verilemiyorsa, bu hastalarda mutlak erken RS gerekir. Bu durumlar dışında da, özellikle genç hastalarda, tümörün lamina propriyadaki invazyon derinliği  $>1.5$  mm ise ve beraberinde yukarıda bahsedilen en az bir kötü prognostik faktör bulunuyorsa, erken veya hemen RS'yi önermek mantıklı gözükmemektedir. Yine de, diğer pek çok organ tümöründe olduğu gibi, T1G3 mesane tümörlerinde de, bu tümöre eşlik eden risk faktörleri ve hastaya ait faktörler (yaş, komorbidite ve hasta tercihi) bir bütün olarak değerlendirilmeli ve tedavi kararı öyle verilmelidir.

#### Kaynaklar

1. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, Witjes JA, Zlotta AR. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. Eur Urol 2009; 56: 430-42.
2. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. Urol Clin North Am 1992; 19: 429-33.
3. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. Am J Clin Oncol 2004; 27: 522-8.
4. Herr HW. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15-year outcome. Br J Urol 1997; 80: 762-5.
5. 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(1):96-100.
6. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical t1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol. 2010;57(2):300-9.

7. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):666-75.
8. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol.* 2004;172(1):70-5.
9. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A, Zlotta A. An Updated Critical Analysis of the Treatment Strategy for Newly Diagnosed High-grade T1 (Previously T1G3) Bladder Cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):60-70.
10. Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guérin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urology.* 2006;67(4):737-41.
11. Henningsohn L, Steven K, Kallestrup EB, Steineck G. Distressful symptoms and well-being after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution compared with a matched control population. *J Urol.* 2002;168(1):168-74.
12. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeneys LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004;45(3):292-6.
13. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol.* 2001;166(4):1296-9.
14. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, Jewett MA. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology.* 2005;66(6 Suppl 1):108-25.
15. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. 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(1):146-52.
16. Dalbagni G, Parekh DJ, Ben-Porat L, Potenzoni M, Herr HW, Reuter VE. Prospective evaluation of p53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2007;99(2):281-5.
17. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162(1):74-6.
18. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97(6):1199-201.
19. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 2007;177:75-9.
20. Palou J, Rosales A, Millan F, Zaragoza R, Salvador J, Vicente J. Clinical prognostic factors of recurrence and progression in TCC stage T1,G3 treated with BCG. *BJU Int* 2000;86 (Suppl.3):3-7.
21. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol.* 2003;169(5):1706-8.
22. Dalbagni G, Herr HW. Current use and questions concerning intravesical bladder cancer group for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000;27:137-46.
23. Raj G, Herr HW, Serio AM et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007; 177:1283-6.
24. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-83.
25. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar 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. *Eur Urol.* 2005;48(2):231-8.
26. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol.* 1997;157(3):800-3.
27. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3182-7.
28. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer – indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2004;36:41-4.
29. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumor. *BJU Int* 2004;94: 1258-62.
30. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, Daneshmand S, Skinner EC, Skinner DG. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2005;174:103-6.
31. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175:881-5.