

خبرة مشفى الأسد الجامعي باللاذقية في تدبير سرطانة المثانة وذلك في الفترة ما بين 2005 - 2007

الدكتور محمد يوسف*

(تاريخ الإيداع 23 / 4 / 2008. قُبل للنشر في 21 / 7 / 2008)

□ الملخص □

شملت الدراسة 60 مريضاً (52 ذكر، 8 إناث) لديهم ورم مثانة، متوسط أعمارهم 62.5 سنة، معظمهم من المدخنين الشراهين (70%)، يشكون جميعاً من بيلة دموية 100% و لدى 75% أعراض بولية انسدادية. تم تشخيص جميع الحالات بتنظير المثانة حيث وجد لدى 58% أورام صغيرة ولدى 60% أورام متعددة. لوحظ وجود Ta و T1 و T2 و T3 - T4 لدى 36% و 31% و 25% و 6.6% على الترتيب. أما درجات الأورام فكانت G1 و G2 و G3 لدى 38%، 43%، 18%. خضع 66% منهم لـ TUR وعلاج كيميائي مساعد ضمن المثانة بينما خضع 28% منهم لاستئصال مثانة جذري و 3% لاستئصال مثانة جزئي. أجري زرع حالبين على السين عند 7 مرضى بينما أجري تصنيع مثانة قويم عند 6 و زرع حالبين على الجلد عند اثنين و تصنيع مثانة مستمسك عند مريض وحيد و أجريت عملية بريكز عند مريض وحيد.

الكلمات المفتاحية : سرطان مثانة - تجريف ورم مثاني - علاج مساعد ضمن المثانة - تحويل بولي.

* أستاذ - قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

Experience of Al-Asad University Hospital, Lattakia, in the Management of Bladder Cancer during 2005-2007

Dr. Mohammad Youssef*

(Received 23 / 4 / 2008. Accepted 21/7/2008)

□ ABSTRACT □

The trial included 60 patients(52males,8females) with bladder cancer (mean age: 62.5 years).The majority were chain smokers (70%). They suffered hematuria (100%) and voiding obstructive symptoms (75%). They were diagnosed by cystoscopy. We noticed a small tumor in 58% and multiple tumors in 60%. There were Ta, T1, T2, T3 and T4 in 36%, 31%, 25%, 6.6%, respectively. There were G1, G2, G3 in 38%, 43%, 18% ;respectively. The TUR–BT was performed in 66% of the cases with intravesical adjuvant chemotherapy, and the radical cystectomy was performed for 28% and in 3% of cases we performed a partial cystectomy. The Ureterosigmoidostomy was performed for 7 patients, and the orthotropic urinary diversion was performed in 6 cases. The Cutaneous Ureterostomy was performed for 2 patients and we performed a1Continent Cathaterizable Reservoir and a 1 Bricker's procedure.

Keywords: Bladder Cancer, TUR, Intravesical Adjuvant Therapy, Urinary Diversion

*Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تُعدُّ سرطانة المثانة أحد أهم الأمراض البولية حدوثاً، وتشكل 10 % من مجموع السرطانات ، وتحتل المرتبة الرابعة بين سرطانات الذكور، وهي أكثر حدوثاً عند الذكور مما هو عليه عند الإناث. وتُعدُّ السبب الخامس للوفاة في البلدان المتطورة صناعياً ويمكن أن تحدث في كل الأعمار إلا أنها في الحقيقة هي مرض المتقدمين في السن؛ أي إن معدل عمر الإصابة بين 67 - 70 سنة. وهناك توزعٌ عرقيٌّ للإصابة التي هي أكثر حدوثاً في الولايات المتحدة الأمريكية من اليابان، وتبدي طيفاً واسعاً من الخبث بدءاً من الدرجات الخفيفة كالأورام الحليمية السطحية وحتى السرطانة اللامصنعة شديدة الخبث. وفي الحقيقة لا يُعرفُ إلا القليل حول آلية تشكُّل سرطانات المثانة، ولوحظ أنه منذ العام 1950 ازدادت نسبة حدوث السرطانة المثانية بمعدل 0.8 سنوياً، ولكن معدل الوفيات تتناقص في الفترة نفسها بنسبة 33 % ويعزى هذا إلى التشخيص الباكر والمعالجة الجيدة.

وقد اتهمت عوامل عديدة في إحداثها، وعلى رأسها التعرض للعوامل المهنية البيئية كأصبغة الأئلين، وتدخين السجائر، والإفراط في تناول القهوة والشاي والمسكنات، وخبث المثانة المزمن، والمخاليط الاصطناعية، والإشعاعات الحوضية، والاضطرابات الصبغية، ومستقلبات التريبتوفان الداخلية التي تؤهب خاصة لحدوث النكس الورمي. وبشكل عام فإن كل بيلة دموية غير مؤلمة عند شخص مسن ومدخن بشراهة هي ورمية حتى يثبت العكس. ومن الفحوص المتممة المهمة :

التصوير بالأشعة فوق الصوتية، والتصوير الظليل للجهاز البولي الذي يوجه نحو التشخيص عند وجود ظل فراغي غير منتظم تام على جدار المثانة، وقد يوجد انسداد حالي مع موه كلوي. ومن المهم أيضاً دراسة حالة العقد اللمفاوية ولا سيما بالتصوير الطبقي المحوري CT -Scan ، وكذلك دراسة الخلايا المنطرحة مع البول (الرسابة الخلوية Cytology) . ويستحسن إجراء الدراسة المناعية للمستضدات السرطانية الجنينية (C.E.A)، carcino embryonic antigene

والدراسة الصبغية هي أيضاً من المشعرات الواعدة. وبدل غياب مستضدات الزمر الدموية O,B,A على وجود طاقة هجومية عالية للورم المثاني، وهناك أربعة أنواع رئيسية من السرطانات الصناعية الخارجية هي : البيتانافيتيل أمين Beta-naphtylamine ، الـ 4 - أمينوبياي فنيل amino-biphenyl ، الـ 4 - نيترو باي فنيل 4-nitro-biphenyl ، وأخيراً البنزيدين Benzidine .

ولا يزال تنظير المثانة مع أخذ عينات من الأماكن المشتبهة هو الخطوة المشخصة بشكل أكيد. ومن الناحية النسيجية فإن النوع الأكثر مصادفة هو سرطانة المثانة ذات الخلايا الانتقالية Transitional cell carcinoma . أما المعالجة فتضم أنواعاً متعددة بدءاً من تجريف الورم حتى استئصال المثانة الجذري مروراً بالمعالجات الكيماوية والشعاعية واستعمال الـ B . C . G

وإحصائياً فإنه يختلف معدل النكس باختلاف حجم الورم، فكلما كبر حجم الورم ازداد نكسه، وينطبق الشيء نفسه على عدد الأورام. ومن أجل الكشف المبكر لنكس الورم يُجرى تنظير مثاني مع خزع مثانية كل 3 أشهر خلال السنة الأولى، وكل 6 أشهر خلال السنة الثانية، ومن ثم كل سنة وإذا حدث النكس أو تغيرت درجة الورم أو مرحلته فإن ذلك يدعو إلى معالجة أكثر جذرية.

هدف البحث وأهميته:

كثيراً ما يصادف هذا الورم في بلدنا عامةً ، وفي ساحلنا السوري خاصةً، ولا سيما في السنوات الأخيرة حيث كثرت نسبة حدوثه. وقد يعود هذا إلى التلوث البيئي - الغذائي مثل استخدام المواد الكيماوية في تحسين إنتاج الخضار والفواكه (البيوت البلاستيكية)، ووجود المحطة الحرارية ومصفاة تكرير النفط ومصنع سجائر التبغ بتماس المجمعات السكنية، ولتفنن المدخنين في نوع تدخينهم وطريقته وكميته .

لقد ثبت كما ذكرنا سابقاً" علاقة أورام المثانة بالمسرطنات الخارجية والداخلية وذلك بنسبة 30 - 40 % على الأقل ومن هنا تأتي أهمية البحث بالتأكيد على ما يلي:

- 1_ التنبيه على الابتعاد عن المسرطنات المؤهبة.
- 2_ تقييم نتائج معالجتنا في مشفى الأسد الجامعي.
- 3_ تقديم النصائح والاقتراحات الممكنة بشأن الوقاية والتشخيص المبكر والمعالجة المبكرة.

طرائق البحث ومواده:

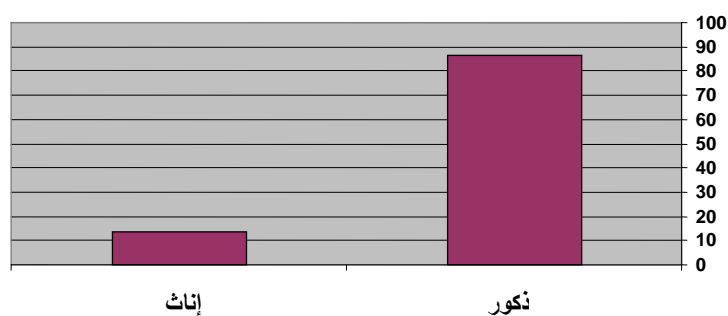
تم إجراء دراسة إحصائية تحليلية استرجاعية لأصابير مرضى سرطانة المثانة في مشفى الأسد الجامعي بجامعة تشرين حيث بلغ عدد القبولات 166 قبولاً خلال 3 سنوات من بداية عام 2005 حتى نهاية الـ 2007، حيث تكرر قبول 50 مريضاً فبلغ عدد المرضى الفعلي 116 مريضاً. استبعد منهم 46 مريضاً بسبب ضياع جزء من بياناتهم، وإذن فلم يدخل في هذه الدراسة سوى 60 مريضاً. و يجدر القول إن معظم المرضى الذين استبعدوا من الدراسة هم من مرضى سرطان المثانة السطحي حيث خضعوا لتجريف مثانة عبر الإحليل مع علاج مساعد ضمن المثانة أودونه .

النتائج و المناقشة:

لقد تميزت بوجود رجحان ذكري واضح (52 ذكراً) أي بنسبة 86.6 % مقابل (8 إناث) فقط أي بنسبة 13.4 %

الجدول(1) توزع سرطان المثانة تبعاً للجنس

الجنس	ذكر	انثى
العدد	52	8
النسبة	86.6667	13.33333

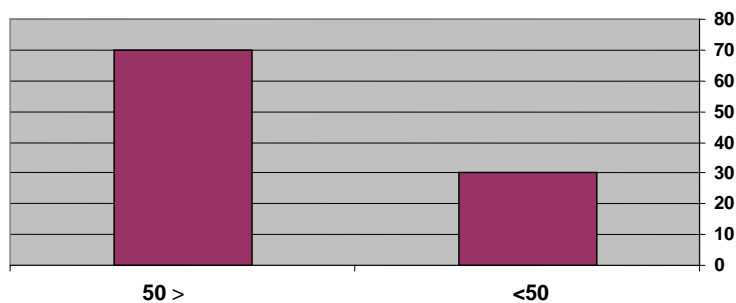


الشكل (1) : توزيع المرضى حسب الجنس

وتراوحت أعمارهم بين 25 و85 سنة ، ومتوسط أعمارهم 62.5 سنة، وعدد المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 50 سنة (42 مريضاً : أي بنسبة 70%) ، و أما عدد المرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 سنة فكان 18 مريضاً أي بنسبة 30 %

الجدول (2) توزيع سرطان المثانة تبعاً للعمر

العمر *	العدد	النسبة
≥ 50	42	70
≤ 50	18	30



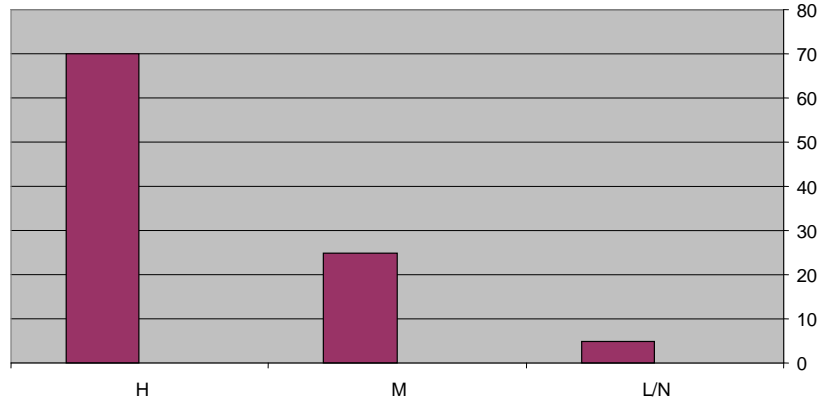
الشكل 2 : توزيع الأعمار

وقد دخن السجائر كل مرضى الدراسة ولكن بكميات متفاوتة وقسموا تبعاً لذلك إلى :

- 1_ مدخنين شرييين في تدخينهم، وعددهم 42 مدخناً أي بنسبة 70%
- 2_ ومدخنين معتدلين في تدخينهم، وعددهم 15 مدخناً أي بنسبة 25 %
- 3_ ومدخنين مقلين في تدخينهم، وعددهم 3 فقط أي بنسبة 5 %

الجدول(3) تتوزع سرطان المثانة تبعاً لمعدل التدخين

التدخين	L/N	M	H
العدد	3	15	42
النسبة	5	25	70

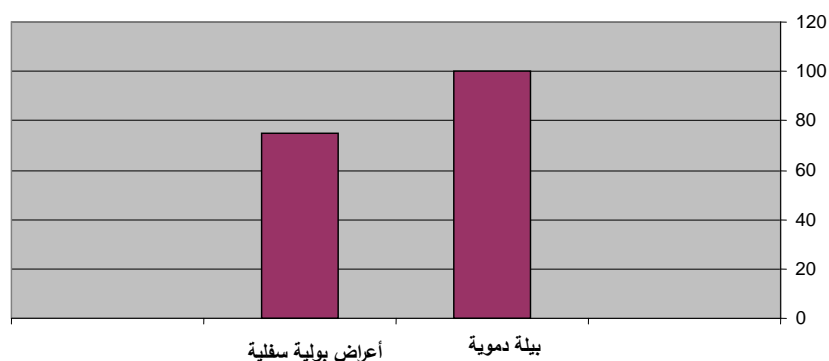


الشكل (3) : توزع المرضى حسب التدخين

- أما المدة الزمنية الوسطية لتدخينهم فقد قدرت بـ 32.5 سنة
و أما الأعراض السريرية التي راجع بها المرضى فقد كانت موزعة على الشكل الآتي :
- 1_ بيلة دموية Hematuria: عند 60 مريضاً، أي بنسبة 100 %، وقد كانت البيلة الدموية شاملة في 15 حالة أي بنسبة (25 %) مع وجود خثرات دموية في 17 حالة أي بنسبة (28.33 %)
 - 2_ إنتان مجاري بولية Urinary tract infection: في 20 حالة (33.3 %)
 - 3_ أعراض انسداد بولي سفلي Lower urinary tract obstruction: وذلك في 40 حالة، أي بنسبة (66.6 %)
 - 4_ حالتا وهن عام مع نقص وزن .

الجدول(4) توزع الأعراض السريرية لسرطان المثانة

الأعراض السريرية	بيلة دموية	أعراض بولية سفلية
العدد	60	45
النسبة	100	75

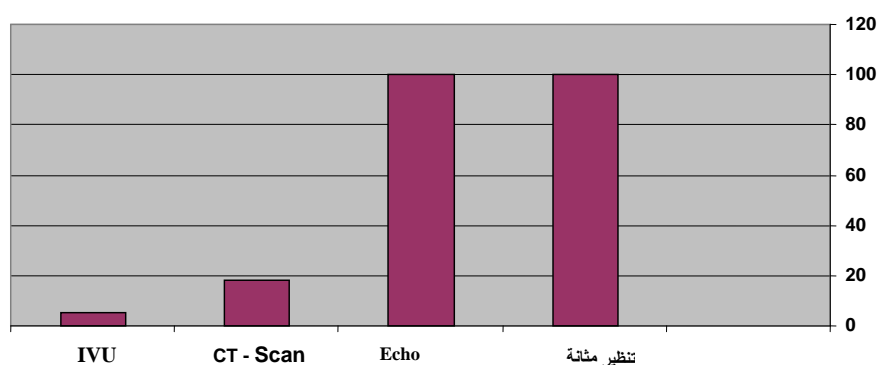


الشكل (4) : توزيع الأعراض السريرية.

أما التشخيص Diagnosis فقد اعتمد على إجراء التصوير بالأموح فوق الصوتية Echograph ، والتصوير الظليل للجهاز البولي Intra-venous Pyelography (I . V . P) ، وتنظير المثانة Cystoscopy - حيث أجري التصوير بالأموح فوق الصوتية عند كل المرضى أي بنسبة 100%، وكانت موجوداته إيجابية في الحالات المجراة كلها، حيث أوضح وجود كتلة وحيدة عند 24 مريضاً أي بنسبة 40 % ، أو كتل عدة عند 36 مريضاً أي بنسبة 60 % ، والكتلة غير متجانسة وغير منتظمة الحواف، كما أوضح وجود موه كلوي Hydronephrosis في بعض الحالات (أحادى أو ثنائي الجانب) مع وجود ترقق قشري أودونه، ووجود نقائل سرطانية كبدية في حالة واحدة، وضخامة موثية مع ثمالة بولية في حالات أخرى. أما التصوير الظليل للجهاز البولي فلم يجر إلا في 3 حالات أي بنسبة 5 % . أما أهم الفحوص التشخيصية المتممة و أكثرها إيجابية فقد كان تنظير المثانة حيث أجري في الحالات كلها أي بنسبة 100 % . وأجري التصوير الطبقي المحوري CT - scan عند 11 مريضاً (أي بنسبة 18.33 %) .

الجدول (5) الوسائل الاستقصائية المستخدمة في تشخيص سرطان المثانة

الوسائل الاستقصائية	الايكو	تنظير المثانة	CT - Scan	IVU
العدد	60	60	11	3
النسبة	100	100	18.33333	5



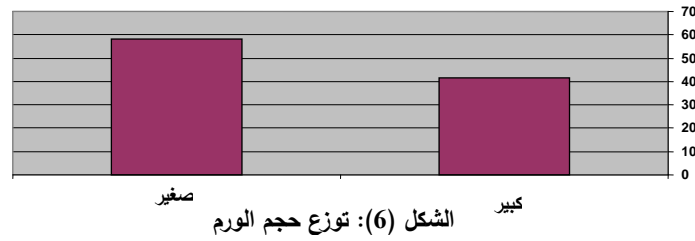
الشكل (5) : الوسائل الاستقصائية.

وقد أوضح تنظير المثانة المعلومات المتوخاة عن الورم كلها، من حيث مكان وجوده وعدده وحجمه، وقد صنفت إلى أورام :

- أ - كبيرة الحجم (قطرها أكبر من 2.5 سم) وعددها 25 ورما" أي بنسبة 41.66 %
 ب- صغيرة الحجم (قطرها أصغر من 2.5 سم) وعددها 35 ورما" أي بنسبة 58.33 %

الجدول(6) حجم الورم عند التشخيص

الحجم	كبير	صغير
العدد	25	35
النسبة	41.66667	58.33333

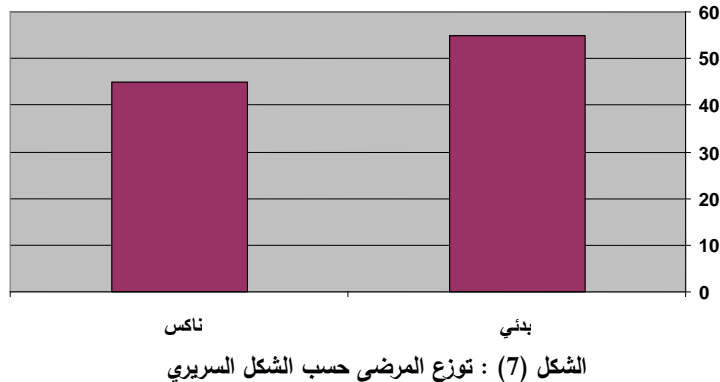


كما صنفت الأشكال السريرية إلى :

- أ - أشكال بدئية وعددها 33 ورما" أي بنسبة 55 %
 ب _ أشكال ناكسة وعددها 27 ورما" أي بنسبة 45 %

الجدول(7) الشكل السريري لسرطان المثانة

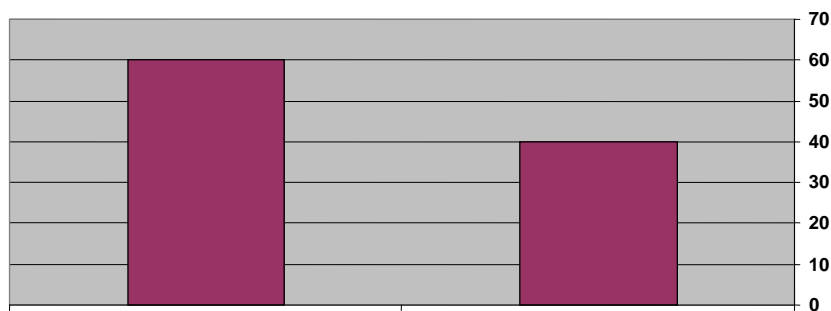
الشكل السريري	بدئي	ناكس
العدد	33	27
النسبة	55	45



أما بالنسبة لعدد الأورام فكان على الشكل الآتي :

الجدول (8) عدد البؤر الورمية المكتشفة عند التشخيص

عدد الأورام	وحد	متعدد
العدد	24	36
النسبة	40	60



الشكل (8) : توزيع المرضى حسب عدد الأورام ضمن المئاة

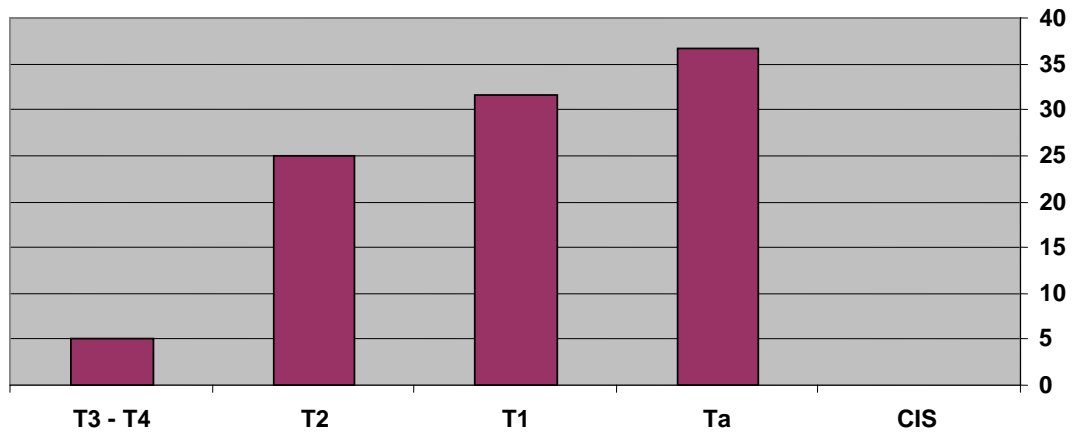
وكانت نتائج التشريح المرضي [1 - 2] على الشكل الآتي :

المرحلة Stage :

- أ _ 22 حالة Ta أي بنسبة 36.66 %
 ب _ 19 حالة T1 أي بنسبة 31.66 %
 ج - 15 حالة T2 أي بنسبة 25 %
 د _ 4 حالات T3 -T4 أي بنسبة 6.6 %

الجدول (9) توزيع سرطان المئاة تبعاً لمرحلة الورم عند التشخيص

المرحلة	CIS	Ta	T1	T2	T3 - T4
العدد	0	22	19	15	4
النسبة	0	36.66667	31.66667	25	6.6



الشكل (9) : توزيع المرضى حسب المرحلة السريرية

الدرجة Grade :

أ - سرطانية مثانية ذات خلايا انتقالية حليمية Papillary transitional cell carcinoma وذلك في 57 حالة (95 %) وكانت درجاتها النسيجية :

_ 23 حالة (درجة أولى) G 1 : GradeI

_ 24 حالة (درجة ثانية) G2 : GradeII

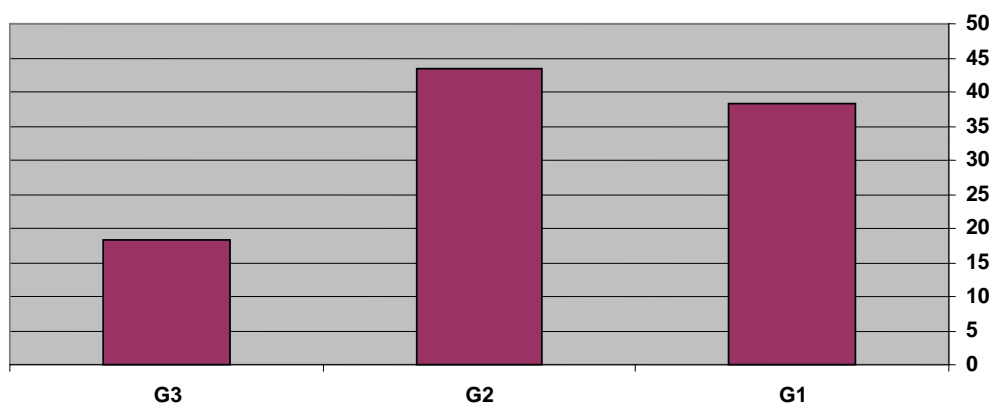
_ 10 حالات (درجة ثالثة) G3 : GradeIII

ب - سرطانية غدية adeno - carcinoma في حالتين والدرجة النسيجية لكل منهما G2

ج - سرطانية مثانية انتقالية غير حليمية Non papillary transitional cell concinoma وذلك في حالة واحدة درجاتها النسيجية G3 .

الجدول(10) توزيع سرطان المثانة تبعا لدرجة الورم عند التشخيص

الدرجة	G1	G2	G3
العدد	23	26	11
النسبة	38.33333	43.33333	18.33333



الشكل (10): توزيع المرضى حسب درجة الورم

أما المعالجة المطبقة فقد أجريت على الشكل الآتي :

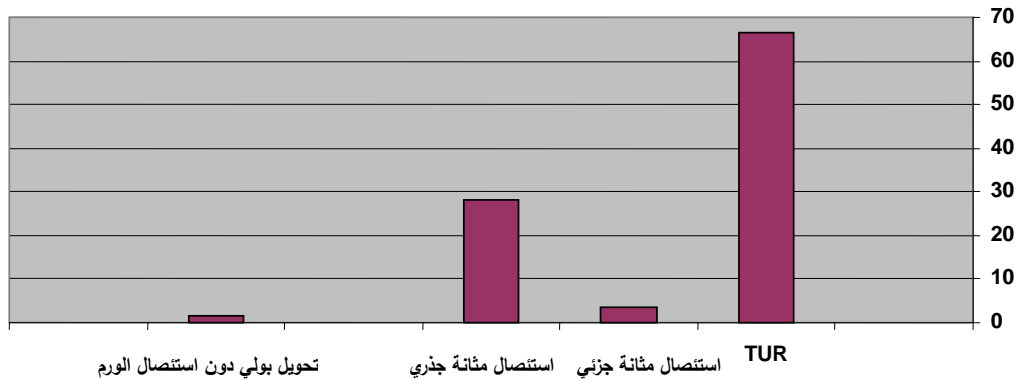
- 1_ تجريف الورم المثاني عبر الإحليل: (T.U.R) Transurethral Resection of the Tumor
وقد تم إجراؤه في 40 حالة أي بنسبة 66.66 %
- 2_ استئصال مثانة جزئي Partial Cystectomy
وقد تم إجراؤه في حالتين أي بنسبة 3.33 %
- 3_ استئصال مثانة جذري Radical Cystectomy
وقد تم إجراؤه في 17 حالة أي بنسبة 28.33 %

تحويل بولي Urinary Diversion دون استئصال المثانة

وقد تم إجراؤه في حالة واحدة أي بنسبة 1.66 % .

الجدول(11) أشكال العلاج المطبق في تدبير سرطان المثانة

تحويل بولي دون استئصال مثانة	استئصال مثانة جذري	استئصال مثانة جزئي	TUR	علاج الورم المثاني
1	17	2	40	العدد
1.66	28.33	3.33	66.66	النسبة



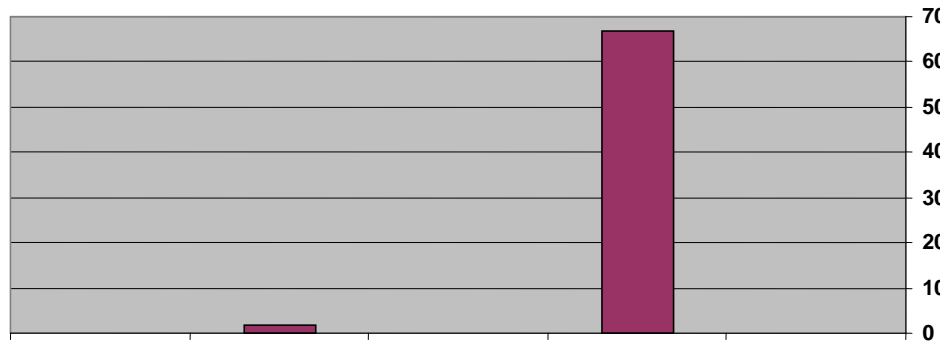
الشكل (11) : توزيع المرضى حسب المعالجة.

العلاج المساعد Adjuvant therapy:

بالمعالجة الكيماوية ضمن المثانة Intravesical Chemotherapy، وكانت في الحالات كلها حقن 50 ملغ دوكسوروبيسين ممدد إلى 100 مل بسيروم ملحي ضمن المثانة مرة أسبوعياً لـ 4 مرات، ثم شهرياً 11 مرة، وقد طبقت في 40 حالة أي بنسبة 66.66%. أما العلاج الكيماوي الجهازى فكان في حالة وحيدة بعد استئصال مثانة جذري، و كان كاربوبلاتين 450 ملغ/D1، و جينزار 1600 ملغ/ D1 - D et لـ 6 أشواط بفواصل 3 أسابيع.

الجدول (12) أنواع العلاج المساعد المطبقة في علاج سرطان المثانة

العلاج المساعد	كيماوي ضمن المثانة	كيماوي جهازى
العدد	40	1
النسبة	66.66	1.66



الشكل (12): توزيع العلاج الكيماوي المساعد.

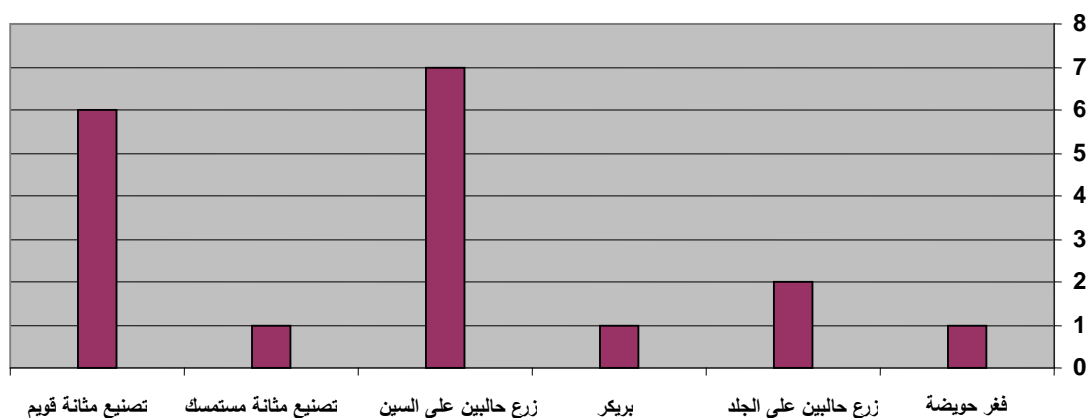
و أما أشكال التحويل البولي فقد كانت على الشكل الآتى :

- أ - فغر حويضة في حالة واحدة
- ب- زرع الحالبين على الجلد في حالتين
- ج - عملية بريكز في حالة واحدة
- د - زرع حالبين على السين في 7 حالات

هـ - تصنيع مئانة مستمسك Mainz مع فغر الزائدة على السرة في حالة واحدة
و _ تصنيع مئانة قويم في ست حالات

الجدول(13) أشكال التحويل البولي المستخدمة في علاج سرطان المثانة

العدد	أشكال التحويل البولي
1	فغر حويضة
2	زرع حالبين على الجلد
1	بريكر
7	زرع حالبين على السين
1	تصنيع مئانة مستمسك
6	تصنيع مئانة قويم



الشكل (13): توزيع المرضى حسب شكل التحويل البولي.

تشكل البيلة الدموية [3 - 4] غير المؤلمة حجر الأساس في الأعراض البولية لأورام المثانة ، فقد شوهدت في الحالات كلها 100 % . وتصادف الأعراض التخريشية المثانية في 75 % من الحالات. و أما أعراض النقائل البعيدة فتشاهد في 10 % من الحالات، ويتم التشخيص بإجراء الخزعة من المناطق المشتبهة والمناطق السليمة (سرطانة موضوعة carcinoma in situ)

أما المعالجات Treatments فهي واسعة الطيف ما بين المعالجة الهجومية (استئصال مئانة جزئي أو تام)، والمعالجة المحافظة (التجريف الورمي عبر الإحليل، المعالجة بالأشعة، المعالجة المناعية، المعالجة الكيماوية داخل المثانة و الجهازية) . ويفضل التجريف الورمي لأورام المثانة [6 - 9] في المراحل صفر - A، ومن مزاياه أنه قليل الاختلاطات والوفيات ولا يحتاج إلا لفترة قصيرة من الاستشفاء، ويحافظ على الوظائف الجنسية والمثانية. وكلما تقدمت مرحلة الورم وزادت درجته قل معدل الحياة. ويعكس حجم الورم ومعدل نموه طاقته الكامنة للخباث . وتميل الأورام اللاطئة sessile tumors إلى الغزو والنكس recurrence أكثر من الأورام الحليمية papillary tumors. وقد اقترحت معالجات وقائية بعد تجريف الورم لمنع نكسه، وعلى رأسها الثيوتيبيا Thiotepa

[10- 19] وذلك بالاستعمال الموضعي ضمن المثانة آخذين بعين الاعتبار سمية هذا الدواء على نقي العظم، وأن هذه السمية تزداد بالاستعمال السابق للأشعة، وأن الـ Thiotepeا بتأثيره على الأورام السطحية قد يخفي وجود الأورام المرشحة العميقة. ومن الأدوية الأخرى المستعملة في أورام المثانة السطحية : البليومايسين Bleomycine ،الدوكسوروبيسين Doxorubicine - الأدرياميسين adriamycine، (الـ ب، ث: ج: B.C.G)

والـ 5 - فلوراسيل fluracil - 5 وتؤدي المعالجة الشعاعية المستعملة وحدها في معالجة الأورام الغازية إلى فترة هجوع لمدة 5 سنوات تقدر فقط بـ 16 - 20 %، أي إن هناك حساسية ضعيفة للأورام المثانية ولا سيما الغدية منها، ومن ثم يشكل استئصال المثانة الجذري Radical Cystectomy [19 - 21] الحل الأفضل، و كذلك بالنسبة للأورام المرشحة في العضلات وعالية الدرجة. وبغض النظر عن المعالجة البديئية المستعملة فإنه وفي 50 % من الحالات تحدث نقائل بعيدة خلال السنة الأولى. وقد يكون استئصال المثانة الجزئي partial cystectomy بديلاً عن استئصال المثانة الجذري في بعض الحالات المنقاة من الأورام المثانية الوحيدة والمرشحة وفي مناطق مثانية قابلة للاستئصال مع غياب السرطانة الموضعة Carcinoma in situ

الاستنتاجات والتوصيات :

• الاستنتاجات:

- 1_ يستطب التجريف الورمي عبر الإحليل في الأورام السطحية غير المرشحة.
- 2_ تستطب المعالجة الجراحية الجذرية كاستئصال المثانة التام الجذري و أحيانا استئصال المثانة الجزئي في أورام المثانة المرشحة للعضلات مع غياب النقائل Metastasis .
- 3_ التأكيد على دور التنظير المثاني مع أخذ خزع مثانية .
- 4_ التأكيد على فاعلية الخطوات الوقائية في تجنب التلوث البيئي للمسرطنات الخارجية والداخلية .

• التوصيات:

- 1_ دراسة بيئية جدية لتأثير المحطة الحرارية، والمصفاة النفطية البيوت البلاستيكية الزراعية، والأدوية الهرمونية في إحداث سرطانة المثانة .
- 2_ الفحوص الطبية الدورية المتكررة لعمال : الأصبغة - التبغ - الجلود الخ
- 3_ القيام بحملة دعائية إعلانية واسعة لمنع التدخين .
- 4_ إنشاء مركز وطني لدراسة أورام المثانة تتضافر فيه جهود الأخصائيين من وزارة التعليم العالي ووزارة الصحة والخدمات الطبية العسكرية .
- 5_ إجراء فحوص دورية روتينية / 1-2 مرة / بالسنة كفحص البول والراسب والتصوير بالأمواج فوق الصوتية عند كل مواطن تجاوز سن 50 سنة .

المراجع:

1. SOBIN, D ; WITTEKIND, C ; EDS. P. 199-202 In: *TNM classification of malignant tumours*. 6th edn. New York Wiley-Liss, 2002.
2. EBLE, J; SAUTER ,G; EPSTEIN ,J; SESTERHENN, I; EDS. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs* .LYON: IARCC Press, 2004
3. VAN DER MEIJDEN, A; SYLVESTER, R; OOSTERLINCK, W; SOLSONA, E; BOEHLE, A; LOBEL, B; RINTALA, E. *for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma insitu*. EurUrol, 2005, 48, 363-371
4. SYLVESTER, R; VANDERMEIJDEN, A ; OOSTERLINCK, W; WITJES, A; BOUFFIOUX, C; DENIS ,L; NEWLING, D; KURTH, K. *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, 466-477.
5. AVEYARD, F; ADAB, P; CHENG, K; WALLACE, D; HEY, K; MURPHY, M. *Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer ? A systematic review*. BJU Int 2002, 90, 228-239.
6. BRAUSI, M; COLLETTE, L; KURTH ,K; VAN DER MEIJDEN, A; OOSTERLINCK, W; WITJES, J; NEWLING, D; BOUFFIOUX ,C; SYLVESTER ,R; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta Ti transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies*. Eur Urol 2002, 41, 523-531.
7. JAKSE ,G; ALGABA, F; MALMSTROM ,P; OOSTERLINCK ,W. *A second-look TUR in Ti transitional cell carcinoma: why?* Eur Urol 2004, 45, 539-546.
8. BRAUERS ,A; BUETTNER, R; JAKSE, G. *Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early?* J Urol 2001, 165, 808-810.
9. ODDENS, J; VAN DER MEIJDEN, A; SYLVESTER ,R. *One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, Ti bladder cancer patients. Is it always safe?* Eur Urol 2004, 46, 336-338.
10. NOMATA, K; NOGUCHI ,M; KANETAKE, M; TSUDA, N; HAYASHI ,M; YAMASHITA ,S; SAKURAGI ,T; KUSABA, Y; SHINDO, K; NAGASAKI *Clinical Research Group for Bladder Cancer Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional bladder cancer: results of a randomised trial with epirubicin comparing short and long-term maintenance treatment*. Cancer Chemother Pharmacol 2002, 50, 266-270.
11. KOGA, G; KUROIWA ,K; YAMAGUCHI ,A; OSADA ,Y; TSUNEYOSHI , M; NAITO ,S. *A randomized controlled trial of short- term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/Ti transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol 2004, 171, 153-157.
12. KURODA ,M; NHJIMA, T; KOTAKE ,T; AKAZA, H; HINOTSU, S; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer - The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml*. Eur Urol 2004, 45, 600-605.

13. HUNCHAREK; KUPELNICK ,B. *Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder.* Am J Clin Oncol 2003,26,402-407.
14. 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 2000,1 63,73-78.
15. LAMM, D; BLUMENSTEIN ,B; CRISSMAN ,J; MONTIE, J; GOTTESMAN ,J; LOWE, B; SARASODY,M; BOHL ,R; GROSSMAN ,H; BECK, T; LEIMERT, J; CRAWFORD, E. *Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, Ti and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study* J Urol 2000,i63,ii24-ii29.
16. OGE, 0; ERDEM, E; ATSU, N; AHIN, A; OZEN, H. *Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor* Eur Urol 2000,37,271 -274.
17. FUJN ,Y; KAWAKAMI, S; KOGA ,F; NEMOTO ,T; KIHARA, K. *Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential.* BJU Int. 2003,92,559-562.
18. BORHAN, A; REEDER ,J; O'CONNELL, M; WRIGHT ,K; WHEELLESS, L; DI SANT' AGNESE, P; MCNALLY, M; MESSING, E. *Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer .* J Urol 2003,169,2106- 2 109.
19. ZIETMAN, A; SHIPLEY, W; KAUFMAN ,D. *Organ-conserving approaches to muscle invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy.* Ann Med 2000,32,34-42.
20. HOLMANG, S; HEDELIN ,H; ANDERSTROM, C; JOHANSSON ,S. *Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region.* J Urol 1997,1 58,389-392.
21. MANSSON, A; MANSSON, W. *When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion.* World J Urol 1999,17,211-218.