

A Ta NEM IZOM-INVAZÍV HÓLYAGDAGANATOK KORSZERŰ KEZELÉSE

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Balan Daniel



Doktori iskola vezetője: Dr. Bogár Lajos

Témavezető: Dr. Pytel Ákos

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Urológiai Klinika
Pécs

2020

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BCG – Bacillus Calmette Guerin

HD – Hólyag-daganatok

TNM - Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis

EORTC – Európai Rákkutató Szervezet (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

LG – Alacsony malignitású (Low Grade)

HG – Magas malignitású (High Grade)

CIS – In-situ karcinóma

TURBT - Transzurethrális hólyag-daganat rezekció

NMIBC- Nem izom-invazív hólyagdaganatok

MIBC – Izom-invazív hólyagdaganatok

MMC– Mitomycin C

WHO - Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

PUNLMP - Alacsony malignitás-potenciálú papilláris urotheliális neoplázia

CT – Komputer-tomográfia

NLR – Neutrofilek és limfociták aránya

CUETO - Spanyol Urológia Onkológia Csoport (Club Urológico Espanol de Tratamiento Oncológico)

OS – Átlagos túlélés (Overall Survival)

SD – Standard Deviáció

SI - Azonnali intravezikális instilláció

RFS - Kiújulás-mentes túlélés, recurrence-free survival

CÉLKITŰZÉSEK

1. A PhD dolgozat fő célja a Ta nem izom-invazív hólyagdaganatok biológiai evolúciójának elemzése.
2. A Ta nem izom-invazív hólyagdaganatok esetében azon klinikai, paraklinikai és hisztológiai paraméterek azonosítása amelyek befolyásolják a betegség menedzsmenjét.
3. A Ta nem izom-invazív hólyagdaganatok esetében a recidíva, progresszió, rák specifikus túlélés és átlagos túlélés elemzése klinikai, paraklinikai és hisztológiai paraméterek tükrében.
4. A Neutrofilek és Limfociták Aránya (NLR) biomarker szerepe a klinikai döntéshozatalban: kezelés, utánkövetés és menedzsement.
5. A Ta G1 és Ta G2 nem izom-invazív hólyagdaganatok esetén azon különbségek azonosítása amelyek egy személyreszabott terápiát követelnek.

BEVEZETÉS

A húgyhólyagrák az egyik leggyakoribb húgyúti daganat, amely a második helyet foglalja el a prosztatatarákokat követően. Ezeknek az újonnan diagnosztizált daganatoknak körülbelül fele alacsony malignitású (LG) és > 70% nem izom- invazív hólyagrák (NMIBC).

A nem izom-invazív hólyagrák diagnózisának és kezelésének alap pillére a húgyhólyag daganat transzurethrális rezekciója (TURBT) és az Európai Urológiai Társaság irányelveinek legújabb verziója szerint "azonnali kemoterápiás instillációt ajánlunk olyan daganatoknál, amelyek feltételezhetően alacsony vagy közepes kockázatot mutatnak ". Alacsony kockázatú daganatokról beszélünk primer, egyedülálló, TaG1 (alacsony malignus potenciálú papilláris urotheliális neoplázia, LG) és <3 cm, valamint nem társuló in-situ carcinóma (CIS) esetén. A közepes kockázatú tumorok azok, amelyek nem illenek az alacsony kategóriába vagy az alábbiak bármelyikébe: T1 daganat, G3 (magas fokú [HG]) daganat és CIS; vagy visszatérő és nagy (> 3 cm) TaG1G2 / LG tumorok esetén (minden tulajdonságnak jelen kell lennie).

Bár az NMIBC egy nem-izom-invazív daganat, jól ismert a recidíva és a progresszió veszélye. Az Európai Rák-Kutatási és Kezelési Szervezet (EORTC) bevezette a pontozási rendszert a betegség újonnan előfordulási valószínűségének és progressziójának kiszámítására.

Tudomásunk szerint a teljes túlélés (OS) tekintetében még nem kiadott hosszú távú összehasonlítás a jól differenciált (G1) és a közepesen jól differenciált (G2) Ta daganatok között (az 1973-as Egészségügyi Világszervezet (WHO) rendszer szerint). Számos nagy esetszámú vizsgálat, amely az NMIBC-betegek hosszú távú túlélését elemzi általában a TURBT és intravezikális kemoterápia után, a túlélési tartomány a vizsgálatok között változik, de többnyire magasabb, mint az izom-invazív hólyagrákban (MIBC).

CÉLKITŰZÉSEK

A vizsgálat fő célja az volt, hogy összehasonlítsuk a hosszú távú túlélési arányt a jól differenciált (G1) és a közepesen jól differenciált (G2) típusú Ta hólyagrákos betegek között a húgyhólyag daganat transzurethrális rezekciója után. A másodlagos cél a betegek klinikai és patológiai prognosztikai tényezőinek vizsgálata volt a túlélési arány szemszögéből.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Tanulmányunkba 243 olyan Ta nem izom-invazív hólyagdaganatos beteget vontunk be, akik a Marosvásárhelyi Urológiai Osztályon transzurethrális hólyagdaganat-rezekcióban részesültek 3 év leforgása alatt, 2006 januárja és 2008 decembere között. Etikai jóváhagyást kaptunk a Maros Megyei Kórház Etikai Bizottságától.

A bevonási kritériumok a következők voltak: elsődleges Ta, G1 és G2 daganatok, amelyhez nem társult in-situ karcinóma (ezek alacsony és közepes daganatok közé sorolhatóak az Urológiai Európai Társaság irányelvei szerint). Kizárási kritériumok voltak: minden visszatérő vagy előrehaladott rák, bármely T1 és / vagy G3 / HG daganat, bármelyik egyidejű CIS és az esetleges elvesztett utánkövetés. Az EORTC kockázati pontszámokat minden beteg esetében kiszámítottuk; az EORTC-kockázati táblázatok lehetővé teszik a daganatok számának, a daganat méretének, az előző recidíva arányának, a T-kategóriának, az egyidejű CIS-nek és a besorolásnak figyelembevételével a recidíva és progresszió valószínűségének kiszámítását.

A szövettani besorolást az 1973-as Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerinti besorolás alapján végeztük. A recidívát a műtétet követően több, mint 3 hónap után kimutatott betegség visszatérésként határoztuk meg és a progressziót a T1 vagy izom-invazív húgyhólyagdaganatként (MIBC-k) történő megjelenésként definiáltuk.

Az Európai Urológiai Társaság irányelvei szerint Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravezikális immunterápiát alkalmaztunk közepes kockázatú Ta daganatok kezelésére, a Lamm-rendszert követve: hetente 1 instillációt 6 hétig, majd 3 év fenntartó 3 heti instillációt 3 vagy 6 hónapig.

A nyomonkövetést klinikai vizsgálattal és cisztoszkópiával végeztük 3 havonta az első 2 évben, valamint cisztoszkópia vizsgálattal 6 havonta a következő 3 évben, majd ezt követően évente. Elsődleges végpontként az első recidíva megjelenéséig eltelt időintervallumot számítottuk; második végpont a progresszióig eltelt idő és a harmadik végpont bármely kiváltó tényező okozta elhalálozás (az Országos Egészségbiztosítási Nyilvántartásból).

EREDMÉNYEK

Összesen 243 beteget elemeztünk G1 és G2 Ta daganatokkal, amiből 164 felelt meg a bevonási kritériumoknak. Hetvenkilenc beteget zártunk ki a kutatásunkból az egyidejű in-situ karcinóma jelenléte miatt (1 beteg) (108), nagy malignitású G3 / HG tumorok miatt (47 beteg), az utánkövetés elvesztése, valamint hiányos adatok miatt (31 beteg) a 10 éves túlélést illetően. A betegek átlagos utánkövetési időtartama 109 hónap (IQR 70-121 hónap).

Az átlagéletkor a kórisme pillanatában 63,3 év volt (21-89) és 135 (82,3%) beteg volt férfi. 78 esetben (47,6%) több daganatot figyeltünk meg, 86 (52,4%) esetben a daganat átmérője > 3 cm volt, G2 daganatokat figyeltünk meg 105 (64%) betegnél. A BCG-vel végzett intravezikuláris immunterápiában 32 (19,5%) beteg részesült az adott periódusban érvényben levő irányelvek szerint (közepes kockázatú Ta tumorok).

A legtöbb beteg EORTC recidíva-értéke 1-4 között volt: 99 beteg (60,4%). Az EORTC progresszió pontszám 1-től 6-ig terjedt 107 betegnél (65,2%). Recidívát észleltünk 26 betegnél (15,8%) és progressziót 5 (3%) betegnél. A diagnózis után 10 év elteltével összesen 102 beteg (62,2%) volt túlélő (1. táblázat).

1. táblázat: 164 alacsony és közepes fokú Ta hólyag-tumoros betegek jellemzői a diagnózis pillanatában

Betegek jellemzői	Betegek száma (%)	G1	G2	P érték
Életkor átlag	63.3 év	62.9 év	63.6 év	0.71
Nem férfi	135 (82.3 %)	45 (76.3%)	90 (85.7%)	0.12
nő	29 (17.7 %)	14 (23.7%)	15 (14.3%)	
Tu. Átmérő <3 cm	78 (47.6 %)	34 (57.6%)	44 (41.9%)	0.053
>3 cm	86 (52.4 %)	25 (42.4%)	61 (58.1%)	

Tu. Száma	egyedüli	86 (52.4 %)	32 (54.2%)	54 (51.4%)	0.73
	többszörös (2-7)	78 (47.6 %)	27 (45.8%)	51 (48.6%)	
Fokozat	G1	59 (36 %)	-	-	-
	G2	105 (64 %)	-	-	-
BCG terápia	nem	132 (80.5 %)	45 (76.3%)	87 (82.8%)	0.30
	igen	32 (19.5 %)	14 (23.7%)	18 (17.2%)	
Rec. EORTC pont	0	26 (15.8 %)	26 (44.1%)	0	<0.001*
	1-4	99 (60.4 %)	17 (28.8%)	82 (78.1%)	
	5-9	39 (23.8 %)	16 (27.1%)	23 (21.9%)	
Prog. EORTC pont	0	57 (34.8 %)	26 (44%)	31 (29.5%)	0.06
	1-6	107 (65.2 %)	33 (56%)	74 (70.5%)	
Recidíva		26 (15.8 %)	13 (22%)	13 (12.4%)	0.10
Progresszió		5 (3 %)	3 (5%)	2 (1.9%)	0.25
Haláleset		62 (37.8 %)	19 (32.2%)	43 (41%)	0.26

BCG: Bacillus Calmette-Guerin, EORTC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer

A 2. táblázat a klinikopatológiai jellemzők és az átlagos túlélés közötti összefüggést mutatja be a vizsgált csoportban. A halálesetek vizsgálata során a diagnózis pillanatában az előrehaladott életkor alacsonyabb átlagos túléléshez kapcsolódott: 69 átlagéletkor, összehasonlítva az 59,8 átlagéletkorhoz a túlélőknél ($P < .001$). A halálozás magasabb volt a férfiaknál (38,5%), mint a nők esetében (34,3%), de statisztikailag nem kaptunk szignifikáns összefüggést ($P = .68$). Még ha nem is találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést, a túlélési arány a G1-ben (67,8%) magasabb volt a G2 (59%) betegekhez képest ($P = .26$). A BCG kezelést a magasabb átlagos túléléssel társítottuk 84,4%-kal, összehasonlítva azon betegekkel, akik nem részesültek BCG terápiában 56,8% , $P = 0,004$.

2 Táblázat: A klinikai-patológiai tényezők összehasonlítása az átlagos túléléssel

Betegek jellemzői	Haláleset		P érték
	Nem	Igen	
Átlagéletkor	59.8 év	69 év	<0.001*
Nem	83 (61.5)	52 (38.5)	0.68
férfi (szám/%)			
nő	19 (65.5)	10 (34.5)	
Tu. Átmérő	51 (65.4)	27 (34.6)	0.42
<3 cm (szám/%)			
>3 cm	51 (59.3)	35 (40.3)	
Tu. Száma	57 (66.3)	29 (33.7)	0.25
egyedülálló (szám/%)			
2-7 ((szám/%)	45 (57.7)	33 (42.3)	
Fokozat	40 (67.8)	19 (32.2)	0.26
G1 (szám/%)			
G2 (szám/%)	62 (59)	43 (41)	
BCG terápia	75 (56.8)	57 (43.2)	0.004*
Nem (szám/%)			
Igen (szám/%)	27 (84.4)	5 (15.6)	
Recidíva EORTC	17 (65.4)	9 (34.6)	0.93
érték			
0 (szám/%)			
1-4 (szám/%)	61 (61.6)	38 (38.4)	
5-9 (szám/%)	24 (61.5)	15 (38.5)	
Progresszió	40 (70.3)	17 (29.8)	0.12
EORTC érték			
0 (szám/%)			
1-6 (szám/%)	62 (57.9)	45 (42.1)	
Recidíva	87 (63)	51 (37)	0.6
Nem (szám/%)			
Igen (szám/%)	15 (57.7)	11 (42.3)	
Progresszió	101 (63.5)	58 (36.5)	0.04*
Nem (szám/%)			
Igen (szám/%)	1 (20)	4 (80)	

BCG: Bacillus Calmette-Guerin, EORTC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer

Az egyváltozós Cox-analízis azt mutatta, hogy az átlagos túlélés negatív prognosztikai tényezői: az előrehaladott életkor, kockázati arány (HR) 1,07; BCG kezelés hiánya HR 0,30 és progresszió az utánkövetés során HR 5,25. A többváltozós Cox-analízis azt mutatta, hogy az átlagos túlélés független előrejelzői: életkor (HR 1.07); EORTC recidíva pontszám 1-től 4-ig (HR 0,23); EORTC recidíva-pontszám 5-9 (HR 0,17); és a progresszió (HR 5.18) (3. táblázat).

3.Táblázat: Egyváltozós és többváltozós Cox regressziós analízisek 164 alacsony és közepes fokú Ta hólyagrákos betegek átlagos túlélésének előrejelzésére.

Prognosztikai faktor	Egyváltozó			Többváltozó		
	HR	95 % CI	p érték	HR	95 % CI	p érték
Életkor	1.07	1.04-1.10	<0.001 *	1.07	1.03-1.10	<0.001 *
Nem	0.93	0.47-1.83	0.84	0.82	0.40-1.68	0.60
Többszörös tumor	1.29	0.78-2.13	0.31	1.90	0.81-4.43	0.13
Átmérő	1.26	0.76-2.08	0.36	1.18	0.49-2.81	0.70
Fokozat (G)	1.31	0.76-2.25	0.32	1.75	0.79-3.83	0.16
EORTC recidíva	Ref.					
1 to 4 érték	1.08	0.52-2.24	0.82	0.23	0.06-0.91	0.036 *
4 to 9 érték	1.06	0.46-2.42	0.89	0.17	0.03-0.76	0.02 *
EORTC prog. 1 to 6 érték	1.52	0.87-2.67	0.13	1.85	0.52-6.56	0.33
BCG terápia (nem kapott)	0.3	0.12- 0.79	0.01 *	0.40	0.15-1.05	0.063
Recidíva	1.28	0.67-2.46	0.44	1.16	0.48-2.77	0.72
Progresszió	5.25	1.89-14.57	<0.001 *	5.18	1.33-20.18	0.018 *

BCG: Bacillus Calmette-Guerin, EORTC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer, CI: confidence interval (megbízhatósági intervallum), HR: hazard ratio

Az egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós analízis hangsúlyozta, hogy az előrehaladott életkor (HR 1.10) és a BCG-kezelések hiánya (HR 0.24 és 0.29) független előrejelzői az elhalálozásnak a diagnózis pillanatától eltelt 10 évben (4. táblázat)

Prognosztikai faktor	Egyváltozó			Többváltozó		
	HR	95 % CI	p érték	HR	95 % CI	p érték
Életkor	1.10	1.05-1.14	<0.001*	1.10	1.05-1.15	<0.001*
Nem	0.84	0.36-1.94	0.68	0.73	0.27-1.98	0.54
Többszörös tumor	1.44	0.76-2.71	0.25	2.46	0.66-9.16	0.17
Átmérő	1.29	0.68-2.44	0.42	0.94	0.23-3.77	0.94
Fokozat (G)	1.46	0.74-2.85	0.26	1.84	0.67-5.00	0.23
EORTC recidíva	Ref.					
1	1.17	0.47-2.90	0.72	0.30	0.05-1.56	0.15
2	1.18	0.41-3.31	0.75	0.21	0.02-1.53	0.12
EORTC progresszió	1.70	0.86-3.38	0.12	2.04	0.32-12.79	0.44
BCG terápia (nem kapott)	0.24	0.08-0.67	0.006*	0.29	0.09-0.90	0.03*

4.Táblázat: Egyváltozós és többváltozós logisztikus regresszió, amely megjósolja az alacsony és közepes fokú Ta hólyagrákban szenvedő 164 beteg átlagos túlélését.

A Kaplan-Meier túlélési elemzés kimutatta, hogy 8% -os különbség van a G1 és G2 fokozatok között fennálló túlélés között, de statisztikailag nem kaptunk lényeges eltérést. A G1-es betegek öt éves túlélése 86,4% volt (CI 74,7-93), míg G2-es betegeknél 84,7% (CI 76,3-90,3). Az átlagos 10 éves túlélés 67,8% (CI 54,3-78,1) G1-es betegeknél és 59% (CI 49-67,3) G2-es betegeknél.

A BCG terápia hatékony volt az átlagos túlélés szempontjából, az 5 éves túlélés a BCG terápian nem részesülő betegeknel 82,6% (CI 74,9-88), míg a BCG terápian részesülteké 96,8% (CI 79,8-99). A 10 éves túlélés a BCG terápian nem kapott betegeknel 56,8% volt (CI 47,9-64,7), míg a BCG-t kapott betegek 10 éves túlélése 84,4% (CI 66,4-93,1), $P = 0,006$.

MEGBESZÉLÉS

164 Ta G1-G2 nem izom-invazív hólyagdaganatos (NMIBC) beteg hosszú távú túlélését értékeltük egy központban, 109 hónapos átlagos utánkövetéssel. A diagnózis pillanata után 10 évvel a betegek 62% -a túlélő volt. A diagnózisakor az előrehaladott életkor rosszabb átlagos túléléssel társult a TaG1 és a TaG2 betegek között 10 éves átlagos túlélést illetően. Érdekesebb a statisztikailag lényeges kapcsolat, amelyet a BCG kezelés és a hosszabb átlagos túlélés között találtunk.

A mi tanulmányunkban is bebizonyítottuk, hogy az előrehaladott életkor független prognosztikai tényező. 5 éves utánkövetés szerint a 70 évnél idősebb betegek 27% -a rákmentes volt, szemben a 70 évnél fiatalabbaknál (37%), beleértve a magas-kockázatú NMIBC-beteket is.

A Ta-hólyagdaganatok kezdeti diagnózisa után hosszú távú (legalább 10 éves) átlagos túlélésre vonatkozó adatok hiányoznak a szakirodalomban. Egy TaG1-es betegek nagy multicentrikus csoportjában a becsült átlagos túlélés 5 év alatt 86% volt (vizsgálatunkhoz hasonlóan, ahol a TaG1 átlagos túlélés 5 év alatt 86,4% volt), de a betegek több, mint fele azonnali postoperatív intravezikális kemoterápiát kapott.

Tanulmányunknak számos korlátja van. Először is, a retrospektív elemzés további megerősítést igényel a jövőbeli kutatásokban. Másodsor, a betegek nem részesültek azonnali postoperatív intravezikális kemoterápiában, bár a közepes kockázatban részesülő betegek adjuváns kezelést kaptak. Harmadsor, nem végeztünk központi patológiai vizsgálatot a mintákon, és nem osztottuk át a mintákat a WHO legfrissebb osztályozásához. Továbbá, a betegek dohányzási státuszáról sem volt adat, ami jól ismert prognosztikai tényező az urotheliális karcinómák esetében. Ráadásul a daganat specifikus túlélésének is elsődleges célpontnak kellett volna lennie, de sajnos nem jutottunk hozzá a betegek halotti bizonyítványához. E limitáló tényezők ellenére ez a tanulmány teljesítette ama célját, hogy összehasonlítsa az újonnan diagnosztizált G1 és G2 Ta hólyagdaganatos betegek átlagos túlélését a diagnózis után 10 évvel.

KÖVETKEZTETÉS

A jól differenciált (G1) és közepesen jól differenciált (G2) Ta tumoros betegek hasonló hosszú távú átlagos túlélést mutattak a diagnózis után. A Bacillus Calmette Guerin-kezelés, a közepes kockázatú hólyagdaganatok esetében is, hosszabb átlagos túléléshez vezet.

A NEUTROPHYL-LYMPHOCYTA ARÁNY SZEREPE A TA STÁDIUMÚ HÓLYAGDAGANATOS BETEGEKNÉL

BEVEZETŐ:

A neopláziák esetében a daganatsejtek mikrokörnyezetében jelentős mennyiségű immunrendszeri sejt halmozódik fel, amelyet maga a daganat, vagy a tumorról-asszociált stroma által termelt citokinek, gyulladásos mediátorok tartanak fent. A gyulladásos faktorok elősegítik a daganat kialakulását, illetve progresszióját.

A gyulladásos folyamatok következtében megemelkedett laborértékek előrejelző tényezői lehetnek a daganatok kiterjedésének, illetve agresszivitásának.

Egy ilyen biológiai marker a neutrophil-lymphocyta arány (NLR), amely prognosztikai szereppel bír a hasnyálmirigy-, mell-, vastagbél-daganatok mellett az urológiai eredetű daganatok, mint például a vese-sejtes karcinóma felső húgyuti urothéliális karcinómák prognózisában is.

Számos tanulmány bizonyítja a neutrophil-lymphocyta arány (NLR) jelentőségét, többek között a hólyagdaganatok prognózisának meghatározásában is.

A prediktív és prognosztikai szereppel bíró biomarkerek használata elengedhetetlen a daganatok evolúciójának meghatározásában. Fontos, hogy ezek a mindennapi gyakorlat részét képezzék, könnyen elérhetőek és költséghatékonyak legyenek.

CÉLKITŰZÉS:

Tanulmányunk célja a magas kockázatú Ta stádiumú hólyagkarcinómák prognózisának és túlélési arányának meghatározása a NLR tekintetében.

ANYAG ÉS MÓDSZER:

Egy retrospektív kutatás kapcsán 54 hisztológiailag igazolt Ta stádiumú HD beteget vettünk nyílvántartásba, akik a hólyagdaganat transurethrális rezekcióján estek át (TUR) 2007 január és 2008 december között (átlagos utánkövetés 106 hónap (IQT 68-116)) a Marosvásárhelyi Urológia Klinikán. A beválasztási kritériumok a következők voltak: elsődleges daganat, alacsony differenciáltsági fok, NLR meghatározás rezekció előtt; NLR patológiásnak értékeltük, ha a 3 fölötti értéket meghaladta. A statisztikai elemzést STATA 11 Statisztikai Programmal végeztük.

A kórszövettani osztályozást az 1973-as Egészségügyi Világszervezet irányelvei szerint végeztük. A klinikai nyomonkövetés cistoszkópia vizsgálaton alapult, háromhavonta az első két évben, az ezt követő három évben hat hónaponta és ezt követően évente. Utánkövetési CT képalkotást végeztünk, az akkori EAU (Európai Urológiai Szövetség) irányelvei szerint, klinikailag indokolt esetekben.

A nem-paraméteres változók közötti különbségek (mediánban kifejezve) Mann – Whitney U teszttel kerültek elemzésre. A túlélési elemzést a következő módszerrel végeztük: a Kaplan – Meyer módszert és a log-rank tesztet használtuk az egyváltozós összehasonlításokhoz.

Egy-, és többváltozós Cox regressziós modellek vizsgálták a prognosztikai tényezők összefüggését átlagos túléléssel a TURBT után. Az összes P érték kétoldalas, és statisztikailag szignifikánsként volt definiálva $P < 0,05$. A statisztikai elemzéseket Stata 11.0 statisztikai szoftverrel végeztük (Stata Corp., College Station, TX).

EREDMÉNYEK:

A tanulmányban résztvevő betegek átlag életkora 63 év volt (IQR 55-72). A betegek jelentős hányadánál a $NLR < 3$ (37 beteg/68.51%). Az átlag kiújulási EORTC pontszám 4 volt (IQR 1-6), illetve a progressziós EORTC pontszám 3 (IQR 0-6). Összességben 8 (14.81%) betegnél fordult elő kiújulás és 2 (3.70%) betegnél azonosítottak T2 vagy magasabb szintű progressziót az utánkövetési időszak alatt (29, IQR 25-36 hónap).

Nem találtunk statisztikailag lényeges összefüggést a $NLR > 3$ és más klinikai, illetve patológiai tényezők között, azonban minden progressziót mutató beteg a $NLR > 3$ csoportba tartozott (1. táblázat). A progressziómentes túlélés (Progression-free survival – PFS) Kaplan-Meier elemzése alacsonyabb PFS mutatott a $NLR > 3$ csoportban: 94.12% vs. 100%, $p = 0.04$. Az alacsony NLR csoportban 4 (10,8%) betegnél találtunk recidívát; hasonlóan 4 (23,5%) magas NLR csoportból származó betegnek recidívája volt.

Többváltozós Cox regressziós elemzések alapján a NLR prognosztikai tényezőnek bizonyult a recidíva szempontjából (HR = 1,09, $p = 0,01$) (2. táblázat).

A kiújulás nélküli túlélés (recurrence-free survival - RFS) Kaplan Meier elemzése nem mutatott statisztikai szignifikanciát az NLR csoportok között: 82.67% vs. 64.12%, $p=0.26$, azonban a többváltozós Cox regressziós analízis azt bizonyítja, hogy a NLR mint folyamatos változó, egy független prognosztikai tényezője a RFS-nek.

Az utánkövetés alatt (106 hónap) 18 beteg elhalálozott, amelyből 7 (41.2%) az NLR>3 csoportból származott. A Kaplan-Meier teljes túlélési görbe 70.27%-os 10 éves teljes túlélést mutatott az alacsony NLR csoportban, szemben a magas NLR csoporttal, amelynél 58.82%-os volt teljes túlélési arány, $p=0.45$. A többváltozós elemzésben a diagnosztizálás pillanatában mért életkor prediktív faktornak bizonyult, míg a NLR nem mutatott statisztikailag lényeges asszociációt (HR 1,03, CI 0,98-1,08, $p = 0,22$) (3. táblázat)

1. Táblázat: 54 Ta hólyagdaganatos beteg jellemzői a diagnózis pillanatában a NLR függvényében

Páciens jellemző	Összes páciens	NLR<3	NLR>3	P érték
Összesen (%)	54	37	17	
Nem férfi	10 (18.5 %)	6 (16.2%)	4 (23.5%)	0.52
Nő	44 (81.5 %)	31 (83.8%)	13 (76.5%)	
Tu. Átmérő <3 cm	21 (38.9 %)	12 (32.4%)	9 (52.9%)	0.15
>3 cm	33 (61.1 %)	25 (67.5%)	8 (47.1%)	
Tu. szám egyedüli	24 (44.4 %)	17 (45.9%)	7 (41.2%)	0.74
többszörös (2-7)	30 (55.5 %)	20 (54.0%)	10 (58.8%)	
Fokozat G1	22 (40.7 %)	16 (43.2%)	6 (35.3%)	0.58
G2	32 (59.3 %)	21 (56.7%)	11 (64.7%)	
Recidiva	8 (15.8 %)	4 (10.8%)	4 (23.5 %)	0.22
Progresszió	2 (3.7 %)	0	2 (11.7%)	0.03
Halálesetek	18 (33.3 %)	11 (29.7%)	7 (41.2%)	0.40

2. Táblázat: Többváltozós Cox regressziós analízis: 54 Ta hólyagdaganatos beteg recidivájának kimutatására

Prognosztikai faktor	Többváltozó		
	HR	95 % CI	p érték
NLR	1.09	1.02-1.16	0.01
Nem	0.99	0.17-5.58	0.99
Életkor	0.98	0.91-1.06	0.73
Tum. átmérő	8.23	0.77-87.45	0.08
Fokozat	0.17	0.02-1.01	0.052
Többszörös tum.	0.35	0.04-3.01	0.34

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

*NLR cat: HR 4.81, 95 % CI: 0.86-26.72, a p érték : 0.07

3. táblázat. Többváltozós Cox regressziós analízis: 54 Ta hólyagdaganatos beteg átlagos túlélésének kimutatására.

Prognosztikai faktor	Többváltozó		
	HR	95 % CI	p érték
NLR	1.03	0.98-1.08	0.22
Nem	1.02	0.32-3.25	0.96
Életkor	1.06	1-1.12	0.03
Tum. átmérő <3cm vs >3 cm	1.8	0.42-7.7	0.42
Fokozat G1vs G2	1.02	0.35-2.98	0.96
Többszörös tum.	0.72	0.18-2.85	0.64

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

*NLR cat: HR 1.17 , 95 % CI: 0.42-3.24, p érték : 0.76

MEGBESZÉLÉS:

A prediktív és prognosztikai szerepet játszó biomarkerek használata alapvető fontosságú a daganatok evolúcióját illetően. Ezeknek a markereknek a napi gyakorlatba történő integrálása rendkívül fontos, mindezek mellett egyszerűen hozzáférhetőnek és költséghatékonyak kell lenniük.

Ebből a szempontból bebizonyítottuk, hogy az NLR mint folyamatos változó a recidíva prognosztikai tényezője a Ta NMIBC-ben. Kategorikus változóként a $NLR > 3$ nem volt statisztikailag lényeges (HR 4,81, $p = 0,007$). Fontos azonban a klinikai gyakorlatban egy referenciaérték és, mivel a $NLR > 3$ hitelesítésre került a magas kockázatú NMIBC esetében, ez használható alacsony kockázatú NMIBC küszöbértéknek.

Az elmúlt években nagy jelentőséget tulajdonítottak a vérben fellelhető biomarkerek prognosztikai szerepének a daganatok evolúciójának/kimenetelének meghatározásában.

KÖVETKEZTETÉS:

Tanulmányunknak a korlátai között szerepel annak retrospektív jellege; beteg utánkövetésünk majdnem 10 évig kiterjedt a TURBT után. Ezenkívül a minta mérete további korlátozást jelentett, de ha figyelembe vesszük a hosszú nyomon követést és az előző eredményeket a magas fokú NMIBC-re vonatkozóan (azok, amelyek szintén monocentrikus kohortból származnak, és amelyeket tovább validáltak egy multi-intézményi kohortban), eredményeinket megbízhatóknak tekinthetjük. Természetesen ezeket a megállapításokat egy több-intézményes vizsgálat során külsőleg igazolni kell.

A tanulmányunkban vizsgált csoportban a magas NLR statisztikailag szignifikáns értéknek számít és egy független prognosztikai tényező a Ta stádiumú hólyagdaganatok rossz prognózisát illetően. Az alacsony kockázatú, nem izom-invazív hólyagrákban a NLR megbízható biomarkert jelenthet a klinikai döntéshozatalban a követési ütemtervet illetően.

ÁLTALÁNOS KÖVETKEZTETÉSEK

1. A nem invazív hólyagdaganatos betegek kezelését individualizálni kell.
2. A prognosztikai tényezők értékelése kötelező a nem-invazív hólyagdaganatos betegek individualizált kezelésében.
3. A betegek csoportosítását az Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet (EORTC) által kidolgozott kockázati protokoll szerint kell végezni.
4. A Ta nem invazív húgyhólyagdaganattal rendelkező betegek posztoperatív nyomon követése és kezelése a recidíva és progresszió kockázatán kell alapuljon.
5. Az adjuváns kezelés szükségessége megkérdőjelezhetetlen.
6. Új prognosztikai faktorról rendelkező biomarkerek radikálisan megváltozhatják a klinikai döntéshozatalt.
7. A Neturofilek – és Limfociták Aránya (NLR) egy elérhető, közhasználatban szélesan alkalmazható és prognosztikai szereppel bíró biomarker.

Irodalomjegyzék

1. J F, I S, M E, R D, S E, C M, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. [cited 2019 Mar 23]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
2. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):234–41.
3. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):59–73.
4. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch.* 2015 May;466(5):589–94.
5. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):737–45.
6. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):857–70.
7. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med.* 2014 Oct;71(10):667–74.
8. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87(7):715–24.
9. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeney LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1117–24.
10. Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, Joshi AD, Yuan J-M, Gago-Dominguez M, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer.* 2014 Jul 15;135(2):335–47.

11. Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, Ye Y, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2016 Mar 15;25(6):1203–14.
12. Wu J, Huang Q, Meng D, Huang M, Li C, Qin T. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0159115.
13. Zhong J-H, Zhao Z, Liu J, Yu H-L, Zhou J-Y, Shi R. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Oncotargets Ther.* 2016;9:1499–510.
14. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):811–51.
15. Martin C, Leiser CL, O’Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018 May 1;110(5):527–33.
16. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1529–38.
17. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjonneland A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2014 May 15;134(10):2504–11.
18. Liu H, Wang X-C, Hu G-H, Guo Z-F, Lai P, Xu L, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Nov;24(6):508–16.
19. Vieira AR, Vingeliene S, Chan DSM, Aune D, Abar L, Navarro Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2015 Jan;4(1):136–46.
20. Zhao L, Tian X, Duan X, Ye Y, Sun M, Huang J. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017 May 16;8(20):33990–4000.
21. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2016 Mar 30;352:i1541.
22. Teleka S, Häggström C, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer.* 2018 15;143(12):3071–82.

23. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5336–9.
24. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol*. 2017 Mar;49(3):431–7.
25. van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJLH, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):378–84.
26. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition - WHO - OMS - [Internet]. [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008>
27. Colombo R, Hurle R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Colecchia M, et al. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):87–93.
28. H M, PA H, TM U, VE R. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs [Internet]. [cited 2019 Mar 24]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
29. 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. *Am J Surg Pathol*. 1998 Dec;22(12):1435–48.
30. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(5):801–13.
31. May M, Brookman-Amis S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):850–8.
32. van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MNM, Alkhateeb S, et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int*. 2010 Jul;106(2):206–11.
33. Compérat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, Camparo P, Algaba F, Amin M, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology*. 2013 Dec;63(6):756–66.

34. Mangrud OM, Waalen R, Gudlaugsson E, Dalen I, Tasdemir I, Janssen EAM, et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e83192.
35. van Rhijn BWG, van Leenders GJLH, Ooms BCM, Kirkels WJ, Zlotta AR, Boevé ER, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):1052–7.
36. Luchey AM, Manimala NJ, Dickinson S, Dhillon J, Agarwal G, Lockhart JL, et al. Change in Management Based on Pathologic Second Opinion Among Bladder Cancer Patients Presenting to a Comprehensive Cancer Center: Implications for Clinical Practice. *Urology*. 2016 Jul;93:130–4.
37. Kim HS, Kim M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2014 Nov;32(8):1191–9.
38. Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, Rink M, Karakiewicz PI, Schoenberg MP, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int*. 2013 Jun;111(8):1215–21.
39. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):643–50.
40. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Hassler M, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int*. 2019 Jan;123(1):11–21.
41. D Andrea D, Abufaraj M, Susani M, Ristl R, Foerster B, Kimura S, et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. *Urol Oncol*. 2018;36(5):239.e1-239.e7.
42. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*. 2010 Dec;42(7):650–4.
43. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cary KC, Pedrosa JA, Rice K, Masterson TA, et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urol Oncol*. 2014 Aug;32(6):833–8.
44. Willis DL, Flaig TW, Hansel DE, Milowsky MI, Grubb RL, Al-Ahmadie HA, et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. *Urol Oncol*. 2014 Aug;32(6):826–32.
45. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Rouprêt M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*. 2014 Aug;465(2):199–205.

46. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, Minner S, Engel O, Kluth LA, et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol*. 2015 Jan;33(1):21.e1-21.e9.
47. Masson-Lecomte A, Xylinas E, Bouquot M, Sibony M, Allory Y, Comperat E, et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Urol*. 2015 Aug;33(8):1087–93.
48. Seisen T, Comp erat E, L eon P, Roupret M. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol*. 2014 Sep;24(5):524–31.
49. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, Parikh S, Shah JB, Pisters LL, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*. 2015 Apr;193(4):1129–34.
50. Burger M, van der Aa MNM, van Oers JMM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):835–43.
51. Fristrup N, Ulh oi BP, Birkenkamp-Demtr oder K, Mansilla F, Sanchez-Carbayo M, Segersten U, et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J Pathol*. 2012 May;180(5):1824–34.
52. Palou J, Algaba F, Vera I, Rodriguez O, Villavicencio H, Sanchez-Carbayo M. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Gu erin. *Eur Urol*. 2009 Nov;56(5):829–36.
53. van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):310–4.
54. Remy E, Rebouissou S, Chaouiya C, Zinovyev A, Radvanyi F, Calzone L. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. *Cancer Res*. 2015 Oct 1;75(19):4042–52.
55. Dyrskj ot L, Reinert T, Algaba F, Christensen E, Nieboer D, Hermann GG, et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol*. 2017;72(3):461–9.
56. Marzouka N-A-D, Eriksson P, Rovira C, Liedberg F, Sj odahl G, H oglund M. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Sci Rep*. 2018 Feb 27;8(1):3737.
57. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2016 May;117(5):783–6.
58. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(3):663–71.

59. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol.* 2006 Dec;16(12):2670–86.
60. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol.* 1997 Feb;157(2):480–1.
61. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):859–61; discussion 861.
62. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol.* 1998 Jul;160(1):45–8.
63. Choyke PL. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician.* 2008 Aug 1;78(3):347–52.
64. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Oct;23(4):863–910.
65. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* 2018;74(3):294–306.
66. Triantafyllou M, Studer UE, Birkhäuser FD, Fleischmann A, Bains LJ, Petralia G, et al. Ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide allow for the detection of metastases in normal sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and/or prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2013 Feb;49(3):616–24.
67. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015 Feb;33(2):66.e25-31.
68. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-59.
69. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol.* 2002 Mar;41(3):284–9.
70. Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2006 May;97(5):997–1001.
71. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2018 Dec;36(12):1981–95.
72. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol.* 1995 Jun;2 Suppl 2:8–22.

73. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J, Zdrojowy R. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res.* 2017;26(3):625–34.
74. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BR. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int.* 2009 Aug;104(4):506–9; discussion 509-510.
75. Pytel A, Schmeller N. New aspect of photodynamic diagnosis of bladder tumors: fluorescence cytology. *Urology.* 2002 Feb;59(2):216–9.
76. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011 Jan;27(1):3–10.
77. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010 Apr;57(4):595–606.
78. Kramer MW, Altieri V, Hurle R, Lusuardi L, Merseburger AS, Rassweiler J, et al. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus.* 2017;3(6):567–76.
79. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol.* 2016 Oct;196(4):1014–20.
80. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002 May;41(5):523–31.
81. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-79.
82. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser an... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Mar 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910478>
83. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Mar 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776561>
84. Migliari R, Buffardi A, Ghabin H. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol.* 2015 Nov;29(11):1258–62.
85. Zhang X-R, Feng C, Zhu W-D, Si J-M, Gu B-J, Guo H, et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. *Photomed Laser Surg.* 2015 Oct;33(10):517–23.

86. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):843–9.
87. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*. 2012 Jun;109(11):1666–73.
88. Neumann E, Mayer J, Russo GI, Amend B, Rausch S, Deininger S, et al. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual Reality Training for Surgeons. *Eur Urol Focus*. 2018 May 22;
89. Bolat D, Gunlusoy B, Degirmenci T, Ceylan Y, Polat S, Aydin E, et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*. 2016 Jun;69(5):225–33.
90. Teoh JY-C, Chan ES-Y, Yip S-Y, Tam H-M, Chiu PK-F, Yee C-H, et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*. 2017 May;24(5):1428–34.
91. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1703–7.
92. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*. 2014 Nov;192(5):1355–9.
93. Xu Y, Guan W, Chen W, Xie C, Ouyang Y, Wu Y, et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med*. 2015 Apr;47(4):306–11.
94. Planelles Gómez J, Olmos Sánchez L, Cardoso Benet JJ, Martínez López E, Vidal Moreno JF. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol*. 2017;31(7):674–8.
95. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925–33.
96. Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):558–67.

97. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433–7.
98. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006 May;175(5):1641–4.
99. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 2014 Feb;191(2):341–5.
100. Hashine K, Ide T, Nakashima T, Hosokawa T, Ninomiya I, Teramoto N. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann.* 2016 Mar;8(1):10–5.
101. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 Dec;56(6):903–10.
102. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Mar 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940455>
103. Palou J, Pisano F, Sylvester R, Joniau S, Serretta V, Larré S, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol.* 2018 Oct;36(10):1621–7.
104. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, 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 Mar;49(3):466–465; discussion 475-477.
105. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2195–203.
106. van Rhijn BWG, Zuiverloon TCM, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJLH, Ooms BCM, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):433–41.
107. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol.* 2011 Sep;60(3):423–30.
108. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):713–20.

109. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1204–6.
110. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Hansen J, Pycha A, Comploj E, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2012 Dec;188(6):2120–7.
111. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):742–54.
112. Grotenhuis AJ, Ebben CW, Aben KK, Witjes JA, Vrieling A, Vermeulen SH, et al. The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):65.e9-17.
113. Muller J, Grosclaude P, Lapôtre-Ledoux B, Woronoff A-S, Guizard A-V, Bara S, et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*. 2016;118(1):53–9.
114. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. 1980 Sep 1;46(5):1158–63.
115. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RP. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*. 1989 Dec;142(6):1589–93.
116. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):1115–8.
117. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1993 Apr;149(4):749–52.
118. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):231–44.
119. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186–90, quiz 2435.
120. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Apr 1;11(4):477–84.

121. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013 Sep;64(3):421–30.
122. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, Sahasrabudhe DM, Koppie TM, Wood DP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 08;319(18):1880–8.
123. Böhle A, Leyh H, Frei C, Kühn M, Tschada R, Pottek T, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol.* 2009 Sep;56(3):495–503.
124. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodaysky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol.* 1986 Aug;136(2):482–6.
125. Böhle A, Jurczok A, Ardelt P, Wulf T, Ulmer AJ, Jocham D, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):357–63.
126. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol.* 2009 Jun;27(3):258–62.
127. Oddens JR, van der Meijden APM, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004 Sep;46(3):336–8.
128. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CRJ. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int.* 2014 May;113(5b):E34-38.
129. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol.* 1996 Apr;155(4):1233–8.
130. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001 Feb;21(1B):765–9.
131. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004 Apr;63(4):682–6; discussion 686-687.
132. Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):1964–70.

133. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, 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 Aug;56(2):247–56.
134. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010 May;57(5):766–73.
135. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD006885.
136. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol.* 2018;73(2):226–32.
137. Bouffouix C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, et al. 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. J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):934–41.
138. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2002 Aug;42(2):167–74.
139. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):709–19.
140. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, Vis AN, van Ginkel T, Lissenberg-Witte BI, Beckers GMA, et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol.* 2018;36(9):400.e7-400.e14.
141. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):597–604.
142. Giesbers AA, Van Helsdingen PJ, Kramer AE. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol.* 1989 Feb;63(2):176–9.

143. Kuroda M, Nijima 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 (JUICRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol.* 2004 May;45(5):600–5.
144. Arends TJH, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2014 Sep;192(3):708–13.
145. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(6):1046–52.
146. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Jan;7(1):43–51.
147. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001 Aug;88(3):209–16.
148. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006 Jun;67(6):1216–23.
149. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004 Mar;93(4):485–90.
150. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):90–5.
151. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol.* 2010 Jan;57(1):25–31.
152. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E, FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):260–5.
153. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7–30.

154. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447–61.
155. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):303–14.
156. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):503–7.
157. Matsumoto K, Kikuchi E, Horiguchi Y, Tanaka N, Miyajima A, Nakagawa K, et al. Late recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancers after 5-year tumor-free periods. *Urology.* 2010 Jun;75(6):1385–90.
158. Vartolomei MD, Kiss B, Vidal A, Burkhard F, Thalmann GN, Roth B. Long-term results of a prospective randomized trial assessing the impact of re-adaptation of the dorsolateral peritoneal layer after extended pelvic lymph node dissection and cystectomy. *BJU International.* 2016;117(4):618–28.
159. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1124–9.
160. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002 Feb;41(2):105–12.
161. De Berardinis E, Busetto GM, Antonini G, Giovannone R, Gentile V. T1G3 high-risk NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer): conservative treatment versus immediate cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2011 Dec;43(4):1047–57.
162. Gårdmark T, Bladström A, Hellsten S, Malmström P-U, Members Of The Swedish National Bladder Cancer Registry. Analysis of clinical characteristics, management and survival of patients with Ta T1 bladder tumours in Sweden between 1997 and 2001. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(4):276–82.
163. Hernández V, Llorente C, de la Peña E, Pérez-Fernández E, Guijarro A, Sola I. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol.* 2016 Apr;34(4):165.e19-23.
164. Yoo KH, Lim TJ, Chang S-G. Monthly intravesical bacillus Calmette-Guérin maintenance therapy for non-muscle-invasive bladder cancer: 10-year experience in a single institute. *Exp Ther Med.* 2012 Feb;3(2):221–5.
165. Cheng CW, Chan SFP, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Cheung HY, et al. Twelve-year follow up of a randomized prospective trial comparing bacillus Calmette-Guerin and epirubicin as adjuvant therapy in superficial bladder cancer. *Int J Urol.* 2005 May;12(5):449–55.

166. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):494–500; discussion 501.
167. Librenjak D, Situm M, Vrdoljak E, Milostić K, Gotovac J. Results of long-term follow-up of patients with superficial bladder carcinoma treated with intravesically applied bacillus Calmette-Guerin vaccine according to the schedule of 6 weekly + 6 monthly instillations. *Urol Oncol*. 2012 Jun;30(3):259–65.
168. Weizer AZ, Tallman C, Montgomery JS. Long-term outcomes of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2011 Feb;29(1):59–71.
169. Koie T, Ohyama C, Hosogoe S, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, et al. Oncological outcomes of a single but extensive transurethral resection followed by appropriate intra-vesical instillation therapy for newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2015 Sep;47(9):1509–14.
170. Gårdmark T, Jahnson S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström P-U. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int*. 2007 Apr;99(4):817–20.
171. Gupta SK, Parr NJ. Outcome of very large superficial bladder tumours: a 10-year experience. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(3):243–8.
172. Kobayashi H, Kikuchi E, Mikami S, Maeda T, Tanaka N, Miyajima A, et al. Long term follow-up in patients with initially diagnosed low grade Ta non-muscle invasive bladder tumors: tumor recurrence and worsening progression. *BMC Urol*. 2014 Jan 8;14:5.
173. Starke N, Singla N, Haddad A, Lotan Y. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):611–7.
174. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology*. 2007 Jul;70(1):65–8.
175. Alvarez A, Lokeshwar VB. Bladder cancer biomarkers: current developments and future implementation. *Curr Opin Urol*. 2007 Sep;17(5):341–6.
176. Martha O, Porav-Hodade D, Bălan D, Tătaru OS, Sin A, Chibeleian CB, et al. Easily Available Blood Test Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Predicts Progression in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Revista Romana de Medicina de Laborator*. 2019 Mar 31;25(2):181–9.
177. Tang X, Du P, Yang Y. The clinical use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017 Oct;22(5):817–25.
178. Low VJ, Wang D, Abel PD. Survival of patients with bladder cancer from a UK hospital: a 10-year follow-up study. *BJU Int*. 2010 Jun;105(12):1667–71.
179. Rieken M, Xylinas E, Kluth L, Crivelli JJ, Chrystal J, Faison T, et al. Long-term cancer-specific outcomes of TaG1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):201–9.

180. Baranyi M, Lippai M, Szatmári Z. [Role of the stroma in the initiation and progression of tumors]. *Orv Hetil.* 2015 Nov 8;156(45):1816–23.
181. Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, Karam JA, Rouprêt M, Lucca I, et al. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2017 Jan;35(1):121–30.
182. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Ress AL, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013 Jul 23;109(2):416–21.
183. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2013 Dec;190(6):1999–2004.
184. Mbeutcha A, Rouprêt M, Kamat AM, Karakiewicz PI, Lawrentschuk N, Novara G, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol.* 2017 Mar;35(3):337–53.
185. Mathieu R, Vartolomei MD, Mbeutcha A, Karakiewicz PI, Briganti A, Roupret M, et al. Urothelial cancer of the upper urinary tract: emerging biomarkers and integrative models for risk stratification. *Minerva Urol Nefrol.* 2016 Aug;68(4):381–95.
186. Lucca I, Jichlinski P, Shariat SF, Rouprêt M, Rieken M, Kluth LA, et al. The Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor for Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Following Radical Cystectomy: Validation and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2016 Apr;2(1):79–85.
187. Mathieu R, Lucca I, Rouprêt M, Briganti A, Shariat SF. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. *Nat Rev Urol.* 2016;13(8):471–9.
188. Vartolomei MD, Ferro M, Cantiello F, Lucarelli G, Di Stasi S, Hurle R, et al. Validation of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in a Multi-institutional Cohort of Patients With T1G3 Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(6):445–52.
189. Vartolomei MD, Porav-Hodade D, Ferro M, Mathieu R, Abufaraj M, Foerster B, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2018;36(9):389–99.
190. Balan D, Martha O, Chibeleian CB, Tataru S, Voidezan S, Sin A, et al. Comparison of 10-year overall survival between patients with G1 and G2 grade Ta bladder tumors. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(16):e0522.
191. Celik O, Akand M, Keskin MZ, Yoldas M, Ilbey YO. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):652–6.

192. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):67.e1-7.
193. Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Grabbert M, Schneevoigt B-S, et al. Prognostic Value of the Preoperative Platelet-to-leukocyte Ratio for Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):e915–21.
194. Dai J, Tang K, Xiao W, Yu G, Zeng J, Li W, et al. Prognostic significance of C-reactive protein in urological cancers: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3369–75.
195. Gierth M, Mayr R, Aziz A, Krieger S, Wullich B, Pycha A, et al. Preoperative anemia is associated with adverse outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Oct;141(10):1819–26.
196. Mártha, Orsolya, Daniel Balan, Daniel Porav-Hodade, Emőke Drágus, Mihai Dorin Vartolomei, Călin Bogdan Chibeleian, Angela Borda, Ákos Pytel, and Olivér Árpád Vida. “The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with PTa Non-Muscle Invasive Bladder Cancer.” *Revista Romana de Medicina de Laborator* 28, no. 1 (January 1, 2020): 29–38. <https://doi.org/10.2478/rrlm-2020-0001>.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Örök hálával tartozom **Dr.Mártha Orsolya** professzornőnek, aki megszerettette velem az urológiát és akinek támogatása, odafigyelése nélkül PhD munkám nem készíthettem volna el.

Óriási köszönet **Dr.Pytel Ákos** adjunktus úrnak, amiért lehetővé tette, támogatta és felügyelte tudományos munkámat a PhD képzés folyamán.

Külön köszönet illeti **Dr. Vartolomei Mihai Dorin** adjunktus urat, aki már diákkorom óta támogatta és segítette tudományos munkámat.

Szavakba nem önthető köszönet illeti meg szüleimet, **Balan Dorel-t** és **Balan Enikőt**, valamint testvéreimet, **Dr. Balan Robert-et** határt nem ismerő támogatásaikért, szeretetükért. Köszönöm feleségemnek, **Dr. Balan-Bernstein Noeminek**, amiért mindig mellettem volt, támogatt és biztatott.