

Pregledni prispevek/Review article

MALIGNI TUMORJI MEHURJA

MALIGNANT TUMORS OF THE BLADDER

Sedmak Boris

Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-11-13, sprejeto 2003-02-07; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 27-31

Ključne besede: rak mehurja; klasifikacija; transuretralna resekcija; cistektomija**Key words:** bladder cancer; classification; transurethral resection; cystectomy

Izvleček – Izhodišča. Incidenca raka mehurja v večini dežel po svetu in v Sloveniji narašča. Porast incidence raka mehurja je verjetno posledica staranja prebivalstva in nevarnostnih dejavnikov okolja. Rak mehurja je v 75–85% omejen na mukoza (stadij Ta-Tis) in submukoza (T1). Ostali bolniki imajo v 15–25% mišično invazivni rak mehurja ali že zasevke v limfnih žlezah (stadij T2-T4, N+).

Abstract – Background. The incidence of bladder cancer is rising in Slovenia and in most countries in the World. Increasing incidence is probably due to aging population and risk factors. Approximately 75–85% of patients present with disease confined to mucosa (Ta-Tis), or submucosa (T1) stage. The other 15–25% have muscle invasion or nodal disease (stages T2-T4, N+) at presentation.

Zaključki. Najpomembnejši diagnostični preiskavi pri raku mehurja sta cistoskopija in histopatološka ocena resecirane- ga tumorja.

Conclusions. The diagnosis of bladder cancer ultimately depends on cystoscopic examination of the bladder and histopathological evaluation of resected lesion. After transurethral resection (TUR) treatment of superficial bladder tumors (Ta-T1) will be directed towards the prevention of recurrence and progression with bladder instillation of vaccine for tuberculosis (bacillus Calmette-Guerin-BCG) or chemotherapeutic agents. Tumors of T2 or higher category are infiltrating tumors and cystectomy is necessary in the majority of cases. Incontinent or continent urinary diversion is presently considered after radical cystectomy. Contra-indications for cystectomy are major co-morbidity and patients not willing to accept the surgery. Bladder preservation with chemo and radiotherapy can be an option in these selected cases.

Po transuretralni resekciji površinskega raka mehurja (Ta-T1) je zdravljenje usmerjeno predvsem v preprečevanje ponovitve in napredovanja bolezni z instilacijami kemoterapevtikov ali instilacijami cepiva proti tuberkulozi (bacillus Calmette-Guerin -BCG) v mehur. Pri mišično-invazivnem raku mehurja (T2-T4a) je najpogosteje indicirana radikalna cistektomija. Izpeljava seča je lahko kontinentna ali pa inkontinentna. Pri bolnikih, ki odklanjajo cistektomijo ali če cistektomija ni indicirana zaradi drugih spremljajočih bolezni, je možno kombinirano zdravljenje s kemo- in radioterapijo.

Uvod

Incidenca raka po svetu in v Sloveniji narašča. V Sloveniji je bila incidenca raka mehurja v letih 1988–1992 12/100.000 (1). Maligni tumorji mehurja so v 2% vzrok smrti med vsemi malignimi boleznimi, zato sta zgodnja diagnostika in zdravljenje pomembna. Najpogosteje se epitelni tumorji pojavljajo po 50. letu z največjo incidenco med 60. in 69. letom. Zdravljenje in prognoza temelji na histopatološki oceni tumorja mehurja in stadiju bolezni.

Etiologija

Etiologija raka sečnega mehurja ni dokončno pojasnjena. Vplivajo genetski dejavniki in dejavniki okolja. Delavci, ki prihajajo v stik z aromatični amini, pogosteje obolevajo za rakom mehurja. Kajenje je prav tako dejavnik tveganja. Ploščatočelični rak mehurja je pogostejši pri bolnikih, ki so se okužili s parazitom Shistosoma haematobium. Pri endemski balkanski nefropatiji je pogostejši rak ledvičnega meha in mehurja. Tveganje zveča jemanje fenacetinskih analgetikov. Zelenjava (karotenoidi in vitamin A) in soja (izoflavoni in genestin) delujeta zaščitno. Veliki odmerki vitaminov A, B6, C, E in cinka

prav tako zmanjšujejo pojav raka mehurja. Zaščitno naj bi deloval difluorometilornitin. Pogosteje obolevajo moški kot ženske, in sicer v razmerju 2,7–4:1 (2).

Klasifikacija

Maligni tumorji mehurja so najpogosteje epiteljski tumorji. V 90% so tumorji prehodnega epitelijskega izvora: sarkom, feokromocitom, maligni melanom.

Klasifikacija tumorjev sečnega mehurja po (WHO)

- Epiteljski tumorji:
 - tumorji prehodnega epitela;
 - ploščatočelični karcinom;
 - adenokarcinom;
 - nediferencirani karcinom
 - drobnocelični karcinom;

- sarkomatoidni karcinom.
- Mezenhimijski tumorji:
 - benigni: leiomiom, lipom, rabdmiom, hemangiom;
 - maligni: rabdmiomiosarkom, leiomiomiosarkom.
- Tumorji različnega izvora:
 - feokromocitom;
 - maligni limfom;
 - maligni melanom;
 - ostali.
- Sekundarni tumorji.
- Neklasificirani tumorji.

Makroskopsko so epiteljski tumorji sečnega mehurja najpogosteje papilarni (80–86%). Baza tumorja je lahko ozka in nežna, lahko pa je široka. Redkeje so že od samega začetka solidni in infiltrativni. Tumorji sečnega mehurja so lahko solitarni ali multipli. Posebna zvrst raka je rak in situ, kjer je tumor omejen le na celotno debelino epitela ter leži v ravnini sluznice mehurja. Najpogosteje so epiteljski tumorji sečnega mehurja na področju trigonuma, v bližini obeh ustij sečevodov in na posterolateralni steni. Redki so na sprednji steni in na vrhu mehurja (3).

Globino infiltracije ocenjujemo s stadijem. Najpogosteje je v uporabi klasifikacija TNM (4).

Razpr. 1. Klasifikacija TNM raka mehurja.

Table 1. TNM classification of urinary bladder cancer.

Primarni tumor	
Ta	Neinvazivni papilarni
Tis	In situ
T1	Subepitelni
T2	Mišica
	T2a Notranja polovica
	T2b Zunanja polovica
T3	Skozi mišico
	T3a Mikroskopsko
	T3b Ekstravezikalna masivna invazija
T4	Infiltracija v okolne organe
	T4a Prostata, uterus, vagina
	T4b Infiltracija v medenico, trebušno mišičje
Bezgvavke	
N1	Ena bezgvavka = 2cm
N2	Ena bezgvavka > 2-5 cm, multiple = 5cm
N3	> 5cm
Oddaljene metastaze	
M1	Oddaljene metastaze

Za oceno stopnje anaplazije je v rabi več klasifikacij. Pri nas uporabljamo klasifikacijo po Mostofiju, ki jo priporoča tudi Svetovna zdravstvena organizacija. Dobro diferencirane tumorje označimo z gradus I slabo diferencirane pa z gradus III (3).

Načini napredovanja in razsevanje

Tumor lahko vrašča v globino v obliki jezicastih poganjkov in otočkov tumorskih celic, lahko pa napreduje s široko bazo. Slabši izid zdravljenja imajo tumorji, ki napredujejo na prvi način. Invazija v limfne in krvne žile je prav tako slab napovedni znak.

Limfogene metastaze najdemo najprej v obturacijskih, iliakalnih, hipogastričnih in paraaortnih bezgvavkah. Hematogeno rak mehurja razseva v jetra, pljuča, kosti in osrednje živčevje (3).

Diagnostika

Zgodnja diagnoza je ključnega pomena za boljšo prognozo. Hematurija je najpogostejši simptom pri raku mehurja. Stopnja hematurije ni v odvisnosti od stadija bolezni. Mikrohema-

turijo lahko prav tako povzroči napredovali rak mehurja. Zato je potrebno izključiti maligno bolezen, čeprav so ugotovljeni tudi drugi možni vzroki (ledvični kamen, kamni v mehurju, cistitis) (5).

Rak mehurja lahko povzroči znake draženja. Bolnik ima lahko urgentno mikcijo, bolj pogosto mikcijo in bolečine pri uriniranju. Pri bolnikih, starejših od 50 let, ki imajo asimptomatsko mikrohematurijo, je incidenca raka mehurja 5%, pri simptomatski mikrohematuriji pa 10%.

Fizikalni pregled

V 85% je rak mehurja površinski. Klinični status pri takem bolniku je normalen. Potrebno je narediti digitorektalni pregled, kjer pri napredovalem raku mehurja tipljemo zatrdlino in ocenjujemo premakljivost tumorja.

Analiza seča

Mikroskopska analiza seča je pomembna pri ocenjevanju mikrohematurije. Asimptomatska mikrohematurija je prisotna pri 70–90% bolnikov z rakom mehurja.

Citološka preiskava seča

Citološka preiskava seča je zaradi preprostega načina odvzema in razmeroma velike diagnostične zanesljivosti primerna za odkrivanje raka sečnega mehurja pri bolnikih s simptomi, odkrivanje raka sečnega mehurja med ogroženo populacijo brez simptomov in za spremljanje poteka bolezni med zdravljenjem ter po njem in za odkrivanje ponovitev. Posebno je koristna pri rakah velikega gradusa in pri raku in situ (6). Pozitivna citologija lahko pomeni rak prehodnega epitela od ledvičnih čašic do sečnice.

Slikovne preiskave

Intravenska urografija

Velike tumorje lahko vidimo kot polnitveno motnjo ali pa je mehur asimetričen zaradi različne raztegljivosti stene mehurja, povzročene zaradi raka. Intravenska urografija lahko pokaže polnitveno motnjo – tumor tudi v predelu zgornjih sečil (6%). Ko rak mehurja zajame ureterna ustja ali pri raku sečevodov, lahko vidimo hidronefrozo (7)

Ultrazvočna diagnostika

Ultrazvok se čedalje pogosteje uporablja kot prva slikovna preiskava pri diagnostiki bolezni sečil zaradi neinvazivnosti in razmeroma velike zanesljivosti. Združen s pregledno RTG sliko urotakta z enako zanesljivostjo opredeli vzroke hematurije kot intravenska urografija, pri diagnostiki raka mehurja pa je še bolj zanesljiv. Koristen je pri odkrivanju in opredelitvi stadija raka mehurja. Dobro izpolnjen mehur je predpogoj za zanesljivo oceno (8).

Računalniška tomografija

Računalniška tomografija je koristna preiskava za oceno stadija invazivnega raka mehurja in za oceno bezgvavk v medenici in v trebuhu. Ocena je lahko težavnejša po transuretrni resekciji mehurja zaradi vnetne reakcije v bližini resekcijske ploskve (8).

Scintigrafija skeleta

Klinični pomen scintigrafije skeleta je vprašljiv, razen v primeru zvečane vrednosti alkalne fosfataze in bolečin v kosteh.

Cistoskopija in transuretrna resekcija (TUR) mehurja

Za diagnozo raka mehurja sta najpomembnejši preiskavi cistoskopija in histopatološka ocena tkiva po endoskopski resekciji. Med anestezijo zaradi TUR mehurja je potrebno narediti še bimanualno palpacijo in ugotoviti, če se tumor tipa in če je premakljiv. Bimanualno palpacijo je potrebno narediti pred resekcijo in po njej. Če je prisotna rezistenca še po resekciji, je tumor verjetno invaziven. Za histopatološko oceno je potrebno posebej pregledati povrhnji del tumorja in nato še bazo tumorja. V primeru pozitivne citologije in navidezno normalne sluznice mehurja je potrebno s hladno biopsijo odvzeti več vzorcev navidezno normalne sluznice (9). Pri raku in situ je priporočljiva biopsija prostatične uretre zaradi velike pogostosti raka na tem mestu.

Molekularni označevalci kot prognostični dejavniki

Molekularni označevalci niso dovolj zanesljivi za prognozo bolezni, razen deloma p53.

Preiskave, ki jih moramo narediti:

- fizikalni pregled (vključno z digitorektalnim in bimanualnim pregledom);
- ultrazvočna preiskava in/ali intravenozna urografija;
- cistoskopija z opisom tumorja: velikost, mesto, videz tumorja;
- pregled urina;
- citološka preiskava urina;
- TUR.

Pri mišično-invazivnem raku mehurja in pred morebitnim radikalnim zdravljenjem pa je potrebno narediti še:

- RTG prsnega koša;
- intravensko urografijo in/ali CT;
- ultrazvočno preiskavo trebuha še posebej jeter;
- scintigrafijo skeleta v primeru bolečin v kosteh ali zvečane vrednosti alkalne fosfataze.

Zdravljenje raka mehurja

Pred pričetkom zdravljenja je potrebno ugotoviti, ali je rak mehurja površinski (Ta-T1), rak in situ (CIS), ali invazivni stadij - več kot T1. Zdravljenje in spremljanje teh treh skupin raka mehurja je popolnoma različno. Nadaljnje zdravljenje je odvisno od najvišjega stadija in gradusa raka mehurja.

- Ta-T1 so površinski tumorji. Cilj zdravljenja je usmerjen predvsem v preprečevanje ponovitve in napredovanja raka mehurja.
- T1G3 hitro napreduje. Pomen zgodnje cistektomije pri površinskem slabo diferenciranem raku mehurja (T1G3) še ni povsem pojasnjen.
- Tis ima potencialno zelo malignen potek. Začetno zdravljenje je z instilacijami BCG v mehur. V primeru, da instilacije po dveh ciklikih, ki trajajo 6-8 tednov niso učinkovite, je potrebna cistektomija.
- Stadij T2 ali več so invazivni roki, pri večini bolnikov je potrebna cistektomija. Ohranitveno zdravljenje je lahko možnost pri izbranih primerih.
- N+ in metastatska bolezen zahteva še dodatne terapevtske ukrepe.

Zdravljenje raka mehurja pri stadijih Ta-T1

Tveganje, da bi površinski (Ta-T1) rak mehurja napredoval v invazivnega, je razmeroma majhno, razen pri rakah T1G3, kjer doseže 50% (10).

Ponovitev in napredovanje bolezni lahko predvidimo na temelju kliničnih in patoloških podatkov, a po prehodni transuretrni resekciji (TUR) tumorja (11).

Prognostični dejavniki so:

- število tumorjev,
- ponovitev po predhodnem zdravljenju,
- velikost tumorja,
- stopnja anaplazije tumorja.

Površinske tumorje lahko razvrstimo glede na možnost napredovanja v invazivni rak na:

- Tumorje, pri katerih je tveganje majhno: solitarni, Ta, < 3 cm v premeru
- Tumorje, pri katerih je tveganje zmerno: Ta-T1, G1-G2, multifokalni, > 3 cm v premeru
- Tumorje, pri katerih je tveganje veliko: T1, G3, večžariščni, CIS.

Instilacije kemoterapevtikov v mehur

V šestih urah po TUR tumorja mehurja je priporočljiva instilacija mitomycina ali epirubicina. Tako lahko zmanjšamo možnost ponovitve površinskih rakov mehurja za 50% (12). BCG je kontraindiciran zaradi odprtih ran in možnosti splošnih stranskih učinkov.

Pri zmernem in velikem tveganju za ponovitev je indicirano 4-8 tedenskih instilacij kemoterapevtika.

Vzdrževalna kemoterapija

Pri površinskih rakah mehurja, ki se pogosto ponavljajo, ali pri tumorjih z veliko možnostjo napredovanja v infiltrativni, je priporočljiva instilacija kemoterapevtika v mehur enkrat mesečno skupno šest mesecev.

Zdravljenje ponavljajočih se površinskih tumorjev mehurja

Pri ponovitvi lahko ponovimo instilacije s kemoterapevtikom ali pa z BCG.

Stranski učinek instilacij kemoterapevtikov je kemični cistitis. Pri močno izraženem kemičnem cistitisu je možna kontrakтура mehurja

Instilacije BCG

Mehanizem delovanja instilacij BCG ni znan. Verjetno je v povezavi z imunskim odgovorom. Zdravljenje z BCG je bolj učinkovito kot instilacije kemoterapevtikov.

Priporočila se ena instilacija tedensko skupaj šest tednov, nato pa še dva ciklusa.

Stranski učinki so lahko cistitis, prostatitis, orhitis, hepatitis in splošni učinki, kot so zvečana temperatura, slabo počutje, sepsa zaradi BCG. Kontraindikacije pri uporabi instilacij BCG so: hematurija, bakterijska okužba in imunokompromitirani bolniki.

Zdravljenje zato začnemo po dveh tednih po TUR mehurja, takrat ko so rane v mehurju zaceljene (13).

Zdravljenje Tis

Zdravljenje Tis je z instilacijami BCG v mehur 6 tednov enkrat tedensko. Remisijo dosežemo v 70%. V primeru pozitivne citologije z novim ciklusom lahko dosežemo dodatno remisijo v 15%. Potrebno je vzdrževalno zdravljenje v ciklikih vsakih šest mesecev, nadaljnjih treh letih, da bi preprečili ponovitev bolezni. V 70% lahko dosežemo ohranitev mehurja. Če po dveh ciklikih ozdravitev ni dosežena, je potrebna cistektomija.

Zdravljenje tumorjev mehurja v stadiju T1G3

Ti tumorji hitro napredujejo, zato nekateri avtorji zagovarjajo zgodnjo cistektomijo, drugi pa po TUR mehurja nadaljujejo zdravljenje z instilacijami kemoterapevtikov ali BCG.

Dejavniki, ki vplivajo na zgodnjo cistektomijo, so solidna rast tumorja, hitro ponavljajoči se tumorji, številnost tumorjev in pridruženi Tis (13).

Zdravljenje površinskih tumorjev mehurja z laserjem (Nd:YAG laser) je manj primerno, ker ne pridobimo tkiva za histološko preiskavo.

Zdravljenje invazivnega raka mehurja

Radikalna cistektomija

Radikalna cistektomija je zlati standard zdravljenja mišično-invazivnih tumorjev prehodnoceličnega epitela mehurja v večini držav. V nekaterih državah pa se odločajo za radio- in/ali kemoterapijo in v primeru neuspeha šele za cistektomijo. Splošno stanje, pridružene bolezni in leta bolnika lahko vplivajo na izbiro zdravljenja.

Indikacije za cistektomijo so mišično-invazivni rak mehurja T2-T4a, N0-NX, M0. Druge indikacije so še površinski raki mehurja z velikim tveganjem za napredovanje (T1G3 in BCG rezistentni Tis) in obsežni površinski papilarni rak mehurja, ki ga ne moremo zdraviti s konzervativnimi metodami. Tumorji, ki ne izhajajo iz prehodnega epitela mehurja, so prav tako indikacija za cistektomijo, ker so neobčutljivi na radio- in kemoterapijo.

Cistektomija je potrebna tudi v primeru neobčutljivosti tumorja na kemo- in radioterapijo ali pri ponovitvi tumorja po predhodni radio- in kemoterapiji.

Pri radikalni cistektomiji odstranimo pri moškem sečni mehur, prostato in semenska mešička, pri ženski pa mehur in maternico z jajčniki. V primeru vraščanja tumorja v vrat mehurja pri ženi ali v prostatično uretro pri moškem je indicirana še uretrektomija. Pri predvideni izdelavi novega mehurja iz dela črevesa je potreben zmrzli rez ostanka membranske uretre. Pri radikalni cistektomiji je potrebno odstraniti še področne bezgavke. Potreben obseg resekcije še ni povsem znan. Nekateri odstranijo le obturacijske bezgavke, drugi še dodatno bezgavke ob arteriji iliaki interni in eksterni in arteriji iliaki komunis (14). Pooperativna smrtnost se je v zadnjih desetletjih zmanjšala in je v razvitih državah pod 4%.

5-letno preživetje je med 40 in 60%. Uporaba predoperativne kemo- in radioterapije ni spremenila preživetja. 5-letno preživetje pri pT1 je bilo 75%, pT2 - 63%, pT3 - 31% in 21% pri pT4 tumorjih mehurja. Stadij tumorja in zajete bezgavke so bili edini neodvisni napovedni dejavnik izida zdravljenja pri tumorju mehurja.

Izpeljava seča

Po cistektomiji lahko naredimo kontinentno ali inkontinentno izpeljavo seča.

Ilealni conduit

T. i. ilealni conduit je izpeljava, ki je indicirana pri bolniku z zmanjšano ledvično funkcijo pri zožitvah sečnice, visokih odmerkih predoperativnega obsevanja, CIS in raka v sečnici. 20% bolnikov ima zaplete, povezane s stomo, 30% bolnikov ima razširjen votli sistem ledvic.

Ureterosigmoidostomija

Ureterosigmoidostomija je manj uporabljena metoda zaradi razmeroma velike incidence okužbe zgornjih sečil in malignoma črevesa.

Kontinentni zbiralniki

V preteklih dveh desetletjih so operacije kontinentnih zbiralnikov postale rutinske (15). Pomembna je:

- detubularizacija črevesa, s katero dosežemo nizke pritiske;
- izdelava kontinentnega in antirefluksnega mehanizma;
- uporaba samokatetrizacije.

Veliko je načinov izdelave zbiralnika. Najpogosteje se uporablja ilealni segment, ileocekalni segment in kolon sigmoideum. Pozni zapleti nastanejo pri 37% bolnikov. Najpogostejše so strikture in obstrukcije ureterjev, inkontinenca, težka kateterizacija in kamni.

Rekonstrukcija mehurja

Ortotopni mehur lahko naredimo pri moškem in ženski. Zbiralnik anastomoziramo z uretro. Bolnik prazni mehur z abdominalnim pritiskom ali s samokateterizacijo. Pomanjkljivosti so nočna inkontinenca in morebitna samokateterizacija. Pri polovici bolnikov se sčasoma lahko ugotovi rezidualni urin.

Parcialna cistektomija

Parcialna cistektomija je indicirana le pri majhni velikosti raka na svodu mehurja z začetno invazijo v mišico.

Kemoterapija

Po cistektomiji zaradi mišično-invazivnega raka mehurja nastanejo metastaze pri 50% bolnikov, večinoma v prvih dveh letih po operaciji. Po kemoterapiji je dosežen odgovor v 40-70%. Zato je bila uporabljena kot neoadjuvantna in adjuvantna metoda.

Neoadjuvantna kemoterapija

Študije so pokazale, da se lahko z neoadjuvantno terapijo doseže zmanjšanje stadija bolezni in prej neoperabilni rak mehurja postane operabilen. Odgovor na kemoterapijo je med 60 in 70%, popolni odgovor pa dosežemo pri 30%. Randomizirane študije niso dokazale podaljšane preživetja bolnikov po neoadjuvantni kemoterapiji.

Adjuvantna kemoterapija

Nekatere študije so pokazale prednost adjuvantnega zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki adjuvantne kemoterapije niso prejeli, posebej pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo. Prav tako naj bi podaljšala preživetje pri bolnikih z zajetimi bezgavkami (pN+) in pri bolnikih v stadiju pT4 (16).

Neoadjuvantna terapija kot kombinirano zdravljenje in ohranitev mehurja

Izbrani bolniki z invazivnim rakom mehurja lahko ohranijo mehur s kombinacijo TUR mehurja, kemoterapije in radioterapije. Trenutno ta metoda še ni splošno sprejeta in niso še znani rezultati randomizirane študije, ki bi podprle tak način zdravljenja.

Radioterapija

Radioterapija kot kurativna metoda se lahko uporabi pri bolnikih s T2-T3, N0, M0 in prehodnoceličnim rakom mehurja. Trenutno ni randomizirane študije, ki bi primerjala radioterapijo in cistektomijo. Bolniki s tumorjem T2, ki je bil v celoti resecirano z normalno funkcijo mehura, brez okužbe sečil in z normalnimi zgornjimi sečili so najprimernejši za zdravljenje z radioterapijo (17). 5-letno preživetje je med 60-80% pri T1, 26-59% pri T2 in 20-38% pri tumorjih T3. Bolniki s tumorji T4 redko preživijo 5 let brez napredovanja rasti tumorja.

Čprav je po TUR mehurja in radioterapiji petletno preživetje sprejemljivo, nastane lokalni recidiv pri 50% bolnikov.

Zdravljenje metastatskega raka mehurja

Pri metastatski bolezni je mediana preživetja le 13 mesecev. Najboljši uspehi so bili doseženi s kombinacijo kemoterapevtikov methotrexate, vinblastin, doxorubicin in cisplatin (M-VAC). Novejši kemoterapevtiki, ki so se pričeli uporabljati pri metastatskem raku mehurja, so gemcitabin, paclitaxel in docetaxel.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1997.
2. Pompe-Kirn V, Volk N. Epidemiološke značilnosti raka mehurja v Sloveniji. Zbornik slovenskega urološkega simpozija. Ljubljana: Urološka sekcija SZD, 1997: 11-23.
3. Ovčak Z, Mašera A. Patohistološka diagnostika raka sečnega mehurja. Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija. Ljubljana: Urološka sekcija SZD, 1997: 24-30.
4. Sobin DH, Witteking CH. Classification of malignant Tumours, 4th ed. New York: Wiley-Liss: 1997.
5. Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19: 455-65.
6. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melaned MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. Semin Urol 1988; 6: 22-30.
7. See Waa Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. Urol Clin North Am 1992; 19: 663-83.
8. Husband JE. Staging bladder cancer. Clin Radiol 1992; 46: 153-9.
9. Soloway M, Murphy W, Rao M, Cox C. Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer. J Urol 1978; 120: 57-9.
10. Herr HW. Tumour progression and survival in patients T1 G3 bladder tumours: 15 years outcome. Br J Urol 1997; 80: 162-5.
11. Kurth KH, Denis L, Bouffioux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence progression in superficial bladder tumors. Eur J Cancer 1995; 31A (11): 1841-6.
12. Tolley DA et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed bladder cancer: a further report with 7 years followup. J Urol 1996; 155: 1233-8.
13. Lamm DL et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. J Urol; 163: 1124-9.
14. Poulson AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy : extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol 1998; 160: 2015-20.
15. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am 1999; 26: 125-47.
16. Sternberg CN, Raghavan D, Ohi Y. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced disease: what are the effects on survival and prognosis? Int J Urol 1995; 2: 76-88.
17. Fossa SD, Waehr H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. Cancer 1993; 71: 3036-42.