
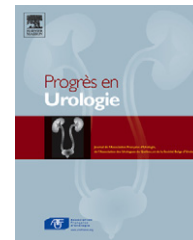




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

Intérêt et modalités pratiques de la cystoscopie de fluorescence en 2011 pour la prise en charge des carcinomes urothéliaux de la vessie : une revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie

Interest and terms of using fluorescence-guided cystoscopy in 2011 for bladder cancer management: Review of the French Urological Oncology Committee

H. Wallerand*, M. Rouprêt, S. Larré, N. Houédé, Y. Neuzillet, E. Compérat, H. Quintens, G. Pignot, C. Roy, M. Soulié, C. Pfister, le Comité de cancérologie de l'AFU

Service d'urologie du CHU Pellegrin, le tripode, université Victor-Segalen, 33074 Bordeaux, France

Reçu le 14 mai 2011 ; accepté le 10 août 2011
Disponible sur Internet le 16 septembre 2011

MOTS CLÉS

Tumeurs de la vessie ;
Cystoscopie ;
Fluorescence ;
Pronostic ;
Carcinome in situ

Résumé

Objectif. – La cystoscopie en lumière fluorescente représente un progrès essentiel pour la visualisation des tumeurs de la vessie. Elle s'est imposée comme un outil complémentaire à la cystoscopie en lumière blanche dans la prise en charge des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et dans certaines indications. L'objectif de ce travail est de donner une vision exhaustive des particularités de la cystoscopie en lumière fluorescente à travers une sélection pertinente de la littérature.

Matériels et méthodes. – L'ensemble des données proviennent d'une recherche Medline® en langue française et anglaise en utilisant les mots clés : tumeurs de la vessie ; cystoscopie ; fluorescence ; pronostic ; carcinome in situ.

Résultats. – Aucune donnée de niveau de preuve 1 n'a été recensée. La cystoscopie en lumière fluorescente utilisée en complément de la cystoscopie en lumière blanche améliorerait le taux de détection des tumeurs de la vessie et en particulier des lésions planes, diminuerait le taux de tumeur résiduelle et le taux de récurrence. Son utilisation dans des indications cliniques définies permet d'apporter un bénéfice au patient.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : herve.wallerand@chu-bordeaux.fr (H. Wallerand).

KEYWORDS

Urinary bladder neoplasms;
Cystoscopy;
Fluorescence;
Prognosis;
Intraepithelial neoplasm

Conclusion. — La cystoscopie en lumière fluorescente en complément de la lumière blanche est un progrès dans la prise en charge thérapeutique des TVNIM. Le bénéfice en terme de taux de récurrence semble évident mais nécessite encore des études d'envergure. L'impact sur le taux de progression n'a pas été montré.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Aim. — Fluorescence-guided cystoscopy is a useful tool for bladder tumour detection in association with white-light cystoscopy and decreases the residual tumour rate. The aim of the study was to provide an overview of the pertinent literature on this subject.

Materials and methods. — The data were provided from a Medline® research by using the following keywords: urinary bladder neoplasms; cystoscopy; fluorescence; prognosis; intraepithelial neoplasm.

Results. — No evidence 1 level data was available. The fluorescence-guided cystoscopy improves the bladder cancer detection rate, especially the flat lesions, and improve the recurrence-free survival by decreasing the residual tumour rate. The specific indications for fluorescence-guided cystoscopy in the diagnosis and management of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) should benefit the patients.

Conclusion. — The fluorescence-guided cystoscopy is a beneficial tool in association with white-light cystoscopy in NMIBC diagnosis. It has been shown to have a positive impact on recurrence-free survival but not on progression-free survival. More investigations with significant follow-up should be led in the future to accurately assess its therapeutic impact on patients.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La prise en charge des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) constitue un défi suscitant un intérêt permanent dans le développement de nouvelles techniques de diagnostic et de surveillance. Le problème majeur de la cystoscopie en lumière blanche (LB) est la difficulté à visualiser les lésions tumorales planes comme le carcinome in situ (CIS) et certaines lésions papillaires, avec pour conséquence une résection incomplète. La cystoscopie en lumière fluorescente (LF) représente à cet effet un progrès essentiel. Ce diagnostic photodynamique (PDD) a indéniablement amélioré la sensibilité de détection de la cystoscopie mais au prix d'un taux élevé de faux positifs. Cette technique permet une prise en charge des tumeurs de la vessie plus pertinente avec un réel impact sur le pronostic.

Matériels et méthodes

Les données sur les carcinomes urothéliaux et sur la fluorescence ont été explorées dans Medline® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : tumeurs de la vessie ; cystoscopie ; fluorescence ; lésions planes ; CIS. Aucune donnée de niveau de preuve 1 n'était disponible. Ainsi, les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés sur leur méthodologie, leur langue de publication (anglais/français), leur pertinence par rapport au sujet traité et leur date de publication par un groupe d'experts (ccAFU vessie). Le but n'a pas été pas de recenser tous les articles sur ce sujet mais plutôt de donner une vision exhaustive et systématisée des particularités de la

cystoscopie de fluorescence et de son intérêt éventuel dans les tumeurs de vessie.

Résultats

Principe du diagnostic photodynamique (PDD)

Il s'agit d'une technique qui renforce le contraste visuel entre les cellules bénignes et les cellules malignes par l'interaction d'une lumière spécifique sur un agent photosensibilisant qui présente une affinité particulière pour les cellules tumorales. Cela s'appuie sur l'utilisation d'une molécule exogène (photosensibilisant) qui va s'accumuler préférentiellement dans les cellules néoplasiques et émettre une fluorescence dans la bande rouge après excitation en bleu violet ($\lambda = 380\text{--}470\text{ nm}$), et qui facilite la visualisation de la tumeur. Cela nécessite un équipement spécifique impliquant un surcoût supérieur à 5000 euros et comprenant une source de LB xénon avec une filtration bleue, un processeur, une tête de caméra, un câble de lumière non autoclavable. Il faut contrebalancer ce surcoût avec les bénéfices que cela pourrait apporter en terme de qualité de traitement et surveillance du patient.

À ce jour, trois agents photosensibilisants sont disponibles, deux *prodrugs* (acide 5-aminolévulinique ou ALA et hexaminolévulinate [HAL]) et une substance naturelle, l'hypericine. Une *prodrug* est une petite molécule dénuée d'activité photochimique qui va initier dans les cellules une série de réactions biochimiques conduisant à la formation de la drogue photosensibilisatrice. Le 5-ALA a été la première *prodrug* à être administrée par voie topique pour le photodiagnostic des tumeurs de la vessie [1]. Il induit in situ la formation endogène transitoire de porphyrines

Tableau 1 Taux de détection des tumeurs de vessie par cystoscopie en hexaminolévulinate.

Études	Sensibilité	
	LB (%)	LF (%)
Étude PC B201 [13]	73	96
Étude PC B301 [6]	78	93
Étude PC B302 [14]	79	93
Étude PC B303 [12]	77	97

LB : lumière blanche ; LF : lumière fluorescente.

photoactives, qui sont sélectivement accumulées dans les cellules cancéreuses. Le HAL, un dérivé lipophile du 5-ALA, augmente la production de ces porphyrines, tout en réduisant le temps de synthèse et à une dose bien inférieure au 5-ALA, ce qui permet ainsi de réduire le temps d'instillation dans la vessie et d'améliorer la détection des tumeurs. L'hypericine est un composé polycyclique aromatique naturel de la classe des dérivés des quinones avec de puissantes propriétés photoactives. Le mécanisme de la sélectivité tumorale reste inconnu, et semble lié aux modifications de l'architecture tissulaire induite par le processus malin.

Le 5-ALA est le photosensibilisant le plus utilisé mais il dispose d'une faible biodisponibilité ce qui nécessite de fortes concentrations, un temps de contact avec la muqueuse urothéliale supérieur à une heure et au final un résultat moyen avec une distribution hétérogène de ce marqueur au sein du tissu tumoral [2]. Le HAL, son ester, est quand à lui plus lipophile avec une meilleure pénétration cellulaire, un temps de contact nécessaire inférieur à une heure, et une fluorescence deux fois supérieure pour une concentration moindre [3]. Seul le HAL (Hexvix®) a l'AMM en France.

Performances diagnostiques

La première publication sur la cystoscopie en LF avec le 5-ALA date de 1992 [4]. Depuis plus d'une décennie, les publications ont montré la supériorité indéniable pour la détection tumorale de la cystoscopie en LF comparée à la cystoscopie en LB [5]. La majorité des études publiées concernent le 5-ALA mais, à l'heure actuelle, le nombre d'études comparatives entre le HAL versus LB et le HAL versus 5-ALA est insuffisant [6]. Cependant, les premières études d'évaluation du HAL (Hexvix®) ont montré sa supériorité comparée à la LB (Tableau 1). Une seule étude a montré la supériorité du HAL sur le 5-ALA avec une survie sans récurrence (SSR) à huit ans de 82% en HAL contre 80% en 5-ALA et 67% en LB [7].

La supériorité de la cystoscopie en LF sur celle en LB est indiscutable avec une SSR à 24 mois de 89,6% contre 65%, respectivement [8]. Ainsi le délai moyen de récurrence serait de cinq à huit mois en LB et de 12–17 mois en LF avec un avantage en faveur de la LF qui persistait au delà de huit ans [9]. L'impact de la cystoscopie en LF sur la survie sans progression reste insuffisant évalué avec une seule étude qui a montré un impact positif [10].

Tableau 2 Taux de faux positifs.

Études	LB (%)	LF (%)
Étude PC B301 [13] : 211 patients	10	13
Étude PC B302 [14] : 196 patients	31	39
Étude PC B303 [12] : 146 patients	26	37
Étude PC B305 [15] : 365 patients	10–11	12

LB : lumière blanche ; LF : lumière fluorescente.

Tableau 3 Taux de détection du carcinome in situ (CIS).

Études	Taux de détection du CIS	
	LB (%)	LF (%)
Étude PC B201 [13]	5	49
Étude PC B301 [6]	58	97
Étude PC B303 [12]	68	95

La cystoscopie en LF permettrait de diagnostiquer 20% de tumeurs papillaires et 23% de CIS supplémentaires par rapport à la cystoscopie en LB seule, avec 17% des patients bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique plus complète [5, 11, 12].

La contrepartie de l'amélioration du taux de détection tumorale est une augmentation du taux de faux positifs. Cela se traduit par une spécificité comprise entre 35 et 66%. La vision tangentielle au niveau de l'urètre prostatique, le col vésical et le trigone est source d'une fluorescence non tumorale, de même que des situations comme une instillation récente de BCG, une résection récente de vessie. Il est ainsi recommandé d'attendre neuf à 12 semaines après une instillation de BCG pour à nouveau réaliser une cystoscopie en LF. La mitomycine, ne provoque aucune inflammation urothéliale, et n'est pas à l'origine d'une fausse fluorescence. Avec l'expérience et l'amélioration de la qualité du matériel, le taux de faux positifs en LF tend à rejoindre celui en LB (Tableau 2) [5]. L'observation de la muqueuse urothéliale sous un angle de 90° à l'aide d'optique 30° ou 70° permet de limiter les faux positifs.

L'utilisation de la cystoscopie en LF a considérablement modifié le taux de détection de lésions planes, qui représentent jusqu'à 10% des lésions retrouvées [16]. Le diagnostic du CIS repose essentiellement sur les cytologies urinaires. Malgré une sensibilité élevée pour le dépistage de lésions de haut grade, il n'en demeure pas moins que la fiabilité des résultats est aléatoire et que, par conséquent, tout moyen susceptible d'améliorer le taux de détection de CIS est toujours souhaitable. La plupart des études d'évaluation d'efficacité du HAL (Hexvix®) ont toutes confirmées la supériorité de la cystoscopie en LF pour détecter un CIS comparée à la cystoscopie en LB [17] (Tableau 3). Dans le cas du CIS, cette amélioration de la détection est un véritable progrès car l'impact sur le pronostic est réel. Cependant, la détection de lésions planes non tumorales comme les métaplasies, les hyperplasies ou les dysplasies doivent probablement faire l'objet d'une réflexion spécifique pour

Tableau 4 Situations cliniques où un second look est recommandé en raison du risque de tumeur résiduelle et de sous-stadification.

Indications Re-RTU

Tumeur de vessie multifocale (risque de RTU incomplète)
Tumeur volumineuse > 30 mm (risque de RTU incomplète)
TVNIM à haut risque (pT1, haut grade)
Absence de muscle sur le CR anatomopathologique

TVNIM: tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle; RTU: résection transurétrale; Re-RTU: re-résection transurétrale; CR: compte-rendu.

définir leur rôle dans l'histoire naturelle de la tumorigenèse vésicale [18].

Apport thérapeutique

Si l'apport de la cystoscopie en LF est indiscutable pour améliorer le taux de détection tumorale, notamment de lésions planes comme le CIS, l'impact sur la prise en charge thérapeutique et l'amélioration du pronostic reste encore à évaluer [20]. La récurrence précoce dans les trois premiers mois témoigne probablement d'une résection incomplète (tumeur résiduelle) et constitue un facteur pronostic péjoratif qu'il est possible d'améliorer. Les situations à risque de tumeur résiduelle sont bien identifiées ainsi que celles de sous-stadification tumorale qui font courir le risque d'un traitement non adapté (Tableau 4). Certaines situations font que 10–20% des tumeurs de la vessie passent inaperçues lors d'une cystoscopie en LB (multifocalité, volume tumoral important, saignement peropératoire, CIS) [19]. Ce risque de tumeur résiduelle aggrave le taux de récurrence mais aussi de progression, notamment dans le cas de tumeurs pT1 [21]. Le pourcentage de tumeur résiduelle dans les Ta serait de 10% et de 33–53% dans les T1 avec un risque de sous-stadification supérieur à 10% lorsqu'il s'agit de T1 de haut grade [22]. Actuellement, une seconde résection est conseillée quatre à six semaines après la résection initiale afin de minimiser à la fois le risque de tumeur résiduelle mais aussi le risque de sous stadification de tumeurs non infiltrantes à haut risque (niveau de preuve 2) (Tableau 4). La cystoscopie en LF réduirait le risque de tumeur résiduelle en le divisant de moitié avec, globalement, une réduction du taux de tumeur résiduelle de 59% [23]. La SSR serait évaluée à 89,6% à 12 et 24 mois contre 73,8% à 12 mois et 65,9% à 24 mois en LB ($p=0,004$) [24]. La diminution du risque de tumeur résiduelle serait surtout profitable dans le cas de tumeurs non infiltrantes à haut risque (pT1, haut grade, CIS) où il a été montré que le risque de progression passait de 19 à 82% en cas de tumeur pT1 résiduelle [20]. Cela a été confirmé dans une étude récente portant sur plus de 150 pT1G3 où le taux de récurrence était de 29,9% lors de la cystoscopie en LF et 56,6% lors de la cystoscopie en LB ($p<0,001$) et un taux de détection de CIS de 35,4 et 21,8%, respectivement [25]. Ainsi, d'autres études correctement définies doivent absolument être menées avant de conclure prématurément en la supériorité d'une telle technique [26].

Tableau 5 Indications de cystoscopie en lumière fluorescente (AFU 2011).

Tumeur de vessie multifocale
Tumeur volumineuse > 30 mm
Récidive tumorale précoce
Cytologies de haut grade positives
Surveillance de lésions à haut risque (T1, G3, et CIS)

LF: lumière fluorescente; CIS: carcinome in situ.

Récemment, une étude prospective multicentrique randomisée contradictoire qui concernait l'amélioration de la SSR a été publiée. Si la cystoscopie en LF (5-ALA) a permis un meilleur taux de détection (88,5% versus 84,7%; NS), la SSR (64% (5-ALA) versus 72,8% [LB]) à 12 mois ne montrait aucun avantage en faveur de la cystoscopie en LF ($p=0,2216$) [27].

Applications cliniques

Les recommandations européennes (EAU 2011) [28] et françaises (AFU 2011) [29] restent différentes concernant les indications d'utilisation de la cystoscopie en LF. Pour l'EAU, la fluorescence doit se limiter aux patients suspects d'avoir une tumeur de haut grade (cytologies urinaires positives, antécédents de tumeur de haut grade) (niveau de preuve 2). L'AFU, quant à elle, recommande l'utilisation de la cystoscopie en LF pour le diagnostic du CIS (niveau de preuve 2) et identifie des situations cliniques dans lesquels la cystoscopie en LF est indiquée (Tableau 5) et pour lesquelles le bénéfice à utiliser l'Hexvix® semblerait indiscutable. C'est une technique présentant une bonne tolérance et peu d'effets secondaires.

Outre l'impact thérapeutique attendu par l'amélioration de la détection de tumeurs, l'impact économique de cette nouvelle technique reste encore mal estimé. En effet, l'acquisition du matériel nécessaire impose un surcoût. Le taux inférieur de récurrence dans un groupe de patients traités en cystoscopie en LF (18%) comparé au taux de récurrence d'un groupe de patients traités en cystoscopie en LB (42%) sur un suivi médian de 7,1 ans a retrouvé un coût de 1750 euros par patient traité en cystoscopie en LB contre 450 euros par patient traité en cystoscopie en LF [28]. L'économie générée par patient et par résection en LF a été de 168 euros. Il s'agit d'une étude européenne (Allemagne) qui ne peut pas s'appliquer à tous les pays. Néanmoins, cela rend nécessaire d'autres études sur l'impact économique de cette technique tout en tenant compte de l'impact, non chiffrable, sur le patient.

Futur

La technologie Narrow-Band Imaging (NBI) comporte deux spectres bleu et vert ($\lambda=415$ nm et 540 nm) qui va mettre en évidence les capillaires superficiels de l'urothélium. Cela ne nécessite aucune instillation préalable. Les résultats des premières études comparant le NBI à la LB sont encourageantes avec un taux de détection de 94,7% en NBI et 79,2% en LB ($p<0,001$) et un taux de faux positifs de 31,6% en NBI et 24,5% en LB ($p<0,001$) [30]. La technologie NBI en fibroscopie pourrait être utilisée en association avec la

LB pour le suivi des patients, mais l'impact économique ainsi que le bénéfice clinique reste à évaluer [3,31,32]. La réflexion sur la fibroscopie en LF est un peu plus avancée et pourrait à l'avenir être pratiquée lors de la consultation [5]. Elle n'est pas recommandée actuellement mais pourrait devenir un standard lorsque les difficultés techniques seront résolues. Quelques études ont montré la supériorité de la fibroscopie en LF sur la fibroscopie et la cystoscopie en LB mais la cystoscopie en LF garde sa position de leader [33,34]. Une étude de phase III menée en Allemagne (HELENA) devrait apporter un début de réponse courant 2011.

Conclusion

L'amélioration du taux de détection tumorale apportée par l'utilisation de la cystoscopie en fluorescence en complément de la cystoscopie en LB a permis une amélioration de la SSR. Cela représente un véritable progrès dans la prise en charge et le suivi des TVNIM sans majoration financière si son utilisation répond à des indications précises. Néanmoins, le bénéfice clinique fourni aux patients nécessite encore de mener des études supplémentaires.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kriegmair M, Baumgartner R, Knuechel R, Steinbach P, Ehsan A, Lumper W, et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology* 1994;44:836–41.
- [2] Steinback P, Weingandt H, Baumgartner R, Kriegmair M, Hofstädter F, Knüchel R. Cellular fluorescence of the endogenous photosensitizer protoporphyrine IX following exposure to 5-aminolevulinic acid. *Photochem Photobiol* 1995;62:887–95.
- [3] Marti A, Jichlinsky P, Lange N, Ballini JP, Guillou L, Leisinger HJ, et al. Comparison of aminolevulinic acid and hexylester aminolevulinic acid induced protoporphyrine IX distribution in human bladder cancer. *J Urol* 2003;170:428–32.
- [4] Kriegmair M, Baumgartner R, Hofstetter A. Intravesikale Instillation von Delta-Aminolävulinäure (ALA)—Eine neue Methode zur photodynamischen Diagnostik und Therapie. *Lasermedizin* 1992;85:83.
- [5] Witjes JA, Redorta Palou J, Jacqmin D, Sofras F, Malmström PU, Riedl C, et al. Hexaminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow up of patients with non muscle invasive bladder cancer; review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;57:607–14.
- [6] Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Margher M, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with Hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135–8.
- [7] Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69:675–9.
- [8] Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002;168:475–8.
- [9] Danilchenko D, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, et al. Long-term of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129–33.
- [10] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185–90.
- [11] Jichlinsky P, Leisinger HJ. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist. *Urol Int* 2005;74:97–101.
- [12] Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using Hexaminolevulinic acid imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005;174:862–6.
- [13] Jichlinsky P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol* 2003;170:226–9.
- [14] Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, et al. A phase III, multicenter comparison of Hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178:62–7.
- [15] Mostafid H, Bunce C. Improved detection and reduced early recurrence of non-muscle bladder cancer using Hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy results of a multicentre prospective randomized study (PC B305). *BJU Int* 2009;104:889–90.
- [16] Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69:260–4.
- [17] Jacqmin D, Bordier B, Guillotreau J. Le point sur les indications de l'Hexvix en 2009. *Prog Urol* 2010;20(Suppl. 1):S50–3.
- [18] Compérat E, Rouprêt M, Camparo P, Conort P, Mazerolles C. Diagnostic anatomopathologique et prise en charge clinique des lésions planes urothéliales détectées à l'aide de l'acide aminolévulinique. *Prog Urol* 2011;21:157–65.
- [19] Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10 to 20-years follow up of treated patients. *World J Urol* 1997;15:84–8.
- [20] Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1907–14.
- [21] Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol* 2007;177:75–9.
- [22] Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlink W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539–46.
- [23] Riedl CR, Danilchenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 2001;165:1121–3.
- [24] Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 2002;168:67–71.

- [25] Stanislaus P, Zaak D, Stadler T, Tritschler S, Knüchel R, Stief CG, et al. Photodynamic diagnosis in patients with T1G3 bladder cancer: influence on recurrence rate. *World J Urol* 2010;28:407–11.
- [26] Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy. *Cancer* 2011;117:938–47.
- [27] Shah JB, Kamat AM. Fluorescence cystoscopy for nonmuscle invasive bladder cancer. Is the honeymoon over for the blue light special? *Cancer* 2011;117:882–3.
- [28] 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, the 2011 update. *Eur Urol* 2011, doi:10.1016/j.eururo.2011.03.017.
- [29] Pfister C, Rouprêt M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommendations en onco-urologie 2010: tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;4:5255–74.
- [30] Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W, et al. Photodynamic diagnostics and non invasive bladder cancer: is it cost-effective in long term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol* 2007;52:142–7.
- [31] Cauberg EC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non muscle invasive bladder cancer. *Urology* 2010;76:658–63.
- [32] Bryan RT, Billingham LJ, Wallace MA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2007;101:702–6.
- [33] Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of Hexaminolevulinic acid based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. *Eur Urol* 2005;47:319–22.
- [34] Loidl W, Schmibauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy by Hexaminolevulinic acid induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance. *Eur Urol* 2005;47:323–6.