Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии

А.И. Ролевич

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: *Александр Игоревич Ролевич alexander.rolevich@gmail.com*

Введение. *Основной проблемой при лечении рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) является высокая частота рецидивов после визуально полной трансуретральной резекции (ТУР). Одним из факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения этой патологии, может быть качество выполнения ТУР, которое зависит от опыта хирурга.*

Цель работы *– оценка влияния хирурга на безрецидивную выживаемость после радикального лечения пациентов с РМПБМИ, а также поиск оптимальных критериев качества выполнения ТУР мочевого пузыря при этом заболевании.*

Материалы и методы. *Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ, леченных с использованием ТУР с или без проведения внутрипузырной терапии на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2013 г. Всего в исследование включены 949 случаев проведения органосохраняющего лечения у 784 пациентов. Операции выполняли 5 хирургов со сравнимым опытом проведения ТУР.*

Результаты. *При медиане наблюдения 64,3 (3–124) мес показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в 5 хирургических группах составили 62,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 56,2–69,7), 53,6 (95 % ДИ 47,4–59,9), 51,0 (95 % ДИ 39,6–62,4), 46,2 (95 % ДИ 36,4–56,0) и 44,2 % (95 % ДИ 36,8–51,7) соответственно ($p < 0,0001$). По данным мультивариантного анализа с включением всех потенциальных факторов риска сохранялась прогностическая роль опыта хирурга с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0013$). Различия между хирургами были менее выражены при резекции опухолей с низким риском рецидива.*

Анализ распределения частоты рецидивов в первые 3, 6 и 12 мес после ТУР в зависимости от хирурга, стратифицированных по группам риска рецидива, показал, что наиболее различающиеся показатели наблюдались через 12 мес после ТУР.

Выводы. *Хирург-оператор оказывает существенное влияние на риск рецидива после радикального лечения пациентов с РМПБМИ. В нашем исследовании этот эффект наблюдался несмотря на относительно большой опыт оперативного лечения данной патологии всеми хирургами и выполнение операций в условиях одного высокоспециализированного центра. Различия между хирургами менее выражены при резекции опухолей с низким риском рецидива. За критерии качества выполнения ТУР можно принять частоту рецидивов в течение 1-го года после операции для первичных одиночных опухолей (до 10 %), для рецидивных или множественных опухолей (до 19 %) и для рецидивных и множественных (до 32 %).*

Ключевые слова: *рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, трансуретральная резекция, критерии качества, безрецидивная выживаемость*

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-40-52

Impact of a surgeon on the relapse-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer

A.I. Rolevich

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Agrotown, Minsk District, 223040, Republic of Belarus

Background. *The high rate of recurrences after visual complete transurethral resection (TUR) is a main problem in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). One of the factors influencing the long-term results of treatment for this pathology may be the quality of TUR, which depends on a surgeon's experience.*

Objective: *to evaluate the impact of a surgeon on relapse-free survival rates after radical treatment in patients with NMIBC and to search the optimal quality criteria for TUR in this disease.*

Materials and methods. *The data of patients with primary or recurrent NMIBC treated using TUR with and without intravesical therapy at the N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology in 2004 to 2013 were retrospectively analyzed. The investigation included a total of 949 cases of performing organ-sparing treatment in 784 patients. The operations were made by 5 surgeons with comparable experience with TUR.*

Results. *At a median follow-up of 64.3 (3–124) months, the 5-year relapse-free survival rates in 5 surgical groups were 62.9 (95 % confidence interval (CI) 56.2–69.7), 53.6 (95 % CI 47.4–59.9), 51.0 (95 % CI 39.6–62.4), 46.2 (95 % CI 36.4–56.0), and 44.2 % (95 % CI 36.8–51.7), respectively ($p < 0.0001$). According to the data of multivariate analysis including all potential factors, the prognostic role*

of a surgeon's experience retained a high level of statistical significance (p = 0.0013). The differences between the surgeons were less pronounced after resection of tumors at a low risk for recurrence.
Analysis of the distribution of the recurrence rates within the first 3, 6, and 12 months after TUR in relation to the surgeon, which were stratified according to recurrence risk groups, showed that the most differing rates were observed 12 months after TUR.
Conclusion. *An operating surgeon has a significant effect on the risk of recurrence after radical treatment in patients with NMIBC. In our investigation, this effect was observed in spite of the relative much experience with surgical treatment of this disease by all surgeons and the performance of operations in one highly specialized center. The differences between the surgeons are less pronounced after resection of tumors at low recurrence risk. The recurrence rates for primary single (below 10 %), recurrent or multiple (below 19 %), and for recurrent and multiple (below 32 %) tumors within the first year after surgery can be taken for the quality criteria of TUR.*

Key words: *non-muscle-invasive bladder cancer, transurethral resection, quality criteria, relapse-free survival rate*

Введение

Рак мочевого пузыря является 3-м по распространенности онкоурологическим заболеванием. Больные с этой патологией составляют значительную долю пациентов врачей-онкоурологов. По данным Белорусского канцер-регистра, в 2013 г. рак мочевого пузыря составил 4,4 % в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и занял 8-е место [1]. От 50 до 80 % опухолей мочевого пузыря относятся к так называемому раку мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) – новообразованиям со степенью местного распространения Ta, T1 и Tis. Показано, что при таком распространении опухоли регистрируют относительно высокие показатели выживаемости, однако около 70 % поверхностных опухолей рецидивируют и в 20–30 % случаев прогрессируют в мышечно-инвазивный рак [2].

Стандартом лечения является полная трансуретральная резекция (ТУР) опухолей мочевого пузыря с последующей внутрипузырной терапией при наличии факторов риска рецидива или прогрессирования [3]. В то время как проведено большое количество исследований, продемонстрировавших возможность снижения риска возникновения рецидива и прогрессирования РМПБМИ под воздействием различных видов внутрипузырной терапии, меньшее внимание уделялось роли качественной ТУР в улучшении отдаленных результатов лечения. Так, наряду со стандартными факторами риска возникновения рецидива и прогрессирования РМПБМИ, включающими клинические (частота рецидивирования, мультифокальность) и патоморфологические (категория pT, степень дифференцировки) характеристики агрессивности заболевания, качество выполнения ТУР, которое может зависеть от опыта хирурга и стиля выполнения операции, также может существенно влиять на риск развития рецидива опухолей. В ряде работ показано, что небольшой опыт хирурга в выполнении операций, обычно определяемый как «обучение в ординатуре» (до 5 лет клинической практики), связан с повышенным риском рецидивирования заболевания [4, 5]. Однако даже среди опытных специалистов можно наблюдать значительную вариабельность в отдаленных результатах лечения, что до настоящего времени не было продемонстрировано в медицинской литературе.

Целью данного **исследования** стала оценка влияния оперирующего хирурга на безрецидивную выживаемость после радикального лечения пациентов с РМПБМИ, а также поиск оптимальных критериев качества выполнения ТУР мочевого пузыря при этом заболевании.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с гистологически подтвержденным первичным или рецидивным РМПБМИ, леченных с использованием визуально полной ТУР с или без проведения внутрипузырной терапии на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2013 г. Всего таких случаев зарегистрировано 1550. Случаи без данных последующего наблюдения (n = 471) и данные о пациентах, оперированных хирургами, выполнившими менее 70 операций (n = 130), были исключены из анализа. После исключения в исследовании осталось 949 случаев проведения органосохраняющего лечения у 784 пациентов (174 женщин и 610 мужчин), возраст которых варьировал от 23 до 93 лет (медиана 67 лет). При рецидивных опухолях допускали включение в анализ несколько случаев у одного и того же пациента, если лечение приходилось на анализируемый период и случай не соответствовал критериям включения. Всего было 284 таких наблюдений у 119 пациентов, при этом количество ТУР колебалось от 2 до 5 (медиана 2) у 1 больного.

Операции выполняли 5 хирургов со сравнимым опытом проведения ТУР. Техника выполнения ТУР не менялась в течение всего периода исследования и существенно не отличалась у анализируемых хирургов. Гибкие инструменты не использовали. Каждому хирургу был присвоен код от 1 до 5 в соответствии с увеличением отношения рисков (ОР) рецидива; таким образом были сформированы 5 групп, включавшие 225 (24 %), 324 (34 %), 78 (8 %), 115 (12 %) и 207 (22 %) случаев соответственно. Проводили оценку однородности групп по основным прогностическим факторам, статистической значимости различий

для дискретных переменных с помощью χ^2-теста и однофакторного дисперсионного анализа для непрерывных переменных.

За безрецидивную выживаемость принимали время от выполнения ТУР до появления рецидива, последнего контроля или смерти. Данные о наблюдении были получены из амбулаторных карт пациентов, пролеченных в нашем учреждении, и Белорусского канцер-регистра. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от хирургической группы были вычислены по методу Каплана–Майера, проведен стратифицированный анализ в зависимости от группы риска рецидива. Статистическую значимость различий рассчитывали с помощью *log-rank*-теста.

Table 1. *Characteristics of patients included in the study*

Characteristic	Total	Surgeon 1	Surgeon 2	Surgeon 3	Surgeon 4	Surgeon 5	*p*
Number of patients, *n* (%)	949 (100)	225 (100)	324 (100)	78 (100)	115 (100)	207 (100)	–
Gender, *n* (%): females males	 210 (22,1) 739 (77,9)	 43 (19,1) 182 (80,9)	 76 (23,5) 248 (76,5)	 17 (21,8) 61 (78,2)	 25 (21,7) 90 (78,3)	 49 (23,7) 158 (76,3)	0,77
Median age (range), years	67 (23–93)	69 (32–88)	66 (23–93)	65 (30–93)	66 (35–87)	65 (29–87)	0,075
Years of surgical procedures, *n* (%): 2004–2007 2008–2010 2011–2013	 378 (39,8) 317 (33,4) 254 (26,8)	 80 (35,6) 113 (50,2) 32 (14,2)	 112 (34,6) 82 (25,3) 130 (40,1)	 38 (48,7) 32 (41,0) 8 (10,3)	 55 (47,8) 39 (33,9) 21 (18,3)	 93 (44,9) 51 (24,6) 63 (30,4)	< 0,0001
Tumor, *n* (%): primary recurrent	 605 (63,8) 343 (36,1)	 149 (66,2) 76 (33,8)	 206 (63,6) 118 (36,4)	 47 (60,3) 31 (39,7)	 77 (67,0) 37 (32,2)	 126 (60,9) 81 (39,1)	0,29
Multifocal disease, *n* (%): single 2–7 nodes ≥ 8 nodes	 385 (40,6) 438 (46,2) 126 (13,3)	 106 (47,1) 72 (32,0) 47 (20,9)	 121 (37,3) 166 (51,2) 37 (11,4)	 35 (44,9) 35 (44,9) 8 (10,3)	 51 (44,3) 54 (47,0) 10 (8,7)	 72 (34,8) 111 (53,6) 24 (11,6)	< 0,0001
Size, *n* (%): < 3 cm ≥ 3 cm No data	 645 (68,0) 297 (31,3) 7 (0,7)	 157 (69,8) 66 (29,3) 2 (0,9)	 205 (63,3) 117 (36,1) 2 (0,6)	 50 (64,1) 28 (35,9) –	 74 (64,3) 39 (33,9) 2 (1,7)	 159 (76,8) 47 (22,7) 1 (0,5)	0,065
T-value, *n* (%): Ta T1	 386 (40,7) 563 (59,3)	 82 (36,4) 143 (63,6)	 138 (42,6) 186 (57,4)	 31 (39,7) 47 (60,3)	 50 (43,5) 65 (56,5)	 85 (41,1) 122 (58,9)	0,63
Tumor grade (G), *n* (%): G1 G2 G3 Gx	 604 (63,6) 266 (28,0) 57 (6,0) 22 (2,3)	 155 (68,9) 50 (22,2) 14 (6,2) 6 (2,7)	 187 (57,7) 104 (32,1) 27 (8,3) 6 (1,9)	 45 (57,7) 30 (38,5) 1 (1,3) 2 (2,6)	 81 (70,4) 25 (21,7) 5 (4,3) 4 (3,5)	 136 (65,7) 57 (27,5) 10 (4,8) 4 (1,9)	0,043
Carcinoma *in situ*, *n* (%):	16 (1,7)	7 (3,1)	6 (1,9)	–	1 (0,9)	2 (1,0)	0,26
EORTC risk groups, *n* (%): low intermediate high no data	 89 (9,4) 304 (32,0) 520 (54,8) 36 (3,8)	 28 (12,4) 79 (35,1) 109 (48,4) 9 (4,0)	 23 (7,1) 98 (30,2) 194 (59,9) 9 (2,8)	 7 (9,0) 23 (29,5) 36 (56,5) 4 (5,1)	 13 (11,3) 38 (33,0) 56 (48,7) 8 (7,0)	 18 (8,7) 66 (31,9) 117 (56,5) 6 (2,9)	0,28
Modified risk groups*, *n* (%): low intermediate high	 281 (29,6) 429 (45,2) 239 (25,2)	 73 (32,4) 109 (48,4) 43 (19,1)	 89 (27,5) 149 (46,0) 86 (26,5)	 24 (30,8) 34 (43,6) 20 (25,6)	 45 (39,1) 39 (33,9) 31 (27,0)	 50 (24,2) 98 (47,3) 59 (28,5)	0,052
Repeat transurethral resection, *n* (%)	41 (4,3)	13 (5,8)	16 (4,9)	4 (5,1)	5 (4,3)	3 (1,4)	0,22
Intravesical therapy, *n* (%): bacillus Calmette-Guerin therapy chemotherapy	 200 (21,1) 10 (1,1)	 47 (20,9) 6 (2,7)	 79 (24,4) 1 (0,3)	 14 (17,9) 2 (2,6)	 21 (18,3) –	 39 (18,8) 1 (0,5)	0,068

**Modified risk groups: low risk – primary solitary tumor, intermediate – recurrent or multifocal tumor, high – recurrent or multifocal tumor*

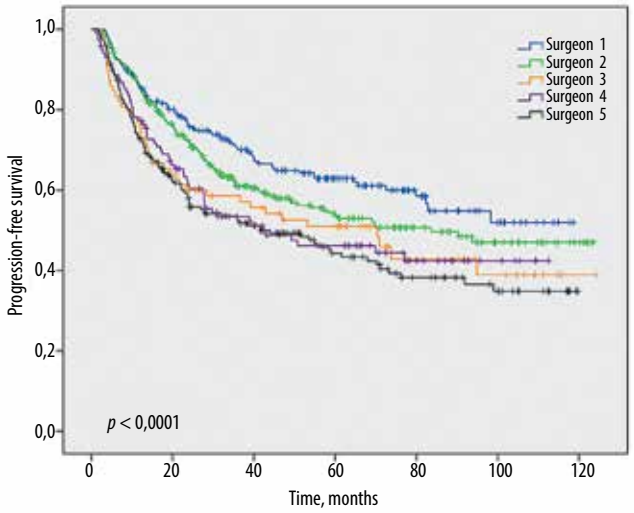

Fig. 1. *Progression-free survival as per the surgeon who performed procedure*

Для оценки прогностической значимости стандартных клинико-морфологических факторов, а также качества работы индивидуального хирурга были выполнены моно- и мультивариантный регрессионные анализы по Коксу. Показатели ОР для каждого хирурга были коррелированны с различными показателями, характеризующими хирургический опыт. Также был проведен поясняющий анализ влияния выполнения операции 2 лучшими хирургами по сравнению с 2 худшими на риск рецидива в различных подгруппах пациентов. Для определения оптимальных критериев качества выполнения ТУР рассчитаны показатели частоты возникновения рецидивов и их 95 % доверительные интервалы (ДИ) в первые 3, 6 и 12 мес после операции в подгруппах пациентов с различным риском рецидива. Статистические расчеты проводили с использованием программы SPSS.

Результаты

Хирургические группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, частоте рецидивирования опухоли, категориям pT, карциномы *in situ* (CIS), группам риска по EORTC и частоте выполнения повторной ТУР (табл. 1). Были отмечены статистически значимые различия в группах по году выполнения операции ($p < 0,0001$), количеству опухолей ($p < 0,0001$) и степени дифференцировки ($p = 0,043$) и тренд к различиям по наибольшему размеру опухоли ($p = 0,065$) и частоте использования послеоперационной иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена ($p = 0,068$).

Медиана наблюдения для всей когорты пациентов составила 64,3 (3–124) мес и для 1–5-й хирургических групп: 64,3; 54,1; 72,4; 68,6; 70,9 и 64,3 мес соответственно. В течение этого периода было выявлено 433 (45,6 %) рецидива: 83 (36,9 %), 136 (42,0 %), 41 (52,6 %), 59 (51,3 %) и 114 (55,1 %) в группах 1–5 соответственно. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 52,8 % (95 % ДИ 49,4–56,3) для всей когорты пациентов и 62,9 % (95 % ДИ 56,2–69,7), 53,6 % (95 % ДИ 47,4–59,9), 51,0 % (95 % ДИ 39,6–62,4), 46,2 % (95 % ДИ 36,4–56,0) и 44,2 % (95 % ДИ 36,8–51,7) в группах 1–5 соответственно ($p < 0,0001$; рис. 1). Различия в безрецидивной выживаемости между хирургическими группами не дости-

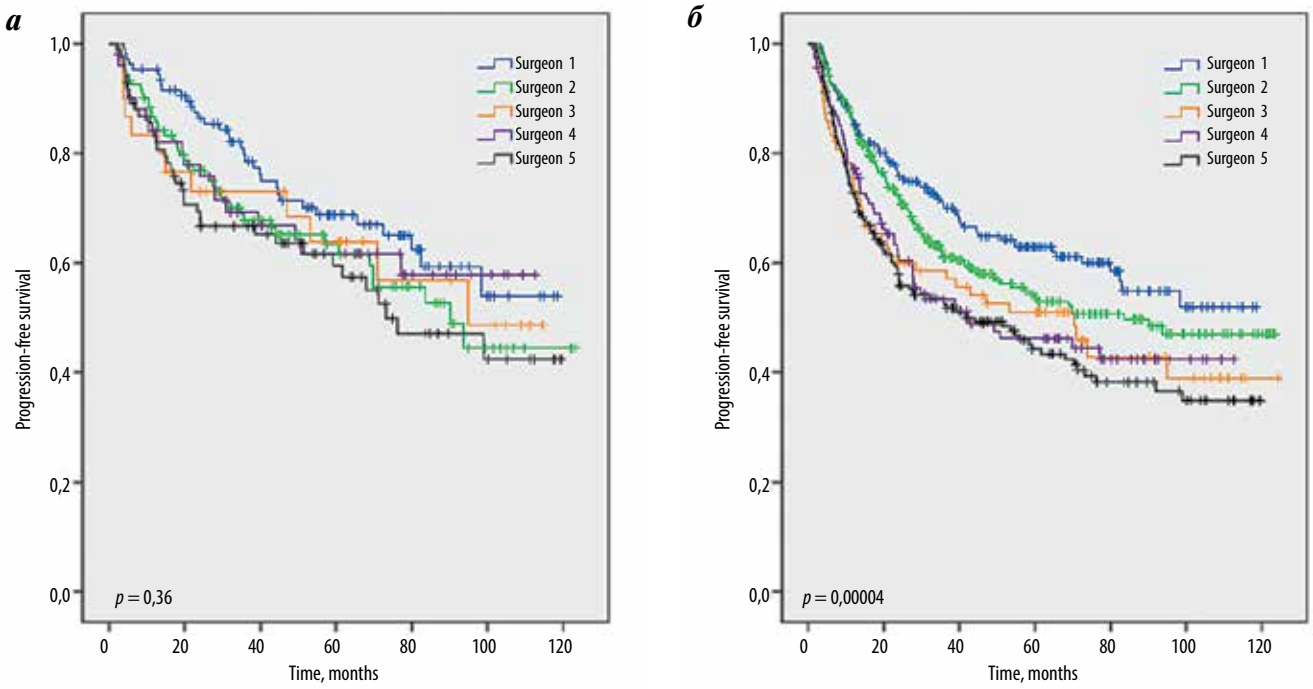

Fig. 2. *Progression-free survival of patients in low- and intermediate -(a) and high-risk (b) EORTC groups as per the surgeon who performed procedure*

Table 2. *Results of single and multiple factor analyses*

Prognostic factor	Single factor analysis		Multiple factor analysis	
	hazard ratio (95 % confidence interval)	*p*	hazard ratio (95 % confidence interval)	*p*
Surgeon:		< 0,0001		0,0013
1	1,0	–	1,0	–
2	1,25 (0,95–1,64)	0,11	1,15 (0,85–1,56)	0,36
3	1,59 (1,09–2,31)	0,016	1,42 (0,97–2,10)	0,075
4	1,63 (1,17–2,28)	0,004	1,70 (1,19–2,41)	0,0033
5	1,80 (1,35–2,39)	< 0,0001	1,71 (1,26–2,32)	0,0005
Patients' gender:				
female	1,0	–	1,0	–
male	1,06 (0,84–1,33)	0,63	1,03 (0,82–1,30)	0,80
Age, years:				
≤ 65	1,0	–	1,0	–
> 65	1,06 (0,88–1,28)	0,55	1,03 (0,84–1,25)	0,79
Years of surgical procedures:		0,54		0,53
2004–2007	1,0	–	1,0	–
2008–2010	1,01 (0,81–1,26)	0,94	0,94 (0,74–1,20)	0,63
2011–2013	1,14 (0,89–1,47)	0,30	1,11 (0,85–1,45)	0,45
Tumor:				
primary	1,0	–	1,0	–
recurrent	1,76 (1,46–2,13)	< 0,0001	1,90 (1,54–2,34)	< 0,0001
Number of sites:		< 0,0001		0,0001
1	1,0	–	1,0	–
2–7	1,66 (1,34–2,05)	< 0,0001	1,57 (1,25–1,97)	0,0001
≥ 8	1,95 (1,46–2,60)	< 0,0001	1,87 (1,33–2,61)	0,0003
Size, cm:				
< 3	1,0	–	1,0	–
≥ 3	1,09 (0,89–1,33)	0,43	1,09 (0,85–1,39)	0,52
Macroscopic tumor type:				
papillary	1,0	–	1,0	–
solid	1,22 (0,82–1,82)	0,32	1,29 (0,84–2,00)	0,25
T-value:				
Ta	1,0	–	1,0	–
T1	1,18 (0,97–1,44)	0,09	0,99 (0,8–1,22)	0,92
Tumor grade (G):		0,041		0,28
G1	1,0	–	1,0	–
G2	1,26 (1,02–1,56)	0,029	1,13 (0,90–1,43)	0,29
G3	1,37 (0,94–2,00)	0,10	1,35 (0,90–2,02)	0,15
Carcinoma *in situ*:				
no	1,0	–	1,0	–
yes	0,51 (0,21–1,22)	0,13	0,66 (0,24–1,78)	0,41
Transurethral resection length, minutes:		0,045		0,41
≤ 20	1,0	–	1,0	–
21–30	1,27 (1,01–1,60)	0,045	1,11 (0,85–1,43)	0,45
31–40	1,21 (0,87–1,68)	0,26	1,06 (0,72–1,54)	0,78
> 40	1,42 (1,10–1,83)	0,008	1,32 (0,94–1,87)	0,11
Repeat transurethral resection:				
no	1,0	–	1,0	–
yes	1,39 (0,91–2,12)	0,13	1,26 (0,80–2,00)	0,32
Intravesical therapy:				
no	1,0	–	1,0	–
yes	0,84 (0,67–1,06)	0,15	0,64 (0,50–0,82)	0,0005

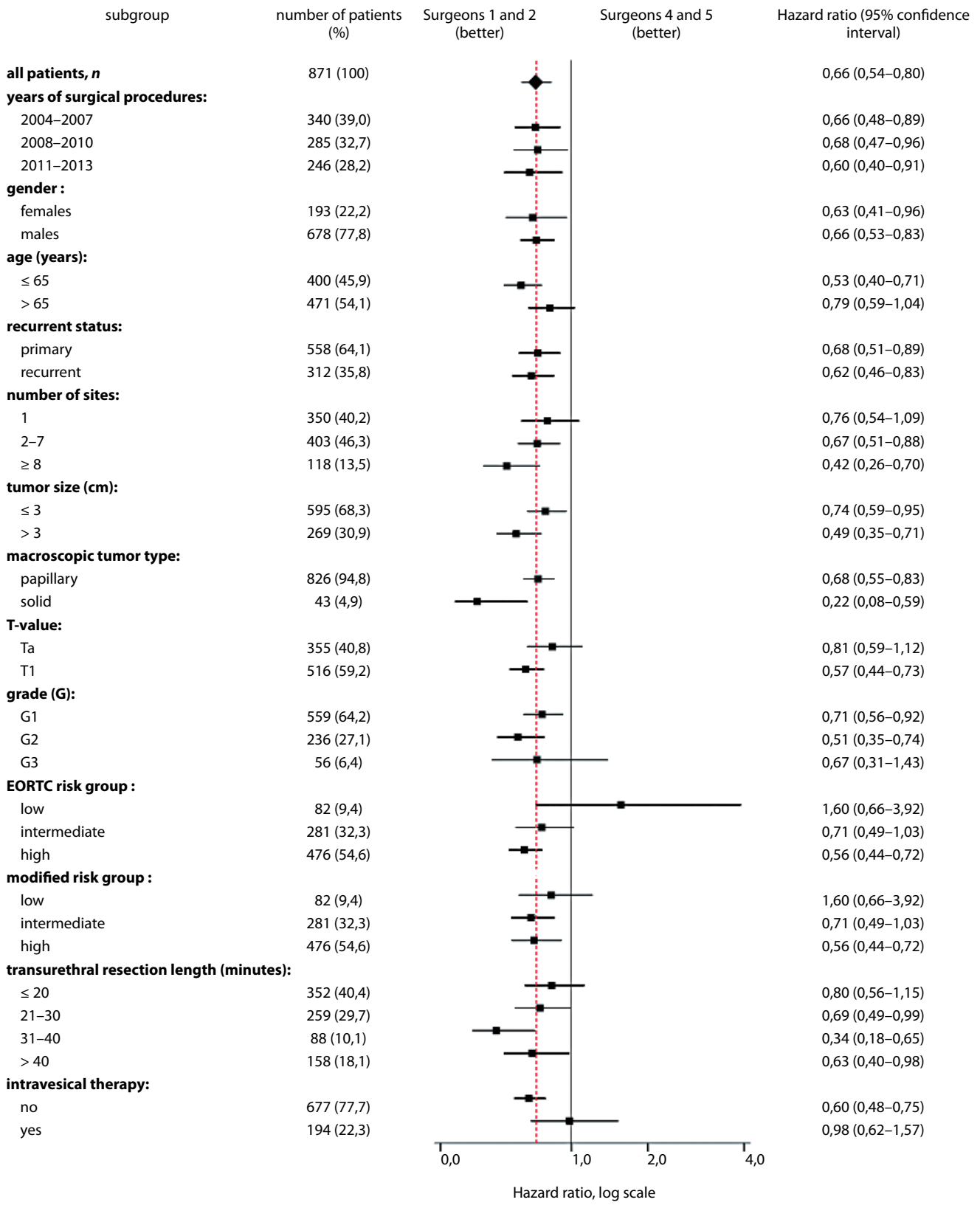

Fig. 3. *Recurrence risk ratio recorded in different prognostic groups after transurethral resections performed by 2 best and 2 worst surgeons*

Table 3. *Comparison of features which present surgical experience*

Surgical team	Surgical experience, years (meanings)	Median annual number of complete transurethral resections (min.–max.)	Median annual number of all transurethral resections (min.–max.)
Surgeons 1 and 2	10,0 (9, 11)	26,5 (5–55)	77,5 (10–107)
Surgeons 4 and 5	6,5 (6, 7)	13,5 (5–38)	30,0 (11–113)

гали статистически значимых различий в подгруппах низкого и промежуточного риска рецидива ($p = 0,36$) и были наиболее выражены в подгруппе высокого риска ($p < 0,0001$; рис. 2).

По данным моновариантного регрессионного анализа по Коксу статистически значимую связь с риском рецидива отмечали для следующих факторов: оперирующий хирург, рецидивный статус опухоли, мультифокальность, степень дифференцировки опухоли и длительность операции (табл. 2). В мультивариантном анализе с включением всех потенциальных факторов риска сохранялась прогностическая роль индивидуального хирурга с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0013$). Другими факторами, статистически значимо ассоциированными с риском развития рецидива, были рецидивный статус опухоли, мультифокальность и проведение адъювантной внутрипузырной терапии.

Анализ ОР рецидива для 2 лучших хирургов по сравнению с 2 худшими в различных подгруппах пациентов представлен на рис. 3. Наибольшую пользу от операций, выполненных хирургами 1 и 2, наблюдали при более обширных опухолях (≥ 8 опухолей, > 3 см, солидный характер, Т1, с высоким риском рецидива и без последующего применения внутрипузырной терапии); результаты значимо не отличались при образованиях с низким риском рецидива.

Хотя корреляционный и линейный регрессионный анализы не показали статистически значимой связи между величиной ОР рецидива, скорректированного по прогностическим факторам, и различными показателями, характеризующими опыт хирурга, наблюдали значительные различия последних между лучшими и худшими хирургами (табл. 3). Наиболее сильной была отрицательная связь между ОР рецидивирования и медианой количества выполненных ТУР в год для каждого хирурга (рис. 4).

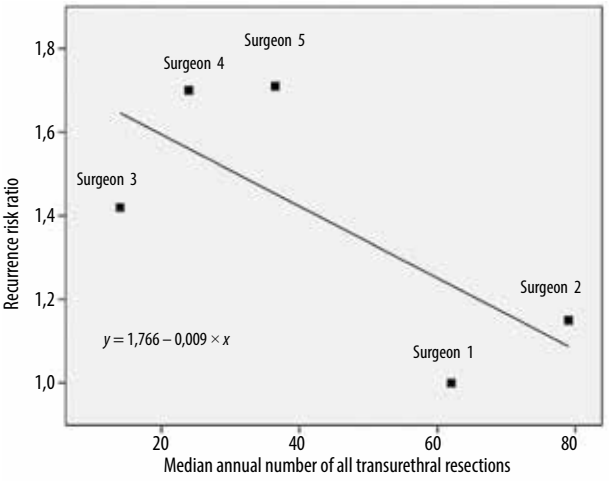

Fig. 4. *Recurrence risk ratio analyzed for every surgeon according to the number of transurethral resections annually done by him in 2004-2013.*

Анализ распределения частоты возникновения рецидивов в первые 3, 6 и 12 мес после ТУР в зависимости от хирурга, стратифицированных по модифицированным группам риска (табл. 4), показал, что

Table 4. *The recurrence rates in different prognostic groups recorded in the first 3, 6 and 12 months after transurethral resection performed by 2 best and 2 worst surgeons*

Feature		3 months		6 months		12 months	
		n/N	% (95 % confidence interval)	*n/N*	% (95 % confidence interval)	*n/N*	% (95 % confidence interval)
Primary solitary tumors	Surgeons 1 and 2	2/162	1,2 (0–3)	6/162	3,7 (0,8–6,6)	10/160	6,3 (2,5–10,0)
	Surgeons 4 and 5	4/95	4,2 (0,1–8,3)	6/93	6,5 (1,4–11,5)	10/92	10,9 (4,4–17,4)
Recurrent or multifocal tumors	Surgeons 1 and 2	2/258	0,8 (0–1,9)	23/255	9,0 (5,5–12,6)	36/252	14,3 (9,9–18,6)
	Surgeons 4 and 5	5/137	3,6 (0,5–6,8)	20/137	14,6 (8,6–20,6)	35/136	25,7 (18,3–33,2)
Recurrent multifocal tumors	Surgeons 1 and 2	0/129	0	11/129	8,5 (3,6–13,4)	31/126	24,6 (17,0–32,2)
	Surgeons 4 and 5	4/90	4,4 (0,1–8,8)	11/90	12,2 (5,3–19,1)	37/90	41,1 (30,7–51,5)

наиболее различающиеся показатели регистрировали через 12 мес после ТУР. При этом в качестве критерия можно принять частоту возникновения рецидивов в течение 1-го года после ТУР для первичных одиночных опухолей – до 10 %, для рецидивных или множественных опухолей – до 19 % и для рецидивных и множественных – до 32 %.

Обсуждение

Длительное время основной стратегией по профилактике рецидивирования РМПБМИ было использование внутрипузырной терапии. Качество выполнения хирургического компонента лечения оказалось в сфере внимания специалистов только после публикации M. Brausi и соавт. [6], которые проанализировали различия в частоте возникновения ранних рецидивов (т. е. выявленных при 1-й цистоскопии через 3 мес после ТУР) среди различных медицинских учреждений Европы у 2410 пациентов с РМПБМИ из 7 протоколов EORTC III фазы. В результате была выявлена значительная вариабельность в частоте возникновения ранних рецидивов между различными лечебными учреждениями. Так, при одиночной опухоли частота рецидивирования колебалась от 0 до 21 %, при множественных – от 4 до 46 %. Такие различия можно было объяснить только недостаточно тщательным выполнением ТУР в ряде учреждений, что в значительном проценте случаев сопровождалось наличием в мочевом пузыре макроскопических неудаленных опухолей.

Последующие исследования были направлены на поиск причин такой вариабельности результатов, идентификацию критериев качества проведения ТУР и поиск путей улучшения ее радикальности. Так, M. Brausi и соавт. в опубликованном только в виде тезисов исследовании по оценке качества ТУР в протоколах EORTC [7] показали, что после коррекции по прогностическим факторам снижение частоты возникновения рецидивов было связано с использованием диаграммы мочевого пузыря и выполнением операции врачом-ординатором по сравнению со стажером или руководителем отделения. G. Jancke и соавт. в ретроспективной работе оценили влияние опыта хирурга на частоту рецидивирования и прогрессирование РМПБМИ у 768 пациентов и обнаружили, что после ТУР, выполненной специалистом-урологом, по сравнению с резидентом наблюдался существенно меньший риск рецидивирования (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,53–0,87), но не прогрессирования (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,37–1,56). От опыта выполнения операций не зависела частота рецидивирования или прогрессирования заболевания [5]. M. Del Zingaro и соавт. в сходной работе, оценивавшей результаты лечения 209 пациентов с промежуточным и высоким риском рецидивирования с выполнением повторной ТУР, обнаружили, что независимыми предикторами рецидива и прогрессирования были стадия опухоли и большой опыт хирурга, определяемый как выполнение более 100 ТУР [8].

В отличие от опубликованных работ, в данном исследовании все хирурги имели статус специалистов, их опыт выполнения ТУР значительно превосходил 100 операций. Таким образом, различия в отдаленных результатах лечения нельзя полностью объяснить плохой техникой, связанной с начальным периодом обучения. Кроме того, несмотря на очевидные различия в количестве выполненных операций и хирургическом опыте, нам не удалось выявить наличие значимой кривой обучения, т. е. улучшение результатов с течением времени. Так, в моно- и мультивариантном анализах риск рецидива существенно не различался в зависимости от года операции, более того, анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от опыта выполнения ТУР хирургом, категоризированного как < 10 и ≥ 10 лет, показал несколько худшие результаты как среди лучших, так и среди худших хирургов (рис. 5), что, вероятно, отражает увеличение доли более распространенных случаев с течением времени.

Таким образом, возможно несколько объяснений полученных результатов: с одной стороны, несмотря на то, что ТУР мочевого пузыря считается простой операцией, кривая обучения для обеспечения наилучших результатов может значительно превышать 100 операций или 4–5 лет стажировки. Другим объяснением может служить то, что успешность некоторых хирургов связана с чертами личности (например, концентрация внимания, педантичность и т. д.) и существенно не меняется с течением времени.

Так или иначе, полученные результаты поднимают важный вопрос об оценке качества выполнения ТУР. При этом критерием является наличие определяемой при патоморфологическом исследовании мышечной ткани в препарате после ТУР. Так, еще в 1999 г. H.W. Herr показал, что этот параметр предсказывал частоту выявления мышечно-инвазивной опухоли при повторной ТУР у пациентов, изначально стадированных как T1 [9]. Тем не менее наличие мышечной ткани в препарате не во всех исследованиях обеспечивало лучший результат, чем ее отсутствие.

P. Mariappan и соавт. оценили прогностическое значение наличия мышечной ткани в препарате после ТУР как суррогатного маркера качества операции в проспективной базе данных, включавшей 356 первичных радикально оперированных пациентов с РМПБМИ [4]. По данным мультивариантного анализа наличие мышечной ткани в препарате было связано с удалением больших низкодифференцированных опухолей и опытом хирурга в качестве оператора, который определялся как 5 и более лет обучения. Высокая частота ранних рецидивов коррелировала с отсутствием мышечной ткани в препарате и менее опыт-

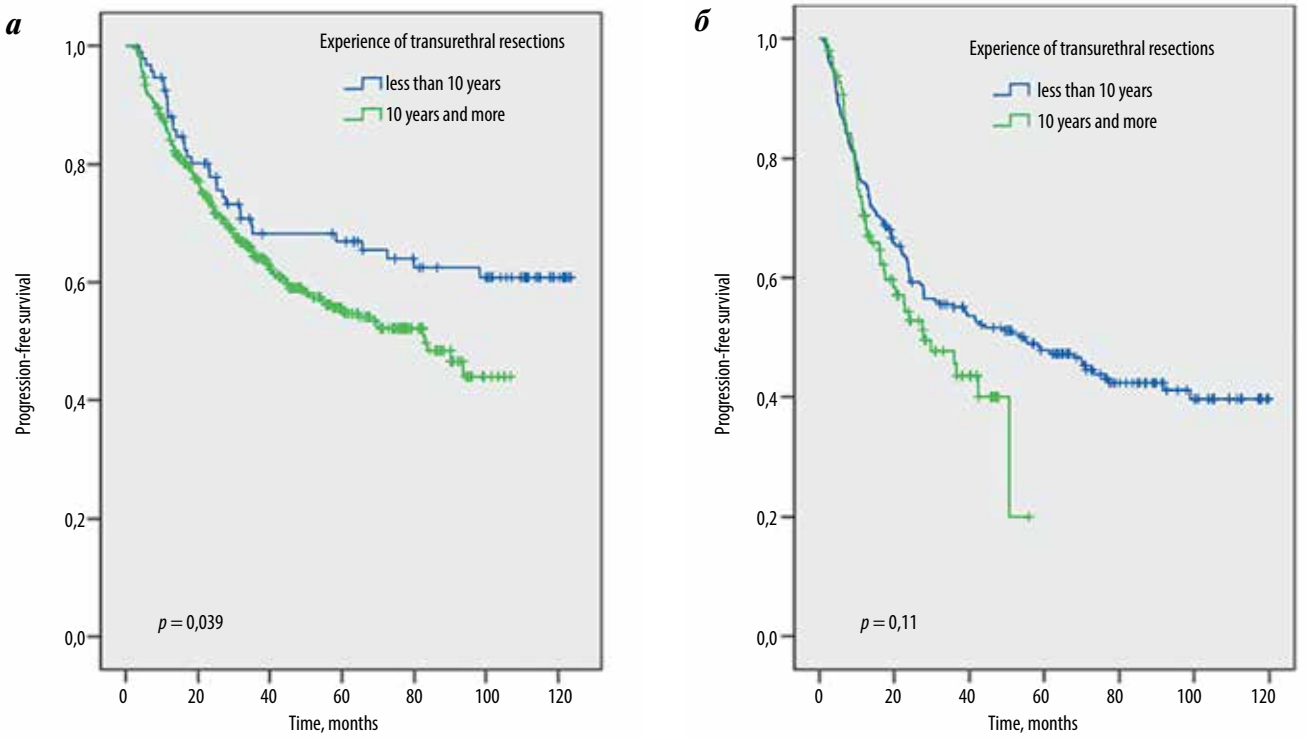

Fig. 5. *Progression-free survival as per the surgeon's experience defined among the best (a) and the worst (b) surgeons*

ным хирургом в качестве оператора (отношение шансов 2,9; 95 % ДИ 1,6–5,4; $p = 0,0002$).

В похожем китайском исследовании J. Huang и соавт. обнаружили, что отсутствие мышечного слоя в препарате после ТУР чаще наблюдалось при больших опухолях, опухолях с трудной локализацией (латеральные стенки, передняя стенка, дно мочевого пузыря) и у «молодых» хирургов (≤ 10 лет опыта проведения ТУР) [10]. Эти же факторы, а также отсутствие мышечной ткани в препарате и стадия Т1 были связаны с наличием остаточной опухоли при повторной ТУР.

M. Rouprêt и соавт. оценили результаты 340 ТУР по поводу РМПБМИ в стадии pT1 и выявили значимые различия в частоте обнаружения мышечной ткани в удаленном препарате между более молодыми и опытными хирургами (61,3 % против 73,8 %; $p = 0,02$) [11]. Однако по данным мультивариантного анализа только небольшой опыт хирурга вне зависимости от наличия или отсутствия мышечной ткани в препарате повышал риск рецидива (ОР 2,33; 95 % ДИ 1,45–3,74; $p = 0,01$).

И наконец, O. Shoshany и соавт., проанализировав данные 332 пациентов с РМПБМИ, выявили связь между присутствием мышечной ткани в препарате и низкой дифференцировкой опухоли, большим размером, мультифокальностью и непапиллярной морфологией, но не опытом хирурга [12]. Более того, отсутствие мышечной ткани в препарате не влияло на отдаленные результаты лечения в общей группе пациентов и только в подгруппе больных с опухолями Т1 этот фактор несколько увеличивал риск рецидива, но не влиял на прогрессирование РМПБМИ. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что наличие мышечной ткани в препарате в большей степени обусловливается распространением опухоли, чем опытом хирурга, и данный показатель может служить критерием качества выполнения ТУР только в подгруппе опухолей стадии Т1. К сожалению, в данной работе не был оценен этот критерий, поскольку в исследуемой когорте у значительного числа пациентов наличие мышечной ткани в препарате систематически не определялось. Поэтому основное внимание было сосредоточено на оценке частоты ранних рецидивов как критерия качества операции. В исследовании показано, что частота возникновения рецидивов в первые 3 и 6 мес после вмешательства не может служить надежным критерием, поскольку она относительно мала и зачастую широко перекрывается между различными группами риска рецидива и опытом хирурга. Только частота рецидивов в первые 12 мес после ТУР существенно варьировала в зависимости от опыта хирурга, что позволило использовать этот показатель как критерий качества выполнения операции.

Выводы

Хирург-оператор оказывает существенное влияние на риск рецидивирования после радикального лечения пациентов с РМПБМИ. В исследовании этот эффект наблюдался несмотря на относительно большой опыт

оперативного лечения данной патологии всеми хирургами и выполнение операций в условиях одного высокоспециализированного центра. Различия между хирургами менее выражены при опухолях с низким риском рецидива.

За критерии качества выполнения ТУР можно принять частоту рецидивирования в течение 1-го года после операции для первичных одиночных опухолей до 10 %, для рецидивных или множественных опухолей – до 19 % и для рецидивных и множественных – до 32%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RSPC OMR, 2014. (In Russ.)].
2. van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. Eur Urol 2009;56(3):430–42.
3. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol 2013;64(4):639–53.
4. Mariappan P., Zachou A., Grigor K.M. et al. 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;57(5):843–9.
5. Jancke G., Rosell J., Jahnson S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. Scand J Urol 2014;48(3): 276–83.
6. Brausi M., Collette L., Kurth K. 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;41:523–31.
7. Brausi M., Sylvester R., van der Meijden A., Kurth K.H. Does the surgeon have an impact in the outcome of patients with Ta-T1 TCC of the bladder? Results of an EORTC quality control study on TURBT. Eur Urol 2001;39(Suppl 5):119.
8. Del Zingaro M., Bruno R., Nunzi E. et al. First transurethral resection (TUR) and second TUR in intermediate-high risk bladder cancer: impact of the surgeon's volume on the recurrence and progression of primary bladder cancer. Minerva Urol Nefrol 2015 Apr 28. [Epub ahead of print].
9. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999;162(1): 74–6.
10. Huang J., Fu J., Zhan H. et al. Analysis of the absence of the detrusor muscle in initial transurethral resected specimens and the presence of residual tumor tissue. Urol Int 2012;89(3):319–25.
11. Rouprêt M., Yates D.R., Varinot J. et al. The presence of detrusor muscle in the pathological specimen after transurethral resection of primary pT1 bladder tumors and its relationship to operator experience. Can J Urol 2012;19(5):6459–64.
12. Shoshany O., Mano R., Margel D. et al. Presence of detrusor muscle in bladder tumor specimens – predictors and effect on outcome as a measure of resection quality. Urol Oncol 2014;32(1):40.e17–22.

Рецензия на статью «Влияние оперирующего хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии» (О.Б. Карякин)

Частота возникновения рецидивов при лечении рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) весьма вариабельна и колеблется от 30 до 80 %. Причем данные литературы настолько различаются, что какие-либо средние показатели отсутствуют. Специалистам хорошо известно, что лечение РМПБМИ состоит из хирургического вмешательства с последующей внутрипузырной лекарственной профилактикой. Все понимают, что это далеко не патогенетическое лечение и причины возникновения заболевания, как и его рецидива далеки от реального понимания.

Каждый этап лечения направлен как на удаление первичного образования, так и на профилактику рецидива. В течение нескольких десятилетий частоту рецидивирования не удается существенно снизить. Предложенный A. Morales в 1976 г. метод иммунопрофилактики внутрипузырным введением вакцины бациллы Кальметта–Герена остается наиболее эффективным. В последующем с учетом факторов прогноза EORTC было предложено разделить больных на группы в зависимости от частоты рецидивирования и прогрессирования заболевания. Такой подход позволил проводить более или менее целенаправленную адъювантную терапию, направленную на снижение частоты возникновения рецидива заболевания.

В представленной работе автор делает попытку оценить вклад качества выполнения трансуретральной резекции (ТУР) в зависимости от «индивидуальных

характеристик хирурга». Целью работы стала оценка влияния хирурга на безрецидивную выживаемость. Сразу следует сказать, что это наиболее сложная задача как во всей цепочке развития заболевания, так и его рецидивирования. Практически единичные работы посвящены этому вопросу, так как объективно вычленить влияние хирурга весьма сложно, а еще сложнее сделать выводы относительно безрецидивной выживаемости.

Во время 2-й Международной консультации по раку мочевого пузыря (Вена, 2012) в рекомендациях (с. 61, Раздел 5. Техника ТУР мочевого пузыря) сказано: «В настоящее время недостаточно информации в поддержку рекомендаций специфической техники ТУР мочевого пузыря (градация D)». В этом случае надо было привести методику выполнения ТУР мочевого пузыря в учреждении и динамику изменения в различные периоды выполнения, хотя бы осветить несколько технических моментов проведения ТУР. Обследование стенок мочевого пузыря необходимо проводить с помощью оптики как в 30°, так и в 70°. Осмотр переднего сегмента шейки мочевого пузыря нужно выполнять оптикой 120°. Использование гибких инструментов значительно повышает качество визуализации и снижает количество ошибок при проведении ТУР.

Следовательно, отсутствие четких канонов выполнения этого оперативного вмешательства значительно затрудняет оценку рецидивов. Автор правомочно предлагает для оценки индивидуальной деятельности хирурга учитывать показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. Анализ распределения частот рецидивирования в первые 3, 6 и 12 мес после ТУР показал, что наиболее различающиеся показатели наблюдались через 12 мес после ТУР.

Качеству ТУР в литературе действительно посвящен ряд публикаций и сформированы определенные рекомендации. Однако неоднородность группы пациентов и различия в технике выполнения делают объективную сравнительную оценку весьма затруднительной.

В разделе статьи «Материалы и методы» говорится, что проведен ретроспективный анализ 1550 случаев ТУР с 2004 по 2013 г. Операции выполнялись 5 хирургами. В последующем выполнен сравнительный анализ работы хирургов, в основу которого легла 5-летняя безрецидивная выживаемость. Для анализа использовали современные статистические методы.

Важным является последующее профилактическое лечение. В разделе «Результаты» сообщается, что данные сопоставляли по группам риска EORTC, частоте выполнения послеоперационной иммунотерапии и т. д. Однако этих данных недостаточно для объективного сравнения больных по группам.

Очень важно вести правильную документацию во время ТУР, где отражаются все этапы оперативного вмешательства и фокусируются на карте с указанием локализации опухолей. Другим аспектом, влияющим на оценку качества ТУР, является правильный сбор, маркировка и доставка материала в патологоанатомическую лабораторию. Проведенный анализ позволяет правильно установить патологоанатомическую стадию pT, определить группу прогноза и провести противорецидивное лечение.

Также в статье нет информации об осложнениях во время оперативных вмешательств каждого из хирургов. Если таковые имелись, то они также могли повлиять на результаты лечения. Все эти действия существенно влияют на результаты лечения и тесно связаны между собой.

Заключение. Статья «Влияние оперирующего хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии» освещает несомненно важный аспект: рецидив РМПБМИ после лечения. Автор попытался вычленить индивидуальное качество 5 хирургов во временно́м интервале и влияние на 5-летнюю безрецидивную выживаемость. Поставленная задача носит весьма дискутабельный характер, хотя опыт, мастерство хирурга, техническое оснащение и т. п. имеют существенное значение для результатов лечения. Проделана большая работа по объективизации оценки хирургической помощи, однако основные аспекты в ней не отражены. В связи с этим практически невозможно основываться только на представленных данных. Таким образом, вопрос о разнице в 5-летней безрецидивной выживаемости остается открытым и не достигает целей, поставленных в начале статьи.

Ответ на рецензию на статью «Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии»

Внимательно изучив рецензию на представленную статью мы прежде всего хотим поблагодарить уважаемого рецензента за его труд и высказанные замечания. Однако с большинством замечаний рецензента трудно согласиться. В этой связи считаем необходимым внести ряд пояснений и высказать некоторые возражения.

Основной целью нашего исследования была оценка влияния индивидуального хирурга на безрецидив-

ную выживаемость после радикального органосохраняющего лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ). Для этого было отобрано 949 случаев такого лечения, проведенного в нашем учреждении за 10-летний период, операции выполняли 5 хирургов, имевших наибольший опыт трансуретральных резекций (ТУР) мочевого пузыря. Поскольку группы были не вполне сопоставимы по основным прогностическим факторам (мультифокальность, рецидивирование, размер опухоли, категории T, G, сопутствующая карцинома *in situ* [1]) и частоте использования дополнительных лечебных мероприятий (повторная ТУР, внутрипузырная иммунотерапия), был выполнен мультивариантный анализ пропорциональных рисов Кокса с включением в качестве переменных опыта индивидуального хирурга, а также всех потенциальных факторов, способных влиять на частоту рецидивирования. Это позволило скорректировать величину отношения рисков возникновения рецидива для каждого хирурга с учетом межгрупповой разницы в распределении по основным факторам прогноза. В результате различия в отношении рисков рецидивирования между хирургами были статистически значимы ($p = 0{,}0013$ для тренда), причем риск рецидивирования между лучшим и худшим хирургами отличался в 1,71 раза (см. табл. 2 статьи). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что хирург-оператор оказывает существенное влияние на риск возникновения рецидива после радикального лечения пациентов с РМПБМИ.

Основные замечания рецензента сводятся к следующему:

1) хотя уважаемый рецензент указывает, что «*практически единичные работы посвящены этому вопросу, так как объективно вычленить влияние хирурга весьма сложно*», и признает, что «*опыт, мастерство хирурга, техническое оснащение и т. п. имеют существенное значение для результатов лечения*», по его мнению, «*поставленная задача носит весьма дискутабельный характер*»;

2) предлагается привести описание техники выполнения ТУР мочевого пузыря, используемой в учреждении, и динамику ее изменения в различные периоды;

3) указывается на недостаточность сопоставления результатов лечения по группам риска EORTC, другим основным факторам прогноза, частоте проведения послеоперационной иммунотерапии и т. д., а также на необходимость качественного ведения документации, фиксации локализации опухолей, правильного сбора, маркировки и доставки материала в патологоанатомическую лабораторию;

4) указывается на необходимость приведения информации об осложнениях для каждого из 5 хирургов, поскольку они «*существенно влияют на результаты лечения и тесно связаны между собой*»;

5) указывается, что выявленные различия в прогнозе после операций, выполненных различными хирургами, «*не достигают целей, поставленных в начале статьи*». Это, по-видимому, означает недостоверность выводов, связанную с отсутствием учета значимых прогностических факторов, влияющих на риск рецидива и возможностью систематической ошибки в результатах исследования.

В ответ на эти весьма серьезные замечания считаем необходимым высказать следующие возражения (в порядке вышеуказанных замечаний):

1) с нашей точки зрения дискуссию в задачах какого-либо исследования может вызвать только актуальность этих задач. Вариабельность в результатах хирургического лечения в последнее время привлекает все большее внимание научного сообщества [2, 3] и ведет к постановке вопроса о необходимости систематической оценки качества операций [4]. В связи с этим данная работа может представлять некоторый интерес, поскольку впервые связывает долговременный риск рецидивирования РМПБМИ с индивидуальным мастерством хирурга, что ранее не было показано в аналогичных работах;

2) следующее замечание мы считаем обоснованным и благодарим за него рецензента. Действительно, техника выполнения ТУР заключалась в наиболее распространенном поэтапном удалении опухоли (в отличие от удаления *en-block*) [5], практически не менялась на протяжении всего периода и существенно не отличалась между хирургами. Учитывая «стохастический» характер вмешательства, по меткому выражению Y.W. Herr и S.M. Donat [6], вряд ли можно рассказать больше о его технике;

3) не могут быть подвергнуты сомнению необходимость правильного ведения документации с указанием локализации, важность сбора, маркировки и доставки ткани в патологоанатомическую лабораторию, и мы стремимся к качественному выполнению всех этих этапов, однако необходимость корректировки нашего исследования по предложенным факторам вызывает сомнения. Так, нам неизвестны критерии, позволяющие оценить качество ведения документации, а также сбора, маркировки и доставки удаленного материала морфологу. Более того, мы не нашли ни одной работы, демонстрирующей влияние этих показателей на безрецидивную выживаемость. Что касается локализации опухоли, то в литературе имеются отдельные работы, показывающие возможность влияния этого параметра на прогноз. Так, в ряде ранних работ было показано, что локализация опухоли в шейке, простатической уретре и задней стенке мочевого пузыря связана с более низкой выживаемостью [7] и более частым рецидивированием [8, 9]. В нескольких более современных исследованиях было выявлено ухудшение результатов лечения при локализации опухоли

в области треугольника [10] или шейки [11] мочевого пузыря. Тем не менее немногочисленность исследований и вариабельность результатов этих работ обусловливают дискутабельность прогностической роли данного фактора, что подтверждается его отсутствием в общепринятых прогностических классификациях РМПБМИ [1, 12, 13];

4) необходимо согласиться, что травматичность и частота осложнений операции являются одними из важных компонентов оценки ее результатов. Однако целью исследования являлась оценка влияния оперирующего хирурга на *безрецидивную выживаемость* после радикального лечения пациентов с РМПБМИ. Влияние осложнений на этот показатель не установлено ни в одной известной нам работе, поэтому изучение частоты осложнений, по нашему мнению, не соответствовало целям и задачам работы;

5) с нашей точки зрения, наличие статистически значимых различий в риске рецидивирования между хирургами по данным мультивариантного анализа является доказательством влияния индивидуального хирурга на этот показатель. Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от индивидуального хирурга проведен для наглядной демонстрации величины различий. Естественно, с точки зрения чистоты научной методологии утверждение о причинно-следственной связи не является полностью бесспорным вследствие известной ошибочности тезиса *post hoc ergo propter hoc*. Однако, с точки зрения автора, это является наиболее вероятным объяснением выявленной связи.

А.И. Ролевич

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. 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;49(3):475–7.
2. Finks J.F., Osborne N.H., Birkmeyer J.D. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med 2011;364(22):2128–37.
3. Maruthappu M., Gilbert B.J., El-Harasis M.A. et al. The influence of volume and experience on individual surgical performance: a systematic review. Ann Surg 2015;261(4):642–7.
4. Martin N.E., Massey L., Stowell C. et al. Defining a standard set of patient-centered outcomes for men with localized prostate cancer. Eur Urol 2015;67(3):460–7.
5. Burger M., Oosterlinck W., Konety B. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63(1):36–44.
6. Herr H.W., Donat S.M. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. BJU Int 2008;102(9 Pt B):1242–6.
7. Stephenson W.T., Holmes F.F., Noble M.J., Gerald K.B. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. Cancer 1990;66(7): 1630–5.
8. Mulders P.F., Meyden A.P., Doesburg W.H. et al. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. Br J Urol 1994;73(4):403–8.
9. Parmar M.K., Freedman L.S., Hargreave T.B., Tolley D.A. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. J Urol 1989;142(2):284–8.
10. Segal R., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? BJU Int 2012;109(7):1026–30.
11. Vukomanovic I., Colovic V., Soldatovic I., Hadzi-Djokic J. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. Med Oncol 2012;29(3):1916–20.
12. Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol 2008;53(5):992–1001.
13. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 2014;65(4):778–92.