

Ретроспективный анализ результатов радикальной цистэктомии при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря

М.И. Коган, О.Н. Васильев

НИИ урологии и нефрологии, Ростов-на-Дону;
кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского ГМУ

Контакты: Михаил Иосифович Коган dept_kogan@mail.ru

Проведен анализ результатов лечения 53 пациентов с клинически немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска, подвергнутых радикальной цистэктомии (РЦЭ) и двусторонней тазовой лимфаденэктомии. Гистологическое гипостадирование отмечено у 20,7 % пациентов, причем 13,2 % из них имели метастазы в регионарные лимфатические узлы, что подтверждает трудности, связанные с точностью установки стадии РМП при клинической стадии T1. Определены факторы прогноза сниженной канцерспецифической выживаемости у больных после РЦЭ при pT1. В нашем исследовании показатели 5- и 10-летней канцерспецифической выживаемости составили 90,5 и 88,6 % при cT1 и 98,2 и 96,3 % при pT1. Данные результаты убедительно свидетельствуют о возможности обеспечения методом РЦЭ долговременной высокой канцерспецифической выживаемости больных немышечно-инвазивным РМП.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, выживаемость, рак *in situ*, гипостадирование

Retrospective analysis of the results of radical cystectomy in non-muscle invasive bladder cancer

M.I. Kogan, O.N. Vasilyev

Research Institute of Urology and Nephrology, Rostov-on-Don;
Department of Urology and Human Reproductive Health with a Course
of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University

The results of treatment were analyzed in 53 patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer (BC), who had undergone radical cystectomy (RCE) and bilateral pelvic lymphadenectomy. Histological hypostaging was noted in 20.7% of the patients; 13.2% of them had regional lymph node metastases, which confirms the problems associated with the accurate determination of a BC stage in clinical stage T1. The predictors of lower cancer-specific survival were identified in patients after RCE for pT1 cancer. In our study, 5- and 10-year cancer-specific survival was 90.5 and 88.6% in cT1 stage and 98.2 and 96.3% in pT1 stage, respectively. The findings strongly suggest that RCE can afford a long-term high cancer-specific survival in patients with non-muscle invasive BC.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, radical cystectomy, survival, carcinoma *in situ*, hypostaging

Введение

Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) высокой степени злокачественности, особенно при субтотальном или тотальном поражении слизистой оболочки мочевого пузыря (МП), в том числе с инвазией в собственную ее пластинку, представляет для врача и пациента значительные сложности. Хотя эксперты сходятся во мнении о необходимости выполнения в подобных случаях радикальной цистэктомии (РЦЭ) [1, 2], такая позиция в здравоохранении большинства стран не стала доминирующей. До 80 % пациентов с клиническим немышечно-инвазивным РМП подлежат лечению путем трансуретральной резекции (ТУР) с внутрипузырной химиотерапией (ХТ), однако у 60 % из них будет отмечено прогрессирование рака в мышечно-инвазивный [3]. Аджьювантная внутрипузырная БЦЖ-терапия снижает

риски рецидива опухоли на 30 % по сравнению только с ТУР [4, 5] и продлевает время до прогрессирования заболевания [6, 7]. Тем не менее до 30 % пациентов с клиническим немышечно-инвазивным уротелиальным РМП высокого риска в конечном итоге ввиду прогрессирования заболевания могут нуждаться в выполнении РЦЭ [8]. В одном из последних исследований было показано, что РЦЭ должна быть выполнена как можно раньше при уротелиальном немышечно-инвазивном РМП высокого риска [9]. Пациенты со стадией cT1 (после первичного лечения посредством ТУР и БЦЖ-терапии), подвергнутые ранней РЦЭ, по сравнению с отсроченной цистэктомией, выполненной после развития рецидивов и прогрессии опухоли, имели лучшие показатели выживаемости (92 % пациентов из числа подвергнутых РЦЭ менее чем через 24 мес после первичной терапии против 56 % пациен-

тов со сроком операции позднее 24 мес) [10]. Кроме того, по результатам РЦЭ у 50 % больных с клинически немышечно-инвазивным РМП обнаруживается гипостадирование [11–13].

Онкологические результаты у пациентов после РЦЭ при немышечно-инвазивном РМП высокого риска ввиду немногочисленной статистики остаются недостаточно изученными.

Цель нашего исследования — анализ патологических особенностей и клинических результатов у пациентов с немышечно-инвазивным РМП, пролеченных методом РЦЭ.

Материалы и методы

В исследование включены 53 пациента с клинически немышечно-инвазивным РМП высокого риска, подвергнутых РЦЭ и двусторонней тазовой лимфаденэктомии (ЛАЭ) за период с 1995 по 2010 г.

Показания к РЦЭ представлены в табл. 1.

До РЦЭ 19 (35,8%) пациентов получали предшествующее лечение в виде открытой резекции МП, при этом 11 (20,7%) больных — от 1 до 2 операций (в среднем 0,3 на 1 пациента); ТУР опухоли МП — 13 (24,5%) пациентов, от 1 до 6 операций (в среднем 0,56 на 1 пациента); лучевой терапии — 5 (9,4%), от 0 до 1 курсов (в среднем 0,09 на 1 больного); системной ХТ — 9 (16,9%), от 1 до 2 курсов (в среднем 0,22 на 1 больного); интрапузырной БЦЖ-терапии — 2 (3,7%) пациента, от 2 до 6 курсов (в среднем 0,11 на 1 больного).

Удаленные органокомплексы были обработаны в соответствии со стандартами патологических исследований макропрепаратов. Степень дифференцировки оценивали по классификации ВОЗ 1973 г. Патологическую стадию устанавливали в соответствии с системой TNM 2010 г. Наличие рака *in situ* (Tis) определяли как наличие Tis в сочетании с другими патологи-

ческими категориями либо в моноформе. Вся жировая клетчатка, удаленная при регионарной ЛАЭ, подлежала гистологическому исследованию. Положительный хирургический край расценивали как наличие опухолевых клеток в краях резекции удаленного органокомплекса.

Наблюдение больных после РЦЭ проводилось в соответствии с существующими протоколами послеоперационного наблюдения: контрольное обследование 3–4 раза в течение первого года, 1 раз в полгода в течение 2-го года, затем ежегодно как минимум в течение 3 лет.

Причину смерти больных определяли по результатам наблюдения как смерть в результате прогрессирования заболевания (наличие местного рецидива или отдаленных метастазов опухоли) или смерть от других причин, не связанных с РМП. Послеоперационную летальность расценивали как смерть в течение 30 дней после РЦЭ.

Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6.0. Различия в распределениях вариантов наблюдения по нескольким градациям признаков оценивали по критерию Фишера и Хи-квадрат, используя абсолютные значения частот, в модуле непараметрической статистики. Кроме того, сравнение альтернативных показателей, представленных в виде процентов, проводили по критерию t Стьюдента — с помощью дифференцировочного теста в модуле описательной статистики. Расчет показателей выживаемости по годам наблюдения выполняли по методике Каплана—Майера с учетом последовательного выбывания из анализа больных, вышедших из-под наблюдения или прошедших лишь частичный срок наблюдения в рамках общего срока исследования. Для анализа выживаемости и факторов риска использовали регрессионную модель Кокса.

Во всех случаях сравнения результаты различий считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты

Описание клинико-патологических характеристик 53 пациентов приведено в табл. 2. Средний возраст больных составил 58 лет (диапазон 28–74 года). Из этих пациентов 88,7% были мужчины. Сопутствующие Tis и плоскоклеточную дифференцировку опухоли имели соответственно 32,08 и 18,87%; у 20,7% пациентов после РЦЭ диагностирована стадия T2 и выше, у 18,8% — T3 и выше с N± или T1–2 с N+. Положительный хирургический край не был выявлен ни в одном случае. Метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) определены в 13,2% наблюдений. Инцидентальный рак предстательной железы (РПЖ) после РЦЭ обнаружен у 14 больных (26,4%). Послеоперационная летальность составила 0%.

Таблица 1. Показания к РЦЭ у пациентов

Показание	Пациенты, n (%)
Прогрессирование РМП по стадии и дифференцировке и приобретение множественности	24 (45,29)
Быстрый рецидив (< 3 мес)	8 (15,09)
T1G ₁₋₃ + Tis	9 (16,98)
Мультифокальный Tis при неэффективности БЦЖ-терапии	1 (1,89)
Субтотальное, тотальное поражение опухолью МП	11 (20,75)
Всего	53 (100)

Таблица 2. Клинико-патологические характеристики пациентов после РЦЭ и двусторонней ЛАЭ при клинически немышечно-инвазивном РМП высокого риска прогрессии ($n = 53$)

Характеристика	Пациенты, n (%)	Характеристика	Пациенты, n (%)
Всего	53 (100)	Регионарные ЛУ	
Возраст, лет		отрицательные	(N0) 46 (86,80)
< 50	7 (13,21)	положительные	(N+) 7 (13,21)
50–59	22 (41,51)	N1	5 (9,43)
60–69	20 (37,74)	N2	2 (3,77)
70–79	4 (7,54)	Патологическая дифференцировка	
Пол		G ₁	3 (5,66)
мужской	47 (88,7)	G ₂	21 (39,62)
женский	6 (11,3)	G ₃	29 (54,72)
Патологическая стадия		Сопутствующий Tis	
pTa	1 (1,89)	«–»	36 (67,92)
pTis	3 (5,66)	«+»	17 (32,08)
pT1	38 (71,70)	Плоскоклеточная дифференцировка	
pT2	8 (15,09)	«–»	43 (81,13)
pT3	2 (3,77)	«+»	10 (18,87)
pT4	1 (1,89)	Инцидентальный РПЖ	
pT1	11 (20,75)	«–»	39 (73,58)
		«+»	14 (26,42)

Всем больным после РЦЭ проведена деривация мочи: ортотопическая сигмоцистопластика — 12 (22,64%) пациентов, ортотопическая энтероцистопластика (Studer) — 36 (67,92%), гетеротопический мочевого резервуар (Lund pouch) — 1 (1,98%), операция Бриккера — 4 (7,54%) и деривация мочи в кишечник по методике Mainz pouch II — 1 (1,89%) пациент.

Медиана времени от момента установления диагноза немышечно-инвазивного РМП до РЦЭ составила 7,05 мес. Средний период наблюдения за пациентами — 82,3 мес (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение: $91,6 \pm 32,4$ мес; в диапазоне 2 — 154). Отдаленное метастазирование отмечено у 8 (15,09%) из 53 пациентов при среднем сроке 37 мес (диапазон 7–62), местный рецидив не отмечен ни у одного больного. На момент проведения анализа 15 (28,3%) из 53 пациентов умерли, из них 6 (11,3%) от РМП: 4 (66,6%) после РЦЭ имели стадию T2–3N+ и 2 пациента — T1m + Tis с плоскоклеточной дифференциров-

кой; 9 пациентов умерли от других причин без признаков рецидива РМП в сроки от 3 до 68 мес.

Безрецидивная (отсутствие местного рецидива) долговременная (5 и 10 лет) выживаемость составила 100%. Показатели канцерспецифической выживаемости при стадии pT1 составили 100% в течение 2 лет, 98,2% (стандартная ошибка — SE: 0,018) и 96,3% (SE:0,026) через 5 и 10 лет после РЦЭ соответственно. При стадии cT1 выживаемость была достоверно ниже ($p < 0,005$) ввиду гипостадирования на дооперационном этапе и составила 96,2% (SE:0,018) в период наблюдения 2 года, 90,5% (SE:0,040) — после 5 лет и 88,6% (SE:0,043) через 10 лет после РЦЭ (рис. 1).

Канцерспецифическая выживаемость различалась при T1G₂ и T1G₃ в течение 5 и 10 лет и составила 95,2% (SE:0,046) и 82,7% (SE:0,033) (рис. 2).

По данным многомерного регрессионного анализа Кокса, у больных, подвергнутых РЦЭ после 6 мес от момента постановки диагноза РМП, отмечались более

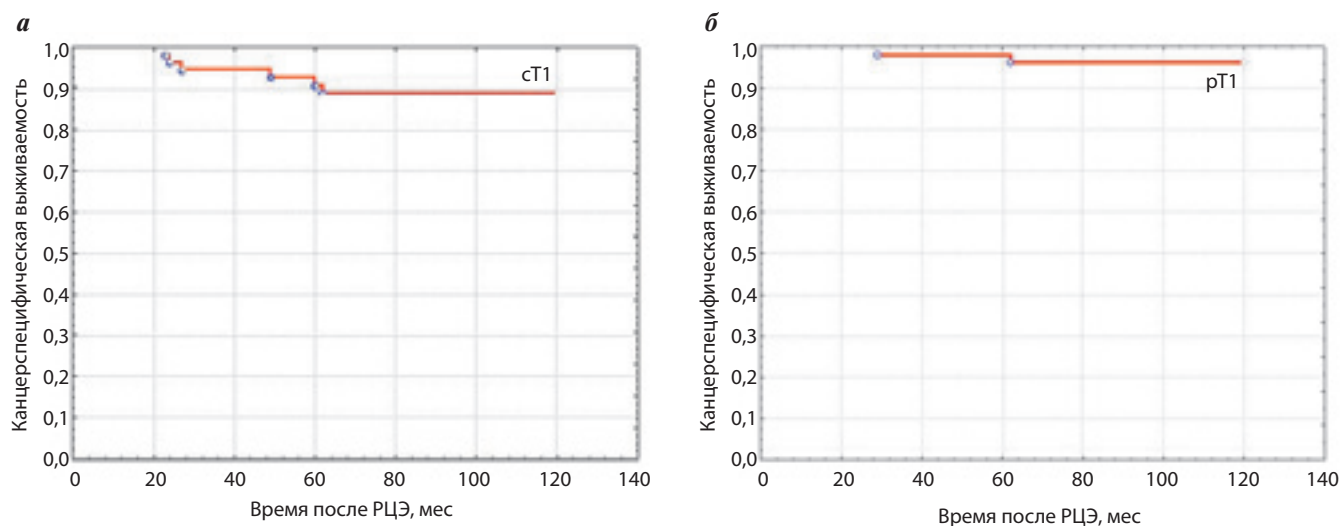


Рис. 1. Канцерспецифическая выживаемость при клинической (а) и патологической (б) стадиях T1

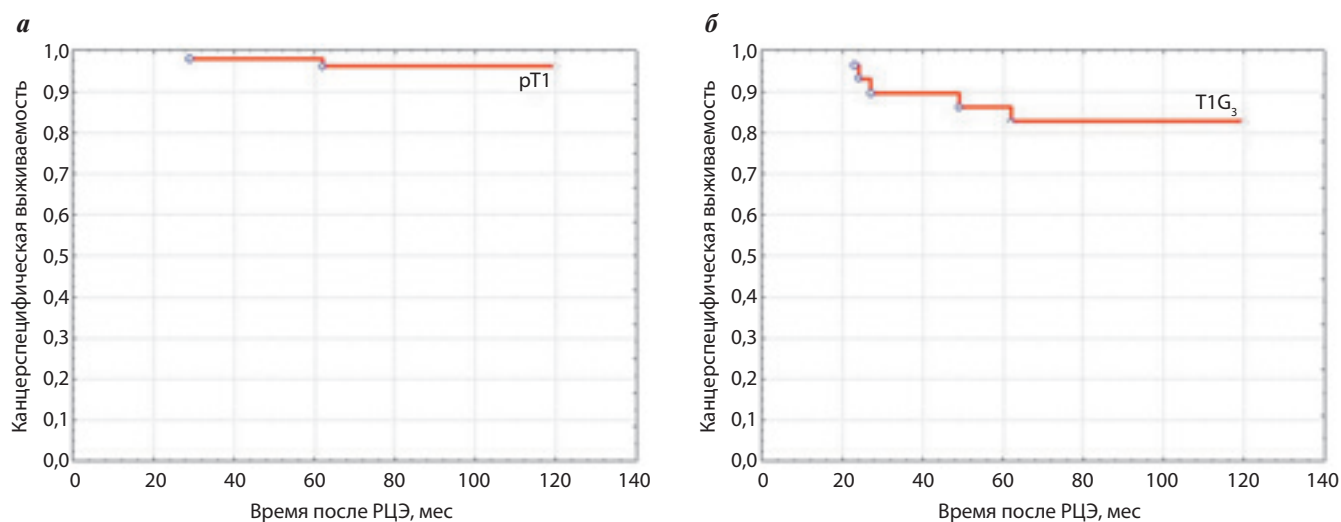


Рис. 2. Канцерспецифическая выживаемость при стадиях T1G₂ (а) и T1G₃ (б)

Таблица 3. Данные многомерного регрессионного анализа Кокса

Фактор	Развитие отдаленного метастазирования			Канцерспецифическая смертность		
	Отношение рисков	Доверительный интервал	p	Отношение рисков	Доверительный интервал	p
Возраст	1,03	0,91–1,08	0,44	1,04	1,01–1,14	0,22
Пол	0,72	0,36–1,88	0,69	1,23	0,42–3,90	0,75
Сопутствующий Tis	2,28	1,18–4,01	0,025	2,97	1,22–6,39	0,025
Плоскоклеточная дифференцировка	2,43	1,34–3,49	0,038	2,82	1,40–4,92	0,038
Время от установки диагноза РМП до РЦЭ	1,64	0,82–2,96	0,24	1,77	0,85–4,11	0,24

раннее отдаленное метастазирование и более низкие показатели канцерспецифической выживаемости, однако данная зависимость не достигала статистической достоверности ($p = 0,82$). Пациенты с гипостадированием до РЦЭ имели больший риск появления отдаленных метастазов и смерти по сравнению с больными, имеющими аналогичную стадию после РЦЭ ($p < 0,05$). Ни один из клинико-патологических параметров, за исключением наличия Tis и плоскоклеточной дифференцировки, не был связан с повышенным риском отдаленного метастазирования и смерти от РМП (см. табл. 3). Сопутствующие Tis ($p = 0,025$) и плоскоклеточная дифференцировка ($p = 0,038$) имели статистически достоверную связь с риском метастазирования и канцерспецифической смертностью.

Обсуждение

В нашем ретроспективном исследовании, включающем 53 пациента, подвергнутых РЦЭ, с T1 клиническими стадиями уротелиального РМП, гистологическое гипостадирование отмечено у 20,7% пациентов, причем 13,2% из них имели метастазы в регионарные ЛУ. Данное исследование подтверждает трудности, связанные с точностью определения стадии РМП при клинической стадии T1. Другие исследования указывают на гипостадирование РМП в 26–78% случаев [3, 13–16], а распространенность регионарного метастазирования в регионарные ЛУ — от 6 до 19% [4, 13, 17, 18]. Гипостадирование РМП может происходить ввиду недостаточной ТУР опухоли МП и/или отсутствия в удаленном материале мышечной стенки, а также при наличии микроскопических остаточных опухолей, которые наблюдаются до 79% случаев [19]. Такая же закономерность отмечается при ошибках интерпретации гистологических результатов или прогрессировании заболевания в период между первичной постановкой диагноза РМП и выполнением РЦЭ. Некоторые исследования показывают, что задержка в выполнении РЦЭ непосредственно влияет на патологическую стадию и дифференцировку РМП, более раннее развитие рецидива и прогрессирование заболевания, а также снижение выживаемости пациентов [15, 20, 21]. Однако учитывая тот факт, что в нашем исследовании не была показана статистически достоверная значимость между временем постановки первичного диагноза РМП и выполнением РЦЭ, необходимо проведение крупномасштабных исследований для получения более точных результатов.

В данном исследовании 15% пациентов имели отдаленные метастазы и 11,3% из них умерли от РМП в течение 23–61 мес. Вполне возможно, что более раннее выполнение РЦЭ обеспечило бы некоторым из этих пациентов полное излечение от болезни и/или увеличение сроков до прогрессирования заболевания. Основная сложность проблемы состоит в определении четких показаний к выполнению наиболее ранней РЦЭ, от кото-

рой данная когорта пациентов может значительно выиграть в выживаемости.

Мы выявили, что наличие при стадии cT1 РМП сопутствующего Tis и плоскоклеточной дифференцировки опухоли независимо связаны со снижением послеоперационных результатов выживаемости по сравнению с группой пациентов, не имеющих данных характеристик. Риск развития отдаленных метастазов увеличивается в 2 раза и практически в 3 раза увеличивается канцерспецифическая смертность при наличии сопутствующих Tis и плоскоклеточной дифференцировки опухоли. В проанализированной нами литературе данных о влиянии плоскоклеточной дифференцировки опухоли на результаты лечения немышечно-инвазивного РМП не найдено.

В то же время опубликованные сообщения не подтвердили независимую и/или статистически значимую связь между наличием Tis и результатами РЦЭ при стадии pT1, однако худшая выживаемость и больший риск прогрессии опухоли и рецидива при инвазивном РМП и наличии Tis статистически достоверны [15, 22, 23]. Следовательно, пациенты с **немышечно-инвазивным РМП, имеющие сопутствующий Tis, должны оцениваться с точки зрения выполнения как можно более ранней РЦЭ**. Кроме того, факторы риска рецидива и прогрессирования рака, такие как ранний и/или рецидив после интрапузырной ХТ и БЦЖ-терапии, множественность и патологическая дифференцировка опухолей, глубина инвазии в собственный слой слизистой оболочки МП, могут рассматриваться, по мнению разных исследователей, при определении метода лечения немышечно-инвазивного РМП в качестве аргументов в пользу ранней РЦЭ [4, 5, 13, 22, 24, 25]. Общепринятых маркеров рецидива и прогрессирования РМП, предсказывающих скорость их развития и определяющих преимущества ранней цистэктомии, в настоящий момент нет. В связи с этим только проспективные сравнительные исследования результатов органосохраняющей терапии и ранней РЦЭ будут определяющими в выборе терапии немышечно-инвазивного РМП.

Недавние исследования результатов РЦЭ, выполненной по поводу РМП cT1 стадии, показали 5-летнюю канцерспецифическую выживаемость от 54 до 79%. Однако в нашем исследовании показатели 5- и 10-летней канцерспецифической выживаемости составили соответственно 90,5 и 88,6% при cT1 и 98,2 и 96,3% при pT1. Эти результаты убедительно свидетельствуют о возможности обеспечения методом РЦЭ высокой канцерспецифической выживаемости больных с немышечно-инвазивным РМП, и они согласуются с лучшими аналогичными показателями в мире.

Выводы

Гипостадирование при гистологическом исследовании отмечено у 20,7% больных, подвергнутых РЦЭ, при

клиническом немышечно-инвазивном РМП, при этом данная когорта пациентов имела показатели долговременной канцерспецифической выживаемости в диапазоне 88,6–90,5%.

Сопутствующий Tis и плоскоклеточная дифференцировка опухоли служат факторами прогноза сниженной канцерспецифической выживаемости у больных после РЦЭ при рТ1.

Строгое соблюдение мониторинга за пациентами с немышечно-инвазивным РМП группы высокого ри-

ска развития рецидива и прогрессирования заболевания должно способствовать своевременному решению вопроса о выполнении РЦЭ.

Высокие показатели долговременной выживаемости после РЦЭ при немышечно-инвазивном РМП высокого риска прогрессирования указывают на возможность проведения данной терапии в качестве 1-й линии лечения.

Необходим поиск маркеров прогрессирования для РМП стадии сТ1 с целью своевременного определения показаний к РЦЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303–14.
2. Hall M.C., Chang S.S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178:2314–30.
3. Heney N.M. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992;19:429–33.
4. Shelley M.D., Court J.B., Kynaston H. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003231.
5. Huncharek M., Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27:522–8.
6. Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997;158:62–7.
7. Shahin O., Thalmann G.N., Rentsch C. et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169:96–100.
8. Studer U.E. Radical cystectomy—often too late? Yes, but ... *Eur Urol* 2006;50:1129–38.
9. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296–9.
10. Chang B.S., Kim H.L., Yang X.J., Steinberg G.D. Correlation between biopsy and radical cystectomy in assessing grade and depth of invasion in bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2001;57:1063–7.
11. Van Der Meijden A., Sylvester R., Collette L. et al. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol* 2000;164:1533–7.
12. Shariat S.F., Palapattu G.S., Karakiewicz P.I. et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007;51:137–51.
13. Gupta A., Lotan Y., Bastian P.J. et al. Outcomes of Patients with Clinical T1 Grade 3 Urothelial Cell Bladder Carcinoma Treated with Radical Cystectomy. *Urology* 2008;71(2):302–7.
14. Cheng L., Neumann R.M., Weaver A.L. et al. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens: correlation with 105 matched cystectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 2000;113:275–9.
15. Masood S., Sriprasat S., Palmer J.H. et al. T1G3 bladder cancer: indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2004;36:41–4.
16. Ficarra V., Dalpiaz O., Alrabi N. et al. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int* 2005;95:786–90.
17. Wiesner C., Pfizenmaier J., Faldum A. et al. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int* 2005;95:301–5.
18. Thalmann G.N., Markwalder R., Shahin O. et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172:70–5.
19. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74–6.
20. Lee C.T., Madii R., Daignault S. et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 2006;175:1262–7.
21. Sanchez-Ortiz R.F., Huang W.C., Mick R. et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169:110–5.
22. Orsola A., Trias I., Raventos C.X. et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCGnon-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231–8.
23. 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;49:466–5.
24. Huguet J., Crego M., Sabate S. et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005;48: 53–9.
25. Raj G.V., Herr H., Serio A.M. et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1283–6.