

Prognostický význam opakované transuretrální resekce měchýře u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře

Prognostic significance of multiple transurethral resection in patients with T1 bladder cancer

Vladimír Košík, Michael Pešl, Monika Šlemendová, Alžběta Kantorová, Vojtěch Fiala, Otakar Čapoun, Viktor Soukup

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Došlo: 2. 4. 2024

Přijato: 19. 6. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Vladimír Košík, FEBU
Urologická klinika VFN 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: vladimir.kosik@vfn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Práce byla podpořena projekty MZ ČR RVO-VFN64165 a UK Praha UNCE: 24/MED/018.

SOUHRN

Košík V, Pešl M, Šlemendová M, Kantorová A, Fiala V, Čapoun O, Soukup V. Prognostický význam opakované transuretrální resekce měchýře u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře.

Cíl: Cílem této retrospektivní studie je ověřit, zda provedení vícečetné transuretrální resekce (reTUR) u pacientů s T1 uroteliálním karcinomem močového měchýře nevede ke zhoršení prognózy, dále zhodnotit význam jednotlivých prognostických faktorů při první a druhé reTUR.

Metoda: Do retrospektivní studie bylo zařazeno celkem 363 pacientů s diagnózou T1 uroteliálního karcinomu v letech 2001 až 2022, z toho 260 pacientů podstoupilo aspoň jednu reTUR, u 103 pacientů nebyl reTUR proveden. Standartně v případě nálezu pT1 nádoru v TUR byla indikována reTUR až do doby, kdy byl výsledek histologie pT0, pTa, CIS nebo byl diagnostikován svalovinu infiltrující nádor (stadium pT2 a více). Ke srovnání jednotlivých skupin dle počtu reTUR jsme použili Kaplan-Meierovu metodu odhadu distribuční funkce přežití a Log-rank test. Vliv jednotlivých prognostických faktorů při vícečetné reTUR byl testován pomocí Coxova regresního modelu.

Výsledky: Při srovnání skupin pacientů bez provedené reTUR se skupinou s jednou reTUR, se dvěma reTUR a se třemi a více reTUR nebyl v rámci celého souboru 363 pacientů zjištěn významný rozdíl v celkovém přežití (OS), pro nemoc specifickém přežití (DSS) a přežití bez progresu (PFS). Přežití bez recidivy (RFS) se významně prodlužovalo s počtem provedených výkonů ($p = 0,02$). Podání intravezikální léčby vakcínou BCG bylo v multivariantské analýze jediným z nezávislých prognostických faktorů ve vztahu k OS a PFS. U 147 pacientů s T1 uroteliálním karcinomem léčených intravezikální vakcínou BCG rovněž nebyl zjištěn významný rozdíl

v OS ($p = 0,72$), DSS ($p = 0,75$), PFS ($p = 0,76$), ani RFS ($p = 0,85$) při srovnání odpovídajících skupin pacientů. Podání intravezikální léčby vakcínou BCG u pacientů s nálezem T0, Ta a CIS v reTUR významně souviselo s delším OS ($p = 0,03$) a PFS ($p = 0,01$). Nález karcinomu během první a druhé reTUR zvyšoval riziko budoucí recidivy.

Závěr: Provedení další doby transuretrální resekce v případě opakovaného nálezu T1 karcinomu v reTUR je možné považovat za bezpečné. Dle našich dat, případné komplikace plynoucí z provedení další doby TUR či oddálení případné intravezikální terapie, nezhoršují OS. Nález nádoru při první a druhé reTUR je u pacientů s T1 karcinomem močového měchýře rizikem pro budoucí recidivu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom močového měchýře, reTUR, pT1, BCG.

SUMMARY

Košík V, Pešl M, Šlemendová M, Kantorová A, Fiala V, Čapoun O, Soukup V. Prognostic significance of multiple transurethral resection in patients with T1 bladder cancer.

Aim: The aim of this retrospective study is to investigate whether multiple transurethral resection (reTUR) in patients with T1 urothelial carcinoma of the bladder leads to worse prognosis and to evaluate the significance of individual prognostic factors in the first and second reTUR.

Methods: A total of 363 patients diagnosed with T1 urothelial carcinoma between 2001 and 2022 were included in this retrospective study, of whom 260 patients underwent at least one reTUR and 103 patients did not undergo reTUR. By default, if a pT1 tumor was found in TUR, reTUR was indicated until histology was pT0, pTa, CIS, or a muscle-infiltrating tumor was diagnosed (stage pT2 or more). We used the Kaplan-Meier survival distribution function estimation method and the log-rank test to compare each group according to the number of reTURs. The effect of individual prognostic factors in multiple reTUR was tested using Cox regression model.

Results: When comparing the groups of patients without reTUR with the groups with one

reTUR, two reTUR, and three or more reTUR, there was no significant difference in overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), and progression-free survival (PFS) in the entire cohort of 363 patients. Recurrence-free survival (RFS) significantly increased with the number of procedures performed ($p = 0,02$). Administration of intravesical BCG vaccine was the only independent prognostic factor in multivariate analysis in relation to OS and PFS. In 147 patients with T1 urothelial carcinoma treated with intravesical BCG vaccine, there was also no significant difference in OS ($p = 0,72$), DSS ($p = 0,75$), PFS ($p = 0,76$), or RFS ($p = 0,85$) when comparing matched groups of patients. Administration of intravesical BCG vaccine in patients with T0, Ta and CIS findings in reTUR was significantly associated with longer OS ($p = 0,03$) and PFS ($p = 0,01$). Finding cancer during the first and second reTUR increased the risk of future recurrence.

Conclusion: Performing an additional period of transurethral resection in case of recurrence of T1 carcinoma at reTUR can be considered safe. According to our data, potential complications resulting from performing an additional TUR period or delaying any intravesical therapy do not worsen OS. Tumor finding at first and second reTUR is a risk for future recurrence in patients with T1 bladder cancer.

KEY WORDS

Bladder cancer, reTUR, pT1, BCG.

.....

ÚVOD

Karcinom močového měchýře (KMM) je v České republice jedním z nejčastěji diagnostikovaných zhoubných nádorů močového traktu. V pořadí všech nádorových onemocnění jde celosvětově o sedmé nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění u mužů a sedmácté u žen (1). Incidence onemocnění stoupá s věkem pacienta, dvě třetiny onemocnění se vyskytují u pacientů starších 65 let. Do roku 2005 bylo možné v ČR

pozorovat nárůst incidence KMM. Od tohoto roku je incidence konstantní, v roce 2020 dosáhla hodnoty 21,01 pacientů na 100 000 obyvatel. Mortalita setrvává na 8,36 úmrtí na 100 000 obyvatel v roce 2020 (2).

Většina KMM (75 %) je v době diagnózy ve stadiu svalovinu detruzoru neinfiltroujících tumorů (pTa, pT1, CIS) (1). Stadium pT1 je definováno jako nádor invadující do subepiteliálního pojiva, bez invaze do musculus detruzor. V případě průkazu nádoru pT1 je indikováno provedení druhé doby TUR s odstupem 2–6 týdnů po primárním výkonu. Důvodem je až 50% riziko perzistence nádoru po primárním výkonu či prokázání tumoru infiltrujícího svalovinu detruzoru (stadium pT2 a více) (3). Nejčastěji je zachycen nádor ve spodině či okraji resekce po primárním transuretrálním výkonu (86 %), méně častěji pak na jiném místě nežli v místě primární resekce (4).

Pro skupinu svalovinu neinfiltroujících nádorů je charakteristická vysoká četnost recidiv, která v nejrizikovější skupině KMM v rámci dlouhodobého sledování dosahuje 70 až 80 % (2). Ke snížení četnosti recidiv a případnému snížení rizika progresu onemocnění je u všech pacientů indikována adjuvantní intravezikální léčba – chemoterapie či imunoterapie, dle příslušné rizikové skupiny (3).

Cílem této práce je zhodnotit prognostický význam negativního/pozitivního nálezu při reTUR a bezpečnost provádění vícečetné reTUR u pacientů s T1 KMM.

METODA

Do retrospektivní studie bylo zařazeno celkem 363 pacientů s nově diagnostikovaným T1 uroteliálním KMM mezi lety 2001–2022. Standardně byla v případě nálezu pT1 nádoru indikována reTUR až do doby výsledné histologie pTa nebo CIS nebo do diagnózy svalovinu infiltrujícího nádoru (stadium pT2 a více). Studie zahrnuje i období, kdy provedení reTUR nebylo součástí běžné klinické praxe, proto u 103 pacientů reTUR nebyla provedena. Pacienty jsme sledovali podle standardního protokolu uvedeného v doporučení Evropské urolo-

gické asociace (EAU) (3). U pacientů jsme hodnotili celkové přežití (OS), pro nemoc specifické přežití (DSS), období bez progresu (PFS) a období bez recidivy (RFS). Progresi onemocnění jsme definovali jako nález svalovinu detruzoru infiltrujícího nádoru nebo nález vzdálených metastáz. Za recidivu byl považován návrat KMM stadia Ta, T1 či CIS. V rámci hodnocení OS jsme nerozlišovali mezi úmrtím pacienta kvůli progresi KMM či z jiných příčin. Ke srovnání jednotlivých skupin dle počtu reTUR byla použita Kaplan-Meierova metoda odhadu distribuční funkce přežití. Vliv jednotlivých faktorů jsme testovali pomocí Log-rank testu, Wilcoxonova testu a Coxova regresního modelu. Prognostický význam hodnocených faktorů, mezi něž patřila hloubka nádorové invaze, míra histologické diferenciaci, přítomnost CIS, podání intravezikální chemoterapie, podání intravezikální léčby vakcínou BCG (Bacillus Calmette-Guérin), počet instilací a podání pokračovací léčby u BCG vakcíny, byl vyjádřen pomocí Hazard Ratio. Statistická významnost byla stanovena na hranici $\alpha = 5\%$.

Pro statistickou analýzu jsme použili software SAS 9.3 (Cary, NC, USA).

VÝSLEDKY

Charakteristika souboru 363 pacientů s nově diagnostikovaným T1 uroteliálním karcinomem močového měchýře je uvedena v tabulce 1. Celkem u 103 pacientů nebyla provedena reTUR. Z celkového počtu 260 pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu dobu reTUR, absolvovalo 229 pacientů jednu dobu reTUR, 25 pacientů podstoupilo dvě doby reTUR, čtyři pacienti tři doby reTUR a dva pacienti čtyři doby reTUR. Medián sledování v celém souboru byl 5,3 let.

Při srovnání skupin pacientů bez provedené reTUR se skupinou s jednou reTUR, s dvěma reTUR a s třemi a více reTUR jsme nezjistili významné rozdíly v OS, DSS ani PFS (Obr. 1).

Přežití bez recidivy se při srovnání jednotlivých skupin pacientů bez reTUR, s jednou a se dvěma a více reTUR významně prodlužovalo s počtem provedených výkonů ($p = 0,0224$) (Obr. 2).

V době první, druhé a třetí reTUR jsme zkoumali prognostický význam následujících parametrů – hloubka nádorové invaze, míra histologické diferenciace, přítomnost CIS, podání intravezikální chemoterapie, podání intravezikální léčby vakcínou BCG, počet instilací, podání pokračovací léčby u BCG vakcíny. Mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující OS a PFS u pacientů s jednou a více reTUR patřila léčba vakcínou BCG (Tab. 3, Obr. 3).

Nález karcinomu během první a druhé reTUR přinášel nezávislou prognostickou informaci stran rizika budoucí recidivy KMM (Log-rank test, $p = 0,038$ a $p = 0,01$).

Z celkového počtu 363 pacientů byla intravezikální vakcína BCG podána u 147 pacientů, intravezikální chemoterapie u 26 pacientů, bez adjuvantní intravezikální léčby zůstalo 180 pacientů. Celkem deset pacientů bylo vyloučeno z analýzy, u jednoho jsme neměli dostupná data o intravezikální léčbě, u zbylých nebyl podán dostatečný počet výplachů (šest u BCG, čtyři u intravezikální chemoterapie). Při srovnání jednotlivých skupin podle druhu podané adjuvantní intravezikální léčby, tj. BCG oproti intravezikální chemoterapii oproti žádné léčbě, jsme zjistili významný rozdíl ve prospěch intravezikální léčby (BCG, intravezikální chemoterapie) u DSS ($p = 0,0006$), PFS ($p = 0,0014$) a RFS ($p < 0,0001$). Celkové přežití nebylo v našem souboru intravezikální léčbou významně ovlivněné ($p = 0,1426$). V multivariantní analýze bylo podání intravezikální léčby vakcínou BCG jediným nezávislým prognostickým faktorem ve vztahu k OS a PFS (Tab. 3).

Vliv počtu provedených reTUR na prognózu jsme rovněž hodnotili na homogenním souboru

147 pacientů léčených intravezikální vakcínou BCG, která je v současné době považována za standardní způsob léčby u T1 uroteliálních karcinomů. Při srovnání skupin pacientů bez reTUR, s jednou reTUR, dvěma reTUR a třemi a více reTUR jsme nezjistili významný rozdíl v OS ($p = 0,7207$), DSS ($p = 0,7479$), PFS ($p = 0,7604$) ani RFS ($p = 0,8547$). Soudíme tedy, že provedení vícečetné reTUR u pacientů s T1 uroteliálním karcinomem není spojeno s horší prognózou.

DISKUZE

Součástí standardní léčby T1 uroteliálního KMM je v případě nálezu pT1 nádoru provedení druhé doby TUR s odstupem 2–6 týdnů po primárním výkonu (3). V naší práci jsme na křivce OS ukázali, že rizika spojená s opakováním endoskopického

Tab. 1. Charakteristika souboru

Tab. 1. Characteristics of the group

celkem pacientů	363
muži/ženy, počet	272/91
věk, průměr	69,5
bez reTUR, počet (%)	103 (28)
1× reTUR, počet (%)	229 (63)
2× reTUR, počet (%)	25 (7)
3× reTUR, počet (%)	4 (1)
4× reTUR, počet (%)	2 (1)
adjuvantní CHT, počet	35
adjuvantní BCG, počet	160
bez adjuvantní léčby	168

TUR – transuretrální resekce, CHT – chemoterapie, BCG – Bacillus Calmette–Guérin

Tab. 2. Srovnání skupin podle počtu dob reTUR, Kaplan-Meierova metoda odhadu distribuční funkce přežití, Log-rank test

Tab. 2. Comparison of groups according to the number of reTUR periods, Kaplan-Meier method of estimating the survival distribution function, Log-rank test

Počet dob reTUR	OS	DSS	PFS	RFS
0 vs. 1× vs. 2× vs. ≥ 3×	$p = 0,3852$	$p = 0,4531$	$p = 0,4951$	$p = 0,0501$
0 vs. 1× vs. ≥ 2×	$p = 0,2968$	$p = 0,2692$	$p = 0,5303$	$p = 0,0224$
0 vs. ≥ 1×	$p = 0,2205$	$p = 0,9747$	$p = 0,3249$	$p = 0,0061$
1× vs. 2×	$p = 0,5773$	$p = 0,1460$	$p = 0,9827$	$p = 0,6088$
2× vs. 3×	$p = 0,2895$	nehodnotitelné	$p = 0,2512$	$p = 0,2512$

OS – overall survival, DSS – disease specific survival, PFS – progression free survival, RFS – recurrence free survival, TUR – transuretrální resekce

výkonu v anestezii, případně riziko oddálení intravezikální terapie, nezhoršují prognózu pacienta (Obr. 1). Absence reziduálního tumoru v reTUR je pozitivním prognostickým faktorem v případě hodnocení délky RFS a současně ukazatelem kvality provedení primární TUR.

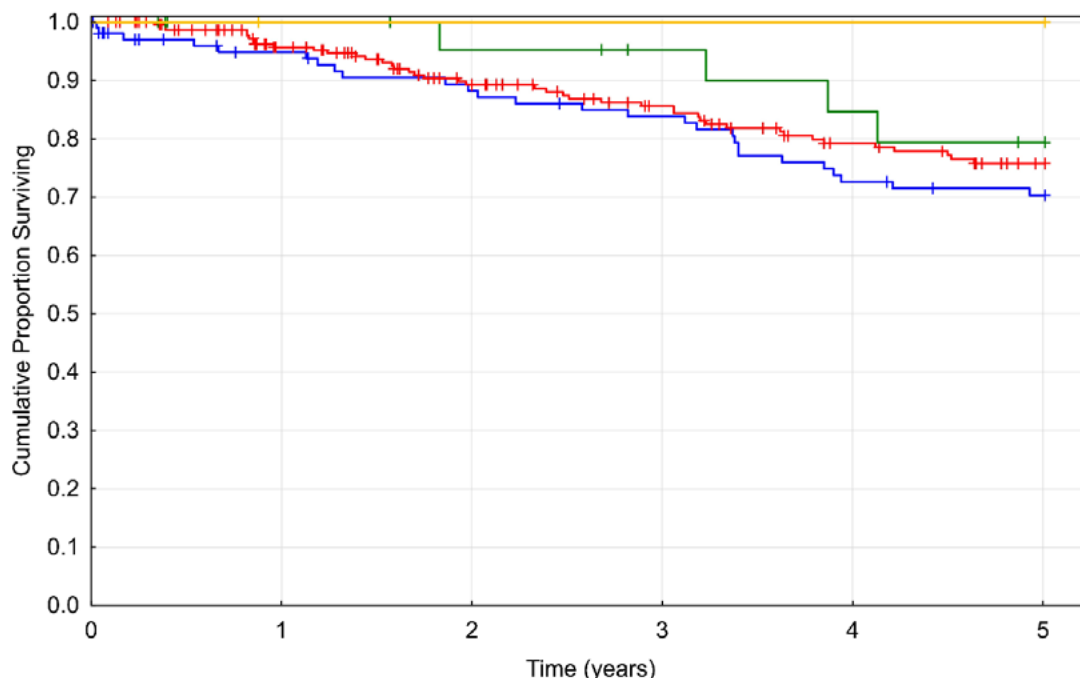
Obdobných výsledků jako my dosáhli Divrik et al. v prospektivní randomizované studii, které se zúčastnilo celkem 210 pacientů s T1 tumorem zjištěným v primoTUR. Celkem 105 pacientů podstoupilo druhou dobu TUR, autoři prokázali menší riziko recidivy onemocnění v průběhu 5letého

Tab. 3. Coxova analýza proporcionálního modelu rizik s více proměnnými – nezávislé prognostické faktory při první a druhé reTUR pro predikci celkového, pro nádor specifického přežití, rizika recidivy a progresu nádoru

Tab. 3. Cox proportional hazards model analysis with multivariable independent prognostic factors at first and second reTUR to predict overall, tumor-specific survival, risk of recurrence and tumor progression

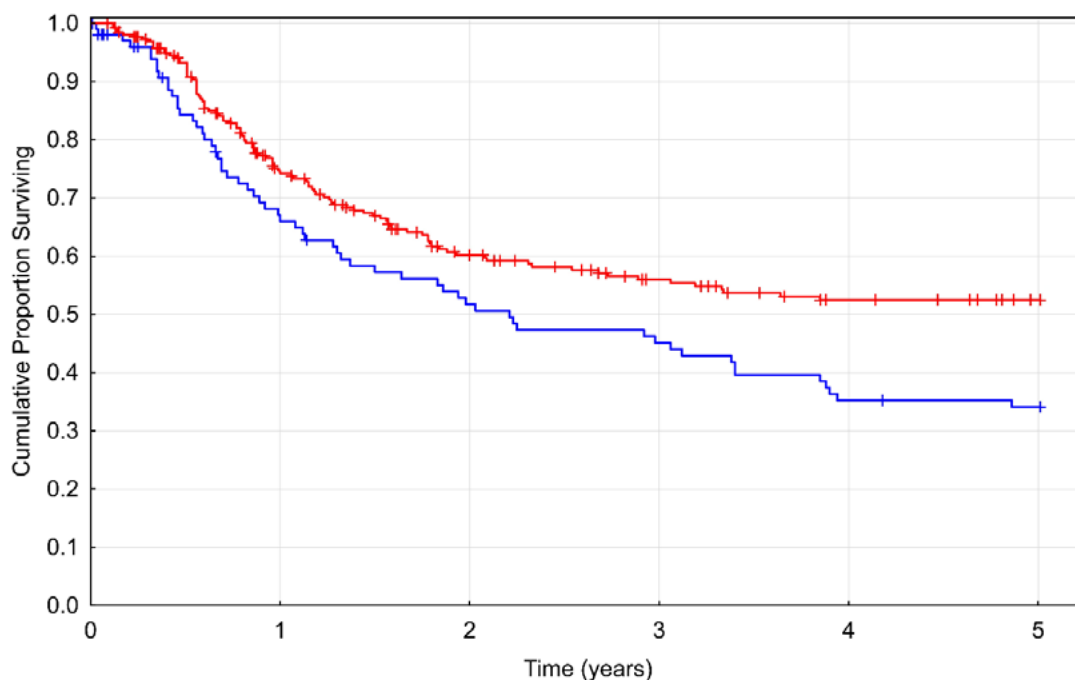
	1. reTUR				2. reTUR			
Analýza	Proměnná	HR	95% CI	p hodnota	Proměnná	HR	95% CI	p hodnota
OS	BCG	0,424	0,188 0,955	0,0383	OS	—	—	—
	maintenance	0,379	0,157 0,915	0,0310		—	—	—
DSS	—	—	—	—	DSS	—	—	—
PFS	BCG	0,369	0,166 0,822	0,0147	PFS	—	—	—
	maintenance	0,336	0,140 0,806	0,0146		—	—	—
RFS	Stadium (0 vs. Ta, T1, CIS)	1,500	1,020 2,207	0,0393	RFS	4,212	1,283 13,831	0,0178

HR – hazard ratio, CI – interval spolehlivosti, BCG – intravezikální léčba vakcínou Bacillus Calmette-Guérin, maintenance – udržovací léčba vakcínou Bacillus Calmette-Guérin



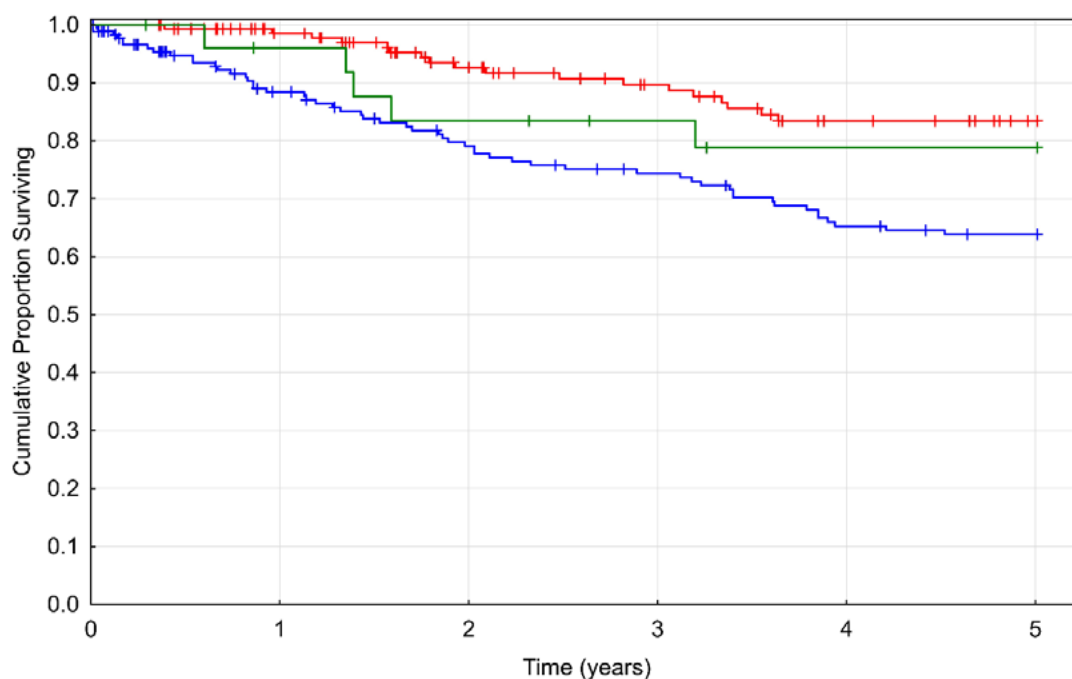
Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití pacientů (log-rank test, $p = 0,3852$). Modrá čára: pacienti bez reTUR (103 pacientů). Červená čára: jedna doba reTUR (229 pacientů). Zelená čára: dvě doby reTUR (25 pacientů). Žlutá čára: tři a více dob reTUR (6 pacientů)

Fig. 1. Kaplan-Meier curves of overall survival of patients (log-rank test, $p = 0.3852$). Blue line: patients without reTUR (103 patients). Red line: one period of reTUR (229 patients). Green line: two periods of reTUR (25 patients). Yellow line: three or more periods of reTUR (6 patients)



Obr. 2. Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů, kteří zůstali bez recidivy (log-rank test, $p = 0,0061$). Modrá čára: pacienti bez reTUR (103 pacientů). Červená čára: pacienti s alespoň jednou dobou reTUR (260 pacientů)

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for patients who remained relapse-free (log-rank test, $p = 0.0061$). Blue line: patients without reTUR (103 patients). Red line: patients with at least one period of reTUR (260 patients)



Obr. 3. Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů, kteří zůstali bez progresce (log-rank test, $p = 0,0110$). Červená čára: pacienti léčeni BCG vakcínou (147 pacientů). Zelená čára: pacienti léčeni intravezikální CHT (26 pacientů). Modrá čára: pacienti bez adjuvantní terapie (180 pacientů)

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for patients who remained progression-free (log-rank test, $p = 0.0110$). Red line: patients treated with BCG vaccine (147 patients). Green line: patients treated with intravesical CHT (26 patients). Blue line: patients without adjuvant therapy (180 patients)

sledování u pacientů, kteří podstoupili reTUR (RFS ve skupině reTUR 59 %, oproti 32 % ve skupině bez reTUR). Obdobných výsledků bylo dosaženo při hodnocení období bez progresu (PFS ve skupině reTUR 93 %, oproti 79 % ve skupině bez reTUR). Celkové přežití se v obou skupinách významně nelišilo: 68 % ve skupině pacientů s reTUR a 64 % u pacientů bez reTUR (5).

Lede et al. v metaanalýze, při které hodnotili RFS, OS a PFS u pacientů s T1 KMM, prokázali menší riziko recidivy u pacientů, kteří podstoupili reTUR ve sledovaném období jednoho roku, respektive tří let (risk ratio 1,10, respektive 1,15). Současně však nebyl rozdíl mezi oběma skupinami v případě hodnocení RFS v dlouhodobém horizontu 5, 10 a 15 let. Oproti naší studii prokázali benefit v případě hodnocení OS ve prospěch pacientů ze skupiny reTUR (risk ratio 1,33 v průběhu 10 let), avšak vstupní data metaanalýzy byla značně heterogenní (6).

Blindheim et al. při svém hodnocení neprokázali benefit reTUR v případě hodnocení nádorově specifického přežití (HR 1,02, $p = 0,933$). Oproti naší studii byl prokázán benefit v případě hodnocení OS (HR 0,79; $p = 0,017$). Věk pacienta a stadium v reTUR byly hlavními rizikovými faktory ovlivňující specifické přežití (7).

Stanovením rizikových faktorů predikujících reziduální tumor u pacientů s pT1 HG tumorem v primotUR se zabývali Soria et al. Do studie zařadili celkem 321 pacientů, přítomnost svaloviny detruzoru (HR 1,99; $p = 0,02$), absence CIS (HR 0,29; $p = 0,005$) a technika en-bloc resekce (HR 7,71; $p = 0,01$) byly prediktivními faktory negativní histologie v reTUR (pT0). Ve shodě s naší studií byla potvrzena horší prognóza u pacientů s pozitivní histologií v reTUR v případě hodnocení RFS a PFS (8).

Dalbagni et al. se ve své retrospektivní studii publikované v roce 2009 zabývali prognózou pacientů v případě perzistence nálezu pT1 v reTUR. Celkem reTUR podstoupilo 523 pacientů, u 106 bylo zjištěno stadium svalovinu infiltrujícího karcinomu, u 106 pacientů nebyl prokázán svalovinu infiltrující karcinom. Disease-specific death v hodnoceném období 5 let dosáhla 8 % ve skupině pacientů s histologií pT0 či pTa, ve skupině pT1 v reTUR 10 % a 44 % u pacientů s nálezem svalovinu infiltrujícího tumoru v reTUR (9).

Výhodou naší studie je poměrně velký počet pacientů a dlouhé sledovací období, v některých případech až 20 let. Dle dostupných dat je naše práce první, která hodnotí prognostický význam vícečetných reTUR. Dlouhé sledovací období je však současně i limitací, protože v průběhu let došlo ke změnám v provedení TUR – využití bipolárního zapojení, technika en-bloc resekce a další. Jsme si tedy vědomi, že publikujeme výsledky značně heterogenního souboru. Dalším limitem je fakt, že se jedná o retrospektivní studii, a že počet pacientů ve skupině s druhou a vyšší reTUR je nízký, což limituje výpovědní hodnotu analýz u tohoto způsobu léčby.

ZÁVĚR

Dle doporučení EAU a ve shodě s našimi výsledky, by v případě průkazu pT1 nádoru v TUR, měla následovat druhá doba TUR s odstupem cca 2–6 týdnů. Dle našich dat není provedení další doby transuretrální resekce v případě opakovaného nálezu Ta nebo T1 karcinomu či CIS v reTUR spojeno s horší prognózou. Přetrvávání nádoru při prvním a druhém reTUR můžeme u pacientů s T1 KMM považovat za rizikový faktor budoucí recidivy.

LITERATURA

1. van Rhijn BW, 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 Sep; 56(3): 430–42.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. ISSN 1802-8861, Datum přístupu: 17. 1. 2024.

3. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022 Jan; 81(1): 75–94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511303.
4. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2006 Jun; 97(6): 1199–201. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06144.x. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16566814.
5. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 Jun; 73(6): 925–933.
6. Lin L, Guo X, Ma Y, et al. Does repeat transurethral resection of bladder tumor influence the diagnosis and prognosis of T1 bladder cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Jan; 49(1): 29–38. doi: 10.1016/j.ejso.2022.06.005. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35752497.
7. Blindheim AJ, Fosså SD, Babigumira R, Andreassen BK. The use of reTURB in T1 bladder cancer: a Norwegian population-based study. *Scand J Urol*. 2021 Aug; 55(4): 268–274.
8. Soria F, D'Andrea D, Moschini M, et al. Predictive factors of the absence of residual disease at repeated transurethral resection of the bladder. Is there a possibility to avoid it in well-selected patients? *Urol Oncol*. 2020 Mar; 38(3): 77.e1–77.e7.
9. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Dec; 56(6): 903–10. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.005. Epub 2009 Jul 17.