협대역 영상 방광경에 의한 술 후 재발성 방광 종양의 발견

고신대학교 의과대학 복음병원 비뇨의학과

서원태 · 강수환

Postoperative Recurrent Bladder Tumors Detection by Narrow-Band Imaging Cystoscopy

Won Tae Seo, Su Hwan Kang

Department of Urology, Kosin Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: We compared the effectiveness of narrow-band imaging (NBI) cystoscopy and white light cystoscopy (WLC) for detection of intravesical recurrence of bladder cancer.

Materials and Methods: We studied the positive predictive value (PPV) in the recurrent suspicious lesions in patients with nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) for the 13 months of the follow-up from July 2016 to June 2017 with WLC and another 13 months from July 2017 to July 2018 with NBI, respectively. We also studied the second transurethral resection of bladder tumor (TURBT) free survival (STFS) and cancer-specific recurrence-free survival (CSRFS) with WLC and NBI in the 12 months of short-term follow-up.

Results: The total number of first TURBT patients in the follow-up was 164. Eighty patients were excluded. Among the 84 patients with NMIBC, WLC group was 43, NBI group was 41. Thirty-six patients had more than second TURBT. In 48 cases of patients with more than second TURBT, PPV of WLC and NBI was 81.8% and 61.5%, respectively. There was no statistically significance of PPV between the 2 groups ($p=0.124$). There were no pathological differences between the results about 1 year of follow-up patients with one of WLC or NBI ($p=0.288$). STFS was statistically significantly shorter in NBI ($p=0.002$), but there were no statistically significant difference in CSRFS.

Conclusions: NBI had made the bladder lesions detected early but had a low PPV for cancer recurrence within the bladder and there is no survival benefit. (Korean J Urol Oncol 2020;18:209-214)

Key Words: Cystoscopy · Urinary bladder neoplasms · Recurrence

서론

방광암(bladder cancer, BCa)은 2014년도 미국의 통계에 의하면 비뇨생식기계 암 중 2번째로 흔하고 전체 암중에는 5번째로 흔하다.^{1,2} 또한 1998년에서 2002년 사이의 한국 국립암센터 통계에 의하면 인구 만 명당 6.4명의 발병률을 보이며 전립선암(prostate cancer)과 신장암(renal cell carcinoma)에 이어 3번째로 흔하다.³ 그리고 BCa는 약 75%에서 비근침윤성방광암(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)

Received August 24, 2020, Revised September 7, 2020,
Accepted September 8, 2020

Corresponding Author: Su Hwan Kang

Department of Urology, Kosin Gospel Hospital, Kosin University
College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
E-mail: ggangst@naver.com

Tel: +82-51-990-5077, Fax: +82-51-990-3994

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7044-9311

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2020 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

이며 높은 유병률과 재발률을 보여 진단과 추적 관찰이 중요하다.^{4,5} 백색광 방광경(white light cystoscopy, WLC)을 이용한 전통적인 진단법에서는 약 43% 정도까지 방광암을 발견하지 못할 수 있다고 하며 이 때문에 진단율을 높이기 위한 새로운 내시경적 진단법이 필요하였고 약 10년 전 협대역영상 방광경(narrow-band imaging cystoscopy, NBI)이 비뇨의학계에 도입되었다.⁶ NBI는 red spectrum을 제거하기 위하여 white light filter를 사용해서 green (415 nm)과 blue (540 nm) band를 이용한다. 이것은 투과 깊이를 달리하여 점막과 점막하의 혈관을 더 잘 보이도록 강화시키는 효과가 있다(Fig. 1).⁷⁻¹⁰

또한 NBI를 사용한 연성방광경(flexible cystoscopy, FC)은 경성방광경(rigid cystoscopy, RC)에 비해 검사 시 요도 부위 통증이 적고 시야의 사각지대가 없는 장점이 있다. 이 연구에서는 방광종양(bladder tumor, BT)으로 의심되어 경요도방광절제술(transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 시행 후 NMIBC로 진단된 환자들의 추적 관찰 중 재발 의심 병변의 진단에 있어 NBI를 사용하는 FC가 기존의 백색광영상(white light imaging)을 사용하는 RC에 비해 우수한지 여부를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본원 비뇨의학과 외래에서 BT로 의심되어 WLC를 사용하여 TURBT를 시행 받은 환자들을 대상으로 하였고 근침윤성방광암(muscle invasive bladder cancer, MIBC), 비요로상피암(nonurothelial carcinoma), 임상증상과 요검사를 통하여 최근 1달 이내 방광염 앓은 경우를 제외하고 NMIBC로 진단된 방광암 환자들만을 대상으로 하였다. NBI (Olympus Corp., Tokyo, Japan) 시스템의 도입 이전인 2016년 6월부터 2017년 6월까지 13개월간은 WLC (Karl Storz Corp., Tuttlingen, Germany)로 도입 이후인 2017년 7월부터

2018년 7월까지 13개월간은 NBI로 각각 한가지 방광내시경을 사용하여 추적 관찰하였다. 2017년 7월부터 기존의 WLC에서 NBI로 추적방법을 변경한 환자는 NBI group 대상에서 제외하였고 해당 기간 신규환자들을 NBI로 추적 관찰하였다. 해당 기간 13개월 내의 NMIBC 환자들을 조사 대상으로 하였고 대상 환자당 12개월을 추적 관찰하였다.

2. 조사 방법

이 자료는 후향적으로 외래진료기록, 병력기록지, 수술기록지, 조직검사결과지 등의 의무기록을 참고하였고 발견된 재발 의심 병변에 대하여 각각 WLC 및 NBI로 12개월간 단기 추적 관찰하였을 때의 병리검사 결과 재발 양성예측도(positive predictive value, PPV)를 조사하였으며 무이차경요도방광절제술 생존 기간(second TURBT free survival, STFS) 및 무암특이재발 생존 기간(cancer-specific recurrence-free survival, CSRFS)을 조사하였다.

3. 추적 검사 및 통계학적 분석

NMIBC 환자 중 WLC group은 43명, NBI group은 41명이었으며 모든 환자에게 방광 내 칼메트-구에린 간균(Bacillus Calmette-Guérin, BCG) 유도요법(induction therapy) 6주를 시행하였으며 고등급(high grade) 또는 점막하조직침윤(submucosal invasion)이 있는 환자들에서는 BCG 유지요법을 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 술 후 추적 검사는 TURBT 후 외래에서 6주간의 BCG 유도요법 후와 술 후 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월, 30개월의 6회의 방광 내 BCG 유지요법(maintenance therapy) 중 신체검진, 요검사(urinalysis), 요 세포검사(urine cytology), NMP22검사, 방광초음파검사와 함께 방광경검사를 시행하였다. 이들 NMIBC 환자들 중 2회 이상의 TURBT를 받은 WLC group 21명, NBI group 15명, 총 36명의 환자를 대상으로 하였고 양 환자군의 특성 비교에는 Mann Whitney U-test를 이용한 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)

Fig. 1. Bladder tumor displayed in white light cystoscopy (A) and narrow-band imaging (B).

을 사용하였고 무재발률(recurrence-free rate)은 Kaplan-Meier analysis, STFS와 CSRFS는 Pearson chi-square test와 log-rank test를 이용하였으며 통계는 PASW Statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

2016년 6월부터 2018년 7월까지 처음 TURBT 시행한 전체 환자는 164명이었다. 이들 중 첫 진단이 MIBC 환자는 32명이었으며 진단이 불확실하여 의도적으로 1-4주 간격으로 반복 TURBT를 시행한 환자는 10명이었다. 그리고 최근 방광염을 앓는 등 exclusion criteria에 해당되거나 follow-up loss가 된 38명을 제외하고 나머지 NMIBC 환자 84명 중 WLC group은 43명, NBI group은 41명이었고 이들 중 36명은 2회 이상의 TURBT를 받은 재발 환자였고, 이들 36명 중 7명은 3회 이상의 TURBT를 시행 받았다. 2회 이상의 TURBT를 받은 환자 중 WLC group은 21명, NBI group은 15명으로 총 36명이었다. 추적 관찰 대상 환자 36명 중 재발 의심 병변에 대한 TURBT 시행사례는 WLC group은 22예, NBI group은 26예로 총 48예였다. 전체 대상 환자들 중, NMIBC로 첫 진단 후 WLC 또는 NBI 한 종류의 방광경으로 1년까지의 추적 관찰한 환자들의 결과를 분석하였고 재발 의심 병변이 진짜 재발 인지를 알기 위하여 양 군 간의 PPV를 조사 및 비교하였다. 양 군 간의 환자 특성은 Table 1에 정리하였고 성별, 나이, 고혈압, 당뇨, 흡연력 등에 있어

통계적 유의성은 없었고 follow-up 분석(Table 2)에서 혈뇨(hematuria), 요세포검사(urine cytology), NMP22 검사, 조직검사(pathology)에서도 통계적 유의성은 없었다. 재발 의심 48예의 TURBT 중 WLC와 NBI의 PPV는 각각 81.8% (18/22), 61.5% (16/26)로 양 군 간의 통계적 유의성($p=0.124$, Pearson chi-square test)은 없었으나 NBI로 발견 시 양성(benign) 병변일 가능성이 약 2배 정도(18.2% vs. 38.5%) 높았다(Table 3). STFS는 NBI에서 통계적으로 유의하게 짧았으며($p=0.002$, log-rank test, Fig. 2) CSRFS는 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 NBI군에서 짧은 경향을 보였다($p=0.060$, log-rank test, Fig. 3).

고 찰

BCa의 가장 흔한 형태는 요로상피암(urothelial cancer)이며 약 75%에서 NMIBC이며 약 25%에서 MIBC로 알려져 있다.^{11,12} NMIBC는 TNM 병기분류(TNM staging system)에서 Ta, T1 또는 상피내암중(carcinoma *in situ*, CIS)의 고등급(high grade)과 저등급(low grade)의 암을 말한다.¹³ 현재, NMIBC의 표준 진단과 치료법은 방광경적 평가와 종양의 완전절제이며 방광암의 진단에 있어 WLC가 최선의 표준치료법(gold-standard technique)이지만,^{14,15} 작거나 편평한 모양의 종양에서 그 진단율은 현저히 떨어질 수 있으며 또한 WLC를 사용한 TURBT 시 부정확하고 불완전한 종양의 경계면 절제로 인해 BCa의 재발률을 증가시킬 수 있다.¹⁶⁻²¹ NMIBC의 크기, 병기, 등급 등에 따라 재발률은

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	WLC patient group (n=21)	NBI patient group (n=15)	p-value
Sex			0.899
Male	16	11	
Female	5	4	
Age (yr), mean±SD	67.05±20.46	66.93±19.14	0.776
Comorbidity			
Hypertension			0.751
Yes	8	3	
No	13	12	
Diabetes mellitus			0.704
Yes	4	4	
No	17	11	
Smoking			0.825
Yes	1	0	
No	20	15	

WLC: white light cystoscopy, NBI: narrow-band imaging, SD, standard deviation.

p-value calculated using IBM SPSS statistics software with Mann Whitney U-test.

Table 2. Follow-up analysis

Follow-up analysis	WLC case group (n=22)	NBI case group (n=26)	p-value
Hematuria			0.32
No	4	13	
Microscopic	14	5	
Macroscopic	4	8	
Cytology			0.078
Negative malignancy	18	16	
Positive atypical cell	4	5	
Positive or suspicious malignancy	0	5	
NMP22			0.225
Positive	1	4	
Negative	21	22	
Grade			0.191
No tumor or carcinoma <i>in situ</i>	4	10	
Low	3	4	
High	15	12	
Pathology			0.288
No tumor	4	10	
Carcinoma <i>in situ</i>	3	1	
Ta	2	2	
T1	12	12	
T2	1	1	

WLC: white light cystoscopy, NBI: narrow-band imaging.

p-value calculated using IBM SPSS statistics software with Mann Whitney U-test.

Table 3. Positive predictive value (PPV) for malignancy of recurrent bladder tumors

Pathology	WLC group (n=22)	NBI group (n=26)
Malignancy	18	16
Benign	4	10
PPV	81.80%	61.50%

WLC: white light cystoscopy, NBI: narrow-band imaging.

50%-80%, MIBC로의 진행률은 10%-45%에 이른다.^{11,13,22} 따라서 수술 후 NMIBC의 추적 관찰과 암의 재발 방지는 매우 중요하다. 추적 관찰은 외래에서 주기적인 방광경검사로, 재발 방지를 줄이기 위한 노력으로는 방광 내 항암요법 또는 면역유도요법 등이 있다. NBI는 위장관 내시경 분야에 처음 도입되어 희망적인 결과를 보인 후 비뇨의학계에 소개되었고 red light의 양을 줄이고 415 nm의 blue light와 540 nm의 green light 2개의 bandwidth를 사용하여 점막 내 미세혈관과 구조물을 좀 더 구별하기 쉽게 하고 점막표피층과의 대조를 증가시키는 새로운 내시경적 기술이다.^{6,23-26} 처음으로 BCa 추적 관찰에 NBI를 이용한 2008년도 Bryan 등의 연구에서는 41%의 진단율 증가가 있었다고 보고하였고 NMIBC의 첫 진단과 추적 관찰에서 재발 의심 병변의 진단

Fig. 2. Second transurethral resection of bladder tumor free survival within 12-month follow-up. CumSurvival: cumulative survival, RC: rigid cystoscopy (white light imaging), FC: flexible cystoscopy (narrow-band imaging).

에 매우 가치가 있을 것으로 결론을 내리고 있다.^{14,24} 같은 2008년도 Herr 등의 NBI 연구에서는 427명을 대상으로 하여 CIS의 진단율이 좀 더 높았지만 무재발 생존 기간 (recurrence-free survival)에 있어 NBI의 효과에는 의문을 표시하였다.^{6,25} 또한 2016년도 Song 등의 NBI와 WLC 비교

Fig. 3. Cancer-specific recurrence-free survival within 12-month follow-up. CumSurvival: cumulative survival, RC: rigid cystoscopy (white light imaging), FC: flexible cystoscopy (narrow-band imaging).

연구에서는 민감도(sensitivity)는 100% (NBI) 대비 94.1% (WLC)로 비슷하였지만 특이도(specificity)는 50% (NBI) 대비 86.9% (WLC)로 NBI가 의미있게 낮다고 보고하였다.^{14,27} Kim 등²⁶의 2013년부터 2017년까지 198명을 대상으로 한 NBI와 WLC의 전향적 비교연구에서 NBI에서 약 35%의 추가적인 진단을 증가가 있었으나 1년 무재발률 (1-year recurrence-free rate)에서는 양 군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 못했다고 보고하였다. NBI와 WLC의 민감도는 각각 63% (26/41), 51% (22/43)로 NBI가 좀 더 높았지만 NBI에서 양성 병변이 WLC보다 약 2배 정도 높아 PPV가 낮았고 CSRFS는 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 NBI에서 TURBT 후 방광 내 항암요법 또는 면역유도요법에 의해 발생한 각종 염증성 양성병변이 기존의 WLC보다 더 잘 보이기 때문으로 생각한다. 방광 내 항암요법(intravesical chemotherapy) 중 하나인 방광 내 BCG 주입에 의한 면역유도요법은 BCG에 의해 대식세포(macrophage), 자연살해세포(natural killer cell), B 세포, T 세포들이 활성화되고 여러 인터루킨(interleukin), 인터페론 감마(interferon gamma) 등이 염증반응을 증대하여 결핵성방광염(tuberculous cystitis)과 유사한 병리적 변화를 보인다. 이 과정에서 보일 수 있는 방광 내 변화로는 요로상피(urothelium)의 박피(denudation), 궤양형성(ulceration), 비건락성육아종(noncaseating granulomas), 반응성상피이형화(reactive epithelial atypia), 고유관부종(lamina propria edema) 등이 있다. 그리고 이러한 항암요법 약물들에 의한 방광 내 변화 중 일부는 암으로 오인될 수 있다.^{28,29} 이 연구에서도 BCG를 주입한 환자들에서 이러한 양성병변이 자주 발견되었으며 특히 WLC에서 확인이 잘 되지 않았던 병변

들이 NBI에서는 발견되는 경우가 많아 조직학적 확인을 위해 TURBT를 시행하는 경우가 있었고 이런 병변들이 양성으로 판별되는 경우가 다수 있었다. NBI를 처음 시행하는 경우, 불필요한 TURBT를 줄이기 위해서는 이상병변에 대한 무조건적인 TURBT를 시행하기보다, 양성병변의 NBI의 특성을 잘 주지하여 선택적인 TURBT를 시행해야 할 것이다. 이 연구의 제한점으로는 계획된 전향적 조사를 시행한 다른 연구들처럼 동일한 환자에서 WLC와 second-look NBI 비교가 이루어지지 못하고 후향적 조사로 13개월의 기간을 기준으로 WLC와 NBI로 추적 관찰한 결과를 단순 비교하였다. 또한, 추적 관찰 기간 동안 혈뇨, 요 세포검사, NMP22를 병행하였으나 방광내시경 검사자의 주관에 많이 작용할 수 있어 위양성이 높을 가능성이 있다. 마지막으로 조사 대상의 환자들 수가 적고 조사 기간이 짧았다.

결론

NBI가 방광 내 병변의 조기 병변을 발견하는데 유용하였으나 방광 내 암재발에 대한 PPV가 낮은 경향이 있었고 생존 기간의 연장(survival benefit)은 없었다. 추가적인 전향적, 장기간의 대규모 연구가 필요하다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013; 64:639-53.
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. CA Cancer J Clin 2014;64:252-71.
3. Koo KC, Lee KS, Chung BH. Urologic cancers in Korea. Jpn J Clin Oncol 2015;45:805-11.
4. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? World J Urol 2009;27: 295-300.
5. Xiong YQ, Li JD, Ma SJ, Ge J, Zhou LZ, Li DL, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. PLoS One 2017;12:e0170819.

6. Tschirdewahn S, Harke NN, Hirner L, Stagge E, Hadaschik B, Eisenhardt A. Narrow-band imaging assisted cystoscopy in the follow-up of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized study in comparison with white light cystoscopy. *World J Urol* 2020; 38:1509-15.
7. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008;101:702-5.
8. Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer* 2015;121:169-78.
9. Pearce S, Daneshmand S. Enhanced endoscopy in bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2018;19:84.
10. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ, Holzbeierlein JM, Willard B, Taylor JM, et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol* 2018;36:361.e1-361.e6.
11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, 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: 466-77.
12. Yun SJ, Kim SK, Kim WJ. How do we manage high-grade T1 bladder cancer? Conservative or aggressive therapy? *Investig Clin Urol* 2016;57 Suppl 1:S44-51.
13. Sima PP, Michael SL, Kirsten LG. Intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Indian J Urol* 2015;31:297-303.
14. Hsueh TY, Chiu AW. Narrow band imaging for bladder cancer. *Asian J Urol* 2016;3:126-9.
15. Babjuk M, Boöhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
16. Danilchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Dahan KL, Pflueger H, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129-33.
17. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoráček J. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005;96:798-802.
18. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 2007;178:68-73.
19. Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624-38.
20. Gakis G, Ngamsri T, Rausch S, Mischinger J, Todenhöfer T, Schwentner C, et al. Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy. *World J Urol* 2015;33:1429-37.
21. Schubert T, Rausch S, Fahmy O, Gakis G, Stenzl A. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. *Ther Adv Urol* 2017;9: 251-60.
22. Sylvester RJ. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *ScientificWorldJournal* 2006; 6:2617-25.
23. Kara MA, Peters FP, Fockens P, Kate FJ, Bergman JJ. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:176-85.
24. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008;101:702-5.
25. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU Int* 2008;102:1111-4.
26. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol* 2018;59:98-105.
27. Song PH, Cho S, Ko YH. Decision based on narrow band imaging cystoscopy without a referential normal standard rather increases unnecessary biopsy in detection of recurrent bladder urothelial carcinoma early after intravesical instillation. *Cancer Res Treat* 2016;48:273-80.
28. Murphy WM, Soloway MS, Finebaum PJ. Pathologic changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1980;126:461-4.
29. Bassi P, Milani C, Meneghini A, Garboglio A, Aragona F, Zattoni F, et al. Clinical value of pathologic changes after intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer. *Urology* 1992;40:175-9.