



Тилляшайхова Р.М.^{1,2}✉, Юсупбеков А.А.¹, Бойко Е.В.¹, Хасанов Ш.Т.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Сравнительные результаты комбинированной терапии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тилляшайхова Р.М. – сбор и анализ источников литературы, сбор клинического материала, непосредственное проведение исследования, оформление статьи; Юсупбеков А.А. – идеологическая концепция работы, написание текста, редактирование; Бойко Е.В. – сбор клинического материала, проведение хирургических вмешательств; Хасанов Ш.Т. – проведение хирургических вмешательств.

Источники финансирования: работа не имела специального финансирования.

Подана: 15.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: dr.ranoxon@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить результаты различных вариантов комбинированного лечения при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря (МНРМП).

Материалы и методы. Анализированы результаты лечения 227 пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) Та- и T1-стадии за период 2014–2023 гг. Согласно протоколам исследования, в послеоперационном периоде у 84 пациентов в зависимости от прогностических факторов с целью предотвращения риска развития локорегионарных рецидивов проведена адъювантная химиотерапия. Кроме того, 53 пациентам проводили ФДТ по протоколу исследования. В остальных случаях (90 пациентов) выполняли традиционный подход – ТУР. Следовательно, пациенты были разделены на 3 группы: 1) ТУР в монорежиме – у 90 пациентов; 2) ТУР с последующей интравезикальной химиотерапией (ИВХТ) митомицином – у 84; 3) ТУР с фотодинамической терапией (ФДТ) – у 53.

Результаты. В целом у 68 (29,9%) пациентов наблюдался рецидив, частота которого варьировала пропорционально методам лечения от 18,8 (ТУР с ФДТ) до 42,2% (ТУР). Результаты прослеживались до 60 мес. с проведением регулярной контрольной цистоскопии. При second-look всем пациентам с прогрессированием процесса выполнена ТУР, из них ререцидив развился у 23 (33,8%). Наилучшие результаты были отмечены у пациентов, перенесших комбинированное лечение в виде ТУР с фотодинамической терапией.

Выводы. Анализ результатов свидетельствует о высокой частоте развития рецидивов после ТУР. Проведение ИВХТ и ФДТ способствует достоверному уменьшению количества рецидивов и увеличению безрецидивного периода. Следовательно, согласно результатам ТУР, отмечается необходимость поиска улучшения эффективности проводимых мероприятий с учетом факторов риска. При этом установлено,

что прогноз рецидивирования может быть основан на мультиградационных показателях РМП. Рецидивы более 1 раза при МНРМП встречаются у 10,1% пациентов. При отсутствии верифицированной инвазии мышечного слоя выполнение органосохранных вмешательств способствует улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, интравезикальная химиотерапия, рецидив, фотодинамическая терапия

Tillyashaikhova R.^{1,2}, Yusupbekov A.¹, Boyko E.¹, Khasanov Sh.¹

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Center Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent city branch of Oncology and Radiology Center, Tashkent, Uzbekistan

Comparative Results of Combined Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tillyashaikhova R. – collection materials, writing the text; Yusupbekov A. – ideological concept of the work, writing the text, editing the article; Boyko E. – collection and analysis of literature sources, writing the text; Khasanov Sh. – collection materials.

Funding: the work did not receive any specific funding.

Submitted: 15.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: dr.ranoxon@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the results of various combination treatment options for muscle-invasive bladder cancer (MNBC).

Materials and methods. The results of treatment of 227 patients with muscle-invasive bladder cancer (MNBC) stages Ta and T1 for the period 2014–2023 were analyzed. According to the study protocols, in the postoperative period, 84 patients, depending on prognostic factors, received adjuvant chemotherapy in order to prevent the risk of developing locoregional relapses. In addition, 53 patients underwent PDT according to the study protocol. In the remaining cases (90 patients), the traditional approach – TURBT – was performed. Therefore, the patients were divided into 3 groups: 1) TUR in mono mode – in 90 patients; 2) TUR followed by intravesical chemotherapy (IVCT) with Mitomycin – in 84; 3) TUR with photodynamic therapy (PDT) – in 53.

Results. Overall, 68 (29.9%) had a relapse, the frequency of which, in proportion to treatment methods, varied from 18.8% (TUR with PDT) to 42.2% (TUR). Results were followed up to 60 months with regular control cystoscopy. At second look, all patients with progression of the process underwent TUR, of which relapse developed in 23 (33.8%). The best results were observed in patients who underwent combined treatment in the form of TUR with photodynamic therapy.

Conclusions. Analysis of the results indicates a high incidence of relapses after TUR. Carrying out IVCT and PDT helps to significantly reduce the number of relapses and increase the relapse-free period. Consequently, based on the results of the TUR, there is a need to search for improving the effectiveness of ongoing activities, taking into

account risk factors. It has been established that the prognosis of recurrence can be based on multigrade indicators of bladder cancer. Relapses more than once in MURBC occur in 10.1% of patients. In the absence of verified invasion of the muscle layer, performing organ-preserving interventions helps improve the quality of life of patients.

Keywords: bladder cancer, transurethral resection, intravesical chemotherapy, relapse, photodynamic therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

В наш век высоких технологий, благодаря модернизации современной медицины и внедрению нанотехнологий с вовлечением искусственного интеллекта, излечиваются многие заболевания, с которыми человечество борется в течение многих лет [1, 2, 5]. Несмотря на достигнутые успехи медицины XXI в., существует ряд патологических состояний, требующих дальнейших исследований для их разрешения [3, 4, 7]. Одним из таких патологических состояний является рак мочевого пузыря (РМП), в частности его мышечно-неинвазивная форма (МНРМП). Хотя имеется множество рекомендаций по лечению МНРМП, результаты остаются неутешительными [6, 8–10].

По данным Global Cancer Observatory (Globocan), ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. новых случаев заболевания и в 2022 г. число пациентов, страдающих РМП, достигло более 550 тыс. (в среднем 3–4% от всех случаев онкозаболеваний) [11, 12, 14]. Повсеместно РМП занимает второе ранговое место среди онкоурологических заболеваний после рака предстательной железы [13, 15–17].

Со времен широкого внедрения эндохирургии в клиническую практику, ТУР широко применяется в хирургической урологии, в частности в онкоурологии. Несмотря на различные модернизации эндохирургических технологий, суть вмешательства остается неизменной – максимальное удаление опухоли единым блоком с минимальным воздействием на качество жизни пациентов [18–20]. Данный постулат служит основой для признания метода золотым стандартом в лечении РМП за последние 50 лет. В частности, ТУР очень успешно применяется в лечении поверхностного РМП. Однако, по данным литературы, вероятность возникновения рецидивов после ТУР достаточно высока и в среднем составляет 51%, при этом примерно 50% рецидивов наблюдаются уже в течение первого года [21, 22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты различных вариантов комбинированного лечения при МНРМП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование базировалось на результатах селективного исследования и лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) и рецидивами, которые находились в онкоурологических отделениях РСНПМЦОиР и его Ташкентского городского филиала за период с 2014 по 2023 г. Предметом исследования был мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря Ta- и T1-стадии. Объектом исследования явились 227 пациентов с раком мочевого пузыря, подвергшихся



различным вариантам минимально инвазивных методов лечения (трансуретральная резекция (ТУР) и second-look-ТУР, фотодинамическая терапия (ФДТ)).

Показатели возрастных параметров у пациентов с МНРМП продемонстрировали широкую вариабельность (от 29 до 84 лет), составляя в среднем 59,4±0,3 года.

При изучении анамнестических данных из 227 пациентов с РМП Ta-1N0M0 у 47,1% длительность течения заболевания составляла до 3 мес., у 31,3% – до 6 мес. и у 21,6% – до 1 года. Являясь субъективным, этот показатель указывает на некоторую стертость клиники МНРМП, о чем и свидетельствует наличие шестимесячного и более анамнеза ровно у 48% пациентов.

Сравнительное изучение результатов проводилось по нескольким градациям в 3 группах исследования, которые отличались по тактике лечения. При этом они основывались на материалах ретроспективной и проспективной интерпретации результатов клинко-лабораторных, инструментальных и морфологических исследований пациентов с МНРМП. В ходе оформления данного исследовательского труда

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с МНРМП
Table 1
Clinical characteristics of NMIBC patients

Градации	Все пациенты n=227	1-я группа n=84 (ТУР+ИВХТ)	2-я группа n=53 (ТУР+ФДТ)	3-я группа n=90 (ТУР)	P
Возраст, лет (M±m)	61,4±0,7	59,3±0,9	63,4±0,8	61,7±0,5	0,394
Пол: муж. жен.	156 (68,7%) 71 (31,2%)	59 (70,2%) 25 (29,7%)	42 (79,2%) 11 (20,8%)	55 (61,1%) 35 (43,2%)	0,161
Локализация опухоли в МП: передняя задняя дно мультицентрическая правая стенка левая стенка	43 (29,0%) 65 (28,6%) 23 (10,1%) 17 (7,5%) 40 (17,6%) 39 (17,1%)	18 (21,4%) 26 (30,9%) 7 (8,3%) 6 (7,1%) 15 (17,8%) 12 (14,3%)	11 (20,7%) 14 (26,4%) 4 (7,5%) 3 (5,7,8%) 9 (16,9%) 12 (22,6%)	14 (15,5%) 25 (27,7%) 12 (13,3%) 8 (8,9%) 16 (17,7%) 15 (16,6%)	0,302
Размер опухоли, см: среднее (M±m) медиана	2,3±0,3 1,5	1,9±0,2 2,2	2,1±0,2 2,3	2,5±0,4 2,7	0,608
Риск развития рецидива по шкале EORTC: низкий риск промежуточный риск высокий риск	62 (27,3%) 104 (45,8%) 61 (26,8%)	23 (27,4%) 37 (44,0%) 24 (28,6%)	12 (22,6%) 26 (49,0%) 15 (28,3%)	27 (30,0%) 41 (45,6%) 22 (24,4%)	0,0001
Степень дифференци- ровки уротелиального рака: G1 G2 G3	75 (33,0%) 53 (23,4%) 99 (43,6%)	25 (29,7%) 18 (21,4%) 41 (48,8%)	19 (35,8%) 11 (20,7%) 23 (43,4%)	31 (34,4%) 24 (26,7%) 35 (38,9%)	0,082
Категория pT: pTa pT1	55 (24,2%) 172 (75,8%)	21 (25,0%) 63 (75,0%)	8 (15,1%) 45 (84,9%)	26 (28,8%) 64 (71,1%)	0,014

использованы данные историй болезни, лабораторных и инструментальных методов диагностики, протоколы операций и морфологических исследований.

Для получения достоверных результатов проводимых исследований по отношению к поставленным задачам были применены следующие критерии отбора пациентов:

- 1. Официальное согласие пациента на проведение мероприятий на основании предложенной нами стратегии диагностики и лечения.
- 2. Включение в научно-исследовательскую работу пациентов с МНРМП и его рецидивом после ТУР.
- 3. Отсутствие конкурирующей патологии, препятствующей полноценному проведению диагностико-лечебных мероприятий.

Согласно протоколам исследования, в послеоперационном периоде у 84 пациентов в зависимости от прогностических факторов с целью предотвращения риска развития локорегионарных рецидивов проведена адъювантная химиотерапия. Кроме того, у 53 пациентов проводили ФДТ по протоколу исследования. В остальных случаях (90 пациентов) выполняли традиционный подход – ТУР. Следовательно, пациенты были разделены на 3 группы: 1) ТУР в монорежиме – у 90 пациентов; 2) ТУР с последующей интравезикальной химиотерапией (ИВХТ) митомицином – у 84; 3) ТУР с фотодинамической терапией (ФДТ) – у 53.

Таблица 2
Распределение пациентов с рецидивным МНРМП, n=68
Table 2
Distribution of patients with recurrent NMIBC, n=68

Показатель	1-я группа (n=84)		2-я группа (n=53)		3-я группа (n=90)		P
	Число па- циентов	%	Число пациен- тов	%	Число па- циентов	%	
Пол							
женщины	5	5,9	2	3,8	11	12,2	0,5
мужчины	15	17,8	8	15,1	27	30,0	
Медиана возраста	55,6	–	51,7	–	53,2	–	0,81
Размер опухоли							
от >1,5 см до <4 см	20	100	10	100	38	100	0,57
Количество опухолей							
1	7	35	4	40	14	36,8	0,6
2 и более	13	65	6	60	24	63,2	
Категория T							
pTa	5	25	2	20	17	44,7	0,41
PT1	14	70	8	80	19	50	
Tx	1	5	0	0	2	5,3	
Градация опухоли							
High grade (G1)	11	55	7	70	19	50	0,47
Intermediate grade (G2)	5	25	1	10	13	34,2	
Low grade (G3)	4	20	2	20	6	15,8	

Клиническая характеристика пациентов с МНРМП в зависимости от гендерно-возрастных показателей, локализации и распространения патологического процесса, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли, сопутствующих заболеваний представлена в табл. 1.

Оценку проведенного лечения проводили при первой контрольной цистоскопии через 4 недели после лечения. В зависимости от сроков развития рецидивов у 68 пациентов проводили реТУР в разные сроки наблюдения (табл. 2). Длительность наблюдения за пациентами составила до 60 (медиана 22+0,7) месяцев.

По данным цистоскопии визуально оценивали эффективность проведенного лечения, процесс рецидивирования устанавливали только после гистологической верификации заболевания.

При физикальном обследовании пациентов особое внимание уделяли частоте мочеиспускания, выраженности болевого синдрома и наличию гипертермии. Последний, являясь естественным индикатором наличия вторичного цистита, может стать основой к назначению профилактической терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что в целом после радикального лечения МНРМП рецидив наблюдался у 68 (29,9%) пациентов. При сравнительном изучении результатов лечения наибольшая частота рецидивов была отмечена у пациентов, перенесших ТУР, – 42,2%. У пациентов с ТУР+ИБХТ и ТУР+ФДТ – 23,8 и 18,8% соответственно. Локорегионарное прогрессирование РМП наиболее часто проявлялось в период 13–24 и 37–48 мес. наблюдения, составляя 9,3 и 6,7% соответственно. Наименьшее число рецидивов было характерно для периода до 6 мес. – 1,3%. Средняя продолжительность безрецидивного периода составляла 31,1±0,47 мес., а медиана – 27,8+0,5 мес. ($p=0,03$).

После ТУР из 38 рецидивов 29 (32,2%) развились в период 12–36 мес. Средняя продолжительность безрецидивного периода имела статистически достоверное различие в группах исследования, варьируя от 12,6±0,4 мес. (после ТУР) до 25,6±0,3 (после ТУР+ИБХТ) и 28,5±0,5 мес. (после ТУР+ФДТ).

При этом статистически достоверно был обусловлен опухолью размером от 2 до 4 см (76,3%) мультицентрического роста (84,2%). Сравнительно чаще рецидив возникал у пациентов с pT1-стадией рака низкой гистологической дифференцировки – 55,3 и 50,0% соответственно ($p=0,47$). Особо следует отметить, что степень дифференцировки опухоли пропорциональна частоте рецидивирования, на что указывает рост количества рецидивов с увеличением градации опухолевых клеток. У пациентов с высокой степенью уротелиального рака (G1) частота рецидивов равнялась 9,3%, при умеренной G2 – 33,9 и G3 – 43,4% (табл. 3). Такая тенденция была характерна для показателей всех исследуемых групп. Однако среди пациентов, получивших ТУР без применения дополнительных методов лечения, достоверной разницы в развитии прогрессирования при G2 и G3 не наблюдалось – 54,1 и 54,3% ($p=0,57$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в течение 60 мес. наблюдения однократный рецидив наступил у 35 (15,4%), составляя 51,5% от числа всех пациентов с рецидивом РМП. Наиболее высокий показатель закономерно был характерным в группе лечения ТУР – 26,7%. При комбинированных видах лечения после ТУР+ИБХТ

Таблица 3
Основные показатели рецидивного МНРМП, n=68
Table 3
The main indicators of recurrent NMIBC, n=68

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n=38)		p
	Число пациен- ентов	%	Число паци- ентов	%	Число па- циентов	%	
Пол							
женщины	5	7,0	2	2,8	27	17,3	0,04
мужчины	15	9,6	8	5,1	11	15,5	
Количество рецидивирования							
Однократное	14	16,7	7	13,2	24	26,7	0,05
>1	6	7,1	3	5,6	14	15,5	
Градация опухоли							
High grade (G1)	1	4,0	0	0	6	19,4	0,47
Intermediate grade (G2)	3	16,7	2	18,2	13	54,1	
Low grade (G3)	16	39,0	8	34,8	19	54,3	

и ТУР+ФДТ этот показатель статистически достоверно составлял 16,7 и 13,2% соответственно. Следовательно, использование ТУР при МНРМП в качестве единственного и основного метода лечения оказалось менее эффективным по сравнению с включением в арсенал интравезикальных процедур. Всем пациентам выполнен реТУР в режиме second-look с последующим применением ФДТ (у пациентов 1-й и 3-й группы).

Наибольший интерес в плане выбора дальнейшей стратегии лечения в наших наблюдениях представляло ререцидивирование РМП в исследуемых группах. Согласно данным таблицы, рецидив более 1 раза имел место у 23 (10,1%) пациентов, составляя 48,5% от числа всех рецидивов. При этом развитие ререцидива было в 2 раза выше в группе пациентов, перенесших ТУР без включения элементов комбинированной терапии (15,5% против 7,1 и 5,6% в 1-й и 2-й группах соответственно).

Всем пациентам с многократным рецидивом РМП не проводили еще ТУР. Учитывая, что пациентам 1-й и 3-й группы с рецидивным РМП после ТУР+ИБХТ и ТУР проведен реТУР с последующей ФДТ, при выборе тактики лечения ререцидива, наряду с оценкой выраженности клинических симптомокомплексов, учитывали показатели более точных методов лучевой и визуальной диагностики с морфологической оценкой степени мышечной инвазии. Следовательно, при отсутствии манифестации осложненных форм клинических проявлений на основании МРТ, second-look-цистоскопии и морфологической верификации ограниченности процесса подслизистым слоем 14 пациентам из 23 выполняли ререТУР (от 3 до 6 раз). Однако 9 (из 23) пациентам вследствие вовлеченности мышечного слоя и/или выраженных клинических осложнений (кровотечение и выраженная воспалительная реакция слизистой) выполнена цистэктомия. Осложнений в процессе операции и отсроченных осложнений в виде кровотечения не наблюдали.

■ ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов свидетельствует о высокой частоте развития рецидивов после ТУР. Проведение ИВХТ и ФДТ способствует достоверному уменьшению количества рецидивов и увеличению безрецидивного периода.
2. Следовательно, согласно результатам ТУР, отмечается необходимость поиска улучшения эффективности проводимых мероприятий с учетом факторов риска. При этом установлено, что прогноз рецидивирования может быть основан на мультиградационных показателях РМП.
3. Рецидивы более 1 раза при МНРМП встречаются у 10,1% пациентов. При отсутствии верифицированной инвазии мышечного слоя выполнение органосохраняющих вмешательств способствует улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ozbek, E., et al. Association between the metabolic syndrome and high tumor grade and stage of primary urothelial cell carcinoma of the bladder. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1447–51.
2. Yeary, K.H.K., et al. Cruciferous Vegetable Intervention to Reduce the Risk of Cancer Recurrence in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Survivors: Development Using a Systematic Process. *JMIR Cancer*. 2022;8(1):e32291.
3. Musat, M.G., et al. Treatment Outcomes of High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR-NMIBC) in Real-World Evidence (RWE) Studies: Systematic Literature Review (SLR). *Clinicoecon Outcomes Res*. 2022;14:35–48.
4. El Ahanidi, H., et al. Immune Checkpoint and Telomerase Crosstalk Is Mediated by miRNA-138 in Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:795242.
5. Pang K.H., Noon A.P. Selection of patients and benefit of immediate radical cystectomy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2019;8(1):101–107.
6. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;(218):95–109.
7. Batista R., et al. Validation of a Novel, Sensitive, and Specific Urine-Based Test for Recurrence Surveillance of Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in a Comprehensive Multicenter Study. *Front Genet*. 2019;10:1237.
8. Sorenby A., et al. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer by systematically implementing guideline-based recommendations: effect of a prospective intervention in primary bladder cancer patients. *Scand J Urol*. 2019;53(2–3):109–115.
9. Russell B., et al. Risk of bladder cancer death in patients younger than 50 with non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*. 2022;56(1):27–33.
10. Liedberg F., et al. Swedish National Guidelines on Urothelial Carcinoma: 2021 update on non-muscle invasive bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. *Scand J Urol*. 2022:1–10.
11. Zubkov A.Y., Nuriev I.R., Sitdykova M.E. Improvement of oncologic results of transurethral resection in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologiia*. 2021(3):110–113. (in Russian)
12. Yajima S., et al. Simultaneous laparoscopic nephroureterectomy and robot-assisted radical cystectomy: Lessons learned from our initial experience. *Curr Urol*. 2021;15(4):193–197.
13. Nishimura N., et al. Prognostication in Japanese patients with bacillus Calmette-Guerin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer undergoing early radical cystectomy. *Int J Urol*. 2022;29(3):242–249.
14. Bircan S., Candir O., Serel T.A. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma. *Urol Int*. 2004;73(3):201–8.
15. Wen Z., et al. Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022.
16. Chen C., et al. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *BMC Microbiol*. 2022;22(1):7.
17. Huang K.C., et al. Pharmacological Activation of STING in Bladder Induces Potent Anti-tumor Immunity in Non-Muscle Invasive Murine Bladder Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2022.
18. Xu J., et al. Novel Non-Invasive Diagnosis of Bladder Cancer in Urine Based on Multifunctional Nanoparticles. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:813420.
19. Li H., et al. TNF Family-Based Signature Predicts Prognosis, Tumor Microenvironment, and Molecular Subtypes in Bladder Carcinoma. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:800967.
20. Chen C., et al. Diagnostic accuracy of photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid, hexaminolevulinic acid and narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer. *J Cancer*. 2020;11(5):1082–1093.
21. Patriarca S., Ferretti S., Zanetti R. TNM Classification of malignant tumours – Eighth edition: which news? *Epidemiol Prev*. 2017;41(2):140–143.
22. Aydin M., et al. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and risk scores in non-muscle invasive bladder cancer. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2019;43(9):503–508.