



African Journal of Urology

Official journal of the Pan African Urological Surgeon's Association
web page of the journal

www.ees.elsevier.com/afju
www.sciencedirect.com



Original article

Intérêt pronostique de l'infiltration du chorion dans les tumeurs vésicales pT1



W. Zakhama^{a,*}, F. Hammedi^b, A. Majdoub^c, A. M'nasser^a,
A. Moussa^b, L. Njim^b, M.Y. Binous^a, A. Zakhama^b

^a Service de chirurgie urologique. CHU de Mahdia. Tunisie. Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

^b Service d'anatomie et de cyto-pathologie. CHU de Monastir. Tunisie. Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

^c Service de réanimation anesthésie. CHU de Mahdia. Tunisie. Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

Reçu le 24 mars 2016; reçu sous la forme révisée le 24 avril 2016; accepté le 17 mai 2016
Disponible sur Internet le 27 octobre 2016

MOTS CLÉS

tumeur vésicale;
survie;
récidive;
progression de la maladie

Resume

Introduction : Les objectifs de notre travail sont d'évaluer l'impact pronostic de la profondeur d'infiltration tumorale du chorion et de l'envahissement ou non de la musculaire muqueuse des tumeurs pT1 de la vessie en étudiant les taux de récurrence et de progression, les survies globale, sans récurrence et sans progression.

Patients et Méthodes : La relecture de toutes les lames a été effectuée pour déterminer la présence ou non de la musculaire muqueuse, son envahissement (pT1b) ou non (pT1a) et la profondeur d'envahissement du chorion (pT1 m: envahissement unifocal $\leq 0,5$ mm ou pT1e: envahissement unifocal $> 0,5$ mm ou multiple).

Résultats : En fonction de l'invasion de la musculaire muqueuse, les taux de récurrence et de progression étaient plus fréquents pour les tumeurs pT1b par rapport à celles pT1a, avec un taux de récurrence de 84.6% ($p=0,0012$) et de progression de 38.5% ($p=0,003$). En fonction du degré d'invasion du chorion, la récurrence et la progression étaient plus fréquentes pour les tumeurs pT1e par rapport à celles pT1 m (respectivement 57.2 ($p=0,05$) et 17.9% ($p=0,11$)). La survie moyenne sans récurrence était de 70.3 mois pour les tumeurs pT1a et 53.6 mois pour celles pT1b ($p=0,046$), et elle était de 61.7 mois pour les tumeurs pT1e et de 55.5 mois pour celles pT1 m ($p=0,85$).

* Auteur correspondant. Service de chirurgie urologique. CHU de Mahdia. Tunisie Adresse permanente: Zone du stade Imm D Apt # 52, 5000, Monastir, Tunisie.

Adresse e-mail : zakhamawalid@gmail.com (W. Zakhama).

Peer review under responsibility of Pan African Urological Surgeons' Association.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.afju.2016.05.006>

1110-5704/© 2016 Pan African Urological Surgeons' Association. Production and hosting by Elsevier B.V. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Urinary bladder neoplasms;
Survival analysis;
Recurrence;
Disease progression

Conclusion : Le classement des ces tumeurs en fonction de l'importance d'envahissement du chorion et de l'infiltration de la musculaire muqueuse a prouvé son efficacité à travers les taux de récurrence et de progression tumorale chez nos malades.

© 2016 Pan African Urological Surgeons' Association. Production and hosting by Elsevier B.V. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prognostic interest of tumoral infiltration depth of chorion in the evolution of pT1 bladder tumors

Abstract

Introduction: The aim of our study was to evaluate the prognostic impact of tumor infiltration depth of the lamina propria and invasion or non-invasion of the muscularis mucosa of pT1 bladder tumors, studying recurrence and progression rate, overall survival, disease-free survival and progression-free survival.

Patients and methods: All slides were reviewed to determine the presence or absence of muscularis mucosa, invasion above (pT1a) or below (pT1b) the muscularis mucosa, and the invasion depth of the lamina propria (pT1m: a single focus of lamina propria invasion ≤ 0.5 mm, pT1e: single focus >0.5 mm of lamina propria invasion or multiple micro-invasive area).

Results: Depending on the invasion of the muscularis mucosa, the rate of recurrence and progression was more frequent in pT1b tumors in comparison to patients classified pT1a, with a recurrence rate of 84.6% ($p=0.0012$) and a progression rate of 38.5% ($p=0.003$). Depending on the degree of invasion of the lamina propria, the rate of recurrence and progression was more frequent for pT1e tumors in comparison to pT1m, with a recurrence rate of 57.2% ($p=0.05$) and a progression rate of 17.9% ($p=0.11$). Disease-free survival was 70.3 months for pT1a tumors against 53.6 months for pT1b tumors ($p=0.046$), and it was 61.7 months for pT1e tumors against 55.5 months for pT1m tumors ($p=0.85$).

Conclusion: The classification of bladder tumors based on the invasion of the lamina propria has proved its efficiency through the recurrence rate and the progression rate among our patients.

© 2016 Pan African Urological Surgeons' Association. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Les tumeurs urothéliales (TU) de la vessie représentent plus de 90% des tumeurs vésicales et sont subdivisées en 2 groupes ayant des modalités évolutives et thérapeutiques différentes: les TU respectant la musculature et celles infiltrant le muscle. Les tumeurs n'infiltrant pas le muscle représentent 80% des TU. Environ 20 à 25% d'entre elles infiltrant la lamina propria et sont donc classées pT1 [1]. Ces dernières sont dotées d'un potentiel évolutif très aléatoire dans la mesure où certaines d'entre elles récidivent sur un mode superficiel alors que d'autres évoluent vers l'infiltration de la musculature [1,2]. Les principaux facteurs pronostiques de récurrence et de progression des TU sont: le stade, le grade, la taille, la multifocalité, la récurrence tumorale précoce et la présence de carcinome in situ concomitant [2]. Certains auteurs ont proposé de subdiviser les TU classées pT1 en deux sous-stades selon l'infiltration ou non de la musculature muqueuse (MM) et ont démontré son intérêt pronostique. Cependant, cette sous-stadification n'a pas été adoptée dans les recommandations cliniques et par les systèmes de classification, car la MM est une structure fine, parfois inexistante dont l'envahissement est difficile à affirmer. D'autres auteurs ont démontré l'importance de l'envahissement du chorion comme un facteur prédictif de récurrence et de progression qui est facilement applicable et reproductible [3,4]. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de l'envahissement de la MM et l'importance de l'envahissement du chorion sur l'évolution des TU pT1 en étudiant le taux de récurrence, le taux de progression, la survie

globale, la survie sans récurrence et la survie sans progression de ces tumeurs.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant 40 TU primitives de la vessie colligées à notre service durant une période de 6 ans. Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant une TU de la vessie infiltrant le chorion confirmée histologiquement, donc classée pT1. Le stade des TU a été déterminé selon la classification TNM-UICC 2009 des carcinomes urothéliaux de la vessie. Le grade tumoral a été précisé selon les classifications OMS: 1973 et 2004. Le grade a été déterminé selon le contingent tumoral de grade le plus péjoratif dès que celui-ci dépasse 5% de la tumeur. Dans tous les cas, les prélèvements correspondaient à des copeaux de résection endoscopique. Les prélèvements ont été fixés dans une solution de formol à 10%, inclus en paraffine et examinés en totalité après coupe de 5 micromètres et coloration à l'hématoxyline Eosine. Toutes les lames des copeaux de résection endoscopique des tumeurs vésicales ont été réexaminées afin de déterminer: la présence ou non de la musculature, l'envahissement ou non de la MM, le degré d'infiltration du chorion et la présence ou non de lésion de CIS associée.

Les TU pT1 ont été sous-stadifiées selon les sous-classifications suivantes:

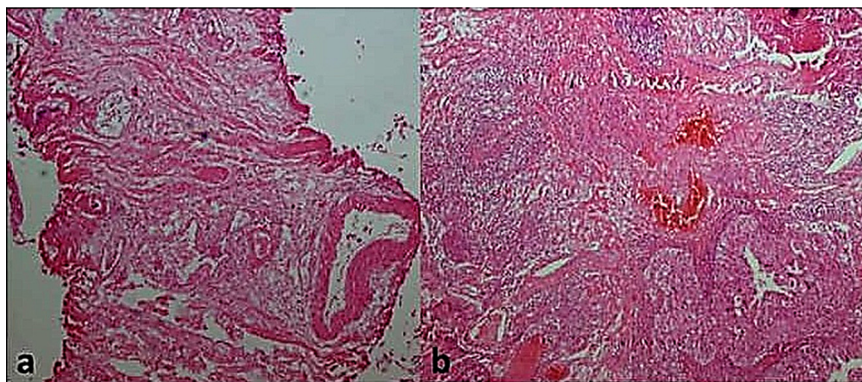


Fig. 1 a MM non envahie (HE x 40), b: carcinome urothélial de haut grade infiltrant la MM (HE x 100).
Fig. 1 – a: No invasion of muscularis mucosa (HE x 40), b: Invasion of muscularis mucosa (HE x 100).

- En fonction de la profondeur d'envahissement du chorien* pT1 m: envahissement unifocal $\leq 0,5$ mm.* pT1e: envahissement unifocal $> 0,5$ mm ou multiple.
- En fonction de l'envahissement de la MM* pT1a: infiltration du chorien superficiel, sans envahissement de la musculaire muqueuse.* pT1b: franchissement de la MM et infiltration du chorien profond.

La récurrence était définie comme la détection de toute lésion néoplasique urothéliale au cours du suivi de la tumeur. La progression tumorale était définie par l'augmentation du stade histologique de la récurrence par rapport à la tumeur primitive.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.20 IBM et Statview 5. L'étude de corrélation entre les différentes variables était faite par le test Chi2 de contingence. Le calcul de la survie globale, de la survie moyenne sans récurrence et de la survie moyenne sans progression, était fait par les courbes de kaplan-Meier. La corrélation a été considérée significative pour un taux de probabilité $> 95\%$, soit un risque d'erreur de 5% ($p \leq 0,05$).

Résultats

La majorité de nos patients étaient de sexe masculin (82,5%). L'âge moyen était de 68 ans avec des extrêmes allant de 43 à 87 ans. Le pic de fréquence était vers la 7ème décennie. La majorité des tumeurs ont été révélées par une hématurie macroscopique (82,5%). La taille tumorale était en moyenne de 2,6 cm. Dix-sept tumeurs (42,5%) avaient une taille supérieure à 3 cm. La localisation la plus fréquente était la face latérale de la vessie retrouvée dans la moitié des cas (50%). Le carcinome urothélial était le seul type histologique retrouvé dans tous les cas. La MM était visible chez 32 malades (80%). Parmi ceux-ci, 19 tumeurs (59,4%) étaient classées pT1a et 13 tumeurs (40,6%) pT1b (Fig. 1a et b). Selon le degré d'invasion du chorien, 28 tumeurs (70%) étaient classées pT1e et 12 tumeurs (30%) pT1 m (Tableau 1). Le taux de récurrence était de 47,5%, 3 lésions (15,8%) ont récidivé plus qu'une fois, 7 patients (36,8%) ont eu une récurrence précoce (inférieur à 6 mois). La récurrence n'était pas statistiquement corrélée à la taille tumorale supérieure à 3 cm ($p=0,21$), ni au grade de la tumeur ($p=0,59$). Cependant, nous avons trouvé une corrélation significative entre la récurrence et la multifocalité ($p=0,026$), l'invasion de la MM ($p=0,0012$) et le degré d'invasion du chorien ($p=0,05$). Le Tableau 2 résume ces résultats.

Tableau 1 comparaison des deux sous stadifications: pT1a/pT1b et pT1 m/pT1e.

Table 1 – Comparison of the two sub-stadifications: pT1a/pT1b and pT1 m/pT1e.

	pT1a	pT1b	Total
pT1m	4	0	4
pT1e	15	13	28
Total	19	13	32

Parmi nos patients, 5 ont eu une progression. Le délai de progression a varié entre 4 et 13 mois avec une moyenne de 6,8 mois.

La corrélation entre la progression et les paramètres étudiés: la taille tumorale supérieure à 3 cm ($p=0,39$), le grade ($p=0,48$), la multifocalité ($p=0,15$) et le degré d'envahissement du chorien ($p=0,11$) n'étaient pas significatifs. Cette progression en stade était plus importante pour les tumeurs classées pT1b par rapport à celles classées pT1a avec une corrélation statistiquement significative ($p=0,003$) (Tableau 3). La survie moyenne sans récurrence était plus importante chez le groupe des tumeurs classées pT1a (70,3 mois), par rapport à celles classées pT1b (53,6 mois) avec une corrélation statistiquement significative ($p=0,046$) (Figure 2). Elle était plus importante pour les tumeurs classées pT1e (61,7 mois), par rapport à celles classées pT1 m (55,5 mois), mais sans corrélation statistiquement significative ($p=0,85$) (Figure 3).

Discussion

Les TU de stade pT1 constituent un groupe hétérogène avec des risques très variables de récurrence et de progression vers une tumeur infiltrant le muscle. En effet, l'évolution de ces tumeurs varie largement, de l'absence complète de récurrence à la progression rapide sur un mode infiltrant le muscle. Les facteurs pronostiques des tumeurs vésicales sont la taille, la multifocalité, le stade et le grade. Ces facteurs restent insuffisants pour prévoir l'évolution tumorale. La recherche de nouvelles sous classification dans le but de trouver de nouveaux facteurs pronostiques trouve donc tout son intérêt. De nombreuses études ont donc essayé de définir quels sont les facteurs pronostiques permettant de prévoir l'évolution des tumeurs pT1 afin d'adapter leurs prises en charge en proposant un traitement plus « agressif » pour les tumeurs qui ont un plus haut risque d'évolution [5]. Le franchissement de la musculaire muqueuse (MM) pourrait être l'un de ces facteurs. La MM est une structure inconstante faite

Tableau 2 Analyse de la récurrence tumorale.

Table 2 – Analysis of tumor recurrence.

Variabes	Groupe	Taux de récurrence	p
Age	< 50 ans	100%	0,5%
	50-60 ans	45,4%	
	60-70 ans	44,4%	
	> 70 ans	44,4%	
Taille tumorale	Supérieur à 3 cm	58,9%	0,21%
	Inférieur à 3 cm	39,1%	
Nombre de foyers	Unifocale	30%	0,026
	Multifocales	65%	
Grade tumorale	Grade 1	33,3%	0,59
	Grade 2	55,5%	
	Grade 3	43,7%	
Invasion de la musculaire muqueuse	pT1a	26,3%	0,0012
	pT1b	84,6%	
Degré d'invasion du chorion	pT1 m	25%	0,05
	pT1e	57,2%	

de fibres musculaires lisses et d'un réseau artério-veineux siégeant dans la moitié externe du chorion qu'il faut différencier des fibres musculaires du détrusor [6,7]. Dans les séries rapportées, la MM est retrouvée dans 35% à 94% des cas. Il semble que ce taux augmente avec l'expérience du pathologiste. En effet, Orsola et al. [8] ont montré que le taux de détection de la MM augmente avec la pratique, passant de 60% à 87% après 8 ans d'expérience. Ceci est confirmé par la littérature où le taux de détection de la MM passait de 65 à 72% dans les années 90 [9,10] à environ 100% dans les séries les plus récentes [11–13].

L'intérêt pronostique de l'envahissement de la MM pour les tumeurs vésicales pT1 a été décrit par Younes en 1990 [14]. Cet auteur s'est référé à la description anatomique de la MM faite quelques années plus tôt par Dixon et Gosling [15]. Depuis 1990 et la première publication sur le sujet, plusieurs travaux ont étudié l'impact de la sous-classification des tumeurs pT1 de la vessie sur les différents paramètres de survie [14,16]. Néanmoins, cette subdivision n'est pas reconnue dans la classification pTNM 2009. Dans la littérature, les études s'intéressant à l'envahissement de la MM et ses corrélations avec l'évolution des TV aboutissent à des résultats très controversés. Certains auteurs ont démontré l'intérêt pronostic de

l'envahissement de la MM [9,17], contrairement à d'autres séries [8,11,18,19]. Hasui et al., en étudiant les facteurs de récurrence et de progression, ont conclu que les tumeurs classées pT1b avaient un plus mauvais pronostic que les tumeurs pT1a même si ces dernières avaient des facteurs de mauvais pronostic (haut grade, multifocale et taille > 1 cm) [9].

Donc, l'envahissement de la MM est un facteur pronostique important des tumeurs vésicales pT1. Un stade pT1b pourrait indiquer, de première intention ou après échec du traitement conservateur, un traitement radical avant progression en tumeur infiltrant le muscle ou apparition de métastase [20].

Les données de la littérature semblent concordantes quant à l'impact de l'envahissement tumoral et du franchissement de la MM sur la progression et la survie sans progression. La majorité des études trouvent que le franchissement tumoral de la MM augmente le taux de progression [8,9,18,19] et diminue la survie sans progression [7,11].

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation entre l'invasion de la MM et la récurrence et la progression. Egalement, nous avons

Tableau 3 Analyse de la progression tumorale.

Table 3 – Analysis of tumor progression.

Variabes	Groupe	Taux de progression en stade	p
Age	< 50 ans	0%	0,4
	50-60 ans	0%	
	Entre 60 et 70 ans	22,2%	
	>70 ans	16,6%	
Taille tumorale	Supérieur à 3 cm	17,7%	0,39
	Inférieur à 3 cm	9,5%	
Nombre de foyers	Unifocale	5%	0,15
	Multifocales	20%	
Grade tumorale	Grade 1	0%	0,48
	Grade 2	11,1%	
	Grade 3	18,75%	
Invasion de la musculaire muqueuse	pT1a	0%	0,003
	pT1b	38,5%	
Degré d'invasion du chorion	pTm	0%	0,11
	pT1e	17,9%	

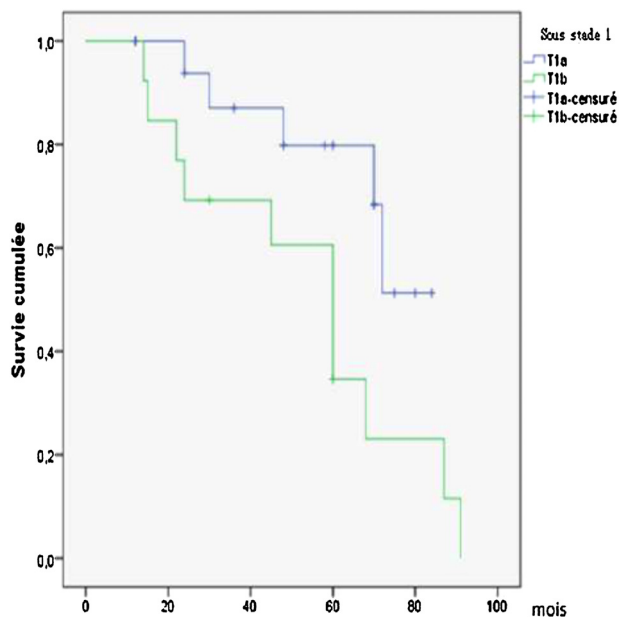


Fig. 2 La survie moyenne sans récurrence selon l'invasion de la musculaire muqueuse.

Fig. 2 – Disease-free survival according to presence or absence of muscularis mucosa invasion.

noté que la survie moyenne sans récurrence était plus importante pour les tumeurs pT1a (70,3 mois), par rapport à celles pT1b (53,6mois) avec une corrélation statistiquement significative ($p=0,046$).

D'autres études plus récentes ont démontré que la profondeur d'invasion du chorion mesurée par un micromètre, était un facteur prédictif de progression ayant une valeur pronostique significative, plus objective et reproductible. Selon ces études, ce nouveau

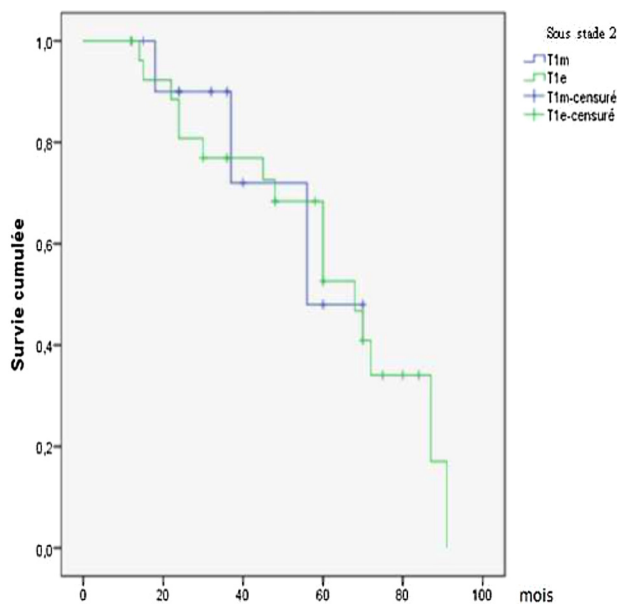


Fig. 3 La survie moyenne sans récurrence selon le degré d'invasion du chorion.

Fig. 3 – Disease-free survival according to the degree of invasion of the lamina propria.

système proposé a montré une supériorité par rapport à l'ancienne classification basée sur l'invasion de la MM.

En effet, ce nouveau système était applicable dans 100% des cas. Dans notre étude, la classification du stade tumoral pT1 en fonction du degré d'invasion du chorion était applicable dans 100% des cas, alors que la musculaire muqueuse n'était visible que dans 80% des cas.

Pour les études s'intéressant au degré d'envahissement du chorion et ces corrélations avec l'évolution des tumeurs classées pT1, les données sont également controversées. De nombreuses études retrouvent que le degré d'envahissement du chorion est significativement corrélée à la récurrence [3] et à la progression [3,4].

Dans notre étude, nous avons trouvé uniquement une corrélation significative entre la récurrence et le degré d'invasion du chorion ($p=0,05$). Cependant, comme dans d'autres séries [2], ce paramètre n'était corrélé ni à la progression ni à la survie sans récurrence.

Conclusion

Une meilleure prise en charge des tumeurs vésicales pT1 passerait par une meilleure stadification. Malgré la taille réduite de notre échantillon, nos résultats concordent avec la majorité des études dans la littérature. En fait, le classement des tumeurs vésicales en fonction de l'importance de l'envahissement du chorion et de l'infiltration de la MM a prouvé son efficacité. A part qu'il était reproductible chez tous les malades, l'intérêt pronostique du degré d'envahissement du chorion était mis en évidence à travers les taux de récurrence tumorale chez nos malades. De nouvelles études prospectives avec un échantillon plus important seraient d'une grande utilité pour une meilleure évaluation de cette sous classification.

Conflits d'intérêts

aucun.

Financement

Pas de subvention.

Ethique

Pas de problème éthique (approbation du comité d'éthique du centre hospitalo-universitaire de Mahdia-Tunisie)

Références

- [1] Sylvester RJ. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *ScientificWorld Journal* 2006;6:2617–25.
- [2] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Coloby P, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2004;14:957.
- [3] Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95–102.
- [4] van der Aa MN, van Leenders GJ, Steyerberg EW, van Rhijn BW, Jöbssis AC, Zwarthoff EC. A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 2005;36:981–6.

- [5] Rigaud J, Karam G, Braud G, Glemain P, Buzelin JM, Bouchot O. Tumeurs de vessie T1: intérêt d'une deuxième résection endoscopique. *Prog Urol* 2002;12:27–30.
- [6] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
- [7] Faivre d'Arcier B, Celhay O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulié M, et al. Tumeur urothéliale de vessie T1: valeur pronostique du franchissement de la muscularis mucosae (T1a/T1b). Étude multicentrique du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU). *Prog Urol* 2010;20:440–9.
- [8] Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, 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 BCG non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231–8.
- [9] Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology* 1994;43:782–6.
- [10] Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology* 1995;45:47–53.
- [11] Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, Kolm P, Schellhammer PF. Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin are not affected by substaging of high grade transitional cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:1120–3.
- [12] Bernardini S, Billerey C, Martin M, Adessi GL, Wallerand H, Bittard H. The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage bladder carcinoma. *J Urol* 2001;165:42–6.
- [13] Sözen S, Akbal C, Sökmensüer C, Ekici S, Ozen H. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder Does it really differentiate two populations with different prognoses. *Urol Int* 2002;69:200–6.
- [14] Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66:543–8.
- [15] Dixon JS, Gosling JA. Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. *J Ant* 1983;136:265–71.
- [16] Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H. Management of stage [T1] tumors of the bladder, International Consensus Panel. *Urology* 2005;66:108–25.
- [17] Xylinas E. Spécial AFU 2012 Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2013;23:27–30.
- [18] Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of [pT1] transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology* 1998;52:1009–13.
- [19] Nguyen-Huu Y, Delorme G, Lillaz J, Bedgedjian I, Le Ray-Ferrières I, Chabannes E, et al. Atteinte de la Muscularis Mucosae dans les tumeurs urothéliales T1 de vessie: facteur pronostique de progression après immunothérapie par BCG. *Prog Urol* 2012;22:284–90.
- [20] Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997;158:62–7.