

## Place de l'instillation postopératoire de chimiothérapie intravésicale et de l'irrigation de sérum salé continu dans le traitement des récurrences précoces après résection transurétrale de vessie<sup>☆</sup>



J.L. Bonnal

*Place of immediate postoperative instillation of intravesical chemotherapy and continuous saline bladder irrigation in the treatment of early recurrences after transurethral bladder resection*

**J.L. Bonnal**

Service d'urologie, hôpital Saint Philbert, université Nord de France, 59000 Lille, France

### RÉSUMÉ

**Objectif.** – Face à un rationnel bien établi les instillations postopératoires de chimiothérapie (IPOP) sont peu utilisées pour réduire les récurrences après résection de vessie (RTUV) de tumeur non infiltrante le muscle (TVNIM). L'irrigation continue de sérum salé (ICSS) postopératoire semble dans ce contexte être une alternative. L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence de cette démarche sur base de la littérature.

**Méthodes.** – Une revue de littérature a été réalisée sur la base pub med en mai 2019 en utilisant les mots clés : « Bladder cancer, recurrence, intravesical chemotherapy, continuous saline bladder irrigation ». Seules les études randomisées ou méta-analyse ont été retenues.

**Résultats.** – Sur base des données fournies par PUB MED 2 méta-analyses, 2 études randomisées multicentriques et 5 études monocentriques randomisées ont été sélectionnées. Plusieurs études confirment l'absence de différence significative en termes de récurrence entre l'IPOP et l'ICSS. Toutefois les modalités de réalisation optimum de l'ICSS ne sont pas connues et la méthodologie de ces études reste critiquable en l'absence notamment d'études multicentriques et de l'absence de groupe contrôle correspondant soit à la RTUV seule soit conforme au référentiel d'usage pour l'IPOP.

**Conclusion.** – ICSS peut être proposée si l'IPOP n'est pas réalisable. L'association des deux modalités IPOP et ICSS peut être envisagée.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### SUMMARY

**Objective.** – *In contrast to a well-established rational the immediate postoperative instillation of intravesical chemotherapy (IPOP) is under used to reduce recurrence after transurethral resection of bladder (TURB) of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma. Continuous bladder saline irrigation (CBSI) postoperatively seems in this context to be an alternative. The objective of this study is to evaluate the relevance of this approach based on the literature.*

**Methods.** – *A literature review was conducted using pub med in May 2019 using the keywords: "Bladder cancer; recurrence; intravesical chemotherapy; continuous saline bladder irrigation". Only randomized studies or meta-analysis were retained.*

<https://doi.org/10.1016/j.fpurol.2019.11.002>

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### MOTS CLÉS

Tumeur de vessie  
Récurrences précoces  
Chimiothérapie intravésicale  
Irrigation de vessie continue de sérum salé postopératoire

### KEYWORDS

Bladder cancer  
Recurrence  
Intravesical chemotherapy  
Continuous saline bladder irrigation

<sup>☆</sup>Mise au point présentée lors des Journées d'onco-urologie médicale (JOUUM 2019), qui se sont déroulées les 24 et 25 mai 2019 à Avignon.

Adresse e-mail :  
[Bonnal.Jean-Louis@ghicl.net](mailto:Bonnal.Jean-Louis@ghicl.net)



Results. – Based on data provided by Pub Med, 2 meta-analysis, 2 multicenter randomized studies and 5 randomized single-center studies were selected. Several studies confirm that there is no significant difference in terms of recurrence between IPOIC and CBSI. However, the optimal modalities of the ICSS are not known and the methodology of these studies was often not strong because the absence of a control group corresponding to either the TURB alone or with a IPOIC optimized according usual recommendations. The multicentric studies on this topic still to be recommended.

Conclusion. – ICSS can be proposed if the IPOIC is not feasible. The combination of the two IPOIC and ICSS modalities can be considered.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## INTRODUCTION

Plusieurs études montrent une mauvaise adhésion aux recommandations d'instillation postopératoire immédiate après résection de vessie pour les TVNIM en Europe et aux États-Unis. On estime à 18 % le nombre d'urologues qui utilisent systématiquement cette modalité de traitement en Europe. Au total, 28 % des urologues en Europe n'utilisent jamais les instillations précoces postopératoires et à 66 % des urologues aux États-Unis [1–3]. L'ICSS a été évaluée et semble une alternative à l'IPOP. Qu'elle est donc la place de l'ICSS et de l'IPOP sur base de la littérature.

## MÉTHODES

Des articles de références sur l'IPOP et l'ICSS sur PUB MED en mai 2019 sont sélectionnés en priorisant les études randomisées et les méta-analyses. Les mots clefs utilisés sont : Bladder cancer ; recurrence ; intravesical chemotherapy ; continuous saline bladder irrigation.

## RÉSULTATS

Deux méta-analyses, 2 études randomisées multicentriques et 5 études monocentriques randomisées ont été sélectionnées.

## DISCUSSION

Plusieurs éléments sont à rappeler afin de comparer IPOP et ICSS.

### IPOP : quel est le rationnel des IPOP ?

Le principe des instillations précoces postopératoires de chimiothérapie (IPOP) est la destruction de cellules urothéliales tumorales en suspension ou la destruction de lésion urothéliale incomplètement réséquée. Ces cellules sont responsables de greffe tumorale conduisant à des récurrences précoces. Pour les lésions de bas risque la prévention des récurrences précoces coïncide avec le moindre risque de récurrence tardive. Pour les tumeurs de haut risque ce rationnel implique peu d'impact des instillations précoces dans les récurrences tardives [4].

### L'IPOP est-elle efficace ?

Les résultats de la méta-analyse de Sylvester en 2016 reprenant 13 études randomisées qui colligeaient 3103 patients

confirment bien une réduction du taux de récurrence par l'IPOP de 11,7 à 13 % par rapport à la RTUV seule [5]. Conformément au rationnel développé ci-dessus, cette méta-analyse ne montrera pas de différence en termes de progression.

Le bénéfice de cette instillation n'était pas retrouvé pour les tumeurs de risque de récurrence de score EORTC supérieur ou égal à cinq.

### L'IPOP est-elle sûre ?

Le respect des recommandations d'usage est le garant de la prévention d'effets secondaires graves décrits exceptionnellement notamment avec la MMC. Le plus souvent des effets secondaires de grade 1-2 sont décrits.

Sylvester évoque également un sur-risque de décès retrouvé pour les patients présentant des tumeurs de risque de récurrence de score EORTC supérieur ou égal à cinq lorsqu'ils sont instillés [5]. À l'analyse quelques remarques s'imposent pour ne pas conclure de manière erronée que les IPOP pour les groupes à risque ont un impact sur la survie dans cette étude. D'une part, le risque de décès n'est pas lié au cancer de vessie, la mortalité spécifique est non statistiquement différente au groupe non instillé. D'autre part, la mortalité est liée à la survenue d'un autre cancer dans 16 % des cas dans le groupe instillé versus 7,8 % dans le groupe sans instillation. L'implication de l'IPOP dans la survenue d'un autre cancer est peu vraisemblable car pour les patients avec un risque de récurrence de score EORTC entre 1-4 qui ont été instillés le pourcentage de décès d'un autre cancer est identique au groupe non instillé (4,8 %). Enfin les données pharmacologiques à la recherche effet systémique de l'IPOP montrent lors d'instillation postopératoire des taux de passage systémique faible et notamment avec la MMC [6]. Il est vraisemblable que le risque de complication évoqué est un frein à l'usage de l'IPOP. La toxicité des chimiothérapies est redoutée même si le respect des indications limite les complications à des grades 2 le plus souvent.

### Quand faut-il faire une IPOP ?

En conséquence les indications IPOP doivent tenir compte d'un risque de récurrence calculé sur base de critères anatomopathologiques non connus lors de la résection comme le stade tumoral ou le grade selon l'EORTC Risk Tables [4]. Cette difficulté de sélection conduit entre 21 et 74 % de TVNIM à haut risque à recevoir une IPOP après RTUV [3]. Pour autant ceci ne doit pas mettre en cause l'intérêt des IPOP.

Le rationnel des instillations précoces postopératoires a été sous-tendu par de nombreuses études. Les premières études décrites par Oosterling avec l'Epirubicine en 1993 [7] seront suivies en 1996 avec la mitomycine C par Tolley puis Solsona. Les recommandations qui suivirent sur l'usage de l'instillation



postopératoire conditionnaient celle-ci surtout à l'absence de perforation vésicale, au contrôle de l'hématurie, et en limitant l'usage de chimiothérapie aux tumeurs de moins de 3 cm qui statistiquement correspondent à des lésions infiltrantes échappant alors au rationnel décrit ci-dessus. La précocité de l'instillation au plus tard 24 heures après la RTUV est nécessaire et les recommandations initiales d'un bon niveau de preuve n'excluaient pas l'usage d'instillations précoces postopératoire pour des tumeurs à haut risque même si l'efficacité était plus faible et ne pouvait correspondre qu'à une phase initiale de traitement pour ce type de tumeur [7-9].

### Avec quelle chimiothérapie ?

Nous disposons de peu d'études comparant les différentes chimiothérapies en postopératoire précoce. Dans la méta-analyse de Sylvester si différents types de chimiothérapie l'épirubicine la mitomycine C et la pirarubicine se montrent efficaces il ne s'agit pas d'études comparatives.

Dans une autre méta-analyse Kang montre que l'IPOP avec la pirarubicine, la mitomycine C (MMC) ou de l'épirubicine est associée à une survie sans récurrence prolongée, seule la pirarubicine réduit la progression de la maladie [10]. Une étude randomisée de phase 3 comparant la gemcitabine versus MMC semble démontrer une meilleure efficacité avec une moindre toxicité de la Gemcitabine. La comparaison de l'efficacité et des toxicités des différentes molécules utilisées pour l'IPOP reste difficile.

Le schéma d'instillation optimum n'est pas connu avec un niveau de preuve suffisant et lorsqu'il est connu, il n'est pas appliqué ou rarement décrit dans ces études. Pour la MMC notamment les propriétés pharmacologiques optimisées sont l'utilisation des concentrations de 40 mg/20 cc, l'alcalinisation des urines et la réduction de la diurèse.

En France la MMC entre autres a l'AMM pour cette indication et reste une molécule bien évaluée pour autant que son approvisionnement soit pérenne. Ces modalités d'administration doivent être impérativement optimisées dans l'évaluation des résultats ce qui n'est pas toujours le cas dans nombre d'études comparant d'autres modalités.

### L'ICSS

Devant les difficultés potentielles à réaliser une l'IPOP quelle peut-être la place de l'irrigation continue de sérum salé ?

Le rationnel de ce traitement est la dilution des cellules tumorales et leur élimination immédiatement après la résection de vessie et dans les 24 heures qui suivent par un lavage significatif. Dans ce rationnel il avait été proposé par Moskowitz d'utiliser des solutions hypo-osmotiques dans le but de détruire par osmose les cellules tumorales circulantes. Ce dernier rationnel n'a pas été démontré il accroît la morbidité et est sans efficacité supplémentaire [11].

Plusieurs études confirment le rationnel de l'ICSS.

### Sur les tumeurs à risque faible et intermédiaire

C'est dans une étude monocentrique randomisée que Onishi évalue l'impact sur des tumeurs à risque faible et intermédiaire d'une irrigation de sérum salé à la fin de la résection de vessie. Après 3-5 irrigations à la seringue de 50 cc pour vérifier l'absence d'hématurie il réalise un lavage vésical à raison de 2000 mL la première heure, 1000 mL pendant la deuxième heure et 500 mL par heure pendant les 15 heures suivantes.

Le bras contrôle recevait une instillation précoce de mitomycine de 30 mg dans 30 cc pendant une heure. À cinq ans aucune différence significative en termes de récurrence à la fois pour les bas risques et pour les tumeurs de risques intermédiaires (eortc risk score 1-9) n'est observée [12].

### Sur les tumeurs à haut risque

Le même auteur réalise en 2019 une étude de même design sur les hauts grades. Aucune différence significative n'était trouvée en termes de taux de récurrence à 12, 18 ou 24 mois, ainsi qu'en termes de délai avant récurrence ou taux de progression au cours du suivi médiant de 58 mois. Le temps jusqu'à la première récurrence était de 12,6 mois versus 12,4 mois entre le groupe d'ICSS et le groupe d'instillations de MMC [13]. Aucune re-TURBT ou d'autres instillations adjuvantes n'ont été données à l'un ou l'autre groupe et, ainsi, le résultat enregistré est uniquement le résultat de la chirurgie et de la période périopératoire subséquente au traitement. De manière incidente au cours du suivi de 58 mois, des récurrences ont été observées dans 35,8 % (54/151) de tous les cas (IPOP et ICSS) alors que le taux de récurrence attendu selon les probabilités de EORTC est d'au moins 62 % pour les hauts risques qui ne sont pas de principe selon les recommandations une indication IPOP. Cette étude est une étude monocentrique qui devrait être confirmée par une étude de plus grande envergure.

Une récente méta-analyse sur quatre études regroupant 861 participants comparant l'ICSS à l'IPOP conclut à l'absence de différence significative en termes de récurrences et une meilleure tolérance des irrigations par rapport à la chimiothérapie intravésicale [14].

Dans cette méta-analyse les quatre études qui ont été sélectionnées présentent de grandes différences. Dans une première étude, 45 patients présentant une tumeur superficielle de la vessie ont été répartis en deux groupes afin d'évaluer l'efficacité d'une instillation de 20 mg d'épirubicine avant résection endoscopique, suivi d'une irrigation en continu avec une solution à 40 microgrammes/mL d'épirubicine pendant 20 heures immédiatement après la chirurgie ; 24 des 45 patients ont reçu une irrigation continue avec une solution saline de la même manière. La période sans récurrence avait tendance à être plus longue dans le groupe traité que dans le groupe témoin, bien que la différence ne soit pas significative ( $p = 0,17$ ). Les taux sans récurrence à un an dans les groupes traités versus témoin chez les patients atteints de tumeur isolée étaient légèrement significatifs ( $p = 0,06$ ). Ces résultats suggèrent que l'irrigation continue de la vessie à l'épirubicine était efficace chez les patients porteurs d'une tumeur unique. Le design de l'étude n'évaluait pas l'ICSS qui était considérée comme le groupe contrôle.

Deux autres études sont du même auteur Takehisa Onishi. La première sur les faibles risques et risques intermédiaires a été précédemment décrite [12] et dans la deuxième étude le bras contrôle ne reçoit pas d'IPOP mais des instillations hebdomadaires de MMC à quatre reprises une semaine après la résection puis une instillation par mois pendant 12 mois.

Enfin La dernière des quatre études de cette méta-analyse utilise une seule instillation postopératoire de gemcitabine (2000 mg/100 mL de solution saline) ou (100 mL de solution saline) suivi d'une irrigation continue de la vessie pendant 20 h pour les deux groupes. Une seconde RTUV et des instillations de BCG ont été autorisées dans les suites.

Au total sur les quatre études trois chimiothérapies différentes sont utilisées selon des modalités différentes du rationnel de l'IPOP.

La durée d'ICSS est également variable de 14 à 20 heures après la résection.

Retenons que le groupe contrôle était pour 2 de ces études le groupe ICSS. Pour les deux études utilisant la mitomycine, pour l'une le schéma d'instillation précoce recommandé n'est pas complètement optimisé et pour l'autre il n'est pas réalisé. Dans ces conditions les conclusions de cette méta-analyse doivent être regardées avec circonspection.

### Importance de la durée d'irrigation

Les modalités optimisées de l'irrigation continue ne sont pas connues. Toutefois plusieurs études montrent des résultats variables en fonction de la durée d'irrigation.

Lenis dans une étude rétrospective comparant l'utilisation peropératoire de MMC (40 mg dans 20 mL), contre de l'ICSS pendant deux heures ou la résection de vessie seule montre que l'IPOP de MMC était associée à une amélioration de la survie sans progression par rapport à l'ICSS ou à l'absence de traitement adjuvant. De plus l'ICSS pendant 2 heures n'était pas supérieure à la résection seule [15].

Deux études utilisant la même dose de gemcitabine mais des bras contrôle différents semblent plaider pour une ICSS pendant au moins 20h. Ainsi Messing dans l'essai clinique randomisé S0337 du SWOG [16] démontre la supériorité de l'instillation intravésicale de la gemcitabine versus ICSS immédiatement après la résection d'un cancer de la vessie de faible grade sur la récurrence tumorale. Les patients ont été randomisés pour recevoir 2 g de gemcitabine dans 100 ml de solution saline contre 100 ml de solution saline seule suivie d'une ICSS pendant les 3 heures suivant la RTUV.

En revanche Bohle dans une étude de phase III multicentrique [17] utilisant toujours 2 g de gemcitabine dans 100 mL de solution saline instillés en 30 à 40 min immédiatement après TUR, suivis d'une ICSS pendant 20 h ne démontre pas de différence entre le bras traité et le groupe contrôle avec l'ICSS seule. L'irrigation pendant 20 h dans le bras traité était justifiée pour minimiser la toxicité locale et maximiser l'élimination des cellules tumorales résiduelles. Toutefois cette dernière étude ne se limitant pas au TVNIM de faible risque certains patients ont bénéficié d'une deuxième résection et de BCG thérapie. Les résultats ne sont donc pas comparables eu égard à la population traitée entre Messing et Bohle.

De la même manière, Do [18] démontre rétrospectivement qu'une irrigation saline continue pendant une nuit après RTUV était efficace dans la prévention de la récurrence précoce en comparaison à la RTUV seule.

L'ICSS la mieux détaillée est celle d'Onishi repris dans ces études qui confirme l'intérêt de ICSS immédiatement après résection complète de la tumeur. Le schéma est le suivant : 2000 mL/h pendant 1 heure, puis 1000 mL/h pendant 3 heures et puis 500 ml/h pendant 14 à 18 heures [12,13].

En conclusion l'efficacité de l'ICSS dépend de la durée de l'irrigation. Il n'y a pas d'étude publiée étudiant l'optimisation de l'irrigation avec réduction de la durée d'irrigation en fonction du débit d'irrigation. Le coût de ce traitement en terme de durée d'hospitalisation doit être évoqué dans le contexte de la chirurgie ambulatoire possible avec l'IPOP. D'autre part, l'organisation en postopératoire immédiate d'une instillation de chimiothérapie reste une difficulté.

**Tableau I. Caractéristiques pratiques et toxicités respectives de l'IPOP et de l'ICSS.**

	IPOP	ICSS
Délais de mise en œuvre	≤ 24H	Immédiat
Durée du traitement	1–2 heures	15–20 heures
Toxicité	25–30 %	6–7 %

La comparaison des toxicités induites par l'IPOP comparée aux ICSS est en faveur de cette dernière mais toutefois l'IPOP est rarement associée à des toxicités de grade 2 [12,13].

### IPOP + ICSS ?

Dans une comparaison non randomisée sur les 1592 patients de la méta-analyse de Sylvester un nombre significatif de patients recevait une ICSS après l'IPOP. L'irrigation postopératoire a réduit le risque relatif de récurrence de 21 % (HR : 0,79 ; IC à 95 % : 0,67–0,93 ;  $p = 0,004$ ) à la fois pour les patients recevant ou non une IPOP. Mais ces conclusions doivent être considérées avec prudence car les détails concernant la durée de l'irrigation font défaut. En conséquence une troisième alternative peut être proposée pour optimiser l'IPOP comme le décrivait Ossterlink avec l'épirubicine ou l'IPOP est réalisée dans les 6 heures qui suivent la résection. Une heure après le clampage de la sonde pour l'IPOP, les lavages vésicaux sont repris pendant 24 h [7]. Le [Tableau I](#) résume les principales caractéristiques entre IPOP et ICSS.

### Conclusion

Au vu de la littérature les recommandations d'usage de l'IPOP restent valides. ICSS est une alternative raisonnable à l'IPOP (en l'absence d'étude multicentrique randomisée) et doit être systématique en l'absence d'IPOP. L'IPOP suivi d'ICSS peut également être envisagée.

#### Points essentiels à retenir

- Si pas de contre-indication faire IPOP selon recommandation et en optimisant celle-ci.
- Si contre-indication à l'IPOP et absence de perforation vésicale faire ICSS
- 2000 ml/h pendant 1 heure, puis 1000 ml/h pendant 3 heures et puis 500 ml/h pendant 14 à 18 heures
- Option : Si pas de contre-indication à l'IPOP faire IPOP suivi de ICSS
- Si séjour de moins de 24 h faire IPOP

#### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### RÉFÉRENCES

- [1] Palou-Redorta J, Roupert M, Gallagher JR, Heap K, Corbell C, Schwartz B. The use of immediate postoperative instillations of intravesical chemotherapy after TURBT of NMIBC among European countries. *World J Urol* 2014;32:525–30.





- [2] Cookson MS1, Chang SS, Oefelein MG, Gallagher JR, Schwartz B, Heap K. National practice patterns for immediate postoperative instillation of chemotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;187:1571–6.
- [3] Hendricksen K, Aziz A, Bes P, et al. Discrepancy between European association of urology guidelines and daily practice in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: results of a European Survey. *Eur Urol Focus* 2019;5(4):681–8.
- [4] Sylvester RJ1, 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.
- [5] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016;69(2):231–44.
- [6] Bonnal JL. Impact pratique des données pharmacologiques et cliniques de l'instillation post-opératoire précoce de mitomycine C. *Prog Urol* 2002;12:118–23.
- [7] Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:749–52.
- [8] Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018;73(2):226–32.
- [9] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186–90.
- [10] Kang M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Single, immediate postoperative instillation of chemotherapy in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials using different drugs. *Oncotarget* 2016;7(29):45479–88.
- [11] Solomon LZ, Birch BR, Cooper AJ. Water as a tumoricidal agent in bladder cancer in vitro studies in parental and resistant cell lines. *Eur Urol* 1998;34:500–4.
- [12] Onishi T, Sugino Y, Shibahara T, et al. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2017;119:276–82.
- [13] Onishi T, Sekito S, Shibahara T, Uchida K, Sasaki T. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2018;52(5–6):385–8.
- [14] Zhou Z, Zhao S, Lu Y, Wu J, Li Y, Gao Z, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol* 2019;37(6):1075–84.
- [15] Lenis AT, Asanad K, Blaibel M, Donin NM, Chamie K. Continuous saline bladder irrigation for two hours following transurethral resection of bladder tumors in patients with non-muscle invasive bladder cancer does not prevent recurrence or progression compared with intravesical Mitomycin-C. *BMC Urol* 2018;18(1):93.
- [16] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, Sahasrabudhe DM, Koppie TM, Wood Jr DP, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(18):1880–8.
- [17] Böhle A, Leyh H, Frei C, Kuhn M, Tschada R, Pottke T, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Euro Urol* 2009;56(3):495–503.
- [18] Do J, Lee SW, Jeh SU, Hwa JS, Hyun JS, Choi SM. Overnight continuous saline irrigation after transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer is helpful in prevention of early recurrence. *Can Urol Assoc J* 2018;12:E480–3.