

表柔比星和吉西他滨及吡柔比星三种不同膀胱灌注方案在非肌层浸润性膀胱癌治疗中的应用效果比较

范国斌, 王声兴(通信作者)

(海南医学院第一附属医院泌尿外科 海南 海口 570102)

【摘要】目的: 比较表柔比星、吉西他滨、吡柔比星等不同膀胱灌注方案在非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)治疗中的应用效果。**方法:** 选取海南医学院第一附属医院及万宁市人民医院2015年5月—2020年5月收治的NMIBC中、高危患者315例。按照不同灌注方案分为表柔比星组(中危51例、高危51例)、吉西他滨组(中危51例、高危55例)、吡柔比星组(中危52例、高危55例)。收集患者年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分级、肿瘤分期、膀胱灌注后有无发热、血尿、胃肠道反应等一般病历资料。采用 χ^2 检验比较病历资料及复发率差异,采用Logistic回归分析影响肿瘤复发的危险因素。**结果:** ①三组患者一般病历资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。②中危NMIBC患者1年及2年肿瘤复发率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);高危NMIBC中,吉西他滨组1年复发率低于吡柔比星组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2年肿瘤复发率均低于表柔比星和吡柔比星组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。③中危NMIBC 2年无复发生存曲线比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);高危NMIBC中,吉西他滨组2年无复发生存曲线高于表柔比星组及吡柔比星组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。④三组膀胱灌注不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。⑤年龄、肿瘤分期分别是中危及高危NMIBC复发的危险因素,且均呈正相关($P < 0.05$)。**结论:** ①高危NMIBC中,吉西他滨膀胱灌注治疗的2年无复发生存率高于吡柔比星及表柔比星,而且复发率较低,为首选治疗方法。②肿瘤分期是影响NMIBC复发的危险因素,且呈正相关。

【关键词】 非肌层浸润性膀胱癌;膀胱灌注化疗;肿瘤复发;生存分析

【中图分类号】 R737.14

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-1752(2022)36-0071-05

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,发病率约为3%,位居全球第十位。2021年美国“CA: A Cancer Journal for Clinicians”杂志显示全球新发癌症1929万例,其中中国约占23.7%;死亡996万例,中国约占30.1%。BCa男性较女性常见,多发于50~70岁^[1]。2020年,美国新增BCa病例8万名,中国新增BCa患者8万名,均呈增高趋势^[2]。

非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)是BCa中的一种,其治疗方式因临床病理诊断(包括组织学分级及分期)而异。NMIBC肌层浸润能力较强,术后容易出现复发和转移,3~5年复发率高达60%。既往研究表明NMIBC对化疗敏感,术后积极化疗可有效降低复发率,改善患者的预后,延长生存时间^[3]。然而NMIBC术后化疗,目前尚无统一治疗方案^[4],10%~15%的NMIBC最终会发展为肌层浸润性或转移性BCa^[5]。NMIBC复发一般发生在手术或药物治疗后,肿瘤细胞产生化学耐药,侵袭和转移增加。因此,防止NMIBC复发及肿瘤进展,延长患者生存期是治疗的关键^[6]。

膀胱灌注化学治疗(intravesical chemotherapy of bladder, IVT)可以实现化疗药物与膀胱黏膜、肿瘤表面充分接触,提高局部药物浓度,在起到抗肿瘤作用的同时降低患者全身不良反应发生率,因此临床上对NMIBC患者采用的主要治疗方法是TURBT后,进行IVT^[7]。既往研究表明,TURBT联合术后IVT可明显降低中、高危NMIBC患者肿瘤复发和转移的风险^[8]。

本文为回顾性分析,旨在比较NMIBC术后分别行表柔比星、吉西他滨、吡柔比星等3种不同膀胱灌注治疗方案的临床疗效,并通过对中、高危患者进行2年无复发生存分析,研究影响治疗后肿瘤复发及生物学行为的影响因素,指导并优化NMIBC患者的临床治疗方案,提高患者生存质量。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选取海南医学院第一附属医院及万宁市人民医院2015年5月—2020年5月收治的NMIBC中、高危患者315例。按照不同灌注方案分为表柔比星组(中危51例、高危51例)、吉西他滨组(中危51例、高危55例)、吡柔比星组(中危52例、高危55例)。三组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。符合《赫尔辛基宣言》要求。

纳入标准:①TURBT术后,病理学证实为NMIBC,病理类型为尿路上皮癌的患者。②NMIBC的危险度分组,依据2019年版《中国泌尿外科疾病诊疗指南》中选取符合中危或高危NMIBC组。③依据2019最新指南标准,低危NMIBC术后即刻灌注化疗后,复发概率很低,不推荐维持膀胱灌注化疗;中危、高危NMIBC则需要后续膀胱灌注化疗或免疫治疗。术后按要求接受正规膀胱癌药物治疗,灌注药物为表柔比星、吉西他滨、吡柔比星中的

一种。④既往无放化疗等其他抗肿瘤治疗病史。排除标准：①伴有严重器质性病变、其他部位肿瘤等全身状况不佳者；②合并甲亢、甲减、尿路畸形和狭窄等；③合并免疫功能障碍、凝血系统疾病、自身免疫性疾病者；④有精神疾病、吸毒、药物成瘾者；⑤随访资料不完整或中途改用其他治疗方案的患者；⑥配合度差，无法开展研究者；⑦病理类型为非尿路上皮癌的其他类型。

1.2 方法

完善术前检查后均由高年资、经验丰富的泌尿外科医师进行 TURBT 手术。①膀胱灌注方法：术后 24 h 内即刻进行第 1 次灌注化疗，然后每周进行一次膀胱内灌注化疗，持续 8 周；此后每月一次灌注治疗，持续 10 个月，直到 1 年。吉西他滨、吡柔比星、表柔比星的用量分别为 1 000 mg、50 mg、50 mg。吡柔比星溶解于 50 mL 灭菌注射用水中，注入膀胱腔内 0.5 h，吉西他滨及表柔比星均溶解于 50 mL 0.9% 氯化钠溶液中，注入膀胱腔内 1 h 行膀胱灌注。嘱患者取左右侧卧位、平卧位、俯卧位等不同体位，到时间自行排出灌注液。灌注治疗期间，如果患者出现不良反应不能耐受，则退出研究组。②术后随访：所有患者均在术后 5 年内定期行膀胱镜检查、彩色多普勒超声或 CT 复查。记录患者就诊记录（包括门诊和住院治疗）及随访记录，了解和记录术后肿瘤复发情况、不良反应等（注：本项研究中仅选取 2 年内随访数据）。

随访方式主要为电话随访及门诊随访。在了解肿瘤复发情况的同时，询问患者有无发热、肉眼血尿、膀胱刺激症状（尿频、尿急、尿痛）等，膀胱灌注治疗过程中的胃肠道不良反应，如恶心、呕吐等。中危 BCa 患者术后 3 个月行第 1 次膀胱镜检查，如第 1 次膀胱镜检查阴性，则以后每 6 个月检查 1 次膀胱镜，第 3 年开始每年 1 次直到终身。高危患者前 2 年每 3 个月行一次膀胱镜检查，第 3 年开始每 6 个月 1 次，第 5 年开始每年 1 次直到终身。

1.3 观察指标

①收集病历资料包括性别、年龄、化疗药物、肿瘤分级、肿瘤分期、肿瘤直径、肿瘤数目，化疗后有无膀胱刺激症状、肉眼血尿、胃肠道反应等，其他化疗后副反应症状，如肝肾功能损害、骨髓抑制、脱发等。评估指标包括：肿瘤复发率、肿瘤复发时间、肿瘤进展时间、不良反应等。②比较三组不良反应：分为局部及全身不适症状，包括但不限于头晕头痛、胸闷气促、恶心呕吐、尿路刺激症状及明显的肉眼血尿等。③比较三组随访数

据（输注药物、复发、生存等）。随访内容包括常见的血生化检查，B 超、盆腔 CT、MRI，膀胱镜检查等。

1.4 统计方法

使用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行 F 检验；计数资料用频数 (n) 和百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归进行因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 中危 NMIBC 复发情况比较

三组中危 NMIBC 患者术后 1 年和 2 年内复发情况见表 1、2。

表柔比星、吉西他滨及吡柔比星等 1 年内复发人数分别为 3 例、3 例、2 例，1 年内复发率分别为：5.88%、5.88%、3.85%。表柔比星组与吉西他滨组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.00$, $P = 1.00$, $P > 0.05$)。表柔比星组与吡柔比星组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.23$, $P = 0.63$, $P > 0.05$)。吉西他滨组与吡柔比星组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.23$, $P = 0.63$, $P > 0.05$)。

表 1 中危 NMIBC 灌注治疗 1 年复发情况比较

组别	例数	1 年复发例数	1 年复发率
表柔比星组	51	3	5.88%
吉西他滨组	51	3	5.88%
吡柔比星组	52	2	3.85%
表柔比星 vs. 吉西他滨组			
χ^2		-	0.00
P		-	1.00
表柔比星 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	0.23
P		-	0.63
吉西他滨 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	0.23
P		-	0.63

三组患者 2 年内 NMIBC 复发总人数分别为：5 例、5 例、8 例，2 年内复发率分别为：17.65%、17.65%、15.38%。表柔比星组与吉西他滨组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.00$, $P = 1.00$, $P > 0.05$)。表柔比星组与吡柔比星组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.73$, $P = 0.39$, $P > 0.05$)。吉西他滨组与吡柔比星组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.73$, $P = 0.39$, $P > 0.05$)。

表2 中危 NMIBC 患者 2 年复发情况比较

组别	例数	2 年复发例数	2 年复发率
表柔比星组	51	5	17.65%
吉西他滨组	51	5	17.65%
吡柔比星组	52	8	15.38%
表柔比星 vs. 吉西他滨组			
χ^2		-	0.00
P		-	1.00
表柔比星 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	0.73
P		-	0.39
吉西他滨 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	0.73
P		-	0.39

2.2 高危 NMIBC 复发情况比较

三组高危 NMIBC 患者术后 1 年复发情况见表 3。表柔比星、吉西他滨及吡柔比星等 1 年内复发人数分别为：6 例、2 例、8 例，1 年内复发率分别为：11.76%、3.64%、14.55%。表柔比星组与吉西他滨组比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=2.51$ ， $P=0.11$ ， $P>0.05$ ）。表柔比星组与吡柔比星组比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.18$ ， $P=0.67$ ， $P>0.05$ ）。吉西他滨组与吡柔比星组比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=3.96$ ， $P=0.047$ ， $P<0.05$ ），吉西他滨膀胱灌注治疗 1 年内复发率显著低于吡柔比星膀胱灌注治疗。

表3 高危 NMIBC 患者术后 1 年复发情况比较

组别	例数	复发例数	复发率
表柔比星组	51	6	11.76%
吉西他滨组	55	2	3.64%
吡柔比星组	55	8	14.55%
表柔比星 vs. 吉西他滨组			
χ^2		-	2.51
P		-	0.11
表柔比星 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	0.18
P		-	0.67
吉西他滨 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	3.96
P		-	0.047

三组高危 NMIBC 患者术后 2 年复发情况见表 4。表柔比星、吉西他滨及吡柔比星等 2 年内复发人数分别为：13 例、5 例、13 例，两年内复发率分别为：25.49%、9.09%、23.64%。表柔比星组与吉西他滨组比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=5.05$ ， $P=0.02$ ， $P<0.05$ ）。表柔比星组

与吡柔比星组比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.05$ ， $P=0.83$ ， $P>0.05$ ）。吉西他滨组与吡柔比星组比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=4.25$ ， $P=0.04$ ， $P<0.05$ ），吉西他滨膀胱灌注治疗 2 年内复发率显著低于吡柔比星膀胱灌注治疗。

表4 高危 NMIBC 患者术后 2 年的复发情况比较

组别	例数	复发例数	复发率
表柔比星组	51	13	25.49%
吉西他滨组	55	5	9.09%
吡柔比星组	55	13	23.64%
表柔比星 vs. 吉西他滨组			
χ^2		-	5.05
P		-	0.02
表柔比星 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	0.05
P		-	0.83
吉西他滨 vs. 吡柔比星组			
χ^2		-	4.25
P		-	0.04

2.3 NMIBC 灌注治疗后不良反应比较

三组治疗后不良反应比较见表 5。在中危 NMIBC 中，表柔比星、吉西他滨及吡柔比星等在治疗过程中出现发热的人数分别为：1 例、0 例、2 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=1.87$ ， $P=0.39$ ， $P>0.05$ ）；出现肉眼血尿的人数分别为：5 例、6 例、5 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.22$ ， $P=0.90$ ， $P>0.05$ ）；出现膀胱刺激症状的人数分别为：8 例、9 例、10 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.13$ ， $P=0.94$ ， $P>0.05$ ）；出现胃肠道不良反应的人数分别为：2 例、1 例、1 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.37$ ， $P=0.83$ ， $P>0.05$ ）；出现其他不良反应的人数分别为：12 例、13 例、10 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.88$ ， $P=0.64$ ， $P>0.05$ ）。

在 高 危 NMIBC 中，表柔比星、吉西他滨及吡柔比星等在治疗过程中出现发热的人数分别为：2 例、2 例、3 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.25$ ， $P=0.88$ ， $P>0.05$ ）；出现肉眼血尿的人数分别为：5 例、5 例、4 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.23$ ， $P=0.89$ ， $P>0.05$ ）；出现膀胱刺激症状的人数分别为：9 例、9 例、10 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.07$ ， $P=0.97$ ， $P>0.05$ ）；出现胃肠道不良反应的人数分别为：2 例、2 例、2 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.01$ ， $P=0.996$ ， $P>0.05$ ）；出现其他不良反应的人数分别为：14 例、15 例、15 例，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.00$ ， $P=1.00$ ， $P>0.05$ ）。

表5 膀胱灌注治疗过程中不良反应比较(例)

组别	例数	发热	血尿	膀胱刺激症	胃肠道反应	其他不良反应
中危组						
吉西他滨	51	1	5	8	2	12
吡柔比星	51	0	6	9	1	13
表柔比星	52	2	5	10	2	10
χ^2		1.87	0.22	0.13	0.37	0.88
P		0.39	0.90	0.94	0.83	0.64
高危组						
吉西他滨	51	2	5	9	2	14
吡柔比星	55	2	5	9	2	15
表柔比星	55	3	4	10	2	15
χ^2		0.25	0.23	0.07	0.01	0.00
P		0.88	0.89	0.97	0.996	1.00

2.4 影响NMIBC复发的因素分析

采用 Logistic 回归分析中危 NMIBC 患者的年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤数量等指标与化疗后复发的相关性,结果见表格 6。二元 Logistic 回归总体拟合度 94.8%, Hosmer-Lemeshow 检验 P 值 $0.72 > 0.05$ 。年龄是影响 NMIBC 复发的危险因素 ($P = 0.02 < 0.05$), 回归系数 B 值 0.12, 相关系数 OR 值 95% 置信区间为 1.02 ~ 1.23。表明随着年龄增加, 复发率呈增高趋势。性别、肿瘤直径、肿瘤数量等参数均与 NMIBC 复发不相关 (P 值分别为 0.14、0.63、0.08, $P > 0.05$)。

表6 中危 NMIBC 复发的因素分析

项目	组别 1	组别 2	P	B	OR 置信区间
年龄	复发	未复发	0.02	0.12	1.02 ~ 1.23
性别	男	女	0.14	2.23	0.50 ~ 175.88
肿瘤直径	< 3 cm	≥ 3 cm	0.63	-0.57	0.06 ~ 5.88
肿瘤数量	单发	多发	0.08	1.89	0.80 ~ 55.22

Logistic 回归分析高危 NMIBC 患者的年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤数量、肿瘤分级等指标与化疗后复发的相关性,结果见表 7。肿瘤分期是影响 NMIBC 复发的危险因素 ($P = 0.001 < 0.05$), 回归系数 B 值 1.51, OR 值 95% 置信区间为 (1.80 ~ 11.34) 表明随着肿瘤分期的增加, NMIBC 复发率呈增高趋势。

表7 高危 NMIBC 复发的因素分析

项目	组别 1	组别 2	P	B	OR 置信区间
年龄	复发	未复发	0.50	-0.2	0.94 ~ 1.03
性别	男	女	0.87	-0.71	0.40 ~ 2.15
肿瘤分期	Ta 期	T ₁ 期	0.001*	1.51	1.80 ~ 11.34
肿瘤数量	单发	多发	0.18	-0.58	0.24 ~ 1.31
肿瘤分级	低分化	高分化	0.31	0.45	0.67 ~ 3.66

3. 讨论

BCa 是泌尿生殖系统最常见的恶性疾病, 患病率和病死率高居泌尿生殖系统恶性肿瘤首位^[9]。约有 70% 的膀胱肿瘤为 NMIBC, 其中又有 70% 为 Ta 期肿瘤, 20% 为 T1 期, 10% 为 CIS。NMIBC 患者肿瘤复发较为常见, 但通过治疗后往往可成功控制, 主要方法有经尿道外科手术、膀胱内治疗、免疫治疗、基因治疗及联合治疗等。研究表明 IVT 可显著降低 NMIBC 复发率, 延缓肿瘤进展^[10]。然而 IVT 只有在合适的范围内才能发挥最大疗效, 化疗药物的种类、剂量、疗程、输液方式等选择仍存在争议。

本文结果显示, GEM 的 2 年无复发生存率显著高于表柔比星及吡柔比星灌注治疗, 3 种化疗药物对高危 NMIBC 患者复发率的研究显示, 吉西他滨治疗时 1 年和 2 年复发率均低于表柔比星及吡柔比星, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表柔比星与吡柔比星的 2 年内复发率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明吉西他滨在延缓高危 NMIBC 进展的作用较另 2 种化疗药好。后期需联合多中心并加大临床样本量, 进一步验证上述结论。

综上所述, 高危 NMIBC 中, 吉西他滨膀胱灌注治疗的 2 年无复发生存率高于吡柔比星及表柔比星, 而且复发率较低, 为首选治疗方法; 年龄、肿瘤分期是影响 NMIBC 复发的危险因素, 且呈正相关。本研究通过对 315 例病例分析, 发现吉西他滨在高危 NMIBC 中具有较好的远期治疗效果。此外, 还发现年龄、肿瘤分期是影响 NMIBC 复发的危险因素, 对后续的临床治疗具有重要的指导意义。然而, 本文中的临床病例数量有限, 且术后随访时间较短。因此, 后续应增加更多临床中心, 积累更多病例, 延长随访时间, 进一步验证上述结论。

【参考文献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3): 209-249.
- [2] KISHAN A U, COOK R R, KING C R. Reply to Marieke J. Krimphove, Junaid Nabi, Alexander P. Cole, and Quoc-Dien Trinh's Letter to the Editor re: Ronald D. Ennis, Liangyuan Hu, Shannon N. Ryemon, Joyce Lin, Madhu Mazumdar. Brachytherapy based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated with Similar Survival in High-risk Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2018;36:1192-8: Setting the Standard: The Importance of Defining the Standard of Care for Comparative Effectiveness Analyses[J]. Eur Urol Oncol,

(下转第 78 页)

- function by targeting STAT3 via inhibition of the JAK/STAT3 signaling pathway in a mouse model of ulcerative colitis[J]. *Pathol Res Pract*, 2018,214(1): 151-162.
- [3] HUANG T, LIU Y, ZHANG C, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability Enhancement of Baicalin: A Review[J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2019,44(2): 159-168.
- [4] GUO L, WANG S, SU J, et al. Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019,16(1): 1-21.
- [5] ZHANG C, ZHANG S, HE W, et al. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression[J]. *Life Sciences*, 2017(186): 125-132.
- [6] SHEN J, CHENG J, ZHU S, et al. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2019(73): 193-200.
- [7] LU C, GUO C, CHEN H, et al. A novel chimeric PD1-NKG2D-41BB receptor enhances antitumor activity of NK92 cells against human lung cancer H1299 cells by triggering pyroptosis[J]. *Mol Immunol*, 2020(122): 200-206.
- [8] BECKWITH K S, B BECKWITH M S, ULLMANN S, et al. Plasma membrane damage causes NLRP3 activation and pyroptosis during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1): 2270-2279.
- [9] CATALDI S, BORRELLI A, CECCARINI M R, et al. Acid and Neutral Sphingomyelinase Behavior in Radiation-Induced Liver Pyroptosis and in the Protective/Preventive Role of rMnSOD[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(9): 281-292.
- [10] HUANG J, LU W, DOYCHEVA D M, et al. IRE1 α inhibition attenuates neuronal pyroptosis via miR-125/NLRP1 pathway in a neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy rat model[J]. *J Neuroinflammation*, 2020,17(1): 152-158.
- [11] BIRGIT E Y, ANNETTE E, MAGDALENA K, et al. Loss of TLR2 worsens spontaneous colitis in MDR1A deficiency through commensally induced pyroptosis. *J Immunol*. [J]. *J Neuroinflammation*, 2013,190(11): 5676-5688.

(上接第74页)

- 2019,2(2): 224-225.
- [3] 沈琦, 施怡芳, 徐科. 表柔比星联合吉西他滨序贯化疗治疗非肌层浸润性膀胱癌术后患者的疗效及生存分析 [J]. *癌症进展*, 2019,17(20): 2433-2436.
- [4] PORTEN S P, LEAPMAN M S, GREENE K L. Intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Indian J Urol*, 2015,31(4): 297-303.
- [5] PARK J C, CITRIN D E, AGARWAL P K, et al. Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2014,38(3): 80-108.
- [6] LU J L, XIA Q D, LU Y H, et al. Efficacy of intravesical therapies on the prevention of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2020,9(21): 7800-7809.
- [7] PERLIS N, ZLOTTA A R, BEYENE J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review [J]. *Eur Urol*, 2013,64(3): 421-430.
- [8] CHOU R, BUCKLEY D, FU R, et al. Emerging Approaches to Diagnosis and Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer [Internet][R]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015,15(16)-EHC017-EF.
- [9] RICHTERS A, ABEN KKH, KIEMENEY LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update [J]. *World J Urol*, 2020,38(8): 1895-1904.
- [10] CHADE D C, SHARIAT S F, DALBAGNI G. Intravesical therapy for urothelial carcinoma of the urinary bladder: a critical review [J]. *Int Braz J Urol*, 2009,35(6): 640-651.