

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.026

TURis-Bt 术前膀胱灌注表柔比星治疗 NMIUC 的临床疗效观察*

齐磊^{1,2} 卢洪凯² 都靖² 王梅利² 王永传^{2△} 刘海涛³ 夏术阶³

(1 潍坊医学院外科学教研室 山东 潍坊 261041; 2 潍坊市中医医院泌尿外科 山东 潍坊 261041;

3 上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科 上海 200080)

摘要 目的:探讨 TURis-Bt 术前膀胱灌注表柔比星治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIUC)的临床疗效。方法:选取 2008 年 9 月至 2012 年 1 月潍坊市中医医院和上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科收治的 76 例 NMIUC 患者,并将其随机分为观察组 (TURis-Bt 术前膀胱灌注表柔比星+术后常规灌注组)41 例和对照组 (TURis-Bt 术后常规表柔比星膀胱灌注组)35 例。灌注前将 50mg 表柔比星溶解于 50ml 5%葡萄糖注射液,术前膀胱保留灌注 30 分钟后膀胱镜观察肿瘤组织及周围膀胱粘膜染色情况,将表柔比星橙染的膀胱粘膜活检并行 TURis-Bt;对照组取瘤旁 2 cm 处及其他部位膀胱粘膜多点活检。比较两组的原位癌(CIS)、非典型性增生及腺性膀胱炎等病变检出率和术后肿瘤的复发率。结果:观察组患者瘤旁膀胱粘膜橙染 56 处,其中 7 处病理证实为膀胱原位癌、5 处为非典型性增生、11 处为腺性膀胱炎;对照组患者膀胱原位癌 1 处、非典型性增生 3 处、腺性膀胱炎 2 处,两组病变阳性率分别为 41.1% (23/56)和 13.4% (17/127),差异有显著统计学意义($P<0.01$)。观察组与对照组术后 2 年内肿瘤复发率分别为 10.3%(4/39)和 35.3%(12/34),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:TURis-Bt 术前膀胱灌注表柔比星能提高 NMIUC 病变的早期检出率并降低肿瘤术后复发率。

关键词:表柔比星;TURis-Bt;膀胱灌注;非肌层浸润性膀胱癌

中图分类号:R 737.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)16-3097-05

Observation on the Clinical Effect of Preoperative Epirubicin Intravesical Chemotherapy Combined TURis-Bt in the Treatment of Non-muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder*

QI Lei^{1,2}, LU Hong-kai², DU Jing², WANG Mei-li², WANG Yong-chuan^{2△}, LIU Hai-tao³, XIA Shu-jie³

(1 Department of Surgery Weifang Medical College, Weifang, Shandong, 261041, China;

2 Department of Urology Weifang Traditional Chinese Medical Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China;

3 Department of Surgery The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical effect of preoperative Epirubicin (Pharmorubicin) intravesical instillation before TURis-Bt in the treatment of non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder (NMIUC). **Methods:** 76 patients with NMIUC (Ta/T1) were randomly assigned to two groups: observation group (41 cases) was treated with TURis-Bt combined preoperative Epirubicin intravesical instillation (50mg in 50ml 5%GS) and postoperative instillation, the control group (35 cases) was treated with TURis-Bt combined postoperative intravesical instillation with Epirubicin. The positive rate of malignant diagnosis and the postoperative recurrence rate were compared between the two groups. **Results:** There were 56 positive results with 7 pathological sections proved to be CIS, 5 atypical hyperplasia and 11 glandular cystitis in the observation group, and the others were chronic cystitis. There were 1 case of CIS, 3 cases of atypical hyperplasia and 2 cases of glandular cystitis in the control group, the others were chronic cystitis. Two groups of lesions positive rates were 41.1% (23/56) and 13.4% (17/127). The significant difference was statistically significant ($P<0.01$). The 2-year tumor recurrence rates of observation group and control group were respectively 10.3%(4/39) and 35.3%(12/34). Which was significantly lower in the observation group ($P<0.05$). **Conclusion:** Preoperative Epirubicin intravesical chemotherapy combined TURis-Bt could enhance the diagnostic rate of CIS and atypical hyperplasia and reduce the malignant recurrence of NMIUC.

Key words: Epirubicin; TURis-Bt; Superficial bladder cancer; NMIUC

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3097-05

* 基金项目:潍坊市科学技术发展计划项目(20112028)

作者简介:齐磊(1982-),男,硕士研究生,主要研究方向:膀胱肿瘤,E-mail: qilei-a@163.com

△通讯作者:王永传,E-mail: Chinawyc2004@163.com

(收稿日期:2013-10-25 接受日期:2013-11-21)

前言

非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIUC)占膀胱癌的 80%以上^[1,2],虽然经尿道膀胱肿瘤切除术(TUR、等离子、激光技术等)能够有效地治疗 NMIUC,但往往不能及时发现伴随膀胱肿瘤的原位癌(carcinoma in situ, CIS)、微小癌灶及不典型增生等病变,复发率较高^[3]。TURBt 术后有 10%~67%的患者在 12 个月内复发,24%~84%的患者 5 年内复发^[4]。蒽环类抗肿瘤药物(表柔比星,吡柔比星等)能被变异细胞选择性吸收、染色细胞核,在膀胱镜下呈橙红色,可以显著提高膀胱镜下肉眼判断膀胱 CIS 及微小癌灶的准确率,因此有助于膀胱镜下判断膀胱 CIS 等病变^[5,6]。本研究旨在初步探讨 TURis-Bt 联合表柔比星术前膀胱灌注治疗 NMIUC 的临床疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2008 年 9 月至 2012 年 1 月潍坊市中医院和上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科收治的 NMIUC 患者 76 例。其中,男性 49 例,女性 27 例;年龄 45-81 岁;肿瘤单发 52 例、多发 24 例;初发非肌层浸润性膀胱移行上皮癌 Ta 14 例、Tis 13 例、T1 9 例;TURis-Bt(肿瘤切除后基底部组织活检阴性)复发的非肌层浸润性膀胱移行上皮癌 Ta 13 例、Tis 12 例、T1 11 例,病理证实为 NMIUC(Ta~T1);反复肉眼血尿、尿脱落细胞学检查明确或者高度怀疑膀胱肿瘤患者 4 例。将上述病人随机分为两组,观察组 41 例、对照组 35 例,所有病例 3 个月内均未行膀胱灌注治疗。

1.2 方法

盐酸表柔比星(法码新,10 mg/支,辉瑞投资有限公司生产)膀胱灌注及膀胱镜检查:硬膜外麻醉或静脉麻醉,将 50 mg 表柔比星溶解于 50 mL 5%葡萄糖注射液,观察组术前置入导尿管彻底排空膀胱并将药物灌注入,保留 30 min,生理盐水彻底冲洗膀胱,膀胱镜观察肿瘤组织及周围膀胱粘膜染色情况,NMIUC 患者检查后行 TURis-Bt。采用 Olympus 等离子体切割

系统(电切功率 100-160 W,电凝功率 60-80W),从肿瘤表面向底部进行电切,直至见到膀胱壁肌纤维,再对肿瘤周围约 2 cm 膀胱粘膜切除,观察组先将表柔比星橙染区域切除并送病理检查;对照组行 TURis-Bt 术后取膀胱两侧壁、三角区各一块及可疑区域膀胱粘膜组织随机活检。术后常规膀胱灌注方法:24 小时内即可表柔比星灌注 1 次,然后 TURis-Bt 术后随后每周 1 次,连续 8 周;然后改为每月 1 次,共 10 次。对照组: TURis-Bt 术后行常规灌注表柔比星。对比分析观察组和对照组的 CIS、非典型性增生及腺性膀胱炎等病变检出率和肿瘤术后复发率。

1.3 观察指标

所有入选病例进行随访:灌注后第一年每 3 个月膀胱镜检查一次,第二年每 6 个月膀胱镜检查一次。若有可疑病变,立即活检以明确有无肿瘤复发;每次灌注前行血、尿常规检查;ECG 检查每月一次;术后 1 月、3 月、5 月、8 月、11 月各复查肝、肾功能 1 次;记录用药期间出现的局部及全身反应。

按照下列标准进行下尿路刺激症状的分级记录:0 级:无;1 级:不需处理;2 级:经处理后可恢复;3 级:反应较重,需终止治疗。

1.4 疗效评定

自 TURis-Bt 术后起连续观察 2 年,观察期满或观察期间证实肿瘤复发即可终止研究,并在观察表中详细记录。根据随访结果计算随访期间肿瘤复发率及不良反应发生率。随访间期是指手术至术后第 1 次膀胱镜检查组织学阳性的间隔。

1.5 统计学方法

所得数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析,组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病理检出阳性率的比较

观察组:手术时间 25-75 min,平均 43 min,41 例患者表柔比星膀胱灌注肿瘤均染色,瘤旁粘膜橙染 56 处,其中 5 例患者共 7 处病理证实为 CIS(图 1),非典型性增生 5 处(图 2),腺性膀胱炎 11 处(图 3),病理阳性率 41.1% (23/56)。染色部位及其膀胱肿瘤的病理诊断结果见表 1。

表 1 5 例 CIS 患者表柔比星染色部位及对应膀胱肿瘤病理诊断

Table 1 Position of epirubicin orange dye and diagnosis of corresponding pathology for 5 patients with CIS in the observation group

The Serial Numbe	Dyed Mucosa Pathological Diagnosis	Parts of the Dyed Mucosa	Pathological Diagnosis of the Carcinoma
1	Bladder CIS	The right side of bladder ; Trigonum vesica	Urothelial carcinoma of the lower level
13	Bladder CIS	Trigonum vesica	Urothelial carcinoma of the lower level
19	Bladder CIS	The left side of bladder; The back wall of bladder	Urothelial carcinoma of the lower level
27	Bladder CIS	The right side of bladder	Urothelial carcinoma of the lower level
35	Bladder CIS	Trigonum vesica	Urothelial carcinoma of the lower level

对照组:手术时间 15-55 min,平均 38 min,共随机活检膀胱粘膜 127 处,其中 CIS 1 处、非典型性增生 3 处,腺性膀胱炎

13 处,其余为膀胱粘膜慢性炎症,病理阳性率 13.4% (17/127),与观察组比较显著降低,差异有显著统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同组别膀胱粘膜活检阳性率比较
Table 2 Different groups of bladder mucosa biopsy were compared

Group	CIS	Atypical hyperplasia	Cystitis glandularis	Total(%)
Observation group	7	5	11	41.1%
Control group	1	3	13	13.4%

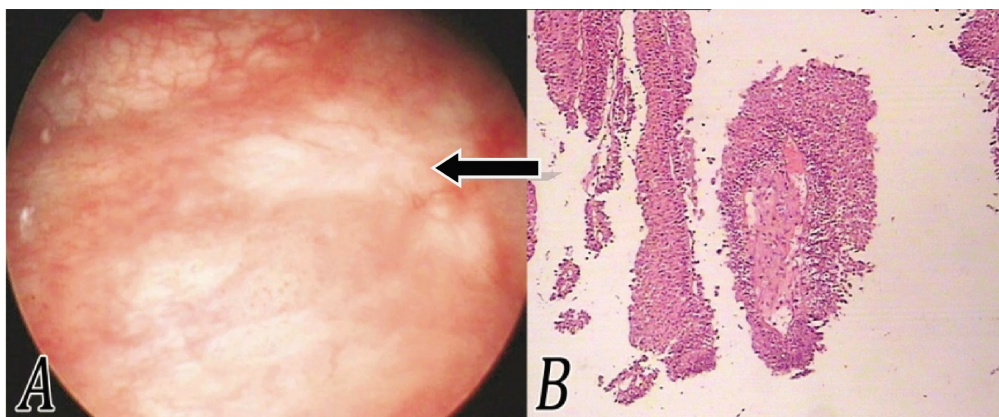


图 1 A:膀胱镜示膀胱三角区肉眼扁平鹅卵石状粘膜区域被表柔比星染橙色;B:病理诊断为 CIS($\times 40$)

Fig. 1 A:Cystoscopy shows the trigone naked flat pebble-like mucosal area of the bladder is dyed orange by Epirubicin;B:Pathological diagnosis:CIS($\times 40$)

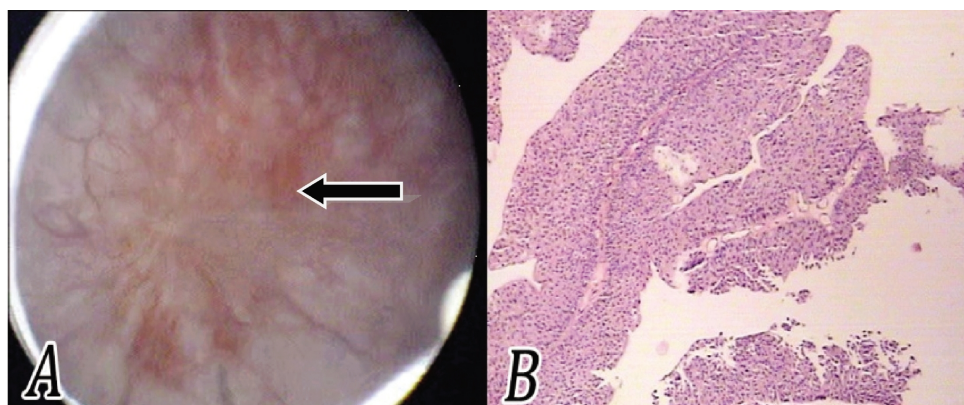


图 2 A:膀胱镜示膀胱前壁瘢痕周围可疑粘膜被表柔比星染为橙色;B:病理诊断为粘膜重度不典型增生($\times 40$)

Fig. 2 A:Cystoscopy shows suspicious mucosa around the scar in the anterior wall of the bladder is dyed orange by Epirubicin; B:Pathological diagnosis:severe dysplasia of the mucosa($\times 40$)

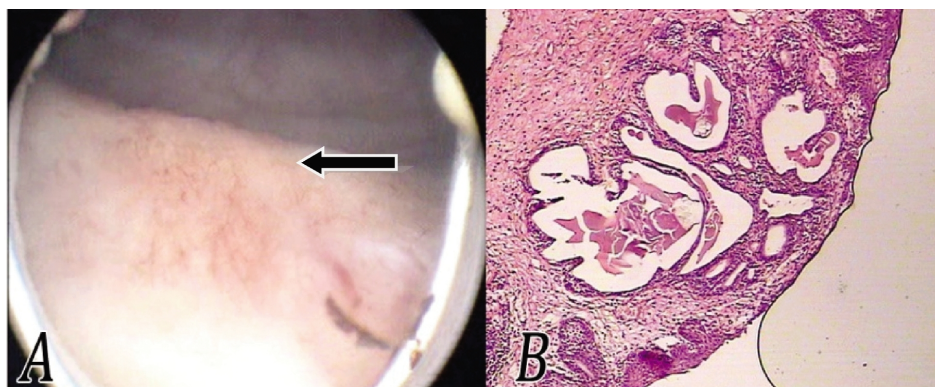


图 3 A:膀胱镜示输尿管间嵴处可疑粘膜被表柔比星染为橙色;B:病理诊断为腺性膀胱炎($\times 40$)

Fig. 3 A:Cystoscopy shows suspicious mucosa around ureter's fracture is dyed orange by Epirubicin;
B:Pathological diagnosis:cystitis glandularis($\times 40$)

2.2 两组术后随访间期复发率的比较

观察组失访 2 例,随访满 2 年者 39 例,其中 6 个月内复发 2 例,18 个月复发 1 例,24 个月复发 1 例,2 年内复发率 10.3% (4/39)。对照组 34 例随访满 2 年,其中 6 个月复发 4 例,12 个月

内复发 2 例,18 个月复发 3 例,24 个月复发 3 例,2 年内复发率 35.3%(12/34),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。所有复发病例均为多发性膀胱肿瘤患者,复发者均再次给予 TURis-Bt 手术治疗,术前给予表柔比星膀胱灌注。

表 3 不同组别随访间期肿瘤复发对照

Table 3 Comparison of the recurrence rates between two groups during 2-year follow-up visit

Group	3 Mos.	6 Mos.	9 Mos.	12 Mos.	18 Mos.	24 Mos.	Total
Observation group	0	2	0	1	0	1	4
Control group	0	4	0	2	3	3	12

2.3 两组不良反应发生情况的比较

两组不良反应主要是膀胱局部毒性反应,包括膀胱刺激征(尿频、尿急、尿痛)、血尿、发热、下腹疼痛、尿道内痛、排尿困难等。观察组术后 24 小时内表柔比星灌注时膀胱刺激征较对照组严重,6 例出现膀胱刺激症状,给予吲哚美辛栓剂塞肛及口服托特罗定后缓解,其中有 1 例肉眼血尿,对症治疗 3 天后血

尿自行缓解,其 2 级膀胱刺激症状发生率为 15.4% (6/39);对照组 3 例出现轻度膀胱刺激症状,对症治疗缓解,其 2 级膀胱刺激症状发生率为 8.8% (3/34)。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),表 4。73 例患者未发现明显肝、肾功能损害及其他全身性不良反应。

表 4 不同组别膀胱刺激症状的比较

Table 4 Comparison of bladder irritation symptoms

Group	0 grade	1 grade	2 grade	3 grade
Observation group	17	16	6	0
Control group	22	9	3	0

3 讨论

NMIUC 经 TURis-Bt 术治疗后 2 年复发率达 50%~70%^[2],但 Rosen M^[7]等采用表柔比星膀胱内灌注化疗后膀胱癌的 2 年复发率为 17.6%~25.0%,国内学者陈学建^[8]等应用表柔比星术后灌注后膀胱肿瘤复发率在 20%左右,复发原因包括膀胱粘膜肿瘤多中心生长、膀胱粘膜上皮持续接触致癌物质、手术未完全切除病灶致肿瘤残留、术中肿瘤细胞脱落种植等^[9]。其中,30%~40%的复发患者伴有肿瘤恶性程度增加或浸润能力增强^[9]。膀胱癌的复发除与肿瘤自身高危因素(瘤体大小、数目、病理分级等)有关外,还与形态较小的乳头状瘤、肿瘤微卫星灶、原位癌以及非典型增生病变膀胱镜检的特异性较低有关,因为在膀胱镜肉眼观察大致正常的粘膜中存在着广泛粘膜病变(非典型增生和 CIS)^[9]。

研究表明,膀胱粘膜渗透性较差,一些低分子物质可通过被动弥散经膀胱粘膜吸收,而相对分子量超过 200 的物质则易保留在膀胱内;表柔比星是蒽环类抗生素中一种高分子量的化疗药物(相对分子量为 579.98),不易被膀胱粘膜吸收,且表柔比星药液颜色为橙红色,可使膀胱内肿瘤组织及病变粘膜橙染,增加了与正常粘膜的对比度,能够提高对微小膀胱肿瘤及癌前病变的检出率^[5,10]。表柔比星术前染色标识为 TURis-Bt 最大程度地切除病变组织进行创造了有利条件。

表柔比星在对膀胱内病变组织染色标记的同时,还能预防 NMIUC 的复发,其机理为:①有效地杀灭膀胱内残留及种植的癌细胞能^[11];②表柔比星灌注入膀胱后主要被粘膜吸收,很快进入粘膜固有层、浅肌层,对浅表性膀胱肿瘤有较好的预防复

发作用^[12]。我们目前所用的表柔比星灌注浓度为 1000 mg/L,其浓度已经远远超出膀胱肿瘤敏感浓度 100 mg/L,对于杀灭残存癌细胞、预防肿瘤复发具有明显效果^[13]。而且国内已经有学者^[14]通过电镜等先进技术观察到膀胱癌细胞在表柔比星作用下细胞凋亡的全过程。可见表柔比星在术后灌注预防肿瘤复发的过程中也起到了积极的作用^[15]。表柔比星溶液通常为注射用水或 5%葡萄糖,而本研究中等离子切割系统冲洗液为表柔比星不易溶解的生理盐水,冲洗时能减少药物析出使肉眼更易于辨识橙染的病变粘膜,且生理盐水冲洗还能防止电切综合征的发生。

术前表柔比星膀胱灌注也有不足之处。其一,橙染区存在假阳性。研究证实表柔比星等蒽环类药物也可被部分良性病损(如膀胱炎症和上皮慢性增生等)轻度吸收染色^[10,16],且术中为尽可能切除可疑组织而致使切除范围扩大。因此,临床工作中我们建议:①术前控制泌尿系感染,尿常规检查正常后再行 TURis-Bt;②术前一周内减少下尿路有创操作。其二,TURis-Bt 联合表柔比星术前膀胱灌注治疗仅能够降低术后肿瘤复发率而不能避免,多发性的肿瘤复发率仍然高于单发患者,可能与肿瘤多中心生长、肿瘤恶性程度较高等有关。其三,术后灌注时副反应较多,其膀胱刺激症状较未灌注的患略多,可能与术中膀胱粘膜损伤后表柔比星溶液进入组织较多有关^[17]。表柔比星可透过电切术后破损粘膜下层血管进入血液,并刺激该处神经组织,从而引起膀胱刺激症状^[18];且表柔比星对有损伤的尿道粘膜刺激性相对膀胱粘膜更大,因此充分溶解药物并通过导尿管进行灌注以减少刺激。表柔比星是蒽环类抗肿瘤药阿霉素衍生物,抗肿瘤作用与阿霉素相似,心脏和骨髓毒性较低,利于在

膀胱黏膜局部发挥作用^[19,20],全身吸收少。本组中 34 例(46.6%)出现轻度的膀胱刺激症状,其他不良反应包括轻至中度肉眼血尿 1 例(1.4%),发热 7 例(9.6%),给予对症处理如抗炎、解痉、退热等均获缓解,无因严重不良反应而停止灌注的患者。此外,灌注前 4 小时禁饮、排空膀胱、碱化尿液等方式能提高药效。

综上所述,TURis-Bt 联合表柔比星术前膀胱灌注能够提高 NMIUC 的定位准确性和切除率,为非肌层浸润性膀胱肿瘤患者提供一种经济、安全、合理的早期诊断和有效治疗方法,具有良好的临床应用前景。

参考文献(References)

- [1] Nargund VH, Tanabalan CK, Kabir MN. Management of non-muscle-invasive (superficial) bladder cancer[J]. Semin Oncol,2012,39(5): 559-572
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30
- [3] Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer [J]. Lancet, 2009,374(9685):239-249
- [4] Sylvester RJ, der Meijden AP v, Oosterlinck W, 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 [J]. Eur Urol, 2006,49(3):466-465; discussion 475-477
- [5] 夏术阶, 刘海涛, 阮渊, 等. 吡柔比星对膀胱原位癌定位诊断价值的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2010,90(18):1239-1242
Xia Shu-jie, Liu Hai-tao, Ruan Yuan, et al. Localization diagnosis of carcinoma in situ of bladder cancer by pirarubicin: preliminary clinical experience [J]. National Medical Journal of China, 2010,90 (18):1239-1242
- [6] Uchikoba T, Horiuchi K, Oka F, et al. Diagnosing the location of carcinoma in situ (CIS) of the urinary bladder using pirarubicin hydrochloride[J]. Urol Int, 2005,74(3):235-239
- [7] Rosen M. Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional cell bladder tumours[J]. Br J Urol, 1997,80(6):966
- [8] 陈学建, 夏振和, 陈茂章, 等. 四种化疗药物膀胱灌注预防浅表性膀胱癌经尿道膀胱肿瘤切除术复发的成本-效果研究 [J]. 中国全科医学, 2012,(19):2188-2189-2190
Chen Xue-jian, Xia Zhen-he, Chen Mao-zhang, et al. Cost-effectiveness Analyses of Four Drugs as Prophylaxis for Recurrence in Patients with Superficial Bladder Tumors by Bladder Instillation after TURBT[J]. Chinese General Practice,2012,(19):2188-2189-2190
- [9] der Meijden A v, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee[J]. Eur Urol, 1999,35(4):267-271
- [10] Sugano O, Shoji N, Hatakeyama T, et al. Investigation of retention time of intravesical instillation therapy with pirarubicin (THP) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1996,23(9):1169-1174
- [11] 陆振举, 尹婕, 邓盛齐. 蒽环类抗肿瘤抗生素脂质体制剂的研究现状与进展述评 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2009,(03):106-112+120
Lu Zhen-ju, Yin Jie, Deng Sheng-qi. Research Progress of Liposomes Application in Anthracycline Antitumor Antibiotic Formulations [J]. World Notes on Antibiotics, 2009,(03):106-112+120
- [12] Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group [J]. J Urol, 2000,163(3):761-767
- [13] Hu H, Han HY, Wang YL, et al. The role of Id-1 in chemosensitivity and epirubicin-induced apoptosis in bladder cancer cells [J]. Oncol Rep, 2009,21(4):1053-1059
- [14] 梁健铭, 杨占斌. 丝裂霉素和表柔比星诱导人膀胱癌 T24 细胞凋亡的体外实验研究[J]. 广西医科大学学报, 2012,(01): 24-27
Liang Jian-ming, Yang Zhan-bin. Apoptotic mechanisms of mitomycin and epirubicin against bladder cancer cells T24 in vitro [J]. Journal of Guangxi Medical University,2012,(01): 24-27
- [15] 温世和, 欧阳少青, 陈剑平, 等. 经尿道膀胱肿瘤电切联合表柔比星膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床研究[J]. 临床医学工程, 2011,(05): 675-676
Wen Shi-he, OUYANG Shao-qing, Chen Jian-ping, et al. Clinical Research of Transurethral Resection of Bladder Tumors Combined with Bladder Irrigation of Epirubicin for the Treatment of Non-muscle Invasive Bladder Cancer[J]. Clinical Medical Engineering, 2011, (05): 675-676
- [16] Chen SY, DU LD, Zhang YH. Pilot study of intravesical instillation of two new generation anthracycline antibiotics in prevention of superficial bladder cancer recurrence [J]. Chin Med J (Engl),2010, 123(23): 3422-3426
- [17] Ro JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer [J]. Urol Clin North Am, 1992,19 (3): 435-453
- [18] Adolphs HD, Bastian HP. Chemoimmune prophylaxis of superficial bladder cancer[J]. J Urol, 1983,129(1):29-32
- [19] Okumura A, Oishi N, Kaji K, Imamura T, et al. Drug eruption due to intravesical instillations of both epirubicin and mitomycin [J]. C. J Dermatol, 2009, 36(7): 419-422
- [20] Iida S, Kondo T, Kobayashi H, et al. Clinical outcome of high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: a long-term single center experience[J]. Int J Urol, 2009,16(3): 287-292