

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.018

非肌层浸润性膀胱癌患者 TURBT 术后吉西他滨与表柔比星膀胱灌注化疗的疗效比较及复发的危险因素分析*

王守磊^{1,2} 吉振帅² 谢程² 张鹏程² 蔡成宽² 支运来² 张志刚² 王鲲鹏² 孙方沛^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属连云港医院泌尿外科 江苏 连云港 222000)

摘要 目的:对比非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)后吉西他滨与表柔比星膀胱灌注化疗的临床疗效,并分析复发的危险因素。**方法:**纳入徐州医科大学附属连云港医院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月期间接收的 NMIBC 患者 120 例,均接受 TURBT 治疗。根据化疗用药方式的不同将 120 例 NMIBC 患者分为表柔比星组($n=58$,表柔比星治疗)和吉西他滨组($n=62$,吉西他滨治疗),对比表柔比星组、吉西他滨组的免疫功能、肿瘤标志物变化,观察不良反应发生率及 1 年复发情况。采用多因素 Logistic 回归分析 NMIBC 患者行 TURBT 后复发的危险因素。**结果:**表柔比星组、吉西他滨组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高,且吉西他滨组高于表柔比星组($P<0.05$); $CD8^+$ 下降,且吉西他滨组低于表柔比星组($P<0.05$)。表柔比星组、吉西他滨组治疗后癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19(CK19)和癌抗原 199(CA199)均下降,且吉西他滨组低于表柔比星组($P<0.05$)。表柔比星组、吉西他滨组不良反应发生率对比未见统计学差异($P>0.05$)。表柔比星组、吉西他滨组 1 年复发率对比未见统计学差异($P>0.05$)。将表柔比星组、吉西他滨组 1 年后复发的患者总和 28 例纳入复发组,其余未复发的 92 例纳入未复发组。单因素分析结果显示:NMIBC 患者行 TURBT 后复发与肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤分化分级、临床分期有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:肿瘤数目为多发、最大肿瘤直径 ≥ 5 cm、肿瘤分化分级为低分化、临床分期为 T1 期为 NMIBC 患者行 TURBT 后复发的危险因素($P<0.05$)。**结论:**与表柔比星化疗相比,吉西他滨化疗可更好的控制肿瘤疾病进展,有效保护机体免疫功能,两种化疗药物下安全性和复发率相接近。同时研究还观察到,复发受到多种因素影响,包括肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤分化分级、临床分期。

关键词:非肌层浸润性膀胱癌;经尿道膀胱肿瘤电切术;吉西他滨;表柔比星;膀胱灌注化疗;疗效;复发;危险因素

中图分类号:R737.14 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)18-3499-05

Comparison of the Efficacy of Gemcitabine and Epirubicin Intravesical Chemotherapy in Patients with Non Muscle Invasive Bladder Cancer after TURBT and Analysis of Risk Factors for Recurrence*

WANG Shou-lei^{1,2}, JI Zhen-shuai², XIE Cheng², ZHANG Peng-cheng², CAI Cheng-kuan², ZHI Yun-lai², ZHANG Zhi-gang²,WANG Kun-peng², SUN Fang-hu^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of Urology Surgery, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222000, China)

ABSTRACT Objective: To compare the clinical efficacy of gemcitabine and epirubicin intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) and analyze the risk factors for recurrence. **Methods:** 120 patients with NMIBC who were received in Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2018 to January 2020 were included and all received TURBT treatment. According to the different ways of chemotherapy, 120 patients with NMIBC were divided into epirubicin group ($n=58$, epirubicin treatment) and gemcitabine group ($n=62$, gemcitabine treatment). The changes of immune function and tumor markers in epirubicin group and gemcitabine group were compared, and the incidence of adverse reactions and 1-year recurrence were observed. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of recurrence in patients with NMIBC after TURBT. **Results:** After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in epirubicin group and gemcitabine group were increased, and the gemcitabine group were higher than those in epirubicin group ($P<0.05$). $CD8^+$ decreased, and gemcitabine group was lower than epirubicin group ($P<0.05$). After treatment, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 (CK19) and cancer antigen 199 (CA199) in epirubicin group and gemcitabine group decreased, and gemcitabine group was lower than that in epirubicin group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between epirubicin group and gemcitabine group ($P>0.05$). There was no significant difference in the 1-year recurrence rate between epirubicin group and gemcitabine group

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK2016132);连云港市社会发展计划项目(SH1405)

作者简介:王守磊(1993-),男,硕士研究生,住院医师,从事膀胱肿瘤,泌尿外科方向的研究,E-mail: wangsl1209@163.com

Δ 通讯作者:孙方沛(1968-),男,博士,主任医师,硕士生导师,从事膀胱肿瘤,泌尿外科方向的研究,E-mail: fhust@163.com

(收稿日期:2022-03-03 接受日期:2022-03-28)

($P>0.05$)。28 例患者在表柔比星组和吉西他滨组复发者均被纳入复发组, 而其余 92 例患者未复发者均被纳入非复发组。单因素分析显示, 复发 NMIBC 患者 TURBT 术后与肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤分化分级和临床分期 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 肿瘤数目为多发性, 最大肿瘤直径 ≥ 5 cm, 肿瘤分化分级为低分化, 临床分期为 T1 期, 均为复发 NMIBC 患者 TURBT 术后复发的危险因素 ($P<0.05$)。结论: 与表柔比星化疗相比, 吉西他滨化疗能更好地控制肿瘤进展并有效保护免疫功能。两种化疗药物的安全性和复发率相似。同时, 研究还观察到复发受许多因素影响, 包括肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤分化分级和临床分期。

关键词: 非肌层浸润性膀胱癌; 经尿道膀胱肿瘤电切术; 吉西他滨; 表柔比星; 膀胱癌化疗; 疗效; 复发; 危险因素

中图分类号(CLC): R737.14 **文献标识码:** A

文章 ID: 1673-6273(2022)18-3499-05

前言

膀胱位于骨盆下部, 能够容纳尿液, 同时还可通过收缩尿管排空尿液, 膀胱癌则是指发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤^[1]。按照肿瘤浸润深度, 膀胱癌可分为肌层浸润性膀胱癌(MIBC)、非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)这两种, 在这之中以 NMIBC 最为常见, 约占所有膀胱癌的 70%^[2]。经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)是 NMIBC 患者的常用治疗方式, 但单纯的 TURBT 治疗肿瘤复发风险较高^[3]。而应用化疗药物膀胱灌注治疗可延缓肿瘤病情进展, 减少复发风险。吉西他滨^[4]、表柔比星^[5]均是临床常用的化疗药物, 两者疗效孰优孰劣尚存在争议。本次研究通过对比吉西他滨与表柔比星分别用于 NMIBC 患者行 TURBT 后膀胱灌注化疗的临床疗效, 并分析术后复发的危险因素, 旨在为其临床防治提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入徐州医科大学附属连云港医院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月期间接收的 NMIBC 患者 120 例, 均接受 TURBT 治疗。研究方案已通过我院伦理学委员会批准进行。纳入标准: (1) 均经病理学检查证实为 NMIBC; (2) 符合手术指征, 均接受 TURBT 治疗; (3) 临床资料完整者, 随访资料齐全。排除标准: (1) 合并泌尿系感染疾病者; (2) 伴有心肺、肝肾等重要脏器功能不全; (3) 合并其他恶性肿瘤者; (4) 合并血液系统疾病者; (5) 处于特殊状态者, 如妊娠或哺乳期; (6) 对本研究所用药物过敏或存在禁忌证。根据化疗用药方式的不同将 120 例 NMIBC 患者分为表柔比星组 ($n=58$) 和吉西他滨组 ($n=62$), 其中表柔比星组男 39 例, 女 19 例, 年龄 43~75 岁, 平均年龄 (60.48 ± 5.37) 岁; 肿瘤单发 31 例, 多发 27 例; 肿瘤分化分级: 低分化 18 例, 中分化 20 例, 高分化 20 例; 最大肿瘤直径 <5 cm 28 例, ≥ 5 cm 30 例, TURBT 手术时间 25~35 min, 平均 (29.47 ± 3.17) min。吉西他滨组男 41 例, 女 21 例, 年龄 41~76 岁, 平均年龄 (60.93 ± 6.18) 岁; 肿瘤单发 33 例, 多发 29 例; 肿瘤分化分级: 低分化 20 例, 中分化 19 例, 高分化 23 例; 最大肿瘤直径 <5 cm 33 例, ≥ 5 cm 29 例, TURBT 手术时间 26~40 min, 平均 (30.81 ± 4.28) min。两组患者年龄、性别、肿瘤数目、肿瘤分化分级、最大肿瘤直径、TURBT 手术时间组间对比无统计学差异

($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

均成功接受 TURBT 治疗, 手术治疗操作来自于同一组手术团队。手术过程中取截石位, 全麻, 电切镜下实施肿瘤切除手术。表柔比星组给予注射用盐酸表柔比星 (山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20123260, 规格: 10 mg) 治疗, 吉西他滨组予以注射用盐酸吉西他滨 (泽菲) (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20030105, 规格: 1 g) 治疗, 将 50 mg 的表柔比星、1000 mg 的吉西他滨分别溶于 50 mL 的生理盐水中, 灌注方式如下: 患者排空膀胱, 可选取左或右侧卧位、俯卧位、平卧位任一体位, 经一次性导尿管灌注化疗药物至膀胱, 灌注药物后续每 10 min 中变换 1 次体位, 使药液与膀胱各壁充分接触, 保留药液在膀胱内 1 h。每周 1 次, 共 8 次, 后续每月 1 次直至化疗满 1 年。

1.3 观察指标

(1) 记录每次膀胱灌注化疗后的全身及局部不良反应情况。随访 1 年, 观察两组患者的 1 年复发率, 随访方式为门诊复查, 随访截止日期为 2021 年 1 月 31 日。(2) 治疗前后抽取两组患者空腹肘静脉血 6 mL, 其中一部分血液标本经美国 BD 公司生产的 FACSC alibur 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群: $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$, 并计算 $CD4^+/CD8^+$ 。另一部分血液标本室温下静置半小时, 随后于低温状态下离心处理, 离心半径 10 cm, 3100 r/min 的速率离心 13 min, 分离出上清液, 选用上海酶联生物科技有限公司生产的试剂盒, 血清肿瘤标志物: 癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 (CK19) 和癌抗原 199 (CA199) 水平采用酶联免疫吸附法检测。(3) 统计所有患者的一般资料情况, 包括: 术后即刻膀胱灌注化疗药物、最大肿瘤直径、性别、合并高血压情况、肿瘤数目、合并糖尿病情况、肿瘤分化分级、TURBT 手术时间、年龄、临床分期、体质量指数。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 进行数据分析。计量资料 (Kolmogorov-Smirnov 检验, 均为正态分布) 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验比较。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验比较。采用多因素 Logistic 回归分析复发的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

- 2.1 表柔比星组、吉西他滨组的免疫功能指标对比 高于表柔比星组($P<0.05$)。CD8⁺下降,且吉西他滨组低于表柔比星组($P<0.05$)。见表1。

表1 表柔比星组、吉西他滨组的免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of immune function indexes between Epirubicin group and gemcitabine group($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Epirubicin group (n=58)	Before treatment	35.46± 5.69	32.34± 4.10	27.33± 2.79	1.18± 0.16
	After treatment	40.98± 4.77	36.95± 5.92	24.41± 2.63	1.51± 0.24
	t	-5.622	-4.872	5.800	-8.713
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
Gemcitabine group (n=62)	Before treatment	36.28± 4.88	32.47± 4.38	27.64± 3.36	1.17± 0.18
	After treatment	45.56± 4.90 ^a	39.83± 4.31 ^a	21.27± 2.79 ^a	1.87± 0.26 ^a
	t	-10.221	-9.122	11.108	-16.858
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with epirubicin group, ^a $P<0.05$.

- 2.2 表柔比星组、吉西他滨组的血清肿瘤标志物水平对比 ($P>0.05$)。两组治疗后 CEA、CK19、CA199 均下降,且吉西他滨组低于表柔比星组($P<0.05$)。见表2。

表2 表柔比星组、吉西他滨组的血清肿瘤标志物水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum tumor marker levels between Epirubicin group and gemcitabine group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	CEA (ng/mL)	CK19(μg/L)	CA199(μg/mL)
Epirubicin group(n=58)	Before treatment	27.60± 3.92	22.91± 2.76	48.86± 7.41
	After treatment	19.73± 3.37	15.16± 2.65	32.93± 5.32
	t	11.594	15.426	13.300
	P	0.000	0.000	0.000
Gemcitabine group(n=62)	Before treatment	26.98± 3.25	22.57± 2.26	47.39± 6.34
	After treatment	12.94± 2.86 ^a	10.16± 1.21 ^a	24.33± 4.42 ^a
	t	24.699	36.868	19.273
	P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with epirubicin group, ^a $P<0.05$.

- 2.3 表柔比星组、吉西他滨组的不良反应发生率、复发率对比

表柔比星组不良反应11例,分别为恶心呕吐4例、脱发3例、骨髓抑制2例、贫血2例,不良反应发生率为18.97%。吉西他滨组不良反应7例,分别为恶心呕吐2例、骨髓抑制3例、胃肠道不适2例,不良反应发生率为11.29%。两组不良反应发生率对比未见统计学差异($\chi^2=1.385$, $P=0.239$)。随访1年,经复查膀胱发现表柔比星组复发16例,复发率为27.59%;吉西他滨组复发12例,复发率为19.35%;两组1年复发率对比未见统计学差异($\chi^2=1.149$, $P=0.287$)。

- 2.4 NMIBC患者行TURBT后复发的单因素分析

将表柔比星组、吉西他滨组1年后复发的患者总和28例纳入复发组,其余未复发的92例列为未复发组。单因素分析结果显示:NMIBC患者行TURBT后复发与年龄、性别、体质量指数、合并高血压、术后即刻膀胱灌注化疗药物、TURBT手术时间、合并糖尿病无关($P>0.05$),而与肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤分化分级、临床分期有关($P<0.05$),见表3。

- 2.5 NMIBC患者行TURBT后复发的多因素 Logistic 回归分析

以NMIBC患者行TURBT后是否复发作为因变量,赋值:0=未复发,1=复发。以表3中有统计学意义的因素作为自变量,赋值如下:肿瘤数目:0=单发,1=多发;最大肿瘤直径:0= ≤ 5 cm,1= > 5 cm;肿瘤分化分级:0=高分化,1=中分化,2=低分化;临床分期:0=Ta,1=T1。建立多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示:肿瘤数目为多发、最大肿瘤直径 ≥ 5 cm、肿瘤分化分级为低分化、临床分期为T1期为NMIBC患者行TURBT后复发的危险因素($P<0.05$),见表4。

3 讨论

随着人们保健意识的加强,加上医疗仪器如CT、B超膀胱镜的日益普及,NMIBC的诊断率不断升高^[6]。TURBT虽可在一定程度上阻止NMIBC的疾病进展,但术后高复发率也一直是影响NMIBC患者预后的主要因素^[7]。2014版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南指出,NMIBC患者在接受手术治疗后应在1 d

内接受膀胱灌注化疗,以最大程度的减少和延缓肿瘤的复发^[9]。但有关膀胱灌注化疗使用的药物临床一直未能统一。

表 3 NMIBC 患者行 TURBT 后复发的单因素分析 [例(%)]
Table 3 Univariate analysis of recurrence in patients with NMIBC after TURBT [n(%)]

Factors		Recurrence group (n=28)	Non recurrence group(n=92)	χ^2	P
Age(year)	<60	13(46.43)	42(45.65)	0.018	0.924
	≥60	15(53.57)	50(54.35)		
Gender	Male	19(67.86)	61(66.30)	0.029	0.878
	Female	9(32.14)	31(33.70)		
Body mass index(kg/m ²)	<24	17(60.71)	54(58.70)	0.043	0.849
	≥24	11(39.29)	38(41.30)		
Complicated with hypertension	Yes	12(42.86)	29(31.52)	1.235	0.268
	No	16(57.14)	63(68.48)		
Diabetes mellitus	Yes	11(39.29)	27(29.35)	0.987	0.322
	No	17(60.71)	65(70.65)		
Number of tumors	Single shot	8(28.57)	56(60.87)	9.003	0.000
	Multiple	20(71.43)	36(39.13)		
Maximum tumor diameter (cm)	<5	7(25.00)	54(58.70)	9.752	0.000
	≥5	21(75.00)	38(41.30)		
Tumor differentiation grade	Low differentiation	15(53.57)	23(25.00)	8.283	0.001
	Medium differentiation	7(25.00)	32(34.78)		
	High differentiation	6(21.43)	37(40.22)		
Intravesical instillation of chemotherapeutic drugs immediately after operation	Epirubicin	16(57.14)	42(45.65)	1.149	0.287
	Gemcitabine	12(42.86)	50(54.35)		
Clinical stages	Ta	5(17.86)	59(64.13)	18.892	0.000
	T1	23(82.14)	33(35.87)		
TURBT operation time(min)		30.93± 3.88	29.93± 3.72	0.192	0.281

表 4 NMIBC 患者行 TURBT 后复发的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate logistic regression analysis of recurrence in patients with NMIBC after TURBT

Variables	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
The number of tumors was multiple	0.732	0.396	12.384	2.318	1.675~4.381	0.000
Tumor differentiation was classified as poorly differentiated	0.506	0.317	10.918	2.109	1.372~2.908	0.000
The clinical stage was T1	0.611	0.362	11.928	2.251	1.586~3.274	0.000
Maximum tumor diameter ≥ 5 cm	0.492	0.244	10.577	2.135	1.682~2.897	0.000

表柔比星、吉西他滨均是目前临床常用的膀胱灌注化疗药物,其中表柔比星对处于 S 期及 G2 期的的肿瘤细胞具有强大的细胞毒效应,有效抑制 DNA 复制及转录,从而导致肿瘤细胞停止分裂而死亡^[9-11]。而吉西他滨则属于细胞周期特异性药物,主要通过以下机制发挥抗癌作用:阻止肿瘤细胞自 G1 期向 S 期演进,从而抑制肿瘤细胞复制;吉西他滨则可进入 RNA 分子中,抑制 RNA 分子的合成,发挥双重细胞毒性作用^[12-14]。本次研究结果显示,与表柔比星化疗相比,吉西他滨化疗可更好的控

制肿瘤疾病进展,有效保护机体免疫功能。可见吉西他滨的抗肿瘤效果相对更佳。可能是因为吉西他滨脂溶性好,有助于渗透进入肿瘤细胞,达到最佳的药物有效浓度,可加强对肿瘤细胞 DNA 转录和复制的干扰,进而发挥良好的抗肿瘤效果^[15-17]。而病情的有效控制,也有利于患者术后恢复,便于免疫功能的提高^[18]。以往的研究证实^[19],吉西他滨分子量大,进入体循环后能很快被清除,可有效降低全身毒性。彭磊等人的研究也证实^[20],晚期膀胱癌患者经吉西他滨治疗后,可有效降低不良反应发生

率。本次研究中,吉西他滨组的不良反应发生率虽较表柔比星组更低,但经统计学比较后未发现明显差异。且观察两组复发率可知,两种化疗药物的复发率相当。这一结果仍有待后续的大样本量、多中心数据证实。

导致 NMIBC 患者行 TURBT 后复发的因素较多,如切除不彻底、致癌物质持续刺激、术中种植等,故深入了解复发的影响因素,对于减少患者术后复发风险的意义重大。经多因素 Logistic 回归分析结果发现:肿瘤数目为多发、最大肿瘤直径 ≥ 5 cm、肿瘤分化分级为低分化、临床分期为 T1 期为 NMIBC 患者行 TURBT 后复发的危险因素。对于肿瘤数目为多发的患者,会导致部分肿瘤因直径较小,电切镜可能无法辨认清楚,导致遗漏而未能切除,而遗漏的肿瘤可继续生长繁殖,进而增加复发风险^[21-23]。最大肿瘤直径 ≥ 5 cm 的患者提示其肿瘤病情进展更为迅速,TURBT 彻底清楚效果差,导致复发几率升高^[24,25]。而对于肿瘤分化分级为低分化的患者,此类患者肿瘤细胞多,恶性程度高,加大了手术彻底清楚的难度,导致术后复发风险增加^[26-28]。临床分期为 T1 期的患者肿瘤浸润组织更深,故而导致手术切除的不彻底,同时对于临床分期为 T1 期的患者,膀胱灌注化疗效果也相对更差,从而进一步增加复发的可能性^[29,30]。

综上所述,表柔比星、吉西他滨用于 NMIBC 患者行 TURBT 后,不良反应发生率和复发率相当,但吉西他滨在改善血清肿瘤标志物水平、免疫功能方面效果更好。且复发受到多种因素影响,包括肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤分化分级、临床分期。对于存在上述因素的患者而言,手术应更仔细,术后应制定合理的膀胱灌注化疗方案,以降低复发率。此外,本组研究样本量较小,后期仍需大样本量实验,进一步论证实验结果。

参考文献(References)

- [1] Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 404-423
- [2] 许斌, 华立新. 膀胱癌流行病学进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2007, 27(4): 469-476
- [3] Akand M, Muilwijk T, Raskin Y, et al. Quality Control Indicators for Transurethral Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 17(4): e784-e792
- [4] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, 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[J]. JAMA, 2018, 319(18): 1880-1888
- [5] Elsayy AA, El-Assmy AM, Bazeed MA, et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial[J]. Urol Oncol, 2019, 37(3): 179.e9-179.e18
- [6] Álvarez-Maestro M, Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Faba O, et al. Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)[J]. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2021, 45(2): 93-102
- [7] Taskovska M, Kreft ME, Smrkolj T. Current and innovative approaches in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: the role of transurethral resection of bladder tumor and organoids[J]. Radiol Oncol, 2020, 54(2): 135-143
- [8] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册:2014 版[M]. 人民卫生出版社, 2014, 93
- [9] Chiancone F, Fabiano M, Fedelini M, et al. Outcomes and complications of Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy using mitomycin C or epirubicin for patients with non-muscle invasive bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin treatment failure [J]. Cent European J Urol, 2020, 73(3): 287-294
- [10] Chatta D, Cottrell L, Burnett B, et al. The use of water-soluble mucoadhesive gels for the intravesical delivery of epirubicin to the bladder for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(10): 1355-1362
- [11] 张鑫, 安瑞华, 于净松, 等. 吡柔比星预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(28): 5496-5499
- [12] Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder Preservation with Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(1): 44-51
- [13] Han MA, Maisch P, Jung JH, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 6(6): CD009294
- [14] Han MA, Maisch P, Jung JH, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer: An abridged Cochrane Review [J]. Investig Clin Urol, 2021, 62(6): 623-630
- [15] Velaer KN, Steinberg RL, Thomas LJ, et al. Experience with Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer[J]. Curr Urol Rep, 2016, 17(5): 38
- [16] Hurler R, Contieri R, Casale P, et al. Midterm follow-up (3 years) confirms and extends short-term results of intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for non-muscle-invasive bladder cancer after BCG failure[J]. Urol Oncol, 2021, 39(3): 195.e7-195.e13
- [17] Li R, Li Y, Song J, et al. Intravesical gemcitabine versus mitomycin for non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial [J]. BMC Urol, 2020, 20(1): 97
- [18] Schlack K, Boegemann M, Steinestel J, et al. The safety and efficacy of gemcitabine for the treatment of bladder cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(3): 255-271
- [19] Steinberg RL, Packiam VT, Thomas LJ, et al. Intravesical sequential gemcitabine and docetaxel versus bacillus calmette-guerin (BCG) plus interferon in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer following a single induction course of BCG [J]. Urol Oncol, 2022, 40(1): 9.e1-9.e7
- [20] 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小: 基于随机对照试验的荟萃分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2978-2984
- [21] 薛炜, 邱建新, 桑楠, 等. 影响非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的相关因素分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(5): 30-33
- [22] 邓助朋, 刘瑞霞, 陈宁, 等. 非肌层浸润性膀胱癌术后肿瘤复发的相关影响因素[J]. 海南医学, 2018, 29(7): 998-1000 (下转第 3498 页)

- [18] 刘芳, 李正伟, 杨利华, 等. 多药耐药基因 1、DNA 拓扑异构酶 II、第 10 号染色体缺失性磷酸酶 - 张力蛋白同源物基因、凋亡抑制基因对上皮性卵巢癌患者化疗效果及预后的预测价值[J]. 中国医刊, 2021, 56(12): 1352-1357
- [19] Leung SOA, Konstantinopoulos PA. Advances in the treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer: an update on standard and experimental therapies [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2021, 30(7): 695-707
- [20] 刘芳, 宋玉芳. 多药耐药基因表达与上皮性卵巢癌化疗耐药的相关性[J]. 中国医刊, 2021, 56(5): 561-564
- [21] Yang L, Xie HJ, Li YY, et al. Molecular mechanisms of platinum based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review)[J]. Oncol Rep, 2022, 47(4): 82
- [22] Lee SS, Park JS, Lee KB, et al. Diagnostic Performance of F-18 FDG PET/CT Compared with CA125, HE4, and ROMA for Epithelial Ovarian Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(4): 1123-1127
- [23] 孔聪聪, 孙礼媛, 梁田, 等. 结合 CA-125, PA, 腹水, 卵巢癌侧性建立人工神经网络模型对上皮性卵巢癌结直肠转移进行预测诊断[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1093-1098
- [24] Wang X, Zhu Q, Lin Y, et al. Crosstalk between TEMs and endothelial cells modulates angiogenesis and metastasis via IGF1-IGF1R signalling in epithelial ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2017, 117(9): 1371-1382
- [25] Liu L, Wang X, Li X, et al. Upregulation of IGF1 by tumor-associated macrophages promotes the proliferation and migration of epithelial ovarian cancer cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(2): 818-826
- [26] Du R, Liu B, Zhou L, et al. Downregulation of annexin A3 inhibits tumor metastasis and decreases drug resistance in breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 126-128
- [27] Xu R, Yin J, Zhang Y, et al. Annexin A3 depletion overcomes resistance to oxaliplatin in colorectal cancer via the MAPK signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14585-14593
- [28] Gao J, Zhu L, Zhuang H, et al. Human Epididymis Protein 4 and Lewis y Enhance Chemotherapeutic Resistance in Epithelial Ovarian Cancer Through the p38 MAPK Pathway [J]. Adv Ther, 2022, 39(1): 360-378
- [29] Aarenstrup Karlén M, Høgdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer[J]. APMIS, 2016, 124(12): 1038-1045
- [30] Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, et al. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(9): 1474-1482

(上接第 3503 页)

- [23] 程全科, 王凯, 朱向伟. 吉西他滨膀胱灌注化疗对非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的影响 [J]. 癌症进展, 2021, 19(3): 268-271
- [24] 贾毅, 李守宾, 刘俊江, 等. 经尿道针状电极膀胱肿瘤整块切除术降低非肌层浸润性膀胱癌术后复发率的研究[J]. 微创泌尿外科杂志, 2020, 9(4): 110-114
- [25] 厉迪峰, 阮瑜, 周必发. 非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发的相关性研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 4-8
- [26] 王磊, 唐启胜, 张波. 非肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱切除术后尿道癌发生特征及危险因素的 Cox 回归分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(3): 196-199, 210
- [27] 陈冠球, 黄治鑫, 张朴, 等. 非肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤残留及二次电切术后复发和进展的单中心因素分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(11): 838-842
- [28] 李蓉, 姜新, 金玉明, 等. 浸润性膀胱癌患者血清高尔基体磷酸化蛋白 3 和内皮生长因子水平与临床病理特征和术后生存率的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(5): 103-106
- [29] 于浩, 李锴文, 胡海龙, 等. 膀胱灌注国产卡介苗对比表柔比星预防中高危 NMIBC 复发的多中心、随机、对照研究 2 年疗效报告及复发风险因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(10): 724-730
- [30] 周正兴, 陈红兵, 程冬, 等. 经尿道膀胱肿瘤切除术结合髂动脉灌注化疗治疗复发浸润性膀胱肿瘤 24 例临床观察 [J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 712-713, 714