

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

膀胱灌注治疗对T1期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌患者经尿道膀胱肿瘤切除术后癌症特异性生存率的影响

马兰, 杨汝春

引用本文:

马兰,杨汝春. 膀胱灌注治疗对T1期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌患者经尿道膀胱肿瘤切除术后癌症特异性生存率的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(12): 1269–1275.

MA Lan,YANG Ruchun. Effect of Intravesical Instillation Therapy on Cancer-specific Survival Rate of Stage T1 Nonmuscle-invasive Bladder Transitional Cell Carcinoma Patients After Transurethral Resection[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(12): 1269–1275.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0297>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[全膀胱切除术治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的研究进展](#)

Current Status of Radical Cystectomy on High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer

肿瘤防治研究. 2021, 48(5): 537–540 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1170>

[全膀胱切除术治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的研究进展](#)

Current Status of Radical Cystectomy on High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer

肿瘤防治研究. 2021, 48(5): 537–540 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1170>

[术前纤维蛋白原联合血小板与淋巴细胞比值对膀胱癌根治术后患者的预后预测价值](#)

Prognostive Value of Preoperative Fibrinogen Combined with Platelet-lymphocyte Ratio on Prognosis of Patients Undergoing Radical Cystectomy

肿瘤防治研究. 2020, 47(11): 834–838 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1631>

[新辅助与辅助膀胱热灌注化疗治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的疗效对比](#)

Effectiveness of Neoadjuvant and Adjuvant Bladder Intracavitary Hyperthermic Perfusion Chemotherapy (BHPC) on High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(03): 253–256 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1176>

[肌层浸润性膀胱癌保留膀胱术后髂内动脉灌注化疗的临床疗效](#)

Clinical Evaluation of Bladder-sparing Surgery Combined with Internal Iliac Artery Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2015, 42(8): 810–813 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2015.08.013>



杂志官网



微信公众号

膀胱灌注治疗对T1期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌患者经尿道膀胱肿瘤切除术后癌症特异性生存率的影响

马兰, 杨汝春

Effect of Intravesical Instillation Therapy on Cancer-specific Survival Rate of Stage T1 Non-muscle-invasive Bladder Transitional Cell Carcinoma Patients After Transurethral Resection

MA Lan, YANG Ruchun

Department of Nephropathy, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, China

Abstract: Objective To investigate the effect of transurethral resection of bladder tumor (TURBT) with or without intravesical instillation therapy on cancer-specific-survival rate (CSS) of T1 stage non-muscle-invasive bladder transitional cell carcinoma (BTCC) patients. **Methods** The data of patients diagnosed with T1 stage non-muscle-invasive BTCC from 2010 to 2015 were obtained from the SEER database. The different dividing groups were based on TURBT with or without intravesical instillation therapy. A 1:1 PSM method was used to balance the differences in baseline data between each group. Herein, Kaplan-Meier methods were used to draw survival curves, and the difference between OS and CSS were compared by Log rank test. In addition, univariate and multivariate Cox regression analyses were used to explore the independent risk factors of CSS. **Results** The OS and CSS of patients in the TURBT combined with intravesical instillation therapy group were higher than those of the TURBT alone group ($P < 0.05$). TURBT combined with intravesical instillation therapy was a protective factor in prognosis with T1 stage non-muscle-invasive BTCC patients ($HR = 0.783$, 95%CI: 0.650-0.942, $P < 0.01$). **Conclusion** TURBT combined with intravesical instillation therapy improves the CSS of patients with T1 stage non-muscle-invasive BTCC.

Key words: Intravesical instillation therapy; T1 stage; Bladder cancer; Transurethral resection of bladder tumor; Propensity score matching

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 研究膀胱灌注治疗对T1期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌(BTCC)患者经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)后癌症特异性生存率(CSS)的影响。**方法** 选取SEER数据库2010—2015年诊断为T1期非肌层浸润性BTCC患者的资料,将TURBT是否联合膀胱灌注治疗作为分组依据,并通过1:1倾向性得分匹配法匹配不同分组患者基线资料的差异,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并使用Log rank检验比较两组患者总体生存率(OS)和CSS的差异,采用单因素及多因素Cox回归分析影响患者CSS的独立危险因素。**结果** 与无膀胱灌注治疗组相比,TURBT联合膀胱灌注治疗组OS和CSS更高($P < 0.05$)。多因素Cox回归结果显示,TURBT联合膀胱灌注治疗是患者预后的保护因素($HR = 0.783$, 95%CI: 0.650~0.942, $P < 0.01$)。**结论** TURBT联合膀胱灌注治疗能提高T1期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌患者的癌症特异性生存率。

关键词: 膀胱灌注治疗; T1期; 膀胱癌; 经尿道膀胱肿瘤切除术; 倾向性得分匹配

中图分类号: R737.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是发生在泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,也是全球第十大常见

的肿瘤类型^[1-2],严重威胁人类健康。膀胱癌90%以上发生在尿路上皮,也称为膀胱移行细胞癌(bladder transitional cell carcinoma, BTCC)^[2]。在新诊断的患者中,约75%局限于黏膜或侵犯固有层,称为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC),其中Ta期约占70%,T1期约占25%,CIS原位癌约占5%;25%侵

收稿日期: 2022-03-25; 修回日期: 2022-09-07

作者单位: 310007 杭州,浙江中医药大学附属杭州市中医院肾病科

作者简介: 马兰(1990-),女,硕士,初级检验师,主要从事泌尿系统疾病及肿瘤的防治与研究

入膀胱壁深层,称为肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)^[3-4]。NMIBC恶性程度相对较低,治疗目标是延长患者生存时间,提高患者生活质量。根据中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版)要求,对怀疑为NMIBC的患者,除严重尿路狭窄者、骨骼或肌肉疾病不能形成截石位的患者,均推荐经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)作为初始诊断与治疗方法^[5],且要求所有NMIBC患者在进行TURBT术后均应行即刻膀胱灌注治疗^[6],以降低肿瘤复发和进展的风险。目前针对NMIBC的治疗是基于低、中、高危危险组的分层^[7],不同危险分层的膀胱癌患者的治疗方式和预后存在很大的差异。针对低危险肿瘤通常采用单剂量膀胱内灌注治疗,而高危危险肿瘤则采用辅助性膀胱内卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin, BCG)治疗,根据患者、疾病和临床因素,中等危险肿瘤可采用膀胱内灌注治疗或卡介苗治疗^[8]。目前的治疗指南基本是针对整个NMIBC不同危险组群体而言,且临床上高危危险组膀胱癌又分为T1期、G3期、CIS以及同时满足多发、复发、直径超过3.0 cm的TaG1G2/LG的肿瘤,而Ta、T1和CIS肿瘤在生物学行为和预后差异很大,因此治疗措施也有差异,目前关于T1期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌治疗的报道多是基于单中心、小样本量的临床研究,本研究通过SEER数据库获取多中心数据,基于大样本量来分析膀胱灌注治疗联合TURBT对T1期非肌层浸润性BTCC患者肿瘤特异性生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过SEER*STAT 8.3.9.2软件,获取SEER数据库2010—2015年诊断为膀胱癌患者的资料。根据纳入和排除标准,获得5 518例T1期非肌层浸润性BTCC患者的资料。本研究使用公开数据库的数据,不需要进行伦理审批。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)病理分期为T1期,未发生淋巴结及远处转移;(2)手术方式为经尿道的膀胱肿瘤切除术;(3)ICD-O-3组织学类型确诊为移行细胞癌;(4)人口学信息、病理资料、治疗方式及预后信息完整;(5)年龄18~99岁;(6)切除组织均经病理诊断为原发性膀胱癌;(7)单一肿瘤患者,不存在其他系统恶性肿瘤。排除标准:(1)基线资料缺失的、临床及病理资料不完

整的病例;(2)仅通过尸检发现的病例。

1.3 研究变量与分组

本研究纳入患者性别、年龄、种族、婚姻状态、肿瘤原发部位、肿瘤分级、ICD-O-3分类、TNM分期、手术方式、放化疗记录、肿瘤大小等资料,使用第7版AJCC TNM分期。根据TURBT是否联合膀胱灌注治疗作为分组条件,将患者年龄分为18~60岁、61~79岁、80~99岁3组,种族分为黑人、白人和其他3组,婚姻状态分为已婚和未婚组,将肿瘤原发部位分为膀胱/膀胱三角、膀胱前/后/侧壁、脐尿管和其他4组,肿瘤分级分为I、II、III、IV 4级,按肿瘤大小分为 ≤ 3.0 cm以及 > 3.0 cm组。根据纳入及排除标准ICD-O-3分类仅有8120、8122、8130、8131等4类符合条件,TNM分期全部为I期。

1.4 随访信息

总体生存率(overall survival, OS):患者死亡即表示事件发生,癌症特异性生存率(cancer-specific survival rate, CSS):与膀胱移行细胞癌相关的死亡才记为事件发生。随访时间从确诊膀胱癌开始到数据库文献中随访结束的时间。

1.5 统计学方法

应用SPSS22.0及Graphpad Prism 7.0软件对数据进行统计学分析,采用R3.2.0软件匹配两组患者基线资料的差异。正态分布资料采用均值 $\pm$ 标准差表示,计数资料用频数和百分率表示,并采用 χ^2 检验进行组间比较。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,使用Log rank检验比较两组患者生存率的差异。采用单因素及多因素Cox回归模型分析影响患者预后的独立危险因素。以上检验均采取双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例特征

本研究共纳入5 518例患者资料,其中TURBT联合膀胱灌注治疗组1 589(28.8%)例,仅进行TURBT组3 929(71.2%)例。基线资料显示:男女发病比例约为4:1,发病年龄分布在71 $\pm$ 12岁,且白种人多见(88.6%),已婚患者3 537(64.1%)例。肿瘤发病部位多集中在膀胱、膀胱三角及脐尿管,共4 286(77.7%)例,肿瘤病理分级主要为III级和IV级,共4 503(81.6%)例。ICD-O-3类型多集中在8120和8130,共5 486(99.4%)例。接受放疗的仅占1.3%。肿瘤大小以3.0 cm为界,约各占一半。其中,TURBT联合膀胱灌注治疗和

仅行TURBT组患者在年龄 ($P<0.001$)、肿瘤分级 ($P<0.001$)、放疗 ($P=0.002$) 以及肿瘤大小 ($P=0.025$) 的差异均具有统计学意义,见表1。

表1 PSM评分前两组患者基线资料 (n(%))
Table 1 Baseline characteristic of two groups before PSM (n(%))

Variable	TURBT with intravesical instillation therapy (n=1589)	TURBT without intravesical instillation therapy (n=3929)	χ^2	P
Gender			1.523	0.217
Male	1260(79.3)	3056(77.8)		
Female	329(20.7)	873(22.2)		
Age(years)			19.126	<0.001
≤60	340(21.4)	714(18.2)		
61-79	893(56.2)	2127(54.1)		
≥80	356(22.4)	1088(27.7)		
Race			3.323	0.190
Black	77(4.8)	220(5.6)		
White	1405(88.4)	3486(88.7)		
Other	107(6.7)	223(5.7)		
Marital status			1.041	0.308
Married	1035(65.1)	2502(63.7)		
Unmarried	554(34.9)	1427(36.3)		
Primary site			0.851	0.837
Bladder/Trigone	583(36.7)	1489(37.9)		
Bladder wall	82(5.2)	192(4.9)		
Urachus	648(40.8)	1566(39.9)		
Other	276(17.4)	682(17.4)		
Pathological grade			21.261	<0.001
I	60(3.8)	176(4.5)		
II	218(13.7)	561(14.3)		
III	243(15.3)	785(20.0)		
IV	1068(67.2)	2407(61.3)		
ICD-O-3			5.229	0.156
8120	363(22.8)	1011(25.7)		
8122	4(0.3)	12(0.3)		
8130	1217(76.6)	2895(73.7)		
8131	5(0.3)	11(0.3)		
Radiation			9.29	0.002
Yes	32(2.0)	39(1.0)		
No	1557(98.0)	3890(99.0)		
Tumor size(cm)			5.036	0.025
≤3.0	838(52.7)	1941(49.4)		
>3.0	751(47.3)	1988(50.6)		

2.2 倾向性得分匹配调整对基线资料的影响

经1:1倾向性得分匹配(propensity score matching, PSM)调整后,共3 150例患者资料纳入研究,TURBT联合膀胱灌注治疗组和TURBT组各1 575例,各组基线资料均衡($P>0.05$),见表2。

2.3 TURBT联合膀胱灌注治疗对T1期非肌层浸润性BTCC患者OS和CSS的影响

绘制Kaplan-Meier生存曲线,Log rank检验结果显示,经过PSM后TURBT联合膀胱灌注治

表2 PSM评分后两组患者基线资料 (n(%))
Table 2 Baseline characteristics of two groups after PSM (n(%))

Variable	TURBT with intravesical instillation therapy (n=1575)	TURBT without intravesical instillation therapy (n=1575)	χ^2	P
Gender			0.125	0.724
Male	1249(79.3)	1257(79.8)		
Female	326(20.7)	318(20.2)		
Age (years)			1.116	0.572
≤60	334(21.2)	334(21.2)		
61-79	887(56.3)	863(54.8)		
≥80	354(22.5)	378(24.0)		
Race			0.151	0.928
Black	77(4.9)	73(4.6)		
White	1396(88.6)	1397(88.7)		
Other	102(6.5)	105(6.7)		
Marital status			0.238	0.626
Married	1027(65.2)	1040(66.0)		
Unmarried	548(34.8)	535(34.0)		
Primary site			0.814	0.846
Bladder/Trigone	576(36.6)	597(37.9)		
Bladder wall	82(5.2)	85(5.4)		
Urachus	646(41.0)	634(40.3)		
Other	271(17.2)	259(16.4)		
Pathological grade			7.526	0.057
I	60(3.8)	50(3.2)		
II	218(13.8)	194(12.3)		
III	241(15.3)	293(18.6)		
IV	1056(67.0)	1038(65.9)		
ICD-O-3			1.446	0.695
8120	362(23.0)	382(24.3)		
8122	4(0.3)	2(0.1)		
8130	1204(76.4)	1185(75.2)		
8131	5(0.3)	6(0.4)		
Radiation			0.023	0.881
Yes	22(1.4)	23(1.5)		
No	1553(98.6)	1552(98.5)		
Tumor size(cm)			0.000	1.000
≤3.0	829(52.6)	829(52.6)		
>3.0	746(47.4)	746(47.4)		

疗组OS ($\chi^2=7.169$, $P=0.007$) 和CSS ($\chi^2=5.89$, $P=0.015$) 均高于仅行TURBT组,见图1。

2.4 PSM调整后影响CSS的单因素及多因素Cox分析

经过1:1 PSM调整后,单因素Cox分析结果显示,TURBT是否联合膀胱灌注治疗、患者年龄超过60岁、种族以及婚姻状态、发生在脐尿管的肿瘤、肿瘤分级为Ⅲ和Ⅳ级、ICD-O-3类型为8122、8130以及肿瘤直径超过3.0 cm都是影响T1期非肌层浸润性BTCC患者肿瘤特异性生存率的因素($P<0.05$),而患者性别、在脐尿管以外部位发生的膀胱移行细胞癌、肿瘤分级为Ⅰ和Ⅱ级、ICD-O-3类型为8131等与患者预后无显著相关性($P>0.05$)。将单因素分析差异有统计学意义的

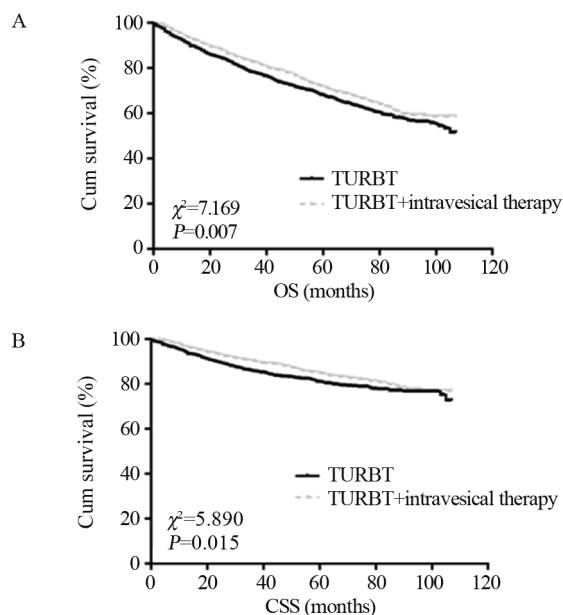


图1 PSM后两组患者OS和CSS曲线

Figure 1 Overall survival and cancer-specific survival curves of two groups after PSM

影响因素纳入多因素Cox回归模型中进行分析,结果显示患者年龄61~79岁、超过79岁组、未婚患者、肿瘤分级为Ⅲ级、Ⅳ级、ICD-O-3 8122组、8130组且肿瘤超过3.0 cm均是T1期非肌层浸润性BTCC患者预后的独立危险因素。此外,黑人种族和其他种族、未放疗组以及膀胱灌注治疗联合经尿道膀胱肿瘤切除术是T1期非肌层浸润性BTCC患者预后的独立保护因素,见表3。

3 讨论

T1期非肌层浸润性膀胱癌病变主要集中在黏膜下层,虽然被归类至浅表性膀胱癌,但其具有侵袭性,能穿透基底膜至固有层,甚至达到黏膜肌层,常表现出恶性肿瘤的行为特征,并存在进展和转移的风险。TURBT经人体尿道、无体外切口就能快速将肿瘤切除、保留膀胱正常功能并避免对周围膀胱组织以及血管神经的损害,有助于患者的术后康复,但单纯的TURBT存在手术切除不彻底而残留肿瘤的风险,易导致术后肿瘤复发和进展^[9-10]。研究表明,T1期肿瘤持续存在的风险为51%,被低估的风险为8%,即使TURBT能完全切除肿瘤组织,但仍有较高的复发风险并进展为MIBC^[11-12]。自1976年Morales等首次使用BCG成功治疗膀胱癌以来,目前TURBT联合膀胱内灌注BCG是高危NMIBC的标准治疗方法,经TURBT后进行BCG灌注治疗可以显著减少肿瘤的复发并延迟肿瘤进展的风险。

临床前及临床研究结果显示,BCG介导的肿瘤免疫机制涉及以下步骤:首先BCG通过与纤连蛋白结合附着在尿路上皮;然后在纤连蛋白的调理作用下,通过与受体介导的整合素相互作用而被内化;随后诱导尿路上皮细胞活化和抗原提呈细胞产生细胞因子和趋化因子并将粒细胞和单核细胞吸引至膀胱诱导适应性免疫应答,最后BCG抗原通过MHC分子与CD4⁺和CD8⁺T细胞相互作用激活特异性免疫应答,最终达到清除肿瘤细胞的目的^[13-14]。BCG灌注治疗后的不良反应是限制其临床应用的重要因素,文献报道7.8%~21%的患者因不能耐受不良反应而不得不中断治疗^[15]。此外,60%~70%的NMIBC患者经BCG治疗后有效,但仍有部分患者会复发或对BCG无反应,虽然根治性膀胱切除术是这种情况下推荐的标准治疗方法,但相当一部分患者不适合或不愿意接受手术,因此需要保留膀胱的替代方法^[16-17]。膀胱保留替代方案包括膀胱内注射含吉西他滨、丝裂霉素或多西他赛等单药膀胱内治疗^[18-19]。这类药物主要是通过抑制肿瘤细胞DNA或RNA合成来抑制肿瘤复发,具有不良反应少、抗肿瘤活性强的特点^[20-21]。47例BCG治疗失败的高危NMIBC患者接受吉西他滨灌注治疗,随访第3个月时完全缓解率为47%,随访1年和2年的无复发生存率分别为27%和21%^[22]。此外,也有多种化疗药物联合的膀胱内灌注治疗方案正积极应用于临床,一项多机构研究回顾性调查了276例既往BCG治疗后复发的高危NMIBC群体在接受吉西他滨、多西他赛联用后,1年和2年高级别无复发生存率分别为65%和52%^[23]。使用新型给药系统如使用热或电流增强药物进入尿路上皮、通过纳米芯片增加药物在膀胱内停留时间而增加药物的摄取等新型疗法目前正在积极的研究中^[8]。此外,也有针对免疫检查点PD-1及其配体的抑制剂通过抑制活化T细胞杀伤肿瘤细胞的负调节信号,从而激活肿瘤免疫于2020年被美国FDA批准用于BCG治疗失败后不适合进行根治性膀胱切除术的CIS患者的临床治疗^[24-25]。

SEER数据库由于其纳入了多个癌症中心的数据,导致其数据分布存在一定的不均衡性,因此,本研究通过PSM法来平衡各组间变量的分布差异,比较TURBT联合膀胱灌注治疗与仅行TURBT两种方式对T1期非肌层浸润性BTCC患者癌症特异性生存率的影响。本研究纳入5 518例患者资料,其中TURBT联合膀胱灌注治疗组1 589例(28.8%),仅进行TURBT组3 929例(71.2%),

表3 PSM评分后影响患者CSS的单因素及多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of CSS after PSM

Variable Group	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
TURBT without intravesical instillation therapy	Reference		Reference	
TURBT with intravesical instillation therapy	0.812(0.675-0.976)	0.027	0.783(0.650-0.942)	0.010
Gender				
Male	Reference			
Female	1.134(0.909-1.415)	0.265		
Age(years)				
≤60	Reference		Reference	
61-79	1.545(1.167-2.045)	0.002	1.557(1.174-2.067)	0.002
≥80	3.500(2.609-4.696)	<0.001	3.186(2.366-4.289)	<0.001
Race				
Black	Reference		Reference	
White	0.660(0.458-0.951)	0.026	0.635(0.438-0.920)	0.016
Other	0.569(0.338-0.958)	0.034	0.573(0.338-0.971)	0.038
Marital status				
Married	Reference		Reference	
Unmarried	1.386(1.149-1.671)	<0.001	1.297(1.073-1.568)	0.007
Primary site				
Bladder/Trigone	Reference		Reference	
Bladder wall	1.053(0.693-1.600)	0.808	1.012(0.665-1.540)	0.955
Urachus	0.792(0.641-0.979)	0.031	0.840(0.678-1.039)	0.108
Other	1.017(0.786-1.315)	0.900	1.030(0.795-1.334)	0.823
Pathological grade				
I	Reference		Reference	
II	1.948(0.683-5.553)	0.212	0.635(0.721-5.865)	0.178
III	5.126(1.884-13.946)	0.001	4.316(1.583-11.766)	0.004
IV	5.043(1.881-13.518)	0.001	4.382(1.632-11.766)	0.003
ICD-O-3				
8120	Reference		Reference	
8122	6.866(2.183-21.592)	0.001	6.404(2.000-20.506)	0.002
8130	0.622(0.510-0.758)	<0.001	0.689(0.563-0.844)	<0.001
8131	1.419(0.452-4.452)	0.549	1.148(0.364-3.621)	0.814
Radiation				
Yes	Reference		Reference	
No	0.195(0.126-0.302)	<0.001	0.293(0.186-0.460)	<0.001
Tumor size(cm)				
≤3.0	Reference		Reference	
>3.0	1.446(1.202-1.739)	<0.001	1.363(1.130-1.644)	<0.001

说明目前膀胱灌注治疗并未充分应用于临床T1期非肌层浸润性BTCC的治疗。经过基线资料调整以后,多因素Cox分析结果显示,患者年龄超过60岁、白种人、未婚状态、肿瘤分级为高级别以及ICD-O-3 8122、8130组且肿瘤超过3.0 cm是患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。本研究经大量样本证实,在其他因素固定的情况下,T1期非肌层浸润性BTCC患者TURBT联合膀胱灌注治疗发生肿瘤特异性死亡风险是单独TURBT的0.783倍,说明膀胱灌注治疗对于T1期非肌层浸润性BTCC治疗的必要性,这与目前的文献报道和治疗指南的要求一致。年龄在61~79岁和超过80岁患者群体中,其肿瘤特异性死亡率是60岁以下患者的3.186倍,

这可能与患者年龄大、有基础疾病的可能性大、对于手术及药物耐受能力下降等因素有关。而白种人和其他人种的患病率分别是黑色人种的0.635和0.573倍,因此黑色人种更应该积极接受膀胱灌注治疗。未婚患者群体肿瘤特异性死亡率是已婚患者群体的1.297倍,这可能是由于已婚患者能获得更多的家庭支持。以上结论与非白人、未婚、老年人生存率更低的报道一致^[26]。肿瘤分级为Ⅲ和Ⅳ级的患者其肿瘤特异性死亡风险是Ⅰ级患者的4.316和4.382倍。ICD-O-3分类为8122和8130组患者肿瘤特异性死亡风险是8120组患者的6.404和0.689倍,且肿瘤超过3.0 cm患者肿瘤特异性死亡风险是不超过3.0 cm组的1.363倍,说明肿瘤分

级、形态学以及肿瘤大小对于其预后都有重要参考价值,在临床决策时都需要充分考虑。通常情况下,放疗是膀胱癌特异性死亡风险的保护性因素,但本研究显示在其他因素固定的情况下,未放疗组患者发生肿瘤特异性死亡风险是放疗组的0.293倍,可能是由于放疗组纳入人群比例小,仅占1.5%引起的,因此,这一结论仍需要大样本量的进一步验证。

本研究也存在一定的不足,由于SEER数据库仅能查询到患者有无化疗,但对于具体的化疗药物及其使用剂量、使用方式、化疗时间等均缺少具体信息。此外,针对患者的预后,SEER数据库目前还不能查询到肿瘤进展和复发等有效信息。因此,本研究结论仍需进一步后续临床多中心大样本数据的验证。由于膀胱癌的异质性,其治疗的主要困难是在适当的时机为患者提供最适宜的治疗方案,临床指南为治疗提供了最佳证据,但临床上为患者做治疗方案时,需要综合分析患者的个体差异。且膀胱癌患者多为老年患者,还可能合并其他基础疾病,因此针对膀胱癌的治疗,还需结合进行风险评估并结合预后分层^[27],为患者自身状况制定个体化治疗策略。

参考文献:

- [1] Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 749.
- [2] Heath EI, Rosenberg J. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(2): 93-103.
- [3] Dyrskjøt L, Ingersoll MA. Biology of nonmuscle-invasive bladder cancer: pathology, genomic implications, and immunology[J]. *Curr Opin Urol*, 2018, 28(6): 598-603.
- [4] Babjuk M, Böhle A, Burger M, *et al*. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 447-461.
- [5] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会, 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版)[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(7): 516-542. [Urological Surgery Committee of China Research Hospital Association, Urological Health Promotion Branch of China Medical and Healthcare International Exchange Promotion Association, Evidence-based Medicine Branch of China Medical and Healthcare International Exchange Promotion Association. Clinical practice Guidelines for the treatment and surveillance of Chinese non-muscle invasive bladder cancer (2018 Standard Edition)[J]. *Xian Dai Mi Niao Wai Ke Za Zhi*, 2019, 24(7): 516-542.]
- [6] Barman I, Dingari NC, Singh GP, *et al*. Selective sampling using confocal Raman spectroscopy provides enhanced specificity for urinary bladder cancer diagnosis[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(10): 3091-3099.
- [7] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, *et al*. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-2019 Update[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 639-657.
- [8] Yassaie O, Chehroudi C, Black PC. Novel and emerging approaches in the management of non-muscle invasive urothelial carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211039052.
- [9] Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, *et al*. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(1): 60-70.
- [10] Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, *et al*. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(6): 925-933.
- [11] Naselli A, Hurle R, Paparella S, *et al*. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(4): 558-567.
- [12] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, *et al*. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 69-76.
- [13] Larsen ES, Joensen UN, Poulsen AM, *et al*. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections[J]. *APMIS*, 2020, 128(2): 92-103.
- [14] Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(10): 615-625.
- [15] Krajewski W, Matuszewski M, Poletajew S, *et al*. Are There Differences in Toxicity and Efficacy between Various Bacillus Calmette-Guérin Strains in Bladder Cancer Patients? Analysis of 844 Patients[J]. *Urol Int*, 2018, 101(3): 277-284.
- [16] Li R, Sundi D, Zhang J, *et al*. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(3): 387-399.
- [17] Amini E. Re: The Timing of Radical Cystectomy for bacillus Calmette-Guérin Failure: Comparison of Outcomes and Risk

- Factors for Prognosis: C. R. Haas, L. J. Barlow, G. M. Badalato, G. J. DeCastro, M. C. Benson and J. M. McKiernan J Urol 2016; 195: 1704-1709[J]. J Urol, 2016, 196(5): 1589.
- [18] 丁祥黎, 杨德林, 颜汝平, 等. 欧洲癌症研究与治疗组织评分系统对非肌层浸润性尿路上皮癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后吡柔比星即刻灌注化疗的效果评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(4): 308-312. [Ding XL, Yang DL, Yan RP, *et al.* Value of European Organisation for Research and Treatment of Cancer score system for predication of immediate postoperative intravesical instillation of pirarubicin after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2018, 40(4): 308-312.]
- [19] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, *et al.* EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013[J]. Eur Urol, 2013, 64(4): 639-653.
- [20] Li NC, Ye ZQ, Na YQ, *et al.* Efficacy of immediate instillation combined with regular instillations of pirarubicin for Ta and T1 transitional cell bladder cancer after transurethral resection: a prospective, randomized, multicenter study[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(15): 2805-2809.
- [21] Karavana SY, Şenyiğit ZA, Çalışkan Ç, *et al.* Gemcitabine hydrochloride microspheres used for intravesical treatment of superficial bladder cancer: a comprehensive in vitro/ex vivo/in vivo evaluation[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1959-1975.
- [22] Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, *et al.* SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin[J]. J Urol, 2013, 190(4): 1200-1204.
- [23] Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, *et al.* Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer[J]. J Urol, 2020, 203(5): 902-909.
- [24] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, *et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [25] Vuky J, Balar AV, Castellano D, *et al.* Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(23): 2658-2666.
- [26] Seo M, Langabeer Ii JR. Demographic and Survivorship Disparities in Non-muscle-invasive Bladder Cancer in the United States[J]. J Prev Med Public Health, 2018, 51(5): 242-247.
- [27] 赵家红, 张伟, 李佳伟, 等. 非肌层浸润性膀胱癌的危险分层工具和预后模型的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(4): 309-312. [Zhao JH, Zhang W, Li JW, *et al.* Research Progress in Risk Stratification Tools and Prognostic Models for Non-muscle-invasive Bladder Cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2020, 47(4): 309-312.]

[编辑: 尤婷婷; 校对: 杨卉]

作者贡献:

马 兰: 课题设计、数据处理、论文撰写

杨汝春: 论文审核并对论文提出重要建议