

# 非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识

中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组

通信作者: 叶定伟, 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032, Email: dwyeli@163.com

**【摘要】** 膀胱癌是常见的恶性肿瘤之一, 临床上 75% 的膀胱癌为非肌层浸润性膀胱癌, 术后复发率高。膀胱灌注治疗可以降低膀胱癌复发和进展的风险。根据近年国内外循证医学证据和中国学者对膀胱癌诊治研究的不断深入, 本共识对当前国内非肌层浸润性膀胱癌的膀胱灌注治疗进行了探讨, 包括膀胱灌注的适应证、禁忌证、灌注治疗的形式和常用药物等。

**【主题词】** 膀胱肿瘤; 膀胱内投药; 专家共识

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.007

## Expert consensus on treatment of intravesical therapy in non-muscle invasive bladder cancer

Chinese Urological Oncology Group

Corresponding author: Ye Dingwei, Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center and Department of Oncology, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: dwyeli@163.com

**【Abstract】** Bladder cancer is one of the common malignant tumors in China. Three-quarter bladder cancer is non-muscle invasive bladder cancer with a high recurrence rate. Intravesical therapy can reduce the risk of recurrence and progression in bladder cancer. According to the recent updates of evidence-based medical evidence at home and abroad, as well as the deepening of domestic experts' research on the diagnosis and treatment of bladder cancer, the consensus has summarized the current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer in China, including the indications, contraindications and methods for intravesical therapy, as well as commonly used drugs in bladder cancer.

**【Subject words】** Bladder neoplasms; Intravesical administration; Expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.007

经尿道膀胱肿瘤切除术 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 是非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 诊断和治疗的首选方案, 但高达 45% 的患者在单用 TURBT 治疗后 1 年内肿瘤复发, 6% ~ 17% 的患者会出现肿瘤进展<sup>[1]</sup>。高复发率与 TURBT 不完全导致肿瘤细胞残留和 TURBT 后膀胱内游离的肿瘤细胞立刻种植创面有关。膀胱灌注治疗是通过向膀胱内注入细胞毒性药物直接杀伤肿瘤细胞, 或注入免疫制剂如卡介苗 (bacillus calmette guerin, BCG)、干扰素等直接杀伤肿瘤细胞或诱导体内非特异性免疫反应, 从而达到降低肿瘤复发和进展的风险。膀胱灌注治疗可以单独使用或作为经尿道手术后的局部辅助治疗手段, 对机体全身影响小, 患者接受度较高, 也是目前泌尿外科最常见的操作之一。

2015 年中华医学会泌尿外科分会膀胱癌联盟就膀胱内灌注治疗的操作流程制定了相关操作规范<sup>[2]</sup>。随着近年国内外循证医学证据的更新, 以及

国内学者对膀胱癌诊治研究的不断深入, 本共识对当前国内 NMIBC 的膀胱灌注治疗进行了相应的归纳和细化。

### 一、适应证

根据 NMIBC 复发风险及预后的不同, 将其分为 3 组: (1) 低危组: 单发、Ta 期、低级别 (G1)、肿瘤直径 < 3 cm (必须同时具备上述条件); (2) 高危组: 多发且复发的 Ta 期低级别、高级别 (G3)、T1 期 (具备上述任一条件)、Tis; (3) 中危组: 除外以上两类的其他情况, 包括肿瘤多发、复发、Ta 期低级别 (G1 ~ G2)、肿瘤直径 > 3 cm 等。近年来, 在高危 NMIBC 中又分出另一类最高危 NMIBC, 满足以下任一条件即符合: (1) T1 期高级别癌合并原位癌; (2) 多发、复发或肿瘤直径 > 3 cm 的 T1 期高级别癌; (3) TURBT 后病理组织标本伴有淋巴血管浸润 (lymphatic vessel invasion, LVI) 或特殊类型尿路上皮癌 (如腺样分化、鳞状分化、神经内分泌分化、浆细胞样改变和微乳头样改变等)<sup>[3]</sup>。最高危 NMIBC 在拒绝或

不适合进行膀胱根治性切除术的情况下,可以进行膀胱灌注治疗。

针对不同的组别,建议进行膀胱灌注治疗方案如下:(1)低危组:TURBT 术后即刻进行单次剂量的膀胱灌注化疗,后续可以不用膀胱维持灌注。(2)中危组:TURBT 术后即刻进行单次剂量的膀胱灌注化疗,有证据建议针对复发频次平均每年 $\leq 1$ 次的患者或欧洲癌症治疗研究组织复发评分 $< 5$ 分的患者进行术后即刻灌注<sup>[4]</sup>,后续建议进行膀胱化疗药物或 BCG 灌注,灌注时间为 1 年。(3)高危组:TURBT 术后即刻可以进行单次剂量的膀胱灌注化疗<sup>[5]</sup>,后续进行膀胱诱导灌注和维持灌注,建议使用 BCG 或化疗药物,灌注时间为 1~3 年。

## 二、禁忌证

禁忌证为膀胱穿孔、肉眼血尿和急性泌尿系感染。

## 三、灌注治疗形式

1. 即刻灌注:适用于低危、中危和高危 NMIBC。建议在术后 24 h 内完成,有条件的可以在手术室或术后 6 h 内完成。

2. 诱导灌注:适用于中危和高危 NMIBC。术后 1~2 周开始,每周 1 次,共 6~8 次。

3. 维持灌注:适用于中危和高危 NMIBC。诱导灌注结束后进行,每 2~4 周 1 次,至灌注结束。

4. 热灌注:适用于高危复发的 NMIBC。通过热疗设备对膀胱灌注液局部加热,利用热能对肿瘤细胞的杀伤作用以及热能与化疗药物的协同作用,增强肿瘤细胞对药物的敏感性和通透性。

## 四、膀胱灌注药物

常见的膀胱灌注药物主要分两大类,第 1 类为细胞毒药物,即化疗药物,包括丝裂霉素 C (mitomycin, MMC)、表柔比星、吡柔比星、吉西他滨和羟喜树碱等。膀胱灌注化疗的效果与尿液 pH 值、化疗药物的浓度和剂量均相关。其中,化疗药物的浓度比药物剂量更为重要。第 2 类膀胱灌注的药物是免疫制剂,包括 BCG 和干扰素等。这两类药物具有不同的作用机制和不良反应。

### (一)化疗药物

1. MMC:MMC 是一种抗生素化疗药物,具有烷化作用,能与肿瘤细胞 DNA 双链交叉连接或使 DNA 降解,抑制其复制,发挥抗肿瘤作用。MMC 的相对分子质量为 335 000,因此,较少被尿路上皮吸收。MMC 的治疗剂量一般为 20~60 mg,溶于生理盐水(浓度方数据 ml)。MMC 热灌注是将膀胱内

MMC 灌注液加热至 42℃,并维持 1 h。主要适用于高危复发的 NMIBC,包括 BCG 灌注失败的患者<sup>[6]</sup>。MMC 治疗的不良反应包括化学性膀胱炎、膀胱挛缩和生殖器皮疹等。

2. 表柔比星:表柔比星是通过半合成途径制成的一种蒽环类抗肿瘤药物,其主要作用是直接嵌入 DNA 碱基对之间,干扰转录过程,阻止 mRNA 的形成。表柔比星能抑制细胞 DNA 和 RNA 的合成,故对细胞周期各阶段均有作用,为细胞周期非特异性药物。表柔比星膀胱灌注常用剂量为 50~80 mg,可用生理盐水或 5%葡萄糖溶液稀释成 1 mg/ml 浓度的溶液。表柔比星高浓度(50 ml 生理盐水中含 80 mg)与足浓度(50 ml 生理盐水中含 50 mg)均有良好的疗效,且高浓度疗效更好,与不行膀胱灌注化疗比较,复发比例可降低 44%~48%,无复发生存率提高 15%<sup>[7-8]</sup>。表柔比星膀胱局部刺激性小,严重不良反应少见<sup>[9]</sup>。

3. 吡柔比星(pirarubicin, THP):THP 是多柔比星的衍生物,具有较强的抗肿瘤活性和广泛的抗癌谱。THP 能迅速进入癌细胞,通过直接抑制核酸合成,在细胞分裂的 G<sub>2</sub> 期阻断细胞周期,从而杀灭癌细胞。常用的 THP 膀胱灌注剂量为 30~50 mg,以 5%葡萄糖溶液作为溶剂,稀释成 1 mg/ml 浓度溶液。THP 灌注治疗的不良反应主要为化学性膀胱炎<sup>[10]</sup>。

4. 吉西他滨:吉西他滨是一类抗代谢化疗药物,具有广泛的抗癌活性。当被细胞摄入后,吉西他滨被磷酸化成活性代谢物(吉西他滨二磷酸盐和吉西他滨三磷酸盐),阻断 DNA 合成,导致细胞凋亡,属于细胞周期特异性药物。吉西他滨常用的膀胱灌注剂量为 1 000~2 000 mg,用 10%生理盐水 50 ml 稀释,配置成 20~40 mg/ml 溶液。吉西他滨膀胱局部刺激反应少见,偶有恶心、呕吐等全身不良反应<sup>[11-13]</sup>。

5. 羟喜树碱:羟喜树碱是一类植物类化疗药,主要对增殖细胞敏感,为细胞周期特异性药物,作用于 S 期。常用膀胱灌注剂量为 10~20 mg,药物浓度为 0.5~1 mg/ml。主要不良反应为化学性膀胱炎<sup>[14]</sup>。

### (二)免疫制剂

最常用的药物为 BCG,其他如干扰素和铜绿假单胞菌制剂等也可用于膀胱灌注<sup>[15]</sup>。BCG 膀胱灌注治疗膀胱肿瘤的确切作用机制尚不清楚。目前认为,BCG 对膀胱癌的治疗作用是通过直接杀伤肿瘤

细胞,或诱导体内非特异性免疫反应,引起 TH1 细胞介导的免疫应答,从而间接发挥抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>。

BCG 适合于高危 NMIBC 的治疗,可以降低膀胱癌的复发率,并能减少其进展。BCG 不能改变低危 NMIBC 的病程,而且由于 BCG 灌注的不良反应发生率较高,对于低危患者不建议行 BCG 灌注治疗。中危 NMIBC 膀胱灌注亦可以选用 BCG,但需要结合患者个体的复发进展风险和 BCG 治疗的不良反应<sup>[3, 17]</sup>。

BCG 禁用于以下情况:(1)膀胱手术后 2 周内;(2)肉眼血尿患者;(3)有症状的泌尿系感染;(4)活动性结核患者。另外,正在服用免疫抑制剂或免疫功能低下的患者也应慎用 BCG。

BCG 有不同菌株,但各菌株间疗效无明显差异<sup>[18]</sup>。BCG 灌注方案推荐,诱导灌注每周 1 次,共 6 次;后续维持灌注方案目前尚无统一的标准<sup>[18]</sup>。美国西南肿瘤协作组推荐,在诱导灌注后第 3、6、12、18、24、30、36 个月时,进行维持灌注(即 6+3 方案),每周 1 次,共 3 次<sup>[19]</sup>。国内使用的 BCG 推荐,每次灌注剂量为 120 mg,用 50 ml 生理盐水稀释,膀胱内保留 2 h,每周 1 次,共 6 次诱导灌注;后续每 2 周 1 次,共 3 次;之后每月 1 次,共 10 次维持灌注,整个灌注时间为 1 年。中高危 NMIBC 灌注 BCG 均推荐标准剂量,BCG 剂量减低(1/3 剂量)会影响疗效,同时膀胱灌注的不良反应也不会明显降低<sup>[20-21]</sup>。

BCG 膀胱灌注的主要不良反应为尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征,发生率约为 30%~50%,全身系统性反应如高热(体温>39℃)、乏力等少见,发生率约为 10%~20%,其他不良反应如结核性败血症、前列腺炎、附睾炎和肝炎等罕见<sup>[22]</sup>。

膀胱灌注各种药物的免疫制剂分子量、不良反应发生率、药物剂量、溶剂剂量和膀胱内保留时间的情况详见表 1<sup>[2, 15, 22-23]</sup>。

表 1 膀胱灌注各种药物和免疫制剂的分子量、不良反应、药物和溶剂剂量以及膀胱内保留时间

药物	分子量 (Da)	化学性膀胱炎发生率 (%)	其他不良反应	药物剂量 (mg)	溶剂剂量 (ml)	保留时间 (h)
表柔比星	580	10~20	膀胱挛缩(罕见)	50~80	50~80	1
吡柔比星	625	10~30	膀胱挛缩(罕见)	30~50	30~50	0.5
丝裂霉素 C	328	30~40	膀胱挛缩(5%)、皮疹(7%)	20~60	20~60	1~2
吉西他滨	299	5~10	恶心、血小板降低(少见)	1 000~2 000	50	1~2
羟基喜树碱	364	5~20	恶心(少见)	10~20	20	1~2
卡介苗	-	30~50	高热或乏力(10%~20%),结核性败血症、前列腺炎、附睾炎、肝炎等罕见	120	50	2
铜绿假单胞菌制剂	-	16	无	1(ml)	50	1

## 五、膀胱灌注治疗的体位变换

膀胱内灌注化疗药物或免疫制剂后,患者通过间断变换体位,以使膀胱内液体到达膀胱各壁黏膜。但国内外还没有随机对照的临床研究支持膀胱内灌注药物后,患者间断变换体位较不变换体位能降低 NMIBC 的复发率。目前,在条件允许的情况下,患者在膀胱内灌注药物后,保留药液期间可以适当间断变换体位。

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 边家盛(山东省肿瘤医院泌尿外科)、陈惠庆(山西省肿瘤医院泌尿外科)、陈立军(解放军三〇七医院泌尿外科)、陈海戈(上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科)、陈鹏(新疆自治区肿瘤医院泌尿外科)、范晋海(西安交通大学附属第一医院泌尿外科)、何朝宏(河南省肿瘤医院泌尿外科)、胡志全(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科)、金百冶(浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科)、刘卓炜(中山大学附属肿瘤医院泌尿外科)、刘南(重庆市肿瘤医院泌尿外科)、李长岭(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院泌尿外科)、廖洪(四川省肿瘤医院泌尿外科)、罗宏(重庆市肿瘤医院泌尿外科)、纪志刚(北京协和医院泌尿外科)、史本康(山东大学齐鲁医院泌尿外科)、沈益君(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、魏强(四川大学华西医院泌尿外科)、魏少忠(湖北省肿瘤医院泌尿外科)、姚欣(天津医科大学肿瘤医院泌尿外科)、杨勇(北京大学肿瘤医院泌尿外科)、叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、周芳坚(中山大学附属肿瘤医院泌尿外科)、张爱莉(河北医科大学第四医院泌尿外科)、朱绍兴(浙江省肿瘤医院泌尿外科)、邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)

执笔专家 沈益君 叶定伟

利益冲突 所有作者均申明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline[J]. J Urol, 2016, 196(4): 1021-1029. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049.
- [2] 中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌联盟. 膀胱内灌注治疗操作规范(2015年版)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(7): 481-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.07.001. Chinese Bladder Cancer Consortium. The standard operation procedure of intravesical therapy[J]. Chin J Urol, 2015, 36(7): 481-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.07.001.
- [3] Babjuk M, Bohle 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
- [4] 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? [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2):231-244. DOI:10.1016/j.eururo.2015.05.050.
- [5] Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, 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[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(2):226-232. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.038.
- [6] Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(1):81-93. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.04.023.
- [7] Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study[J]. *J Urol*, 1997, 158(1):64-73. DOI: 10.1097/00005392-199707000-00018.
- [8] Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(4):773-780. DOI:10.1016/j.eururo.2009.01.006.
- [9] 吴忠标, 林国兵, 陈柏君, 等. 不同剂量表柔比星膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发的疗效与安全性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(8):507-509. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2005.08.018.
- Wu ZB, Lin GB, Chen BJ, et al. Efficacy and safty of different dosages of intravesical epirubicin instillation for prevention of primary superficial bladder carcinoma from recurrence[J]. *Chin J Oncol*, 2005, 27(8):507-509. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2005.08.018.
- [10] 李宁忱, 陈忠, 金杰, 等. 西施泰与吡柔比星联合灌注减少膀胱灌注化疗所致膀胱并发症的多中心临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2011, 32(1):47-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2011.01.017.
- Li NC, Chen Z, Jin J, et al. Combination of cystistat and pirarubicin intravesical instillation in reducing intravesical chemotherapy complications: a multi-center clinical study [J]. *Chin J Urol*, 2011, 32(1):47-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2011.01.017.
- [11] 白云金, 杨玉帛, 韩平, 等. 吉西他滨膀胱灌注治疗复发性非肌层浸润性膀胱癌的疗效分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(1):9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2016.01.003.
- Bai YJ, Yang YB, Han P, et al. Efficacy of intravesical gemcitabine for epirubicin-refractory non-muscle invasive bladder cancer[J]. *J Mod Urol*, 2016, 21(1):9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2016.01.003.
- [12] 曹明, 马辰凯, 马俊, 等. 吉西他滨膀胱灌注治疗复发性浅表性膀胱肿瘤的安全性及有效性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(5):385-387. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.05.018.
- Cao M, Ma CK, Ma J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravesical instillation with gemcitabine after first-line intravesical chemotherapy failure in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Chin J Oncol*, 2011, 33(5):385-387. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.05.018.
- [13] Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):543-548. DOI:10.1200/JCO.2008.20.8199.
- [14] 朱育春, 魏强, 李虹, 等. TUR-BT 术后吡柔比星与羟基喜树碱 BCG 膀胱灌注的疗效比较[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(21):1254-1255. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2006.21.015.
- Zhu YC, Wei Q, Li H, et al. Comparison of intravesical therapy of pirarubicin with hydroxycamptothecin and BCG after TUR-BT [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2006, 33(21):1254-1255. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2006.21.015.
- [15] 谢欣, 沈周俊, 钟山, 等. 铜绿假单胞菌注射液膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的多中心研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(12):904-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2016.12.007.
- Xie X, Shen ZJ, Zhong S, et al. Intravesical instillation of PA-MSHA injection against postoperative recurrence of bladder cancer [J]. *Chin J Urol*, 2016, 37(12):904-907. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2016.12.007.
- [16] Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer: a current perspective [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(3):153-162. DOI:10.1038/nrurol.2014.15.
- [17] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(5):766-773. DOI:10.1016/j.eururo.2009.12.024.
- [18] Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials[J]. *J Urol*, 2002, 168(5):1964-1970. DOI:10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c.
- [19] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study [J]. *J Urol*, 2000, 163(4):1124-1129. DOI:S0022-5347(05)67707-5.
- [20] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate-and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(3):462-472. DOI:10.1016/j.eururo.2012.10.039.
- [21] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (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. DOI:10.1016/j.eururo.2013.07.021.
- [22] van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial[J]. *J Urol*, 2001, 166(2):476-481. DOI:S0022-5347(05)65966-6.
- [23] Johnson DC, Pruthi RS, Woods ME. Perioperative chemotherapy: when to use it, what to use, and why[J]. *Urol Clin North Am*, 2013, 40(2):183-95. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.01.001.

(收稿日期:2018-08-30)