

· 临床研究 ·

原发性上尿路上皮癌术后膀胱灌注化疗在预防膀胱癌复发中的作用——系统综述及 Meta 分析

黎桂源, 蒋双键, 莫承强, 唐一鸣, 桂程鹏, 丘少鹏

(中山大学附属第一医院泌尿外科, 广东广州 510080)

Role of intravesical chemotherapy in preventing recurrence of bladder tumor after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and Meta-analysis

LI Gui-yuan, JIANG Shuang-jian, MO Cheng-qiang, TANG Yi-ming, GUI Cheng-peng, QIU Shao-peng

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the role of intravesical chemotherapy in preventing recurrence of bladder tumor (BT) after radical nephroureterectomy (RNU) for upper tract urothelial carcinoma (UTUC) by Meta-analysis. Methods In Sept. 2018, the clinical trials comparing the efficacy of prophylactic intravesical chemotherapy after RNU for primary UTUC were searched in MEDLINE, EMABASE, Cochrane Library databases, CNKI and Wanfang Data. There was no limit on the original languages of the published papers. The data collected were analyzed with Stata 15 SE software. Results A total of 2 270 patients were included, 1 283 of whom received intravesical instillation after RNU, while 987 received RNU only. Meta-analysis showed that prophylactic intravesical chemotherapy could effectively prevent BT recurrence in patients with primary UTUC ($OR=0.42, 95\%CI:0.34-0.52, P<0.001$); repeated instillations were superior to single instillation, but there was no statistical difference ($OR=0.668, 95\%CI:0.42-1.062; P=0.088$); the OR for monotherapy of hydroxycamptothecin (HCPT) or pirarubicin (THP) was 0.31 ($95\%CI:0.17-0.54$), while that of mitomycin-C (MMC) or epirubicin (EPI) was 0.52 ($95\%CI:0.39-0.71$). Conclusion Preventive intravesical chemotherapy can significantly reduce BT recurrence after RNU. In terms of prophylactic efficacy, repeated instillations are superior to single instillation, and THP or HCPT is better than MMC or EPI. Patients of varied pathological grades all benefit from preventive intravesical chemotherapy. Due to the limited sample size and the evidence level of primitive research, the above results still need further confirmation by well-designed randomized controlled trials.

KEY WORDS: recurrence of bladder tumor; intravesical chemotherapy; Meta-analysis; nephroureterectomy; upper tract urothelial carcinoma

摘要:目的 通过 Meta 分析评估膀胱内化学药物灌注在预防上尿路上皮癌(UTUC)行根治性肾输尿管切除术(RNU)后膀胱肿瘤复发中的作用。方法 在2018年9月,使用MEDLINE、EMABASE和Cochrane图书馆数据库以及CNKI和万方数据进行全面的文献检索。所有临床试验均限于原发性UTUC在RNU术后行预防性膀胱内化学药物灌注的疗效对比,为扩大纳入范围及纳入病例数,不限制原文献语种。提取的数据使用Stata 15 SE软件进行分析。结果 本研究共纳入2 270例患者,其中1 283例在RNU术后接受膀胱灌注治疗,987例仅行RNU治疗。荟萃分析表明:预防性膀胱灌注化疗可有效预防原发性UTUC患者术后膀胱癌复发($OR=0.42, 95\%CI 0.34\sim 0.52, P<0.001$);多次灌注疗效优于单次灌注,但无统计学差异($OR=0.668, 95\%CI: 0.42\sim 1.062; P=0.088$);单用羟基喜树碱(HCPT)或吡柔比星(THP)灌注组的 OR 为0.31($95\%CI: 0.17\sim 0.54$),而单用丝裂霉素C(MMC)或表柔比星(EPD)灌注组的 OR 为0.52($95\%CI: 0.39\sim 0.71$)。结论 预防性膀胱灌注化疗可明显降低UTUC术后膀胱肿瘤复发率。就预防膀胱癌复发疗效而言,多次灌注优于单次灌注,THP或HCPT灌注优于MMC或EPI。病理分级为G1~G3的患者术后行膀胱灌注化疗均可获显著疗效。由于样本量及研究证据等级所限,以上结果仍有待大样本、高质量的随机对照试验进一步证实。

关键词:膀胱肿瘤复发;膀胱灌注化疗;荟萃分析;肾输尿管切除术;上尿路上皮癌

中图分类号:R737

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2019.09.012

尿路上皮癌是泌尿系统继前列腺癌之后的第二

常见肿瘤。上尿路上皮癌约占尿路上皮癌的5%~10%^[1-2]。原发上尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)患者行标准肾输尿管切除术(radical nephroureterectomy, RNU)后仍有22%~47%

收稿日期:2018-11-15

修回日期:2019-01-23

通信作者:丘少鹏,教授,主任医师. E-mail:mcq919@163.com

作者简介:黎桂源(1993-),男(汉族),博士研究生,主要从事泌尿系肿瘤研究. E-mail:lgyuan@126.com

的比例出现膀胱肿瘤(bladder tumor, BT)复发^[1,3],极大影响患者预后。早在1987年,日本学者TARI等^[4]即发现预防性膀胱灌注化疗药物可以明显降低RNU术后膀胱肿瘤的复发率;2001年,SAKAMOTO等^[5]的前瞻性研究表明,膀胱化疗灌注可以有效减少UTUC术后膀胱癌的早期复发率。此后,RNU术后的膀胱灌注疗效逐渐成为临床研究的热点,目前已有多项研究表明术后预防性膀胱灌注能降低膀胱肿瘤复发^[6-7]。然而由于病例数少以及缺乏前瞻性研究,临床上一直未能建立RNU术后膀胱灌注的标准方案。因此,我们进行了系统综述以及荟萃分析以期找到更好的灌注方案。

1 资料与方法

1.1 文献检索

本Meta分析按照系统评审和荟萃分析的优选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses, PRISMA)要求进行^[8]。网上搜索MEDLINE、EMABASE、Cochrane数据库在1980年1月至2018年9月之间的相关文章,关键词为upper urinary tract、urothelial cancer、nephroureterectomy、bladder recurrence、intravesical instillation、intravesical chemotherapy;这些词语单独搜索,并与其他词语进行组合搜索。并以“上尿路、尿路上皮癌、肾输尿管切除术、膀胱复发、膀胱内灌注、膀胱内化疗”为关键词以类似方法在中文数据库如中国知网(china national knowledge infrastructure, CNKI)和万方数据中检索,检索不受任何特定语言的限制。

1.2 文献入选标准

纳入标准:①临床研究比较不同疗程膀胱灌注化疗(0、1或 ≥ 4)的膀胱癌复发率;②研究所纳入的患者均接受标准RNU术式;③原发性UTUC和膀胱癌复发均得到病理证实;④若不同文献使用了同一个临床研究的数据,则仅纳入原始研究;对于重叠的临床数据,仅纳入最大样本量的最新研究。排除标准:①患者未接受手术治疗或行非RNU手术;②患者既往有膀胱肿瘤病史或合并膀胱肿瘤;③患者接受放疗、全身性化疗。

1.3 数据提取

2位作者独立提取数据,最终数据交由第3位作者校对,并解决所有分歧。每一个被纳入的研究均提取以下信息:第一作者的姓名、发表年份、研究类型、文章语言、入组病人数、实验组和对照组病例数、性别、中位或平均年龄、肿瘤分期和分级、灌注方案、随访时间及膀胱癌复发率。为扩大纳入范围及纳入病例数,对于已经提供膀胱癌复发累积曲线图但未直接给出相关数据的文献,我们利用En-

gauge Digitizer 10.8软件进行数据提取,均由2位作者分别提取,第3位作者校对而得出最终结果。

1.4 质量评分及证据等级评价

纳入研究的质量评估由2位作者独立完成,并经第3人核实,采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[8]对非RCT研究评分,最高分为9,最低为0分,其中7~9分为高质量。使用Jadad量表^[9]来评估RCT质量,最高分为5分,最低为0分,3~5分为高质量RCT。纳入研究的证据等级按照英国牛津循证医学中心所制定的标准进行判定^[10]。

1.5 统计学方法

使用Stata 15 SE统计软件进行荟萃分析。计数资料使用比值比(odds ratio, OR)作为效应统计分析的指标,并计算其95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)。用 I^2 统计和曼特尔-哈森泽尔评估数据的异质性。若 $I^2 < 25\%$ 则定义为低异质性。如果数据不是异质的,则使用固定效应模型进行荟萃分析,否则使用随机效应模型。

Begg漏斗图进行识别潜在的出版偏倚。在Begg漏斗图中,对称的图形表明出版偏倚可接受。如果图形不对称性,则通过Egger试验评估漏斗图不对称性。对于所有统计分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 时则有统计学差异。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

文献检索基于PRISMA中的条目进行,在MEDLINE、EMABASE和Cochrane图书馆数据库中检索到196篇文章,中文数据库检索到20篇文章,通过浏览文章题目剔除无关文章160篇(含全身化疗、联合放化疗、UTUC预后的预测模型、综述文章),浏览文章摘要剔除无关文章28篇,仔细阅读全文剔除文章13篇(全身化疗7篇,无感兴趣结果文章6篇),最后纳入系统综述及荟萃分析的文章为15篇(其中英文4篇,中文10篇,日文1篇),检索流程图如图1所示。

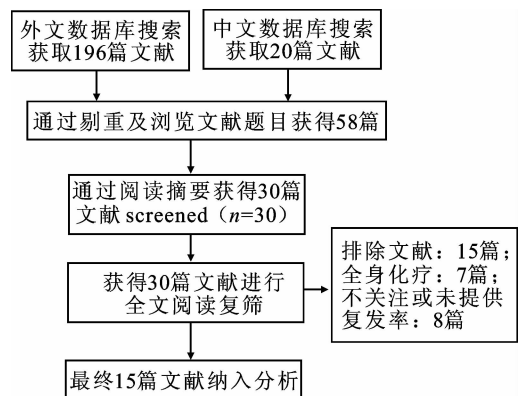


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究基本资料 本 Meta 分析共纳入 15 个研究^[5-7,11-22]、2 270 例 UTUC 患者。其中 987 例 RNU 术后未行膀胱灌注化疗,1 283 例患者在 RNU 术后行膀胱灌注化疗。纳入研究的基本信息及质量评分如表 1 所示。

2.3 荟萃分析结果 14 个研究^[5-7,11-18,20-22]对比了术后灌注组与无灌注组的膀胱癌复发率;9 个研究^[6-7,13-15,17-18,20-21]设置了单药灌注组,据此我们对比了不同化疗药物预防膀胱癌复发的效能;12 个研究^[5,7,11-14,16-18,20-22]对比了多次灌注组与无灌注组的膀胱癌复发率,4 个研究^[6,15,17,22]对比了单次灌注与无灌注组的膀胱癌复发率,另外有 3 个研究^[17,19,22]设组对比单次与多次灌注的膀胱癌复发率。此外有 3 项研究^[6,16,21]对比了不同病理分级患者术后灌注的膀胱癌复发率。

以上纳入研究的出版偏倚经 Begg 漏斗图分析得到的曲线具有良好的对称性。这些研究亦未发现

明显的异质性($I^2=0.0\%$; $K=7.42$; $P=0.829$),故采用固定效应模型进行分析。

2.3.1 术后膀胱灌注组与无灌注组的膀胱肿瘤复发率对比 术后预防性膀胱灌注化疗可降低膀胱肿瘤复发率,与术后无膀胱灌注组相比,灌注组的膀胱癌复发总 OR 为 0.42(95%CI:0.34~0.52, $P<0.001$)。

2.3.2 不同化疗药物灌注的膀胱肿瘤复发率对比 临床常用的膀胱灌注药物包括羟基喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)、吡柔比星(pirarubicin, THP)、丝裂霉素(mitomycin C, MMC)、表柔比星(epirubicin, EPI)等,我们发现不同灌注药物疗效存在明显的差异。如图 2 所示。我们选取了基于 HCPT 或 THP 灌注组与 MMC 或 EPI 灌注组进行了亚组分析。单用 HCPT 或 THP 灌注组的 OR 为 0.38(95%CI:0.25~0.57; $P<0.001$, $I^2=0.0\%$),而单用 MMC 或 EPI 灌注组的 OR 为 0.52(95%CI:0.39~0.70; $P<0.001$, $I^2=0.0\%$)。

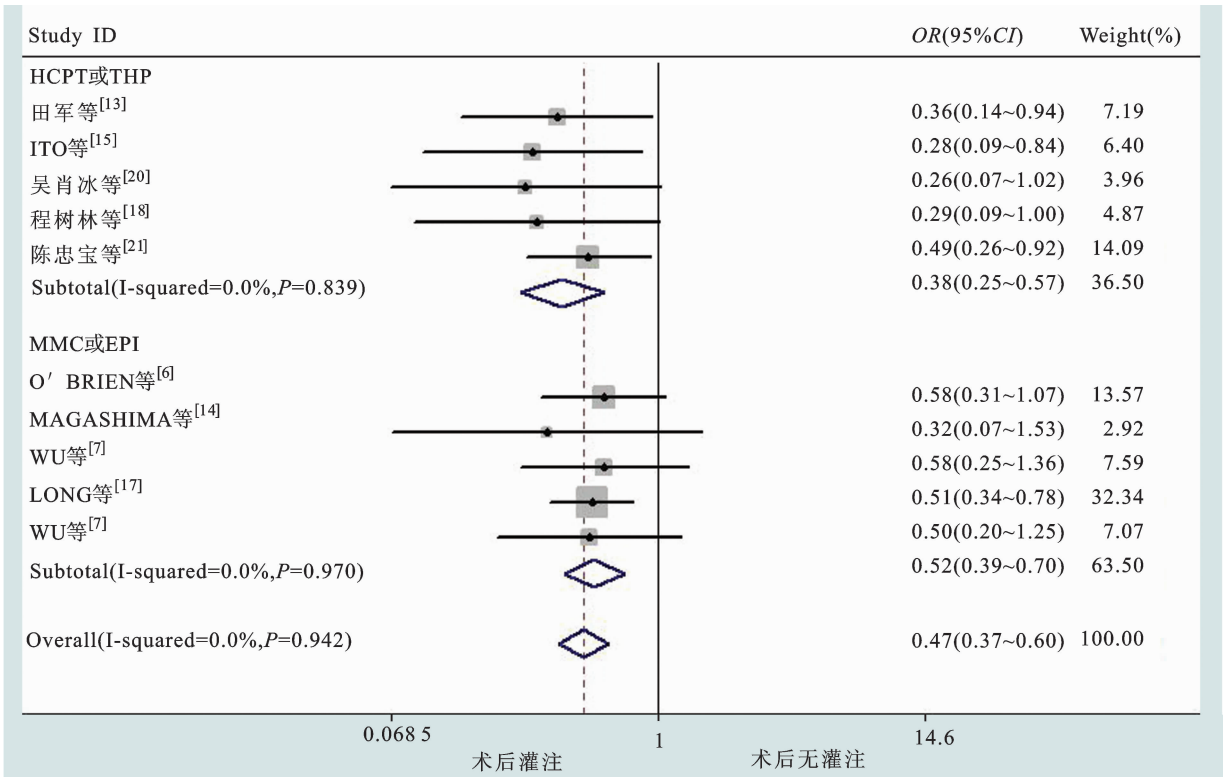


图 2 单用 HCPT 或 THP 与单用 MMC 或 EPI 灌注的膀胱癌复发森林图

2.3.3 不同灌注次数的膀胱肿瘤复发率对比 在灌注次数亚组中,如图 3 所示,单次灌注的 OR 为 0.52(95%CI:0.38~0.72, $P<0.001$),而多次灌注(次数 ≥ 4 次)的 OR 为 0.39(95%CI:0.31~0.49, $P<0.001$)。

如图 4 所示,多次灌注较单次灌注的 OR 为 0.668(95%CI:0.42~1.062; $P=0.088$, $I^2=0.0\%$)。以上结果提示:多次灌注疗效略优于单次灌

注,但二者疗效对比并无统计学差异。

2.3.4 不同病理分级术后膀胱灌注的膀胱肿瘤复发率对比 不同病理分级(G1~G3)UTUC 术后膀胱灌注疗效均较无灌注组有统计学差异,无异质性。图 5 显示病理分级为 G1 的 UTUC 灌注组 OR 为 0.3(95%CI:0.09~0.99; $P=0.049$),G2 灌注组 OR 为 0.38(95%CI:0.22~0.66; $P=0.001$),G3 灌注组 OR 为 0.44(95%CI:0.22~0.87; $P=0.018$)。

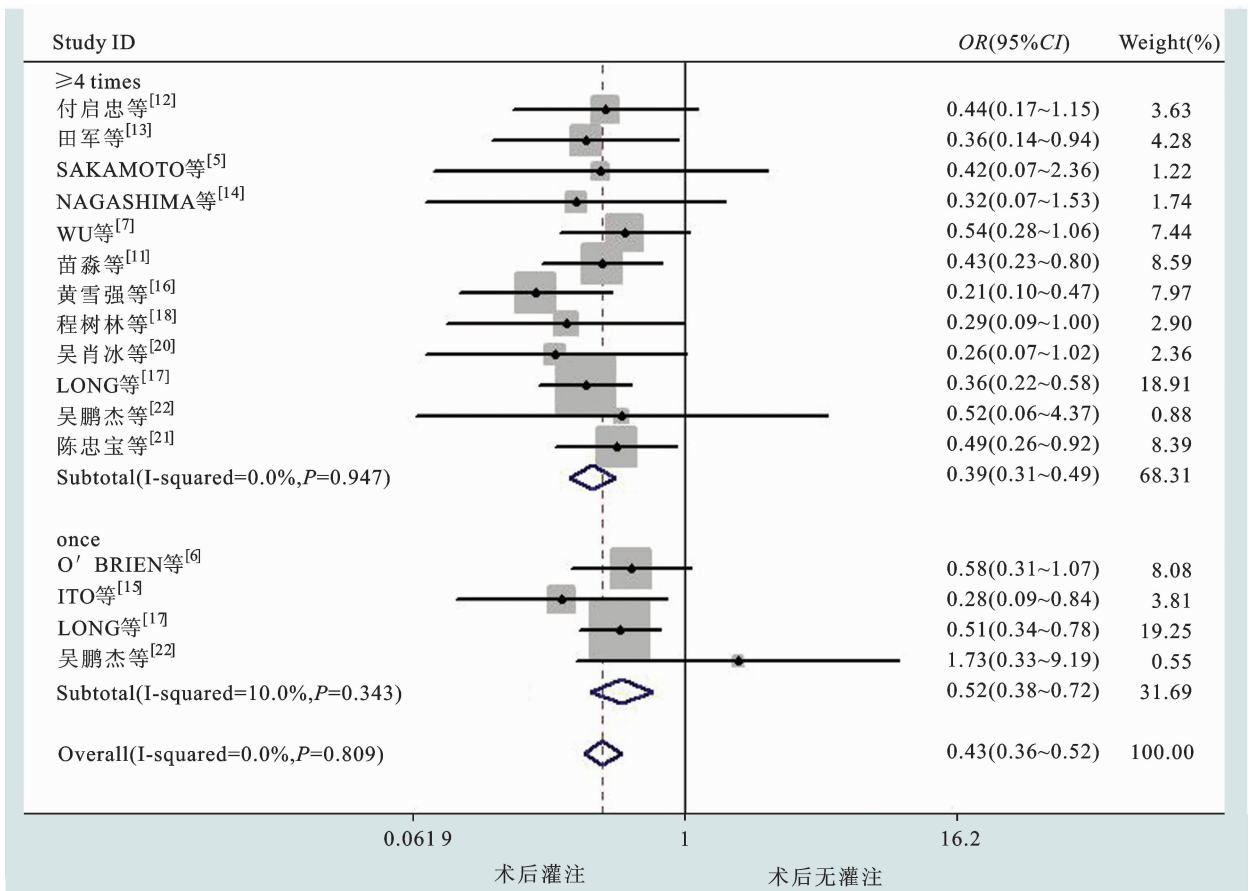


图3 不同灌注次数(1次、≥4次)的膀胱癌复发率森林图

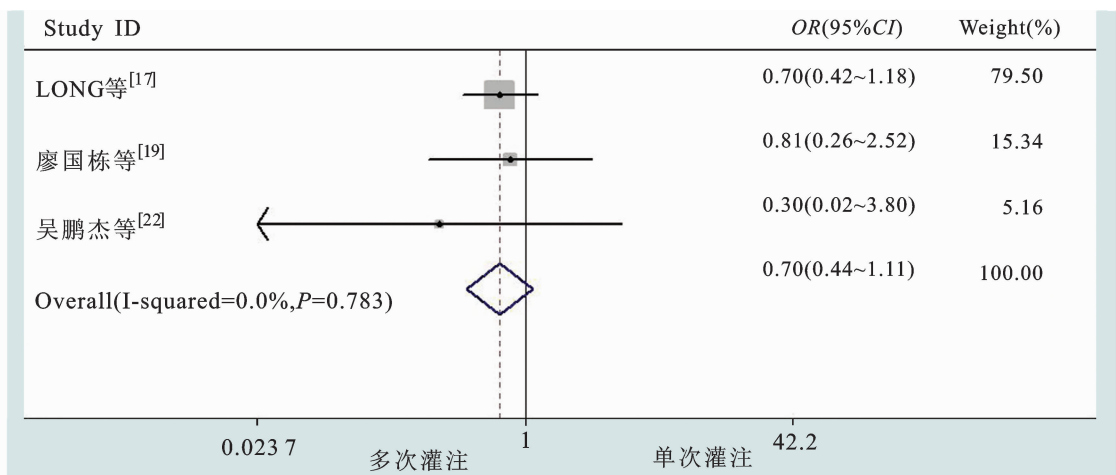


图4 多次灌注与单次灌注在预防膀胱癌复发中的疗效比较森林图

2.3.5 灌注药物毒性 目前大多数研究没有详细报道膀胱化疗灌注的毒性或全身不良反应。局部不良反应发生率为19.5%~26.5%^[5,13,19],通常为膀胱炎及膀胱痉挛。

此外,廖国栋等^[19]报道了膀胱灌注吡柔比星的不不良反应,主要是血液学毒性反应和消化道反应,多次灌注组在血液学毒性、消化道反应及膀胱痉挛、膀

胱炎的发生率均明显高于单次灌注组,而在肝、肾功能损害及发热方面,两组无明显差异。

2.3.6 发表偏倚及敏感性分析 根据 Egger 检验,纳入的研究(具体见表1)未发现明显的发表偏倚可导致减少膀胱癌复发率($P=0.391$)。为评估荟萃分析的稳定性,进行敏感性分析,剔除任何一项研究,结果的统计学差异没有改变。

表 1 上尿路上皮癌术后行预防性膀胱灌注化疗的相关研究及患者临床特征

研究者	年份	研究类型	证据等级	灌注次数分组复发数(总数)			灌注药物	各组的肿瘤分级、分期				随访时间(月)	质量评分
				≥4次	0次	1次		总数	≥4次	0次	1次		
吴肖冰 ^[20]	2017	R	3b	6(32)	7(15)	—	羟基喜树碱	pTa~T1:21	15	6	—	46.7	8
								pT2:12	8	4	—	(8~80)	
								pT3~T4:14	9	5	—		
陈忠宝 ^[21]	2013	R	3b	28(117)	30(77)	—	吡柔比星	G1:41	20	21	—	27	6
								G2:97	56	41	—	(5~48)	
								G3:56	41	15	—		
ITO ^[15]	2013	RCT	2b	—	15(36)	6(36)	羟基喜树碱	pTa~T1:39	—	20	19	24.9	Jadad:3
								pT2:8	—	2	6	(2.6~39.3)	
								pT3~T4:25	—	14	11		
LONG ^[17]	2016	R	3b	28(192)	88(273)	43(220)	表柔比星	pTa~pT1:168	72	96	78	47	8
								pT2:109	33	76	63	(36~62)	
								pT3~T4:188	87	101	79		
吴鹏杰 ^[22]	2015	R	3b	1(16)	10(88)	2(11)	表柔比星, 吡柔比星 丝裂霉素 C	pTa~pT1:34	NA	NA	NA	>12	8
								pT2:39	NA	NA	NA		
								pT3~T4:41	NA	NA	NA		
廖国栋 ^[19]	2017	R	3b	8(34)	—	8(29)	吡柔比星	pTa~pT1:35	17	—	18	36.4	6
								pT2:15	9	—	6	(5~60)	
								pT3~T4:6	4	—	2		
O'BRIEN ^[6]	2011	RCT	2b	—	32(119)	21(120)	丝裂霉素 C	G1:18	—	8	10	12	Jadad:3
								G2:122	—	65	57		
								G3:92	—	42	50		
付启忠 ^[12]	2009	R	3b	12(64)	11(32)	—	丝裂霉素 C 吡柔比星	pTa~T1:11	NA	NA	—	61.4	7
								pT2:43	NA	NA	—	(6~132)	
								pT3~T4:42	NA	NA	—		
田军 ^[13]	2011	R	3b	9(41)	18(41)	—	羟基喜树碱	pTa~T1:34	17	17	—	46	8
								pT2:26	13	13	—	(26~66)	
								pT3~T4:22	11	11	—		
SAKAMOTO ^[5]	2001	RCT	2b	3(13)	5(12)	—	丝裂霉素 C+ 阿糖胞苷	pTa~T1:25	13	12	—	45(6~65)	Jadad:3
NAGASHIMA ^[14]	2013	R	3b	3(23)	6(19)	—	表柔比星	pTa~T1:12	5	7	—	50	7
								pT2:6	6	0	—	(4~94)	
								pT3~T4:24	12	12	—		
WU ^[7]	2010	R	3b	16(58)	57(138)	—	表柔比星 (53.4%) 丝裂霉素 C (46.6%)	pTa~T1:86	19	67	—	55.6	7
												(12~182)	
								pT2:63	24	39	—		
								pT3~T4:47	15	32	—		
苗森 ^[11]	2009	R	3b	38(166)	25(61)	—	丝裂霉素 C 羟基喜树碱	pTa~T1:96	NA	NA	—	58	7
								pT2~T3:131	NA	NA	—	(12~120)	
黄雪强 ^[16]	2014	R	3b	16(77)	27(49)	—	表柔比星 羟基喜树碱	G1:37	25	15	—	32.4	7
								G2:54	34	20	—	(5~60)	
								G3:32	18	14	—		
程树林 ^[18]	2016	R	3b	5(34)	10(27)	—	吡柔比星	pTa~T1:18	10	8	—	24	6
								pT2:26	15	11	—		
								pT3~T4:17	9	8	—		

NA: 原文献未提供; R: 回顾性队列研究; RCT: 随机对照研究。

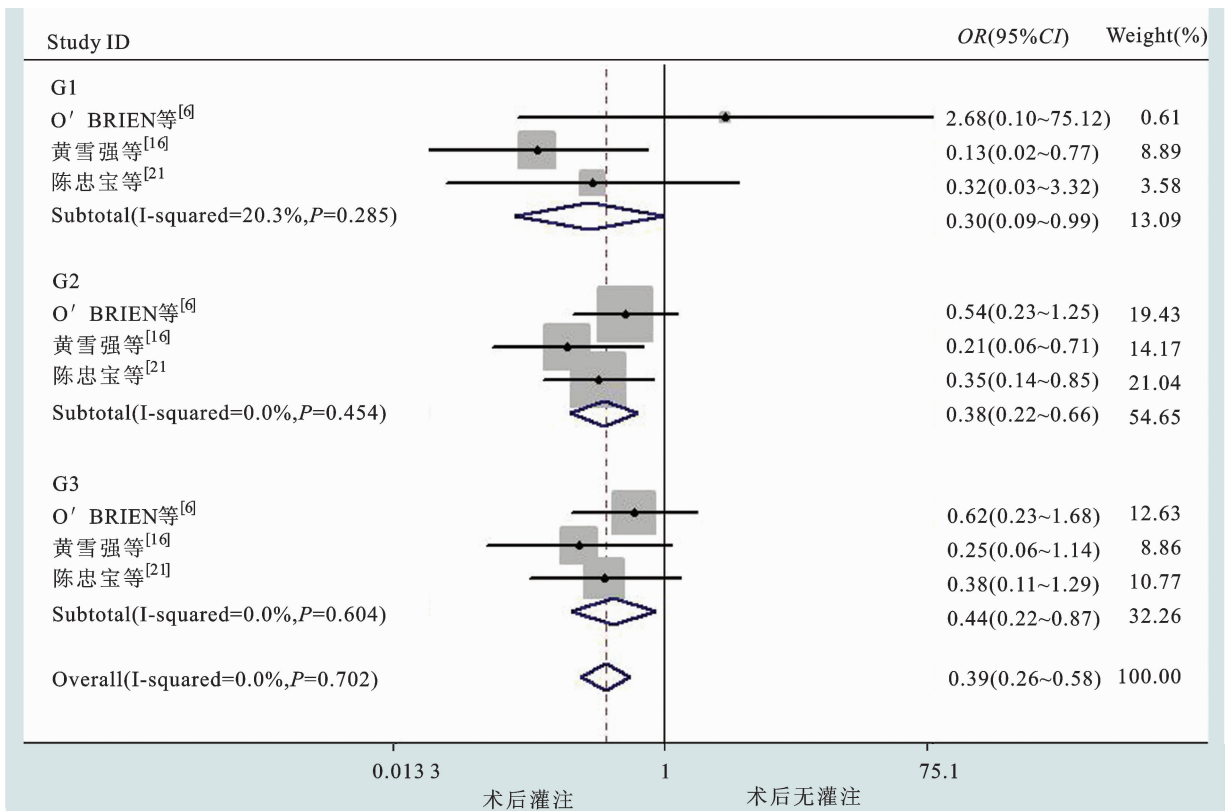


图5 不同病理分级的上尿路尿路上皮癌患者在术后行膀胱化疗灌注的疗效森林图

3 讨论

本文显示:原发性 UTUC 患者在术后行预防性膀胱内灌注化疗可显著降低膀胱癌复发的风险。在亚组分析中,尽管不排除混杂因素,我们的分析表明单用 HCPT 或 THP 的膀胱灌注方案在降低膀胱癌复发率方面较单用 EPI 或 MMC 更具优势。此外,多次(≥ 4 次)灌注可有效降低膀胱肿瘤复发率,效果优于单次灌注,但二者无统计学差异。此外,不同级别(G1、G2、G3)的 UTUC 术后进行膀胱灌注均可显著降低膀胱癌复发率。需要注意的是,由于多数研究没有提供膀胱癌复发患者的临床信息,因此部分临床特征(肿瘤分级、性别、肿瘤数目、术前尿脱落细胞结果等)尚不能进行单独的亚组分析。

本文纳入 15 项研究,共 2 207 例患者,这是目前 UTUC 术后膀胱灌注的最新系统回顾及 Meta 分析。除了分析膀胱灌注在预防 UTUC 术后膀胱癌复发的疗效,也探讨了不同灌注药物以及不同病理分级对疗效的影响。

原发性 UTUC 术后膀胱癌复发率居高不下,多个临床因素与此有关:肿瘤多灶性^[3,23],肿瘤大小^[23]、病理分期^[24-25]、分级、肿瘤位置^[26],其他因素包括年龄^[23]、性别^[27]、和手术入路^[28]等。推测其可能的机制为膀胱内癌细胞种植和局部肿瘤化^[29-32]。

而膀胱内灌注化疗主要是通过向膀胱腔内灌注抗肿瘤化学药物,以尽量灭杀原发性 UTUC 潜在种植至膀胱的癌细胞,从而降低 RNU 术后的膀胱癌复发率。

现有研究对于不同病理分级的 UTUC 术后膀胱灌注疗效仍有争议,O'BRIEN 等^[6]研究表明低级别 UTUC 中膀胱化疗灌注预防膀胱癌复发疗效不显著,因此认为除非肿瘤为多发,否则不推荐低级别肿瘤患者在术后进行灌注化疗。黄雪强等^[16]研究则表明膀胱灌注可以显著降低 G1 级肿瘤的术后膀胱癌复发率,但对于预防 G3 级肿瘤的膀胱癌复发则无显著疗效。本 Meta 分析结果表明,膀胱灌注化疗对 G1~G3 级肿瘤术后预防膀胱癌复发均有显著作用。这个差异可能与低级别肿瘤的膀胱内种植机率相对低、小样本难以反映膀胱灌注对膀胱复发的影响、随访时间不够长等因素有关。

UTUC 术后膀胱灌注所使用的化疗药物在临床上并不统一。本 Meta 分析表明:单用 HCPT 或 THP 的膀胱灌注方案较单用 EPI 或 MMC 更具优势。应当指出的是即使是局部灌注,也应该注意随着灌注次数的增加,药物毒副作用的发生率也随之增加。廖国栋等^[19]的研究发现,吡柔比星可导致消化道反应、血液学毒性以及心脏毒性反应,因此灌注周期内除了复查膀胱镜,也建议定期复查血常规、心电

图,对于有血液系统疾病、心脏病史的患者,临床医师应更谨慎使用 THP。此外有研究指出,羟基喜树碱灌注不良反应以膀胱刺激症状为主,一般不影响后续治疗^[20]。

本研究局限性在于证据来源中仅有 3 项随机对照研究,其余 12 项均为回顾性对照研究。大部分研究将性别、病理分期、肿瘤多灶性、术前脱落细胞学等影响膀胱癌复发的因素混杂一起进行分析,因此尚不能对上述指标进行亚组分析以找出哪一种临床特征可以获益更多。药物灌注的并发症是影响临床疗效的重要因素,但是多数研究并没有对此进行详细报道。其次,本研究分析了不同灌注药物的疗效,但是不同研究即使采取了相同的灌注药物,但是首次灌注时间、药物浓度、膀胱内停留时间、灌注次数、随访时间也有差异,这些原因都有可能致导致偏倚。病理分级的亚组分析所纳入病例数偏少,临床医师在解读相关结论时应该考虑到以上可能潜在的偏倚。

本系统综述表明预防性膀胱灌注化疗可明显降低 UTUC 术后膀胱肿瘤复发率。多次灌注疗效优于单次灌注,但无统计学差异。THP 或 HCPT 灌注疗效略优于 MMC 或 EPI。不同病理分级的 UTUC 术后膀胱灌注化疗均有显著疗效。以上这些结果仍有待大样本、高质量的 RCT 去证实。

参考文献:

- [1] ROUPRET M, BABJUK M, COMPERAT E, et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 Update[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(5): 868-879.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] XYLINAS E, RINK M, MARGULIS V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 1069-1070.
- [4] TARI K, SATAKE I, KOJIMA S, et al. [Prophylactic intravesical chemotherapy in bladder tumors after surgery of upper tract urothelial carcinoma][J]. *Hinyokika Kyo*, 1987, 33(6): 852-856.
- [5] SAKAMOTO N, NAITO S, KUMAZAWA J, et al. Prophylactic intravesical instillation of mitomycin C and cytosine arabinoside for prevention of recurrent bladder tumors following surgery for upper urinary tract tumors: a prospective randomized study[J]. *Int J Urol*, 2001, 8(5): 212-216.
- [6] O'BRIEN T, RAY E, SINGH R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial)[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(4): 703-710.
- [7] WU W J, KE H L, YANG Y H, et al. Should patients with primary upper urinary tract cancer receive prophylactic intravesical chemotherapy after nephroureterectomy? [J]. *J Urol*, 2010, 183(1): 56-61.
- [8] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *Int J Surg*, 2010, 8(5): 336-341.
- [9] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [10] SARAH MM, MAUREEN M, LOUISE R, et al. Modified oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence (8) [Z]. *PLoS One*, 2012; 2019.
- [11] 苗森, 孔垂泽, 李振华, 等. 减少肾盂癌术后复发膀胱癌的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(10): 728-730.
- [12] 付启忠, 杨建勋, 吕光耀, 等. 肾盂输尿管癌术后膀胱灌注化疗对复发膀胱癌的影响[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2009, 29(3): 300-303.
- [13] 田军, 李长岭, 马建辉, 等. 上尿路肿瘤术后膀胱内灌注化疗价值的探讨[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(12): 927-929.
- [14] NAGASHIMA M, ARAKI A, YANAGISAWA M, et al. [Effect of prophylactic intravesical instillation of pirarubicin to prevent recurrent bladder tumors following nephroureterectomy for upper urinary tract cancer][J]. *Hinyokika Kyo*, 2013, 59(4): 213-216.
- [15] ITO A, SHINTAKU I, SATOH M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11): 1422-1427.
- [16] 黄雪强, 李常颖, 王一, 等. 膀胱灌注化疗对输尿管尿路上皮癌根治术后复发膀胱癌的影响[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(12): 1088-1090.
- [17] LONG X, QI L, ZU X, et al. Prevention of recurrent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: an individualized selection strategy based on patient risk stratification is needed[J]. *Urol Int*, 2017, 98(3): 312-319.
- [18] 程树林, 伍鼎, 黄泳富, 等. 上尿路移行细胞癌术后预防性膀胱灌注的临床研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(21): 3449-3451.
- [19] 廖国栋, 俞蔚文, 张琦, 等. 单次与多次膀胱灌注方案对原发性上尿路尿路上皮癌术后预后的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(4): 461-465.

- [20] 吴肖冰,葛力源,戴黎阳,等. 上尿路尿路上皮癌术后预防性膀胱灌注化疗的临床意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(4): 286-289.
- [21] 陈忠宝,周江桥,邱涛,等. 膀胱灌注化疗预防输尿管尿路上皮细胞癌术后再发膀胱癌[J]. 临床外科杂志, 2013, 21(6): 460-461.
- [22] 吴鹏杰. 原发性上尿路尿路上皮癌发生膀胱癌的危险因素及术后膀胱灌注化疗周期的研究[D]. 北京协和医学院中国医学科学院, 北京协和医学院, 中国医学科学院, 清华大学医学部, 2015: 1-40.
- [23] RAMAN JD, NG CK, BOORJIAN SA, et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology[J]. BJU Int, 2005, 96(7): 1031-1035.
- [24] LI CC, CHANG TH, WU WJ, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients[J]. Eur Urol, 2008, 54(5): 1127-1134.
- [25] HUANG WW, HUANG HY, LIAO AC, et al. Primary urothelial carcinoma of the upper tract: important clinicopathological factors predicting bladder recurrence after surgical resection[J]. Pathol Int, 2009, 59(9): 642-649.
- [26] ZIGEUNER RE, HUTTERER G, CHROMECKI T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location[J]. BJU Int, 2006, 98(6): 1181-1186.
- [27] KUSUDA Y, MIYAKE H, TERAKAWA T, et al. Gender as a significant predictor of intravesical recurrence in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract following nephroureterectomy[J]. Urol Oncol, 2013, 31(6): 899-903.
- [28] FRADET V, MAUERMAN J, KASSOUF W, et al. Risk factors for bladder cancer recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial tumors: results from the Canadian Upper Tract Collaboration[J]. Urol Oncol, 2014, 32(6): 839-845.
- [29] HABUCHI T, TAKAHASHI R, YAMADA H, et al. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding[J]. Lancet, 1993, 342(8879): 1087-1088.
- [30] CATTO J W, HARTMANN A, STOEHR R, et al. Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance[J]. J Urol, 2006, 175(6): 2323-2330.
- [31] HAFNER C, KNUECHEL R, STOEHR R, et al. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies[J]. Int J Cancer, 2002, 101(1): 1-6.
- [32] HARRIS AL, NEAL DE. Bladder cancer—field versus clonal origin[J]. N Engl J Med, 1992, 326(11): 759-761.

(编辑 王 玮)

《现代泌尿外科杂志》微信平台长期征稿

《现代泌尿外科杂志》微信平台已经建立,期待您的关注。请直接扫描下面的二维码加关注,谢谢。

《现代泌尿外科杂志》官方微信

请扫描二维码关注



《现代泌尿外科杂志》微信平台期待能够有幸展示您的以下内容(字数暂时不限,至少提供清晰图片一张,可以添加小视频、音频资料):

1. 泌尿外科科研人员及医生的自我推介,充分展示您在临床或科研工作风采;
2. 科研团队或科室介绍,使同仁更好地认识您的团队和科室;
3. 杂记类。那些不一定能撰写进学术论文的临床经验、那些在脑海中闪现的灵感、那些成功与喜悦、那些教训与困惑、各种酸甜苦辣,您期待与同行交流分享的内容;
4. 会议通知、培训班启事、新书咨询等任何与学术相关的需要广而告之的消息;
5. 其他我们没有想到,而您希望在《现代泌尿外科杂志》微信平台展示与分享的内容。

以上在微信平台展示内容投稿请发至邮箱 xdmnwk@163.com,请您实名发送,并提供联系手机和固定电话(编辑部在发表前将进行审核与编辑,目前无收费,亦无稿酬)。

编辑部垂询电话:029-82657054