

- tumor suppressor gene WWOX in primary human oral squamous cell carcinomas[J]. *Int J Cancer* 2006 ,118( 5) : 1154 - 1158.
- [9] Jin H ,Wang X ,Ying J , *et al.* Epigenetic identification of ADAMTS18 as a novel 16q23. 1 tumor suppressor frequently silenced in esophageal , nasopharyngeal and multiple other carcinomas[J]. *Oncogene* 2007 26( 53) : 7490 - 7498.
- [10] Iliopoulos D ,Guler G ,Han SY *et al.* Fragile genes as biomarkers: epigenetic control of WWOX and FHIT in lung breast and bladder cancer[J]. *Oncogene* 2005 24( 9) : 1625 - 1633.
- [11] Qin HR ,Iliopoulos D ,Semba S *et al.* A role for the WWOX gene in prostate cancer[J]. *Cancer Res* 2006 66( 13) : 6477 - 6481.
- [12] Bednarek AK ,Keck-Waggoner CL ,Daniel RL *et al.* WWOX ,the FRA16D gene ,behaves as a suppressor of tumor growth [J]. *Cancer Res* 2001 61( 22) : 8068 - 8073.
- [13] Nunez MI ,Ludes-Meyers J ,Abba MC , *et al.* Frequent loss of WWOX expression in breast cancer: correlation with estrogen receptor status[J]. *Breast Cancer Res Treat* 2005 89( 2) : 99 - 105.
- [14] Nunez MI ,Rosen DG ,Ludes-Meyers JH , *et al.* WWOX protein expression varies among ovarian carcinoma histotypes and correlates with less favorable outcome[J]. *BMC Cancer* 2005 ,10( 5) : 837 - 843.
- [15] Gaudio E ,Palamarchuk A ,Palumbo T , *et al.* Physical association with WWOX suppresses c-Jun transcriptional activity[J]. *Cancer Res* 2006 66( 24) : 11585 - 11589.
- [16] 张洁清 ,李力 ,宋红林 ,等. WWOX 基因对卵巢癌 PEO1 细胞黏附能力的影响[J]. *中华肿瘤杂志* 2009 6( 31) : 414 - 417.
- [17] Kuroki T ,Trapasso F ,Shiraishi T *et al.* Genetic alterations of the tumor suppressor gene WWOX in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res* 2002 62( 8) : 2258 - 2260.
- [18] Fabbri M ,Iliopoulos D ,Trapasso F *et al.* WWOX gene restoration prevents lung cancer growth in vitro and in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ,102( 43) : 15611 - 15616.
- [19] Zhou Y ,Xu Y ,Zhang Z. Deletion and mutation of WWOX exons 6-8 in human non-small cell lung cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2005 25( 2) : 162 - 165.
- [20] Mahajan NP ,Whang YE ,Mohler JL , *et al.* Activated tyrosinekinase Ack1 promotes prostate tumorigenesis: role of Ack1 in polyubiquitination of tumor suppressor WWOX [J]. *Cancer Res* 2005 65( 22) : 10514 - 10523.

( 本文编辑 马启)

[文章编号] 1000-2200( 2011) 03-0326-04

· 综 述 ·

## T1G3 膀胱尿路上皮癌诊治进展

薛 胜 综述 李庆文 审校

[关键词] 膀胱肿瘤; 膀胱尿路上皮癌; 诊断; 治疗; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737. 14 [文献标识码] A

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤 ,其中尿路上皮癌占 90% 以上。根据目前普遍采用的国际抗癌协会 1998 年的 TNM 分期 ,T1 期膀胱癌是指肿瘤侵犯深度不超过膀胱黏膜下固有层的膀胱肿瘤。膀胱癌的分级则依据 1973 年 Mostofi 等提出的 G1 ~ G3 系统 ,G3 表示肿瘤细胞异形性大 ,分化差 ,恶性程度高。T1G3 膀胱癌虽被称为表浅性膀胱肿瘤 ,但 T1G3 膀胱癌进展和病死的危险 10 倍于其他 Ta ~ T1 期肿瘤<sup>[1]</sup>。其较为特异的生物学行为和恶性潜能使其成为国内外众多学者研究的热点。本文就 T1G3 膀胱癌最新诊治情况作一综述。

### 1 T1G3 膀胱癌的诊断

1.1 膀胱镜检查 目前膀胱镜检查仍然是诊断膀胱癌最可靠的方法。T1G3 膀胱癌的诊断依赖于膀胱镜检查和病变组织的病理评估。准确的膀胱镜检查非常重要。检查时应注意:膀胱缓慢充盈 ,以避免膀胱快速过度充盈而遗漏原位癌;膀胱黏膜局限或弥散性充血灶应疑为 Tis ,需取活检。近年发展起来的 5-氨基乙酞丙酸和己氨乙酸丙酸( HAL) 的光动

力学膀胱镜检查 ,可提高膀胱肿瘤完全切除率和原位癌的诊断率。Schmidbauer 等<sup>[2]</sup>报道 HAL 荧光膀胱镜总体阳性检出率为 97% ,而普通膀胱镜为 78%。

1.2 分期、分级诊断 目前 ,膀胱癌的分期被认为是影响患者预后的最重要因素。如何准确的分期分级将对 T1G3 膀胱癌治疗决策产生决定性的影响。Van Der Meijden 等<sup>[3]</sup>在一项多中心研究中发现 ,有 50% 的初诊 T1G3 膀胱癌病例最终会改变诊断 ,10% 将累及肌层;在低于 T2 期而行膀胱全切术的病例中有 34% ~ 62% 分期过低。提高膀胱癌诊断准确率的方法包括: (1) 活检或切除的病理标本必须包含膀胱肌层以获得准确的病理分期。(2) 术前尿细胞学阳性或活检病理诊断为高分级高分期肿瘤 ,应行膀胱黏膜及前列腺尿道黏膜的随机活检 ,以排除是否存在多发癌灶、原位癌。(3) 在经尿道膀胱肿瘤切除( transurethral resection of bladder tumor ,TURBT) 过程中尽量避免对被检标本的烧灼 ,以减少人为因素对病理检查结果的干扰。(4) 怀疑 T1G3 膀胱癌 ,推荐行静脉尿路造影术检查。(5) 推荐二次电切手术。相当一部分患者二次 TURBT 术后的病理分期高于初次手术的病理分期。(6) 不同病理医生对标本可能有不同的分级、分期意见 ,应重视病理切片复检 ,以提高诊断的准确性。

1.3 分子分期诊断 T1G3 膀胱癌生物学行为具有明显的

[收稿日期] 2010-06-26

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 薛 胜( 1983 - ) ,男 ,硕士研究生。

异质性,临床难以准确判断并制定正确的治疗方案。许多机构开始研究膀胱癌的分子分期系统,试图通过基因及其蛋白产物的异常变化来预测膀胱移行细胞癌的进展趋势。研究<sup>[4]</sup>表明 p53、pRb、p21/WAF1 等肿瘤分子标志物与膀胱癌关系密切,三者同时表达与 T1G3 膀胱癌进展显著相关 ( $P < 0.01$ )。表皮生长因子受体与非浸润性膀胱癌进展显著相关 ( $P = 0.0004$ ),在预测 T1G3 膀胱癌进展中有 80% 的敏感性和 93% 的特异性。细胞周期调节因子对 T1G3 膀胱癌的进展性有预测意义,一项多变量分析研究<sup>[5]</sup>显示,细胞周期调节因子 cyclin D1、cyclin D3 和 p53 的过表达对膀胱癌的肿瘤无进展生存率有预测作用,提示其异常表达与膀胱肿瘤进展及预后密切相关。

## 2 T1G3 膀胱癌的治疗

对于 T1G3 膀胱肿瘤的治疗,目前国内外文献资料倾向于 TURBT 术,术后予以卡介苗 (BCG) 膀胱灌注。但由于 T1G3 膀胱癌具有高复发率和浸润进展倾向,导致延期的膀胱全切后生存率更差,因此有学者提出对 T1G3 膀胱癌行早期膀胱全切方案。哪一种治疗方案最佳、何时行膀胱全切是泌尿外科医生所面临的问题,目前尚缺乏随机对照试验资料对此研究。

### 2.1 保留膀胱的治疗方案

2.1.1 TURBT 术后即刻膀胱灌注化疗 国外研究<sup>[6]</sup>显示, TURBT 术后即刻 (24 h) 给予 30 mg 丝裂霉素 (MMC) 或 50 mg 阿霉素灌注化疗 2 年内复发率降低约 50%, 5 年内复发率降低  $\geq 15\%$ 。Sylvester 等<sup>[7]</sup>采用 Meta 方法,分析 7 项随机对照研究的 1 470 例非肌层浸润性膀胱癌 (Ta、T1) 病例,于 TURBT 术后预防性灌注化疗,肿瘤复发率降低 39%。目前国内外较常用的膀胱灌注化疗药物有阿柔比星、MMC、吡柔比星、羟喜树碱等。化疗药物过敏、膀胱切除过深或膀胱穿孔等是 TURBT 术后即刻灌注化疗的禁忌。

2.1.2 膀胱肿瘤二次电切的选择 Herr<sup>[8]</sup>认为对于所有新诊断的 T1G3 膀胱肿瘤,强烈推荐 TURBT 后 4~6 周二次电切。(1) 二次电切标本能提供更准确的肿瘤分期。首次电切标本肌层缺如时降低肿瘤分期的可能性更高。即使在初次电切标本含有肌层的情况下,二次电切标本发现 T2 期肿瘤高达 10%。(2) 二次电切能够检测并清除残留肿瘤。至少 27% 初次电切病例的膀胱中藏匿有残余肿瘤 (报道最高残留率达 62%)。Divrik 等<sup>[9]</sup>进行了一项随机对照研究,采用 TURBT + MMC 治疗 T1 期膀胱肿瘤 (11% T1G3), 3 年后发现无进展生存率 (PFS) 为 37%, 并且二次电切 3 年后无复发生存率为 69%。(3) 二次电切的结果有助于膀胱肿瘤预后判断。二次电切标本发现残留 T1 期肿瘤预示着未来肌层浸润的可能,提示应及早膀胱全切。

2.1.3 BCG 在保留膀胱治疗方案中的作用 膀胱内灌注治疗的目的是预防肿瘤复发和进展。BCG 是膀胱癌灌注治疗最常用的药物之一,在美国更是作为 T1G3 膀胱癌首选灌注药物。单纯 TURBT 治疗 T1G3 膀胱癌,10 年复发率为

74%, 进展率为 32.5%, 10 年生存率为 50%<sup>[10]</sup>。而 BCG 辅助治疗能明显改善治疗效果,与单纯 TURBT 相比能显著降低复发率。一项大型研究<sup>[11]</sup>表明,与对照组相比,BCG 维持灌注治疗膀胱癌能降低进展率 27% ( $P = 0.001$ )。一项专门评估用 BCG 灌注预防 T1G3 膀胱癌进展的研究<sup>[12]</sup>指出,在 85 个月的随访中,62.7% (32/51) 保持无进展,17.6% (9/51) 进展,15.7% (8/51) 死于其他疾病,3.9% (2/51) 失访。

BCG 诱导治疗:标准方案采用 6 周灌注诱导免疫应答。BCG 在膀胱肿瘤灌注治疗的效果得到国内外公认,能够降低肿瘤复发和进展率,并提高肿瘤特异性生存率和总生存率。Cookson 等<sup>[13]</sup>报道 86 例高级别膀胱肿瘤 [44% pT1, 81% 原位癌的 BCG 诱导治疗 (未行维持治疗)], 平均随访 184 个月, 5 年进展率为 31%。Shelley 等<sup>[14]</sup>在 2008 年更新了 Cochrane 系统评价 TURBT 加 BCG 辅助灌注治疗膀胱癌的治疗效果,在 6 项随机对照研究的 585 位膀胱肿瘤患者中, TURBT 加 BCG 辅助治疗后的 1 年复发率为 26%, 单纯 TURBT 治疗 1 年复发率为 51%。Sylvester 等<sup>[15]</sup>采用 Meta 分析证实了 BCG 的效果,在 24 项随机对照研究的 4 863 例膀胱癌患者中,接受 BCG 治疗的进展率为 9.8%, 对照组为 13.8%, 相对进展风险降低了 27%。

BCG 维持灌注:多组资料证实了 BCG 维持灌注治疗的作用。Lamm 等<sup>[16]</sup>对 384 例膀胱癌进行研究,评估了诱导并维持 BCG 治疗与单纯 BCG 诱导治疗的疗效。其 BCG 维持灌注方案采用 TURBT 术后第 3 个月及第 6 个月给予 3 周 BCG 灌注治疗,以后每 6 个月 1 次灌注满 3 年。BCG 维持灌注治疗的 5 年无复发生存率 (60% vs 41%,  $P < 0.001$ ) 和 PFS (76% vs 70%,  $P = 0.04$ ) 都有明显提高。多组 Meta 分析<sup>[17]</sup>表明,BCG 维持灌注在预防肿瘤进展方面明显优于单纯 BCG 诱导治疗。

2.1.4 晚期 BCG 灌注治疗失败后的选择 晚期 BCG 治疗失败是指膀胱肿瘤对最初 BCG 灌注治疗完全反应后的复发。6 个月内复发及 BCG 难治状态不在此之内。Soloway 等<sup>[18]</sup>建议对复发的 Ta 期和 CIS 予以第二疗程的 BCG 灌注治疗,而对复发的 T1 期膀胱肿瘤行膀胱全切术。此种选择方案也得到了一些研究的证实,Raj 等<sup>[19]</sup>对 214 例 BCG 灌注治疗后复发的 T1 期膀胱癌研究发现,采用第二周期 BCG 灌注治疗 5 年累计肌层浸润率为 71% (48% 死于该病),膀胱全切术后 5 年累计肌层浸润率为 28% (31% 死于该病)。由于高达 6% 的成功率,第三周期的 BCG 灌注治疗尚无明确指征。部分学者报道了 BCG 灌注与干扰素  $\alpha$  联合治疗的方案,疗效有待进一步研究证实。我们建议对于 T1 期复发的膀胱肿瘤应尽早行膀胱全切术。

2.1.5 其他腔内灌注治疗方案 膀胱肿瘤腔内灌注化疗药物较多如 MMC、阿霉素等,其预防肿瘤复发的疗效已得到大家公认,但对膀胱肿瘤进展的预防目前仍有争议。对于 T1G3 膀胱癌腔内灌注治疗,目前尚未见优于 BCG 的灌注药物报道。(1) 热化学灌注治疗:是指将热疗与腔内灌注化疗

相结合的一种方法。Witjes 等<sup>[20]</sup>的多中心研究显示,57 例膀胱原位癌患者(其中 40 例为 BCG 灌注治疗失败的患者)用热化学灌注治疗后,经活检和细胞学检查证实 94% 的患者获得缓解,而不良反应都是轻微短暂的。该研究虽缺乏长期的随访结果,但预示有良好的应用前景。(2) 电化学灌注治疗(EMDA): 是通过膀胱壁和膀胱内容间的电梯度,暂时提高化疗药物对膀胱上皮屏障穿透率的治疗方法。Di Stasi 等<sup>[21]</sup>报道了 212 例 T1 期膀胱尿路上皮癌患者(39% T1G3)分别接受 BCG 维持灌注和 BCG 诱导、EMDA + MMC 维持灌注治疗的随机对照研究,随访 88 个月,发现 BCG 灌注联合 EMDA + MMC 组的无瘤期明显长于单纯 BCG 灌注组(21 个月/69 个月),并且复发率、进展率也都更低(9.3%/21.9%、41.9%/57.9%)。

2.1.6 放射治疗(RT)方案 评估 T1G3 膀胱癌单纯放疗或放疗联合化疗的文献报道较少。Weiss 等<sup>[22]</sup>评估了 141 例高危 T1 膀胱癌放疗疗效。其中 84 例 T1G3 膀胱癌完全缓解率达 89%(放疗完成后 6 周二次 TUR 未发现肿瘤残留)。长期结果发现对于 T1G3 膀胱癌,10 年进展率为 29%,10 年疾病特异性生存率(DSS)为 71%。但他们绝大部分对排尿功能满意,获得较好的生活质量。在一项大规模的随机对照研究中,Harland 等<sup>[23]</sup>比较了 T1G3 膀胱癌 RT 和保守治疗(包括观察和 BCG 或 MMC 灌注)的 RFS、PFS 和总生存期,未见明显差异。考虑到 RT 治疗的花费、不便及可能带来的损伤等,得出 RT 不能作为一种常规使用的保留膀胱治疗策略。

2.2 膀胱全切术 由于高复发率和高进展率,使得部分学者建议用膀胱全切来治疗 T1G3 肿瘤。(1) 膀胱全切提供了最佳治愈机会,文献报道 DSS 达 80%~90%。(2) 能弥补分期降低所带来的治疗方案失误。即使是再次电切,降低分期仍达 13%。英国的一项研究<sup>[24]</sup>报告显示,T1G3 膀胱癌膀胱全切后分期提高的病例中,55% 合并多病灶和(或)原位癌。单一病灶不合并原位癌的 17 例膀胱癌行膀胱全切后未检出 pT0 期;(3) 膀胱全切术中的淋巴结切除对于肿瘤的诊断和治疗都有很大帮助。(4) 避免重复腔内灌注治疗并简化了随访方案。当然我们也必须认识到膀胱全切术的一些缺点:(1) 膀胱全切术围手术期的病死率和并发症发生率分别为 1%~6% 和 30%<sup>[25]</sup>;(2) 对生活质量的影 响,包括性功能、胃肠道功能及排尿功能等。(3) 由于 TURBT + BCG 灌注治疗对约 50% T1G3 膀胱癌有效,膀胱全切术对于该部分 T1G3 肿瘤患者属过度治疗。

累计资料得出“三分定律”,即对于 T1G3 膀胱癌,约有 1/3 将不再复发,1/3 会延迟膀胱全切,1/3 最终死于转移。一系列研究表明延迟膀胱全切会带来更坏的结果。所以对 T1G3 膀胱癌患者行危险分级显得非常重要,包括评估其进展可能性和局部保守治疗失败可能性,以确定适合早期行膀胱全切病例。Wiesner 等<sup>[26]</sup>研究了非肌层浸润性膀胱癌(81% T1),发现随着 TUR 治疗次数的增加,肿瘤病理结果发现的肿瘤分期和更高淋巴结阳性率。从而推测,延迟膀胱全切而采用反复的腔内 TUR 治疗会增加肿瘤进展恶化可

能。Herr 等<sup>[27]</sup>研究了 307 例高危膀胱癌,其中 90 例于肿瘤复发后行膀胱全切术,同 TURBT 术后 BCG 诱导治疗 2 年后行膀胱全切相比,2 年内行膀胱全切的 DSS 是最高的。Denzinger 等<sup>[28]</sup>研究了 105 例行膀胱全切不良病理特点的 T1G3( $\geq 2$  个病灶,肿瘤  $> 3$  cm 或伴原位)膀胱癌患者,54 例早期行膀胱全切,51 例在 TURBT 术后平均 11.2 个月行膀胱全切术,两者的 10 年 CSS 分别是 78% 和 51% ( $P < 0.01$ )。Lambert 等<sup>[29]</sup>回顾了 1998 年之前和之后的 T1G3 行膀胱全切的无瘤生存率和 DSS,发现后者疗效明显差于前者。他们推断可能是由于 1998 年之后的泌尿学界主张不适当地延长腔内治疗时间所致。这些研究都提示应分选出具有高度浸润倾向的 T1G3 膀胱癌尽早行膀胱全切术。

目前国际专家达成共识,依据是否多灶性、是否伴发 CIS、肿瘤位置(顶壁或前壁)、再次分期 T1 期与否,把 T1G3 膀胱癌细分为高危组和低危组。具有以上任何一个因素即可分为高危组,有 2 个或 2 个以上危险因素的 T1G3 建议行早期膀胱全切。同样地,BCG 抵抗和前列腺尿道受累的患者也应行早期膀胱全切。肿瘤标志物如 Rb、p53 等对高危浅表性膀胱癌预后的判断作用尚未达成一致意见。对于计划行保留膀胱治疗的患者,再次电切和适当的影像学检查是必要的,以确保准确分期。无上述危险因素的 T1G3 膀胱癌行 BCG 诱导和维持灌注能降低风险和进展率。同时患者应被告知 30% 无进展可能,30% 由于进展而须行膀胱全切术。对于大部分患者,合并原位癌,肿瘤体积较大,多灶性,我们倾向于采用膀胱全切术。但 BCG 治疗也是合理的,BCG 治疗后早期复发和进展( $< 3$  个月),淋巴血管浸润,不能经 TURBT 完全治疗,T1b 期和组织病理学多样性是从保守治疗转向膀胱全切的合适指征。

多种多样的治疗和随访方案,使得膀胱癌从诊断到病死成为美国治疗费用最贵的癌症,由 1995 年的每人费用 57 629 美元升至 2001 年的 187 241 美元,这不仅提醒我们该肿瘤的顽固性和进展特性,同时提醒我们目前仍不能研制有效的方法来预防其复发和进展。对进展性 T1G3 膀胱癌而言,比经济现实更令我们关心的是晚期确诊所带来的更糟糕预后。5 年生存率由局限于膀胱的 78% 下降到浸润到膀胱外的 47%,淋巴结阳性患者的生存率会更低。很明显,我们需要早期挑选出有高度浸润进展倾向的 T1G3 膀胱癌,并早期治疗。国内外一些医学研究机构正在对尿液肿瘤分子标志物进行研究,以能够诊断膀胱癌。在不久的将来,T1G3 膀胱癌分子分型以及细胞周期调节因子、生长因子受体和染色体改变的检测将能改变这种现状,可望能够从分子水平筛选出具有高度浸润倾向的 T1G3 膀胱癌。依据肿瘤病理学特点,尿液肿瘤标志物和分子分型来最终准确决定哪些患者需要膀胱全切,而哪些不需要。

#### [参 考 文 献]

- [1] 张祥华. T1G3 膀胱癌的外科治疗选择[J]. 中华临床医师杂志: 电子版 2009, 3(7): 9-11.
- [2] Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N *et al*. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexa-minolevulinate fluorescence

- cystoscopy[J]. *Urol* 2004 ,171( 1) : 135 – 138.
- [3] Van Der Meijden A ,Sylvester R ,Collette L ,*et al.* The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials [J]. *Urol* 2000 ,164( 5) :1522 – 1527.
- [4] 林云华 ,金杰 ,薛兆英 ,等. p53 ,p21/WAF1 ,pRb 的表达与 T1G3 膀胱癌预后的关系 [J]. *中华泌尿外科杂志* ,2002 ,23( 9) :562 – 564.
- [5] Lopez-Beltran A ,Luque RJ ,Alvarez-Kindelan J *et al.* Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1–S modulators( p53 ,p21Waf1 ,p27kip1 ,cyclin D1 and cyclin D3) and proliferation index ( ki67-MIB1) [J]. *Eur Urol* ,2004 ,45( 5) : 606 – 612.
- [6] Witjes JA ,Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs ,treatment schedules and long termresults [J]. *Eur Urol* 2008 ,53( 1) : 45 – 52.
- [7] Sylvester RJ ,Oosterlinck W ,van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials [J]. *Urol* 2004 ,171( 6 Pt 1) : 2186 – 2190.
- [8] Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors [J]. *Urol* ,1999 ,162( 1) : 74 – 76.
- [9] Divrik T ,Yildirim U ,Eroglu AS *et al.* Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer [J]. *Urol* 2006 ,175( 4) : 1258 – 1261.
- [10] Jakse G ,Loidl W ,Seeber G *et al.* Stage T1 ,grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor [J]. *Urol* , 1987 ,137( 1) : 39 – 43.
- [11] 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]. *Urol* ,2002 ,168( 5) : 1964 – 1970.
- [12] Hurle R ,Losa A ,Manzetti A *et al.* Intravesical bacille Calmette–Guerin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up [J]. *Urology* ,1999 ,54( 2) : 258 – 263.
- [13] Cookson MS ,Herr HW ,Zhang ZF *et al.* The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome [J]. *J Urol* ,1997 ,158( 1) : 62 – 67.
- [14] Shelley MD ,Court JB ,Kynaston H *et al.* Intravesical bacillus Calmette–Guerin in Ta and T1 bladder cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2000( 4) : CD001986.
- [15] Sylvester RJ ,van der Meijden AP ,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]. *Urol* 2002 ,168( 5) : 1964 – 1970.
- [16] 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]. *Urol* 2000 ,163( 4) : 1124 – 1129.
- [17] Böhle A ,Bock PR. Intravesical bacille Calmette–Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression [J]. *Urology* ,2004 ,63( 3) : 682 – 686.
- [18] Soloway MS ,Sofer M ,Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Urol* , 2002 ,167( 4) : 1573 – 1583.
- [19] Raj GV ,Herr H ,Serio AM *et al.* Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer [J]. *Urol* 2007 ,177( 4) : 1283 – 1286.
- [20] Witjes JA ,Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs ,treatment schedules ,and long-term results [J]. *Eur Urol* 2008 ,53( 1) : 45 – 52.
- [21] Di Stasi SM ,Giannantoni A ,Giurioli A *et al.* Sequential BCG and lectromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol* , 2006 ,7( 1) : 43 – 51.
- [22] Weiss C ,Wolze C ,Engehausen DG *et al.* Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy [J]. *Clin Oncol* 2006 ,24( 5) : 2318 – 2324.
- [23] Harland SJ ,Kynaston H ,Grigor K *et al.* A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Urol* 2007 ,178( 3 Pt 1) : 807 – 813.
- [24] Masood S ,Sriprasad S ,Palmer JH *et al.* T1G3 bladder cancer–indications for early cystectomy [J]. *Int Urol Nephrol* ,2004 ,36( 1) : 41 – 44.
- [25] Birkmeyer JD ,Siewers AE ,Finlayson EV *et al.* Hospital volume and surgical mortality in the United States [J]. *N Engl J Med* , 2002 ,346( 15) : 1128 – 1137.
- [26] Wiesner C ,Pfitzenmaier J ,Faldum A *et al.* Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy [J]. *BJU Int* 2005 ,95( 3) : 301 – 305.
- [27] Herr HW ,Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors [J]. *Urol* , 2001 ,166( 4) : 1296 – 1299.
- [28] Denzinger S ,Fritsche HM ,Otto W *et al.* Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? [J]. *Eur Urol* 2008 ,53( 1) : 146 – 152.
- [29] Lambert EH ,Pierorazio PM ,Olsson CA *et al.* The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy [J]. *BJU Int* 2007 ,100( 1) : 33 – 36.