

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.12.1369

· 论 著 ·

## 中、高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗膀胱灌注的疗效与不良反应分析

宋家璇, 应毅蝶, 张振声, 曾蜀雄\*, 许传亮\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院泌尿外科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探究非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者卡介苗(BCG)膀胱灌注治疗的疗效、预后因素及不良反应。**方法** 回顾性分析2014年4月至2021年4月我院泌尿外科收治的147例经尿道膀胱肿瘤切除(TURBT)术后接受BCG膀胱灌注的中、高危NMIBC患者的临床资料。采用累积复发率、累积进展率、1年无复发生存率、平均无复发生存时间及平均无进展生存时间评估BCG膀胱灌注治疗的疗效。采用单因素和多因素Cox回归分析探究BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发的危险因素。采用不良反应事件评价标准(CTCAE)5.0版评估不良反应发生情况。**结果** 147例患者中男128例(87.1%)、女19例(12.9%),中位随访时间为25(4~85)个月,年龄为39~98(66.5±10.6)岁。1年无复发生存率为81.9%(104/127),累积复发率为21.8%(32/147),平均无复发生存时间为49.49个月;累积进展率为9.5%(14/147),平均无进展生存时间为56.81个月。单因素分析显示,膀胱癌复发史和病理分期与BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发相关( $P=0.004$ 、 $0.069$ )。多因素Cox回归分析显示,膀胱癌复发史( $HR=2.081$ , 95%  $CI$  1.048~4.130,  $P=0.036$ )是BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发的独立预测因素。86.6%(110/127)的患者在BCG膀胱灌注治疗过程中出现不良反应,1级不良反应38例(29.9%),2级不良反应69例(54.3%),3级不良反应3例(2.4%),无4、5级不良反应患者。9.5%(14/147)的患者因不耐受不良反应而中断治疗。**结论** 中、高危NMIBC患者TURBT术后BCG膀胱灌注治疗效果显著,膀胱癌复发史是患者BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发的独立预测因素。患者在BCG膀胱灌注治疗过程中会发生一定不良反应,但大部分可耐受。

**[关键词]** 膀胱肿瘤;非肌层浸润性膀胱癌;卡介苗;膀胱灌注;不良反应;预测因素

**[中图分类号]** R 737.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)12-1369-05

### Efficacy and adverse reactions of Bacillus Calmette-Guérin intravesical instillation in moderate-to-high risk non-muscle-invasive bladder cancer

SONG Jia-ao, YING Yi-die, ZHANG Zhen-sheng, ZENG Shu-xiong\*, XU Chuan-liang\*

Department of Urology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy, prognostic factors and adverse reactions of intravesical instillation with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** The clinical data of 147 patients with moderate-to-high risk NMIBC who received BCG intravesical instillation after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in the Department of Urology of our hospital from Apr. 2014 to Apr. 2021 were retrospectively analyzed. Cumulative recurrence rate, cumulative progression rate, 1-year relapse-free survival rate, mean relapse-free time and mean progression-free survival time were used to evaluate the efficacy of BCG intravesical instillation, univariate and multivariate Cox regression analyses were used to explore the relapse-related risk factors, and Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 was used to evaluate adverse reactions. **Results** There were a total of 147 patients including 128 males (87.1%) and 19 females (12.9%), with a median follow-up time of 25 (4-85) months and an age of 39-98 (66.5±10.6) years. The 1-year relapse-free survival rate was 81.9% (104/127), the cumulative recurrence rate was 21.8% (32/147), and the mean relapse-free survival time was 49.49 months; the cumulative progression rate was 9.5% (14/147), and the mean progression-free survival time was 56.81 months. Univariate analysis showed that relapse history ( $P=0.004$ ) and pathological stage ( $P=0.069$ ) of bladder cancer were correlated with tumor relapse. Multivariate Cox regression analysis showed that the relapse

**[收稿日期]** 2021-08-30 **[接受日期]** 2021-10-26

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81772720, 81802515, 81972391, 82172871), 海军军医大学(第二军医大学)启航人才培养计划(2021), 海军军医大学(第二军医大学)长海医院学科攀登计划(2019YXK041), 上海市医学创新研究专项(20Y11904800). Supported by National Natural Science Foundation of China (81772720, 81802515, 81972391, 82172871), Sailing Plan of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2021), Discipline Peak Climbing Plan of Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019YXK041), and Medical Innovation Research Special Project of Shanghai (20Y11904800).

**[作者简介]** 宋家璇, E-mail: m18702125425@163.com

\*通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-31161718, E-mail: zengshuxiong@126.com; Tel: 021-31161718, E-mail: chuanliang\_xu@126.com

history of bladder cancer (hazard ratio [HR]=2.081, 95% confidence interval [CI] 1.048-4.130,  $P=0.036$ ) was an independent predictor of cancer relapse after BCG intravesical instillation. Adverse reactions occurred in 86.6% (110/127) patients during BCG intravesical instillation, including grade 1 adverse reactions in 38 cases (29.9%), grade 2 adverse reactions in 69 cases (54.3%), and grade 3 adverse reactions in 3 cases (2.4%), and there were no grade 4 or 5 adverse reactions. There were 9.5% (14/147) patients who discontinued treatment due to intolerance of adverse reactions. **Conclusion** Intravesical instillation with BCG after TURBT is effective in patients with moderate-to-high risk of NMIBC, and relapse history of bladder cancer is an independent predictor for tumor relapse. Some adverse reactions may occur in patients during BCG intravesical instillation, but most of them can be tolerated.

[ **Key words** ] urinary bladder neoplasms; non-muscle-invasive bladder cancer; BCG vaccine; intravesical instillation; adverse reactions; predictor

[ Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(12): 1369-1373 ]

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,其中约3/4是非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)。经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)联合术后药物膀胱灌注是中、高危NMIBC的标准治疗方案<sup>[1]</sup>。Morales等<sup>[2]</sup>于1976年发现卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)可用于膀胱癌治疗。与单独或联合化学治疗药物膀胱灌注的TURBT相比,TURBT联合BCG膀胱灌注可以降低肿瘤的复发率<sup>[3-4]</sup>,并延迟或降低肿瘤的进展风险<sup>[5-6]</sup>。但与其他药物相比,BCG有更多的膀胱炎等不良反应发生<sup>[7-8]</sup>,部分患者甚至因不能耐受不良反应而停止膀胱灌注治疗。本研究回顾性分析2014年4月至2021年4月我院泌尿外科收治的147例接受BCG膀胱灌注的中、高危NMIBC患者的临床资料,探讨BCG膀胱灌注的疗效、不良反应及肿瘤复发的危险因素。

## 1 资料和方法

1.1 病例资料 对我院泌尿外科2014年4月至2021年4月收治的连续212例接受TURBT术后BCG膀胱灌注的膀胱癌患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)符合《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2019版)》危险分组为中、高危的NMIBC患者;(2)TURBT术后接受BCG膀胱灌注治疗;(3)临床资料较齐全<sup>[9]</sup>。排除标准:(1)失访;(2)未按要求执行灌注方案;(3)使用美国西南肿瘤协作组(Southwest Oncology Group, SWOG)方案进行灌注治疗;(4)随访时间<3个月;(5)坚持要求灌注BCG保膀胱的肌层浸润性膀胱癌患者。按照上述标准,本研究共147例患者入组。本研究通过海军军医大学(第二军医大学)医学研究伦理委员会审批,所

有参与者同意发表研究结果并签署书面知情同意书。

1.2 膀胱灌注方案 根据中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组(Urologic Chinese Oncology Group, UCOG)推荐方案进行灌注。取BCG 120 mg溶于约50 mL生理盐水并混匀,按导尿术规范操作留置导尿管,排空膀胱后经导尿管注入稀释好后的BCG悬液,保持1~2 h。诱导灌注期为每周灌注1次、连续6次,后续每2周灌注1次、连续3次;维持灌注期为每个月灌注1次、连续10次,共灌注19次。

1.3 观察指标 随访截至2021年5月15日或患者死亡。采用累积复发率、累积进展率、1年无复发生存率、平均无复发生存时间及平均无进展生存时间评估BCG膀胱灌注治疗的疗效,随访终点为肿瘤复发。肿瘤复发定义为接受膀胱灌注治疗后病理检查证实存在膀胱肿瘤病灶。肿瘤进展定义为接受膀胱灌注治疗后肿瘤TNM分期、分级出现升高及新发特殊病理类型肿瘤。无复发生存时间定义为膀胱癌患者从施行手术开始到诊断为肿瘤复发的时间。无进展生存时间定义为膀胱癌患者从施行手术开始到诊断为肿瘤进展的时间。根据常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0版将不良反应分为5级:1级为无症状或轻度症状,仅需要临床观察,不需要进行干预;2级为中度症状,需要进行微创、局部或非侵入性干预;3级为严重症状,需要住院或延长现有住院时间,但不危及生命;4级为危及生命;5级为死亡。根据此标准分级评估BCG膀胱灌注后的不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(范围)表示,计数资料以例数和百分数表示。生存时间因复发率未超过50%,无法计算中位生存时间,结果用平均

生存时间表示。采用单因素Cox回归分析筛选有意义的因素，将 $P \leq 0.1$ 的变量纳入多因素Cox回归分析，探究膀胱癌患者BCG膀胱灌注后肿瘤复发的危险因素。所有检验均采用双侧检验，检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

**2.1 基本情况** 147例TURBT术后BCG膀胱灌注NMIBC患者的随访时间为25(4~85)个月。男128例(87.1%)、女19例(12.9%)。年龄39~98(66.5±10.6)岁。其中111例患者年龄 $\geq 60$ 岁，36例 $< 60$ 岁。100例患者为肿瘤初发，47例为肿瘤复发。87例为单发肿瘤，60例为多发肿瘤。24例肿瘤最大径 $\geq 3$  cm，109例肿瘤最大径 $< 3$  cm，14例肿瘤大小不详。142例为尿路上皮癌，5例为原位癌。根据病理TNM分期，93例为Ta期，5例为原位癌，47例为T1期，2例因组织烧灼分期不明确。低级别40例，高级别101例(包括5例原位癌)，6例分级不明确。高危108例，中危39例。其中59例高危患者接受了二次TURBT。

**2.2 BCG膀胱灌注治疗效果** 72例患者完成UCOG方案的BCG膀胱灌注治疗，其中27例完成19次灌注后继续维持治疗。75例未完成UCOG方案的治疗，其中40例终止BCG灌注治疗(14例因不耐受不良反应而终止，21例因肿瘤复发而终止，5例因死亡而终止)；至随访结束35例没有完成灌注方案，共有5例灌注过程中有肿瘤复发，接受TURBT术后继续BCG膀胱灌注治疗。20例灌注未1年(随访日期 $< 12$ 个月)，其余患者的1年无复发生存率为81.9%(104/127)，累计复发率为21.8%(32/147)，平均无复发生存时间为49.49个月(范围44.00~53.99个月)；累积进展率为9.5%(14/147)，平均无进展生存时间为56.81个月(范围52.92~60.70个月)。32例复发患者中有10例行膀胱根治术，1例行部分膀胱切除术，其余均行TURBT。将性别、年龄、肿瘤复发史、肿瘤数目、肿瘤大小、病理分期、病理分级依次纳入单因素分析，符合筛选条件( $P \leq 0.1$ )的变量有膀胱癌复发史和病理分期( $P=0.004, 0.069$ ，表1)。将膀胱癌复发史与病理分期纳入多因素Cox回归分析，结果显示膀胱癌复发史是NMIBC患者TURBT术后BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发的独立预测因素( $HR=2.081, 95\% CI 1.048 \sim 4.130, P=0.036$ )。

表1 NMIBC患者TURBT术后BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发影响因素单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of influencing factors of tumor relapse after BCG intravesical instillation in NMIBC patients after TURBT

Factor	HR (95% CI)	P value
Gender	1.442 (0.440, 4.727)	0.546
Age	1.011 (0.978, 1.046)	0.502
Relapse history	2.768 (1.392, 5.504)	0.004
Number of tumor	0.839 (0.605, 1.163)	0.292
Tumor size	0.843 (0.599, 1.187)	0.329
Pathological stage	1.888 (0.951, 3.749)	0.069
Pathological grade	1.747 (0.713, 4.279)	0.222

NMIBC: Non-muscle-invasive bladder cancer; TURBT: Transurethral resection of bladder tumor; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval.

**2.3 不良反应** 20例患者不良反应不详，110例患者在BCG膀胱灌注治疗过程中出现不良反应，17例患者无不良反应。以患者发生的最高级别不良反应统计，发生1级不良反应的患者有38例(29.9%)，包括尿频、尿急、尿痛及血尿、排尿困难、关节疼痛等；2级不良反应69例(54.3%)，包括白细胞升高、发热等；3级不良反应3例(2.4%)，包括晕倒、肺部结节和阴囊结核(表2)；无4、5级不良反应患者。9.5%(14/147)的患者因不耐受不良反应而终止治疗，其中1、2、3级不良反应患者分别有4、8、1例，1例不良反应不详。

表2 NMIBC患者TURBT术后BCG膀胱灌注不良反应发生情况

Tab 2 Incidence of adverse reactions of BCG intravesical instillation in NMIBC patients after TURBT

N=127		
Classification	Adverse reaction	Incidence, n (%)
Grade 1	Frequent urination, urgency and pain in urination	102 (80.3)
	Blood in the urine	51 (40.2)
	Dysuria	17 (13.4)
	Joint pain	24 (18.9)
	Diarrhea	2 (1.6)
	Headache	1 (0.8)
	Anal stimulation	1 (0.8)
	Vomiting	1 (0.8)
	Loss of appetite	2 (1.6)
	Grade 2	Leukocytosis
Fever		69 (54.3)
Tuberculous active cystitis		1 (0.8)
Grade 3	Urticaria	1 (0.8)
	Faint	1 (0.8)
	Pulmonary nodules	1 (0.8)
	Tuberculosis of the scrotum	1 (0.8)

NMIBC: Non-muscle-invasive bladder cancer; TURBT: Transurethral resection of bladder tumor; BCG: Bacillus Calmette-Guérin.

### 3 讨论

膀胱癌是发病率全球排名第2位的泌尿系统恶性肿瘤,仅次于前列腺癌<sup>[10]</sup>,其中约3/4为NMIBC<sup>[1]</sup>。BCG因其在预防肿瘤复发和进展方面的优势已被国际上多个指南推荐为一线膀胱灌注治疗药物<sup>[1,11]</sup>。我国2014年以后才开始逐步将BCG用于TURBT术后肿瘤复发的预防,应用时间较短,临床研究相对缺乏。因此,本研究通过总结分析2014年4月至2021年4月我院泌尿外科收治的147例TURBT术后接受BCG膀胱灌注的NMIBC患者资料,探讨BCG膀胱灌注的疗效、不良反应发生情况和治疗失败的影响因素,以期为临床治疗提供经验。

自1976年Morales等<sup>[2]</sup>开始将BCG用于膀胱灌注治疗以来,国外已经积累了大量BCG治疗相关临床数据,BCG治疗累积复发率为11%~59.1%<sup>[12-15]</sup>。Duchek等<sup>[16]</sup>的一项前瞻性多中心临床研究指出,使用BCG的患者1年无复发率为73%。国内BCG灌注后的累积复发率为14.2%~26.1%,1年无复发率为79.0%~91.5%<sup>[17-20]</sup>。本研究中TURBT术后接受BCG膀胱灌注NMIBC患者的累积复发率为21.8%(32/147),1年无复发生存率为81.9%(104/127),与国内外相关报道接近。Cambier等<sup>[21]</sup>对1812例NMIBC患者的临床数据进行多因素Cox分析结果表明,肿瘤数目和既往复发史是肿瘤预后的影响因素。本研究结果表明仅肿瘤复发史是BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发的独立预测因素,与国内其他研究结果<sup>[17-19]</sup>一致。

BCG膀胱灌注后的不良反应是影响BCG使用的重要因素之一,7.8%~21%的患者因不能耐受不良反应而中断治疗<sup>[22-23]</sup>。不良反应分为局部和全身不良反应,局部不良反应发生率为62.8%~75.2%,主要有化学性膀胱炎、细菌性膀胱炎、血尿和尿频,每种不良反应的发生率可达到20%~50%,大多在48~72h缓解<sup>[24]</sup>。全身不良反应包括全身不适(15.5%~24.8%)、皮疹(2.2%~2.7%)、发烧(7.5%~17.1%)和感染(<1%~9%的患者会发生败血症)<sup>[24]</sup>。本研究有9.5%(14/147)的患者因不耐受不良反应而中断治疗,其中1例因活动性结核而终止灌注并接受抗结核治疗。BCG膀胱灌注的停药率随着临床医师经验的增加而降低<sup>[25]</sup>,

为减少和预防不良反应、降低停药率,不仅需要医师与患者之间有良好的沟通,还需要泌尿外科与其他学科进行多学科之间合作。

本研究仍存在不足之处。本研究为回顾性研究,样本量较小,缺少对照,存在选择偏移及信息偏移,仍需要开展多中心、大样本、前瞻性临床试验进一步探索BCG在我国民众中应用的疗效,积累临床应用经验。

综上所述,中、高危NMIBC患者TURBT术后BCG膀胱灌注治疗效果显著。膀胱癌复发史是中、高危NMIBC患者TURBT术后BCG膀胱灌注治疗后肿瘤复发的独立危险因素。BCG膀胱灌注存在一定不良反应,但大部分不良反应患者可耐受。

### [参考文献]

- [1] European Association of Urology. Non-muscle-invasive Bladder Cancer[EB/OL]. 2020. [2021-08-29]. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
- [2] MORALES A, EIDINGER D, BRUCE A W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors[J]. *J Urol*, 1976, 116: 180-183.
- [3] SHELLEY M D, KYNASTON H, COURT J, WILT T J, COLES B, BURGON K, et al. A systematic review of intravesical Bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2001, 88: 209-216.
- [4] MALMSTRÖM P U, SYLVESTER R J, CRAWFORD D E, FRIEDRICH M, KREGES S, RINTALA E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2009, 56: 247-256.
- [5] HERR H W, SCHWALB D M, ZHANG Z F, SOGANI P C, FAIR W R, WHITMORE W F, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 1404-1408.
- [6] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P, LAMM D L. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin 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: 1964-1970.
- [7] BÖHLE A, JOCHAM D, BOCK P R. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of

- comparative studies on recurrence and toxicity[J]. *J Urol*, 2003, 169: 90-95.
- [8] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P M, OOSTERLINCK W, HOELTL W, BONO A V; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. The side effects of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial[J]. *Eur Urol*, 2003, 44: 423-428.
- [9] 黄健, 王建业, 孔垂泽, 李虹, 谢立平, 周利群, 等. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2019版)[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 44.
- [10] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [11] American Urological Association. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO joint guideline (2020) [EB/OL]. [2021-08-29]. <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline>.
- [12] MARTTILA T, JÄRVINEN R, LIUKKONEN T, RINTALA E, BOSTRÖM P, SEPPÄNEN M, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus combination of epirubicin and interferon- $\alpha$ 2a in reducing recurrence of non-muscle-invasive bladder carcinoma: FinnBladder-6 study[J]. *Eur Urol*, 2016, 70: 341-347.
- [13] BRAKE M, LOERTZER H, HORSCH R, KELLER H. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin[J]. *J Urol*, 2000, 163: 1697-1701.
- [14] SYLVESTER R J, BRAUSI M A, KIRKELS W J, HOELTL W, CALAIS DA SILVA F, POWELL P H, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30 911 comparing intravesical instillations of epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2010, 57: 766-773.
- [15] JÄRVINEN R, KAASINEN E, SANKILA A, RINTALA E; FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up[J]. *Eur Urol*, 2009, 56: 260-265.
- [16] DUCHEK M, JOHANSSON R, JAHNSON S, MESTAD O, HELLSTRÖM P, HELLSTEN S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon- $\alpha$ 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study[J]. *Eur Urol*, 2010, 57: 25-31.
- [17] 赵攀, 李明东, 王昭翔, 何盛银, 刘孝德, 刘嘉铭, 等. 卡介苗膀胱灌注预防中、高危非肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及安全性[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25: 702-707.
- [18] 于浩, 李锴文, 胡海龙, 李响, 刘南, 张坚, 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: 724-730.
- [19] 徐佩行, 陆晓霖, 沈益君, 马春光, 朱一平, 戴波, 等. 高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗灌注的近期疗效与预测因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40: 20-24.
- [20] 孙卫兵, 刘志宇, 李泉林, 宋希双, 孔祥波, 王春喜, 等. 卡介苗膀胱灌注预防中、高危非肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及并发症分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40: 14-19.
- [21] CAMBIER S, SYLVESTER R J, COLLETTE L, GONTERO P, BRAUSI M A, VAN ANDEL G, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance Bacillus Calmette-Guérin[J]. *Eur Urol*, 2016, 69: 60-69.
- [22] BRAUSI M, ODDENS J, SYLVESTER R, BONO A, VAN DE BEEK C, VAN ANDEL G, 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: 69-76.
- [23] KRAJEWSKI W, MATUSZEWSKI M, POLETAJEW S, GRZEGRZÓŁKA J, ZDROJOWY R, KOŁODZIEJ A. 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: 277-284.
- [24] KOCH G E, SMELSER W W, CHANG S S. Side effects of intravesical BCG and chemotherapy for bladder cancer: what they are and how to manage them[J]. *Urology*, 2021, 149: 11-20.
- [25] DECAESTECKER K, OOSTERLINCK W. Managing the adverse events of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy[J]. *Res Rep Urol*, 2015, 7: 157-163.