

表柔比星对比丝裂霉素行膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌的系统评价

李卫胜^{1,2}, 李杨东³, 杨雄^{1,2}, 靳潇潇², 金勐², 何文强^{2*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450003

2. 河南中医药大学第一附属医院 泌尿外科, 河南 郑州 450003

3. 新乡医学院第一附属医院 泌尿外科, 河南 卫辉 453100

摘要: 目的 系统评价表柔比星 (EPI) 对比丝裂霉素 (MMC) 行膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 的疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Ovid 平台生物医学数据库 (OVID)、SpringerLink、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普生物医学数据库 (VIP) 及万方数据库中 2000 年 1 月 1 日—2023 年 2 月 1 日发表的 EPI (试验组) 与 MMC (对照组) 治疗术后 NMIBC 的临床随机对照试验 (RCT), 利用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 项 RCTs, 1 103 例患者, 其中试验组 553 例、对照组 550 例。试验组术后肿瘤复发率 [OR=0.52, 95%CI (0.38, 0.71), $P<0.000 1$]、膀胱刺激征发生率 [OR=0.51, 95%CI (0.32, 0.81), $P=0.004$]、血尿发生率 [OR=0.47, 95%CI (0.28, 0.78), $P=0.004$] 均显著低于对照组, 但是两种药物行术后膀胱灌注的其他不良反应 (肝肾损害、皮疹、恶心呕吐、尿道狭窄) 发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.67, 95%CI (0.36, 1.27), $P=0.22$]。结论 使用 EPI 行膀胱灌注治疗 NMIBC 患者的临床疗效略优于 MMC, 但是仍需谨慎对待本次研究结果。

关键词: 非肌层浸润性膀胱癌; 表柔比星; 丝裂霉素; 膀胱灌注; Meta 分析

中图分类号: R983, R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 07-1569-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.022

Systematic evaluation of epirubicin versus mitomycin C via intravesical instillation for therapy of non-muscle-invasive bladder cancer

LI Weisheng^{1,2}, LI Yangdong³, YANG Xiong^{1,2}, JIN Xiaoxiao², JIN Meng², HE Wenqiang²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

3. Department of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of epirubicin (EPI) and mitomycin C (MMC) intravesical instillation in the treatment of non muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** This research searched PubMed, the Cochrane Library, Ovid platform biomedical database (OVID), SpringerLink, CBM, CNKI, VIP and Wanfang databases for randomized controlled trials (RCTs) of EPI (treatment group) and MMC (control group) for the treatment of postoperative NMIBC published from January 1, 2000 to February 1, 2023. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 14 RCTs with 1 103 patients were included, including 553 in treatment group and 550 in control group. The rates of recurrence [OR = 0.52, 95%CI (0.38, 0.71), $P < 0.000 1$], bladder irritation sign [OR = 0.51, 95%CI (0.32, 0.81), $P = 0.004$], and hematuria [OR = 0.47, 95%CI (0.28, 0.78), $P = 0.004$] after bladder instillation with EPI were significantly lower than those treated with MMC instillation. However, there was no significant difference in the incidence of other adverse effects (hepatic and renal impairment, rash, nausea and vomiting, and urethral stricture) related to postoperative bladder perfusion between the two drugs [OR = 0.67, 95%CI (0.36, 1.27), $P = 0.22$]. **Conclusions** Intravesical instillation with EPI showed slightly better clinical outcomes than MMC in patients with NMIBC, but the results of this study still need to be taken with caution.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer; epirubicin; mitomycin; bladder instillation; Meta-analysis

收稿日期: 2023-03-10

基金项目: 河南省重点研发与推广科技攻关专项(182102310059); 河南省高等学校重点科研项目(21A320015); 新乡市科技攻关项目(GG2020032); 2020年度新乡医学院第一附属医院青年培育基金(QN-2020-A05)

第一作者: 李卫胜(1993—), 男, 硕士研究生, 研究方向为泌尿外科基础与临床。E-mail: 1256570234@qq.com

*通信作者: 何文强(1970—), 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为泌尿外科基础与临床。E-mail: Hewenqiang2021004@163.com

膀胱癌是最常见的癌症之一,发病率和死亡率较高。在中国,膀胱癌仍然是泌尿生殖系统肿瘤中发病率最高的,其中约75%膀胱癌不累及膀胱肌壁,被称为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)^[1]。膀胱内化疗和免疫治疗是目前NMIBC的首选辅助治疗方式。表柔比星(EPI)、丝裂霉素(MMC)是应用最广泛的膀胱内化疗药物之一。EPI是常用于膀胱癌灌注治疗的蒽环类化疗药,主要通过阻止mRNA形成,以抑制DNA和RNA的合成,以及通过拓扑异构酶II引起DNA分裂,从而导致癌细胞死亡^[2]。MMC是DNA完整性的细胞毒剂,可在细胞内活化后以干扰肿瘤细胞DNA复制,从而使细胞周期停滞于G₂期,进而诱导肿瘤细胞死亡^[3]。虽然EPI和MMC均可用于预防经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)后肿瘤的复发和进展,也有多项临床疗效及安全性研究,结果均表明两者疗效确切^[4-7],但由于单一临床研究样本量小^[4,6],导致数据可靠性降低。因此,为探究EPI和MMC行膀胱灌注治疗NMIBC中的疗效及安全性,本研究整合了国内外行膀胱切除术后分别用EPI和MMC的临床随机对照试验(RCT)进行Meta分析,以期为临床用药方案的选择提供循证依据。

1 资料与方法

本研究在2020版系统综述和荟萃分析首选报告项目(PRISMA)指南下进行^[8],并于2023年2月15日在PROSPERO数据库注册协议进行了审查(注册号CRD42023397021)。

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经临床病理确诊为NMIBC并行膀胱切除术(TURBT或部分切除)的患者。

1.1.3 干预措施 术后使用EPI行单一膀胱灌注治疗,为试验组;术后使用MMC行单一膀胱灌注治疗,为对照组。

1.1.4 结局指标 (1)临床疗效,肿瘤复发率=术后膀胱肿瘤再发的病例数/总病例数;(2)不良反应(ADR):膀胱刺激征(膀胱刺激征发生率=术后出现膀胱刺激征病例数/总病例数)、血尿(血尿发生率=术后出现血尿病例数/总病例数)及其他ADR(肝肾损害、皮疹、恶心呕吐、尿道狭窄)。

1.2 文献排除标准

(1)非临床RCT研究;(2)动物实验与体外实验;(3)综述、系统评价、案例分析、会议论文等;(4)

联合其他药物治疗、膀胱热灌注、序贯膀胱灌注注;(5)数据不能获取和重复发表的研究。

1.3 文献检索策略

首先,通过识别数据库中与本研究主题有关记录的标题、摘要以及检索时所确定的候选检索词。其次,利用计算机系统在PubMed、Cochrane Library、Ovid平台生物医学数据库(OVID)、SpringerLink、和中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP)及万方数据库中检索EPI和MMC疗效对比的文献。检索时限为2000年1月1日—2023年2月1日。检索式主要由主题词和自由词组成,中文检索词包含“表柔比星”“丝裂霉素”“膀胱癌”“膀胱肿瘤”“非肌层浸润性膀胱癌”“浅表性膀胱癌”“膀胱灌注”“随机对照试验”等,英文检索词包含“epirubicin”“mitomycin”“urinary bladder neoplasms”“bladder cancer”“bladder tumor”“non-muscular invasive bladder cancer”“bladder neoplasms”“bladder infusion chemotherapy”“randomized controlled trial(RCT)”等。最后,通过其他途径(查询纳入研究的参考文献及相似文献、手动检索等)进行补充检索。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名课题组成员独立筛选文献、提取资料及交叉核对和讨论,并将所纳入的文献资料使用标准的Excel表格进行数据提取和录入,表格内容包括第一作者、发表年份、研究设计类型、平均年龄、样本量、肿瘤生长情况、肿瘤世界卫生组织(WHO)分级、TNM分期、药物灌注剂量、肿瘤复发情况、灌注后的不良事件。若2名成员发生分歧时,则请第3名成员进行讨论与确定。

1.5 文献质量评价

由2名课题组成员按照Cochrane 5.1.0中推荐的评估工具^[9],对纳入文献进行偏倚风险评价并交叉核对结果,若发生分歧,可请第3名成员进行风险确定。评判标准包括7个方面:(1)随机序列是否合适;(2)分配方案是否隐匿;(3)执行者和受试者是否采用盲法;(4)结果评估是否采用盲法;(5)结局数据是否完整;(6)结局报告是否存在选择性;(7)其他偏倚是否存在。根据所纳入文献的内容,给出“低风险”“不清楚风险”“高风险”的判断。

1.6 统计学分析

使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。各研究之间的异质性采用I²表示,若P>0.10、I²≤50%表明

研究间异质性较低,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,采用随机效应模型进行Meta分析。二分类变量用比值比(OR)和其95%置信区间(95%CI)进行评价。 $P < 0.05$ 认为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过计算机检索,初步检索到文献268篇,其中CNKI 18篇、万方数据库 39篇、VIP 12篇、CBM 58篇、PubMed 53篇、OVID 43篇、SpringerLink 30篇、Cochrane Library 15篇;其他途径未检索到文献。经过Note Express查重,排除重复文献186篇;仔细阅读标题和摘要后共剔除文献43篇,其中综述16篇、会议论文3篇、案例报道10篇、无关研究14篇;仔细阅读全文后共排除文献25篇,其中非RCTs 14篇、重复发表2篇、研究对象不符9篇,最终纳入中文研究13篇^[5-7,10-19]、英文研究1篇^[4],共纳入14项RCTs^[4-7,10-19]进行Meta分析。

2.2 纳入文献的基本特征

通过筛选所纳入的14项研究^[4-7,10-19]均为RCTs,共1103例患者,其中对照组553例、试验组550例。纳入的癌症类型为非肌层浸润性膀胱癌,根据肿瘤WHO分级,G₁级患者189例^[5,13-16,18]、G₂级患者246例^[5,7,13-16,18]、G₃级患者52例^[5,7,13-16,18],其余患者未进行肿瘤WHO分级;根据TNM分期,处于Tis期患者46例^[5,13-15]、Ta期246例^[5,7,10,13-16,18]、T1期275例^[5,7,10,13-16,18],其余患者未进行TNM分期。干预措施为对照组治疗使用MMC行膀胱灌注,试验组使用EPI行膀胱灌注,多数研究使用生理盐水溶解药液^[4-5,7,11-12,14,16-17,19],纳入文献基本特征见表1。

2.3 研究资料质量评价

根据Cochrane系统评价工具评价文献质量,主要包括:随机分组方法,随机序列是否合适;是否提及分配隐藏,分配方案是否隐匿;研究者和受试者是否采用双盲法;结果评估是否采用盲法;结局数据是否完整;结局报告是否存在选择性以及其他偏倚是否存在。本研究依次对所纳入文献进行质量评估,结果显示14项研究^[4-7,10-19]均采用随机分组方式,朱乾浩^[12]、王锦辉^[18]的研究描述随机方法为随机数字表法,张小红^[5]的研究描述随机方法为分层随机法;其余11项研究^[4,6-7,10-17,19]未详细描述具体采用的随机方法。所有研究均未说明是否使用了分配隐藏,但是均使用了双盲。所纳入的14项研究的结局数据均完整,并且结局报告不存在选择性。

11项研究^[5,7,10-12,14-19]的其他偏倚均为高风险。按照Cochrane协作网对纳入文献进行偏倚风险评价,质量评价结果见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 术后肿瘤复发率 14项研究^[4-7,10-19]报道了膀胱癌患者术后的肿瘤复发率,各组间异质性较低($P=0.76$ 、 $I^2=0$),故使用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果表明,EPI膀胱灌注术后肿瘤复发率低于MMC膀胱灌注,差异显著[OR=0.52,95%CI(0.38,0.71), $P < 0.0001$]。

2.4.2 术后膀胱刺激征发生率 7项研究^[4-5,15,12-13,17-18]报道了膀胱癌患者术后灌注给药后膀胱刺激征发生情况,各组间异质性较低($P=0.63$ 、 $I^2=0$),故使用固定效应模型进行Meta分析,见图4。结果表明,EPI膀胱灌注术后膀胱刺激征发生率低于MMC膀胱灌注,差异显著[OR=0.51,95%CI(0.32,0.81), $P=0.004$]。

2.4.3 术后血尿发生率 7项研究^[5,10,12-13,15,17-18]报道了膀胱癌患者术后灌注给药血尿情况,各组间异质性较低($P=0.60$ 、 $I^2=0$),故使用固定效应模型进行Meta分析,见图5。结果表明,术后EPI膀胱灌注血尿发生率低于MMC,差异显著[OR=0.47,95%CI(0.28,0.78), $P=0.004$]。

2.4.4 术后其他不良反应发生率 6项研究^[4-5,10,16,18-19]报道了膀胱癌患者术后灌注给药的其他不良反应发生情况。其他不良反应主要包括肝肾损害、皮疹、恶心呕吐、尿道狭窄,见表2。上述其他不良反应可自行缓解或对症治疗消失。各组间异质性较低($P=0.63$ 、 $I^2=0$),故使用固定效应模型进行Meta分析,见图6。结果表明,两组药物行膀胱灌注的其他不良反应(肝肾损害、皮疹、恶心呕吐、尿道狭窄)发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.67,95%CI(0.36,1.27), $P=0.22$]。

2.5 文献发表偏倚

术后肿瘤复发率的纳入研究数超过10个,以该指标绘制漏斗图,见图7。各研究点均位于漏斗图的上部,分布在纵坐标轴的左右两侧,但是左右不完全对称,说明EPI和MMC两组间的术后肿瘤复发率可能存在较小的偏倚风险。考虑到本研究纳入样本量较少,故不能完全排除潜在的偏倚风险。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

NMIBC的标准治疗是TURBT辅以膀胱内输注卡介苗(BCG)或MMC、EPI和吉西他滨等免疫制剂

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	肿瘤情况/例		膀胱灌注药物	结局指标
		男	女		单发	多发		
姚跃 ^[19]	对照	26	24	37~75	42	58	丝裂霉素 40 mg+40 mL生理盐水 表柔比星 30 mg+40 mL生理盐水	①④
2019	治疗	29	21					
张源锋 ^[10]	对照	80		52~68	25	120	丝裂霉素 40 mg+50 mL蒸馏水 表柔比星 40 mg+50 mL生理盐水	①③④
2018	治疗	65						
梁健铭 ^[13]	对照	23		55~78	33	24	丝裂霉素 80 mg 表柔比星 80 mg	①②③
2015	治疗	34						
吕嘉 ^[15]	对照	44		43~80	—	—	丝裂霉素 40 mg 表柔比星 40 mg	①②③
2015	治疗	44						
张小红 ^[5]	对照	29		39~64	41	19	丝裂霉素 40 mg+40 mL生理盐水 表柔比星 50 mg+50 mL生理盐水	①②③④
2015	治疗	31						
朱乾浩 ^[12]	对照	19	11	45~69	45	15	丝裂霉素 40 mg+50 mL生理盐水 表柔比星 40 mg+50 mL生理盐水	①②
2014	治疗	18	12					
高建军 ^[14]	对照	55		—	—	—	丝裂霉素 40 mg+60 mL生理盐水 表柔比星 50 mg+60 mL生理盐水	①
2013	治疗	51						
王锦辉 ^[18]	对照	19	11	43~82	40	28	丝裂霉素 20 mg+40 mL蒸馏水 表柔比星 40 mg+40 mL蒸馏水	①②③④
2013	治疗	23	15					
张明 ^[17]	对照	92		35~80	124	60	丝裂霉素 40 mg+50 mL生理盐水 表柔比星 50 mg+50 mL生理盐水	①②③
2010	治疗	92						
Liu B ^[4]	对照	16		—	21	10	丝裂霉素 40 mg+40 mL生理盐水 表柔比星 40 mg+40 mL生理盐水	①②④
2006	治疗	15						
刘本春 ^[6]	对照	16		45~79	21	10	丝裂霉素 40 mg 表柔比星 40 mg	①
2004	治疗	15						
韦华玉 ^[7]	对照	21	3	31~79	32	13	丝裂霉素 20~40 mg+生理盐水 表柔比星 80mg+50 mL生理盐水	①
2003	治疗	17	4					
汪朔 ^[16]	对照	29		—	45	18	丝裂霉素 20mg+50 mL生理盐水 表柔比星 40mg+50 mL生理盐水	①③④
2003	治疗	34						
张元芳 ^[11]	对照	32		44~79	42	23	丝裂霉素 40mg+50 mL生理盐水 表柔比星 40mg+50 mL生理盐水	①
2000	治疗	33						

①-肿瘤复发率;②-膀胱刺激征;③-血尿;④-其他ADR

①-tumor recurrence rate, ②-bladder irritation, ③-hematuria, ④-other ADR

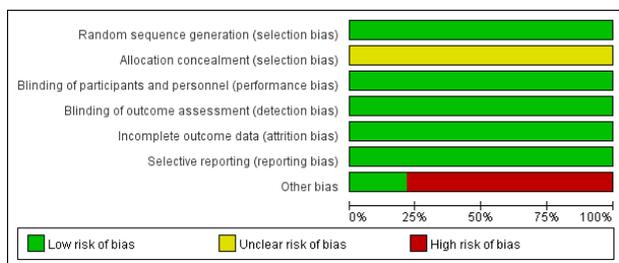


图1 纳入研究的偏移风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

或细胞毒活性化疗药物,以杀死残留的肿瘤细胞并防止肿瘤复发^[20]。但是,目前的膀胱内化疗药物在许多患者中也存在广泛的ADR,其中包括局部刺激

症状,如尿频、尿急和排尿困难,以及全身毒性。因此,寻求相对安全、有效的化疗药物成为了临床治疗中的重要目标。根据欧洲泌尿外科学会(EAU)指南,复发率和肿瘤数量是膀胱癌复发最重要的预后因素^[21]。而使用化疗药物行膀胱内灌注治疗常用于预防TURBT后膀胱肿瘤的复发和进展。

有报道称NMIBC患者经膀胱肿瘤切除术后早期行膀胱内灌注EPI治疗是有效的^[22]。Gezginci等^[23]研究表明EPI的应用改善了膀胱癌患者的症状。而Lu等^[24]研究也证明了在膀胱肿瘤切除术后24 h内行膀胱内灌注EPI治疗膀胱肿瘤是安全、有

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Liu B 2006	+	?	+	+	+	+	+
刘本春 2004	+	?	+	+	+	+	+
吕嘉 2015	+	?	+	+	+	+	-
姚跃 2019	+	?	+	+	+	+	-
张元芳 2000	+	?	+	+	+	+	-
张小红 2015	+	?	+	+	+	+	-
张明 2010	+	?	+	+	+	+	-
张源锋 2018	+	?	+	+	+	+	-
朱乾浩 2014	+	?	+	+	+	+	-
梁健铭 2015	+	?	+	+	+	+	+
汪翔 2003	+	?	+	+	+	+	-
王锦辉 2013	+	?	+	+	+	+	-
韦华玉 2003	+	?	+	+	+	+	-
高建军 2013	+	?	+	+	+	+	-

图2 纳入研究的偏倚风险汇总
Fig. 2 Risk of bias summary of included studies

效的临床治疗手段。这可能与EPI的作用机制有关,其主要通过控制聚合酶,再阻止DNA复制和转录,并且该药最强的ADR主要发生在细胞周期的S期^[25]。然而,有研究指出使用EPI或MMC的膀胱内化疗或使用BCG的膀胱内免疫疗法是目前临床上治疗方案中使用最广泛的药物^[26-27]。EAU指出术后高危NMIBC患者的首选治疗药物是BCG^[28],但通常在使用BCG治疗的40%的患者中发现治疗效果并不理想^[29]。MMC作为细胞周期非特异性药物,可与DNA结合而导致链断裂和合成抑制,其中肿瘤细胞对MMC的敏感性在G₁晚期和S早期最为明显^[30]。因此,膀胱内灌注MMC通常用作BCG的替代,这种情况在BCG短缺时最为常见。在比较BCG与MMC的药物有效性时,许多RCTs和荟萃分

析表明,对于中危膀胱癌患者而言,BCG维持治疗优于MMC或EPI维持治疗^[31-32]。值得注意的是,EPI作为蒽环类药物,其产生的抗肿瘤作用和药物安全性与MMC在Ta或T1期膀胱癌患者治疗中的安全性相当^[27, 33]。并且,EPI和MMC对膀胱肿瘤细胞的作用周期相似^[25, 30]。1项Meta分析结果也表明与仅行TURBT相比,术后使用EPI和MMC行膀胱灌注治疗NMIBC的复发率均显著降低^[34]。本研究基于已有的文献报道,采用Meta分析以探讨在RCT研究中行膀胱灌注治疗中EPI与MMC的比较,这两种药物在治疗术后NMIBC患者中所存在的疗效差异性。

3.2 Meta分析的结果分析

本研究纳入了14项RCTs,Meta分析结果表明,与对照组比较,试验组使用EPI行膀胱灌注治疗NMIBC的抗肿瘤复发效果优于对照组使用MMC;同时,在减少NMIBC患者的膀胱刺激征和血尿发生率方面也比MMC更有效,且两者比较差异均具有显著的统计学意义。此外,本研究结果显示,使用EPI行膀胱灌注治疗能够有效降低NMIBC患者的肿瘤复发率,继而提高患者的生存时间。这可能与以下原因有关:EPI通过增强机体免疫功能,进而发挥抗肿瘤的作用;通过降低术后肿瘤细胞的存活,显著降低肿瘤的复发率;或者患者的耐药性较低,从而促使EPI可以有效地发挥其药物作用。

在其他ADR(肝肾损害、皮疹、恶心呕吐、尿道狭窄)方面,EPI组的其他ADR总例数少于MMC组,但两组ADR率比较,差异无统计学意义。因此,本研究结果与以往的研究结论不一致,究其原因可能与部分纳入文献的时间跨度较长,各研究间治疗技术存在差异有关,这也说明了关于EPI和MMC的药物疗效需要更进一步的研究进行论证。在所纳入的14项RCTs^[4-7, 10-19]中,仅有少数文献提供了患者术后行膀胱灌注治疗时发生肝肾损害、皮疹、恶心呕吐、尿道狭窄的数据,这对本次研究结果的说服力造成了一定影响。然而,目前关于EPI和MMC行膀胱内灌注致使患者发生尿道狭窄、肝肾损害及皮疹等的报道仍屡见不鲜,所以在临床应用两种药物行灌注化疗时需仔细观察患者的病情变化并及时做出相应的应对措施。

3.3 本研究的局限性及改进方法

本研究也存在一定局限性:(1)纳入文献数量及患者样本量较少,且患者随访时间不一致,会增加偏倚风险,使文章结果的说服力减弱;(2)药物灌

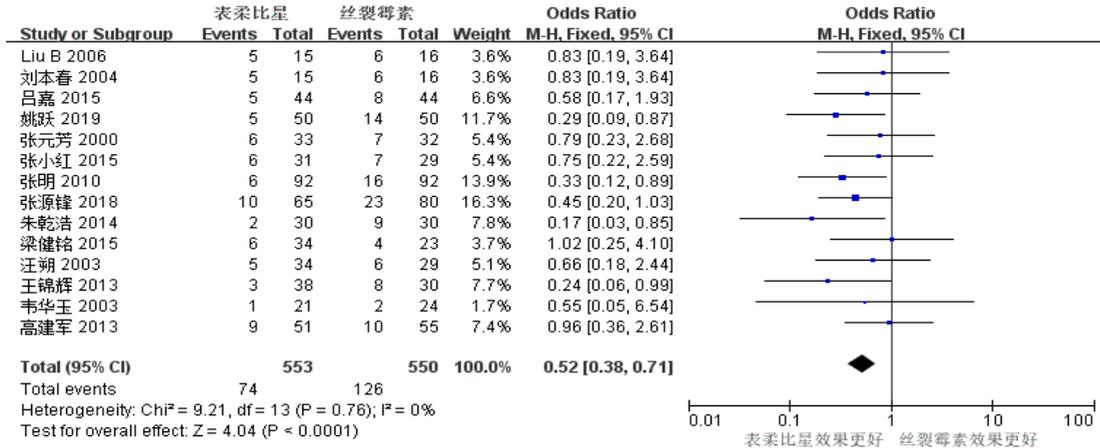


图3 术后肿瘤复发率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in tumor recurrence rates after operation

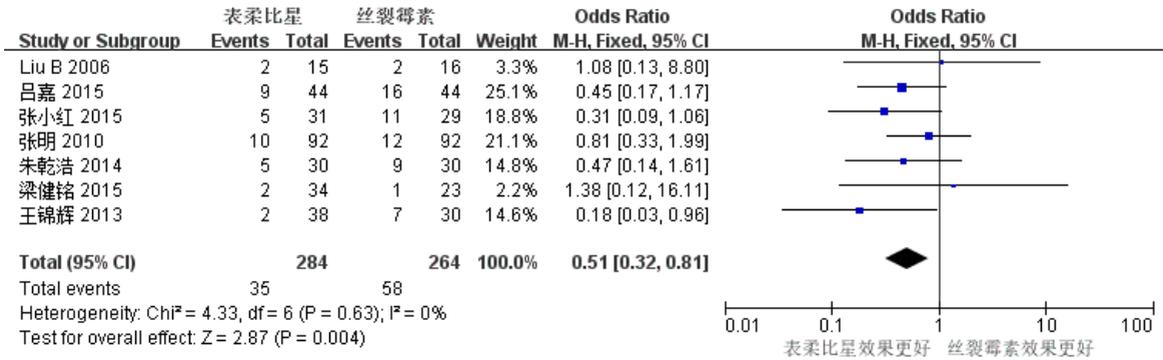


图4 术后膀胱刺激征发生率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in incidence of bladder irritation sign after operation

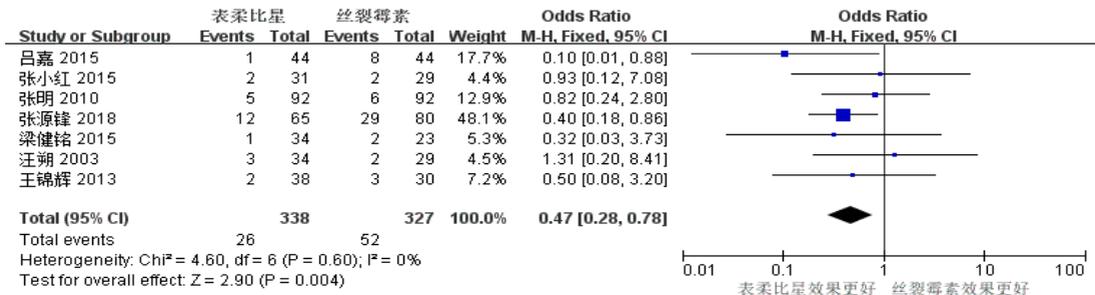


图5 术后血尿发生率的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in postoperative hematuria rates after operation

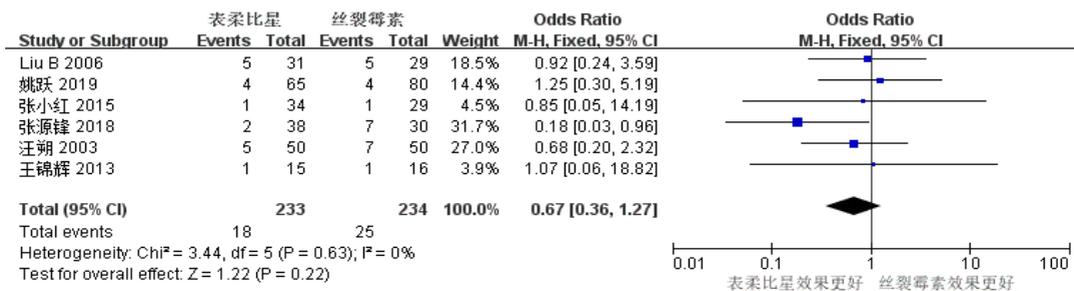


图6 术后其他ADR发生率的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in incidence of other ADR after operation

表 2 其他 ADR 的表现

Table 2 Performance of other ADRs

组别	肝肾功能 损害/例	皮疹/ 例	恶心呕 吐/例	尿道狭 窄/例	ADR 发生 率/%
对照	9	3	3	8	15.03
治疗	4	3	2	8	9.03

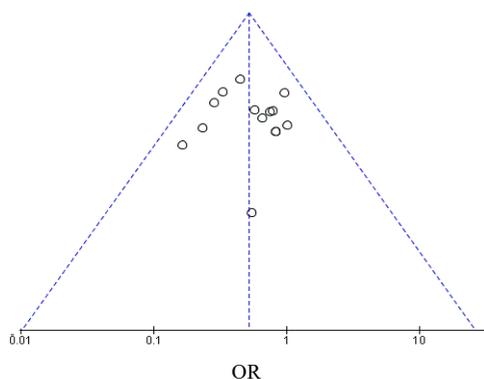


图 7 肿瘤复发率的漏斗图

Fig. 7 Funnel plots of tumor recurrence rate

注剂量、灌注次数及灌注时间不统一,易减弱文章结论的信服力;(3)部分纳入文献未详细描述具体的随机分配方法,也未提及所用的盲法及如何实施盲法,从而影响了文章质量,降低了文章的可信度。以后的临床研究需要在以下方面改进:增加纳入病例的数量,详细记录试验组与对照组药物剂量、灌注次数及灌注时间,规范化 RCT 研究设计,实施多中心、大样本的临床研究,进而提升文章的严谨性,从而从根源上保障系统评价的临床同质性。

总之,本研究结果表明与膀胱内行 MMC 灌注治疗相比,EPI 治疗术后 NMIBC 患者可以降低肿瘤复发率、减轻患者的膀胱刺激征及血尿症状。然而,结合以往的研究报道,本研究结论可能存在一定的局限性,需要谨慎对待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zheng P, Zhang J, Zhu Y, et al. Comparative analysis of the efficacy of transurethral bipolar plasma needle electrode and ring electrode in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 6044676.

[2] Chou R, Selph S, Buckley D I, et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Urol*, 2017, 197(5): 1189-1199.

[3] Multhoff G, Habl G, Combs S E. Rationale of

hyperthermia for radio(chemo)therapy and immune responses in patients with bladder cancer: Biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging [J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(4): 455-463.

[4] Liu B, Wang Z, Chen B, et al. Randomized study of single instillation of epirubicin for superficial bladder carcinoma: Long-term clinical outcomes [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(2): 160-163.

[5] 张小红, 谭靖, 姚鲲, 等. 抗肿瘤药物灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的临床效果研究 [J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 1043-1045.

Zhang X H, Tan J, Yao K, et al. Clinical effectiveness of antineoplastic drug instillation to prevent postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *J Chin Phys*, 2015, 17(7): 1043-1045.

[6] 刘本春, 张元芳, 王忠, 等. 单次腔内灌注表阿霉素预防浅表性膀胱癌术后复发的长期随访研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2004, 25(6): 380-382.

Liu B C, Zhang Y F, Wang Z, et al. Single intravesical instillation of epirubicin for primary superficial bladder carcinoma: Long-term results [J]. *Chin J Urol*, 2004, 25(6): 380-382.

[7] 韦华玉, 梁建波, 刘瑞祥, 等. 单次表阿霉素与多次丝裂霉素膀胱内灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的临床对照研究 [J]. *广西医学*, 2003, 25(9): 1599-1601.

Wei H Y, Liang J B, Liu R X, et al. Single instillation of epirubicin and consecutive instillation of mitomycin C for the prophylaxis of recurrent superficial bladder carcinoma [J]. *Guangxi Med J*, 2003, 25(9): 1599-1601.

[8] Page M J, Moher D, Bossuyt P M, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, doi:10.31222/osf.io/gwdhk.

[9] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.

[10] 张源锋, 张永海, 徐庆春, 等. 不同药物的膀胱灌注化疗治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床效果 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8(13): 31-34.

Zhang Y F, Zhang Y H, Xu Q C, et al. Clinical efficacy of bladder perfusion chemotherapy with different drugs in the treatment of non muscle invasive bladder cancer [J]. *China Med Phym*, 2018, 8(13): 31-34.

[11] 张元芳, 张祖豹, 唐涌志, 等. 表柔比星与丝裂霉素膀胱内单次与多次灌注预防浅表性膀胱癌术后复发 [J]. *中国癌症杂志*, 2000, 10(3): 211-213.

Zhang Y F, Zhang Z B, Tang Y Z, et al. Single or consecutive instillation of epirubicin or mitomycin C for

- the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder carcinoma [J]. *China Oncol*, 2000, 10(3): 211-213.
- [12] 朱乾浩, 刘伟华. 表柔比星与丝裂霉素膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效对比分析 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(12): 1629-1632.
- Zhu H Q, Liu W H. Comparative analysis of curative effect of epirubicin and mitomycin bladder irrigation on preventing the postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *Pract Pharm Clin Remed*, 2014, 17(12): 1629-1632.
- [13] 梁健铭, 杨占斌, 汪小明, 等. 表柔比星和丝裂霉素膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发的临床研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2015, 32(3): 395-397.
- Liang J M, Yang Z B, Wang X M, et al. The clinical research on preventing the recurrence of superficial bladder cancer by intravesical infusion with and mitomycin [J]. *J Gangxi Med Univ*, 2015, 32(3): 395-397.
- [14] 高建军, 雷铭德, 张兆宏, 等. 表柔比星对比丝裂霉素膀胱内灌注预防膀胱癌术后复发的临床对照研究 [J]. *中国医疗前沿*, 2013, 8(7): 81-82.
- Gao J J, Lei M D, Zhang Z H, et al. The comparison of epirubicin and mitomycin by bladder instillation for the superficial bladder cancer [J]. *Nation Med Front China*, 2013, 8(7): 81-82.
- [15] 吕嘉, 王金万. 表柔比星膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发成本-效果分析 [J]. *中国药业*, 2015, 24(20): 48-49.
- Liu J, Wang J W. Cost-effectiveness analysis of epirubicin bladder perfusion in preventing postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *China Pharma*, 2015, 24(20): 48-49.
- [16] 汪朔, 余家琦, 夏丹, 等. 表阿霉素单次膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的前瞻性随机对照研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24(7): 454-456.
- Wang S, Yu J Q, Xia D, et al. Single-dose instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence of superficial bladder tumors: A prospective randomized controlled study [J]. *Chin J Urol*, 2003, 24(7): 454-456.
- [17] 张明, 刘秋菊, 魏巍, 等. 膀胱内灌注盐酸表柔比星预防膀胱癌术后复发92例临床对照研究 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2010, 15(3): 171-172.
- Zhang M, Liu Q J, Wei W, et al. Post-operation intravesical instillation of epirubicin hydrochloride to prevent recurrence of bladder cancer (report of 92 cases) [J]. *J Mod Urol*, 2010, 15(3): 171-172.
- [18] 王锦辉. 膀胱灌注不同化疗药物对预防浅表性膀胱癌术后复发的临床分析 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2013, 33(4): 574-576.
- Wang J H. Bladder instillation of different chemotherapeutic agents for preventing postoperative recurrence of superficial bladder cancer [J]. *Int J Urol Nephrol*, 2013, 33(4): 574-576.
- [19] 姚跃, 杨帆, 鲁仕伟. TURBT结合表柔比星治疗浅表性膀胱癌的预后分析 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(2): 207-210.
- Yao Y, Yang F, Lu D W. Prognostic analysis of TURBT combined with epirubicin in the treatment of superficial bladder cancer [J]. *Int J Urol Nephrol*, 2019, 39(2): 207-210.
- [20] Huo F, Zhang Y, Li Y, et al. Mannose-targeting concanavalin A-epirubicin conjugate for targeted intravesical chemotherapy of bladder cancer [J]. *Chem Asian J*, 2022, 17(16): e202200342.
- [21] 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.
- [22] Suo N, Wang M, Jin Y, et al. Magnetic multiwalled carbon nanotubes with controlled release of epirubicin: An intravesical instillation system for bladder cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 1241-1254.
- [23] Gezginci E, Yyigun E, Yalcin S, et al. Symptoms control for patients with superficial bladder cancers before and after TURBT and intravesical epirubicin instillation [J]. *Urol Nurs*, 2017, 37(1): 31-35.
- [24] Lu J, Xue Y, Shen F, et al. Transurethral holmium laser resection and transurethral electrocision combined with intravesical epirubicin within 24 hours postoperatively for treatment of bladder cancer [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6): 1219686819.
- [25] Zhang J, Li M, Chen Z, et al. Efficacy of bladder intravesical chemotherapy with three drugs for preventing non-muscle-invasive bladder cancer recurrence [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 2360717.
- [26] Méjean A, Bensalah K, Murez T, et al. Actualisation 2018 – 2020 des recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - Éditorial [J]. *Prog Urol*, 2018, 28(12S): S1-S2.
- [27] Leon P, Saint F, Audenet F, et al. Guidelines from the cancer committee of the French Association of Urology (CC-AFU) for adequate intravesical instillations of mitomycin C, epirubicin, and BCG for non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Prog Urol*, 2022, 32(5): 299-311.
- [28] Babjuk M, Burger M, Compérat E M, 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.

- [29] Chiancone F, Fabiano M, Fedelini M, et al. Outcomes and complications of hyperthermic intravesical chemotherapy using mitomycin C or epirubicin for patients with non-muscle invasive bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin treatment failure [J]. *Cent European J Urol*, 2020, 73(3): 287-294.
- [30] Gupta S, Dutta A, Pal D K. Comparison of intravesical adjuvant therapy in bladder cancer with two different maintenance regimens of mitomycin and BCG [J]. *Urologia*, 2022, 89(1): 53-57.
- [31] Malmström P U, Sylvester R J, Crawford D 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(2): 247-256.
- [32] Sylvester R J, Brausi M A, Kirkels W J, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 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(5): 766-773.
- [33] Shang P F, Kwong J, Wang Z P, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): D6885.
- [34] Daryanto B, Purnomo A F, Seputra K P, et al. Comparison between intravesical chemotherapy epirubicin and mitomycin-C after TURB vs TURB alone with recurrence rate of non-muscle invasive bladder cancer: Meta-analysis [J]. *Med Arch*, 2022, 76(3): 198-201.

[责任编辑 李红珠]