

EORTC 风险量表对非肌层浸润性膀胱癌术后即刻灌注化疗预后判断的研究

许天源¹ 朱照伟¹ 钟山¹ 张小华¹ 王先进¹ 张敏光¹ 沈周俊¹

[摘要] 目的:验证和研究欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)风险量表对我国接受术后即刻膀胱灌注化疗的非肌层浸润性膀胱癌(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)患者预后判断的效果。方法:回顾性分析 2003 年 5 月~2010 年 12 月期间 297 例接受经尿道膀胱肿瘤电切(transurethral resection of bladder cancer, TURBT)的 NMIBC 患者的临床病理资料,所有患者均在术后 24 小时内接受了首次膀胱灌注化疗。按照 EORTC 量表的评分原则计算出每位患者的复发和进展评分,并根据得分将所有患者进行风险分层。随访各危险组患者术后复发和进展情况,并将分析结果同量表参考值比较。结果:随访时间 23~115 个月,平均 53 个月。随访过程中共 122 例患者(41%)复发,多因素分析显示复发性肿瘤、G₂₋₃级肿瘤和未在 TURBT 后 6 小时内进行首次膀胱灌注化疗是复发的独立危险因素;19 例患者(6%)术后进展,独立危险因素包括复发性肿瘤、T₁ 期肿瘤、G₃ 期肿瘤和同时存在原位癌。根据 EORTC 量表进行复发风险分层后,各组间实际复发率差异均有统计学意义($P<0.01$);与 EORTC 量表参考值相比,低危组(0 分)1 年及 5 年复发率均低于参考范围;中危患者(1~9 分)的 1 年复发率低于参考范围,而 5 年复发率与参考范围相近;高危组(10~17 分)1 年及 5 年复发率可信区间均包含 EORTC 量表的参考范围。进展风险分层除低危组(0 分)与中低危组(2~6 分)间的实际进展率差异无统计学意义($P=0.10$)外,其它各组间的差异均有统计学意义($P<0.01$);各风险组实际进展率均接近 EORTC 的参考范围。结论:EORTC 量表对于接受术后即刻膀胱灌注化疗的中国 NMIBC 患者具有预后价值,但低危患者的实际复发率和中危患者的短期实际复发率低于该量表的参考值。

[关键词] 膀胱肿瘤;非肌层浸润性膀胱癌;膀胱灌注化疗;预后;欧洲癌症研究与治疗评分表

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)07-0504-06

Validation and analysis of the prognostic value of the EORTC risk tables in chinese patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated by immediate postoperative intravesical instillation of chemotherapy

XU Tianyuan ZHU Zhaowei ZHONG Shan ZHANG Xiaohua
WANG Xianjin ZHANG Minguang SHEN Zhoujun

(Department of Urology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: SHEN Zhoujun, E-mail: shenzj6@sina.com

Abstract Objective: To validate and analyze the prognostic value of the European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tables in Chinese patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) treated by immediate postoperative instillation of chemotherapy (IPOC). **Method:** Retrospective study was performed in 297 NMIBC patients treated with transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in our hospital between May 2003 and December 2010. All of them received IPOC within 24 hours after TURBT. Scores for recurrence and progression were calculated based on the risk tables and then all patients were stratified into risk groups according to their scores. Recurrence and progression of each group were surveyed and then compared with the corresponding reference of the risk tables. **Result:** The mean follow-up duration was 53 months (range: 23-115 months). Recurrence was observed in 122 (41%) patients; prior recurrence, G₂₋₃ tumors and receiving IPOC over 6 hours after TURBT were independent risk factors of recurrence according to the multivariate analysis. Nineteen (6%) patients developed into muscle-invasive disease and prior recurrence, T₁ tumors, G₃ tumors, and presence of concomitant Carcinoma in situ were independent predictor for shorter progression-free interval. The EORTC recurrence risk table stratified our patients into 4 groups with statistically different probabilities of recurrence ($P<0.01$); for low-risk group (score 0), recurrence probabilities at both 1 and 5 years were lower than the

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿外科(上海, 200032)

通信作者:沈周俊, E-mail: shenzj6@sina.com

reference range; for patients with intermediate risk (score 1-9), the 1-year recurrence probability was lower than the reference range whereas the 5-year probability was similar to that; for high-risk group (score 10-17), recurrence probabilities at both 1 and 5 years were similar to the reference value. The progression risk table also stratified our patients into 4 different risk groups except no significant difference was observed between low-risk and intermediate-low-risk groups ($P=0.10$); the calculated progression probabilities of each group were all approximate to the reference range. **Conclusion:** The EORTC risk tables were effective in predicting the prognosis for Chinese NMIBC patients receiving IPOC; however, the recurrence table overestimated the recurrence risk for low-risk patients as well as short-term recurrence risk for intermediate-risk patients.

Key words bladder tumor; nonmuscle invasive bladder cancer; intravesical instillation of chemotherapy; prognosis; European Organization for Research and Treatment of Cancer risk tables

膀胱癌是我国最常见的泌尿系统恶性肿瘤,超过一半的患者为非肌层浸润性膀胱癌(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)。临床上多采取经尿道膀胱肿瘤电切(transurethral resection of bladder cancer, TURBT)进行手术治疗,但术后复发率在50%~70%,进展率10%~20%^[1]。最新的欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)指南建议所有的NMIBC患者术后需进行即刻膀胱灌注化疗,并根据预后风险大小进行维持膀胱灌注化疗或灌注卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)^[2]。

为了帮助临床医生更好地评估NMIBC患者的预后,欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)综合7个中心NMIBC患者的生存分析结果制定了NMIBC预后量表^[3]。利用该表可以对特定患者进行复发和进展评分,进而判定其短期和长期的预后。尽管一些国内外报道都验证了该表良好的风险分层效果,但仍存在一定的问题。在2 596例用于建模的EORTC临床试验的研究对象中,尽管大多数都接受了灌注化疗,可术后给予即刻膀胱灌注化疗的患者不足10%,另外仍有20%的患者术后未进行任何膀胱腔内治疗^[3]。为此,我们回顾性分析了我院2003年5月~2010年12月收治的297例术后接受即刻膀胱内灌注化疗的NMIBC患者,以验证和分析EORTC量表对这些患者预后风险评估的有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组资料入选标准包括:①病理证实 T_a 、 T_1 期膀胱癌;②TURBT术后24小时内进行了即刻灌注化疗;③具有完整的随访资料。排除标准包括:①膀胱非尿路上皮肿瘤;②单独存在的原位癌;③曾行围手术期放疗;④术后为预防复发进展行全身化疗或膀胱根治性切除。最后共297例患者符合标准。收集研究对象的临床病理资料,然后根据EORTC量表评分原则计算出每位患者的复发和进展评分。病理分期采用2002年AJCC的TMN分期法,病理分级采用1997年WHO分级法。

1.2 治疗及随访策略

TURBT术后,所有患者在24小时内接受首次膀胱灌注化疗。灌注药物为40 mg 表柔比星或40 mg 吡柔比星。术后7~15 d病理确诊为NMI-BC后,开始维持膀胱灌注化疗,起始每周1次,8次后改为每月1次;如果满1年后可酌情2~3个月1次。所有患者灌注时间为6个月~2年之间。患者术后复查项目以膀胱镜检和尿脱落细胞学检测为主,术后前2年内每3~4个月复查1次。若未见肿瘤复发,此后复查频率可以降至6个月~1年1次。随访起点为手术当日,终点为肿瘤的首次复发或进展。肿瘤进展为复发肿瘤经病理证实为 T_2 期或更高分期的尿路上皮癌。

1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。COX风险比例回归法进行单因素和多因素生存分析。根据每个患者的EORTC复发(进展)得分分别将研究对象分为四个不同复发(进展)风险组,利用Kaplan-Meier法绘制各组生存曲线,Log-rank检验比较各组间的差异。寿命表法计算各组的复发率和进展率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

所有研究对象随访时间为23~115个月,平均53个月。其中6例患者在随访结束前死于非尿路上皮恶性肿瘤疾病。研究对象平均年龄为66.6岁,其中男219例(74%),女78例(26%);膀胱肿瘤为 T_a 期219例(74%), T_1 期78例(26%);病理分级 G_1 、 G_2 、 G_3 级分别为122例(41%)、131例(44%)和44例(15%)。有236例患者(79%)于TURBT术后6小时内进行了即刻膀胱灌注化疗,其余61例(21%)在6小时后24小时内接受了首次膀胱灌注化疗。患者的基本资料见表1。

2.2 NMIBC术后复发的分析比较

随访过程中,共122例患者(41%)发生复发。单因素COX分析显示既往复发率、肿瘤分期、分级、数目及是否伴发原位癌与复发有关。多因素分析表明复发性肿瘤、分级为 $G_2\sim G_3$ 级和未在

表 1 297 例我院 NMIBC 患者与 2 596 例 EORTC 临床试验参加者的基本资料

临床病理因素	例数(%)	
	瑞金医院	EORTC
年龄/岁		
≤60	103(35)	859(33)
61~70	86(29)	890(34)
71~80	78(26)	690(27)
>80	30(10)	118(5)
性别		
男	219(74)	2044(79)
女	78(26)	515(20)
既往复发率		
原发	174(59)	1403(54)
≤1 次/年	90(30)	505(20)
>1 次/年	33(11)	645(25)
病理分期		
T _a	219(74)	1451(56)
T ₁	78(26)	1108(43)
病理分级		
G ₁	122(41)	1121(43)
G ₂	131(44)	1139(44)
G ₃	44(15)	271(11)
肿瘤数目/个		
1	152(51)	1465(56)
2~3	97(33)	1091(32)
4~7	30(10)	
≥8	18(6)	255(10)
肿瘤直径/cm		
<3	278(94)	2087(80)
≥3	19(6)	464(18)
同时存在原位癌		
否	287(97)	2440(94)
是	10(3)	113(4)

注: EORTC 试验 2 596 例患者随访十余年, 期间少数患者的个别临床病理资料由于术中病理不全或其他未知原因发生遗失。

TURBT 后 8 小时内进行首次灌注化疗是膀胱癌复发的独立危险因素(表 2)。如图 1 所示, 根据 EORTC 复发评分进行风险分层后, 各组间复发率的差异均有统计学意义($P<0.01$)。将各组复发率与 EORTC 量表相应的参考值比较, 低危组(0 分)1 年及 5 年复发率均低于参考范围; 中危患者(1~9 分)的 1 年复发率低于参考范围, 而 5 年复发率与参考范围相近; 对于高危组(10~17 分), 1 年及 5 年复发率可信区间均包含 EORTC 量表的参考范围(表 3)。

2.3 NMIBC 术后进展的分析比较

19 例患者(6%)发生了疾病进展。单因素分析提示的进展相关因素包括既往复发率、肿瘤数目、分期、分级及是否伴发原位癌。多因素 COX 分

析表明复发性肿瘤、T₁ 期肿瘤、G₃ 期肿瘤和伴发原位癌是术后进展独立的危险因素(表 2)。Log-rank 检验表明除低危组与中低危组之间的实际进展率无统计学意义外($P=0.10$), 其他各组间的差异均有统计学意义(图 2, $P<0.01$)。各风险组实际进展率均接近 EORTC 量表的参考值(表 3)。

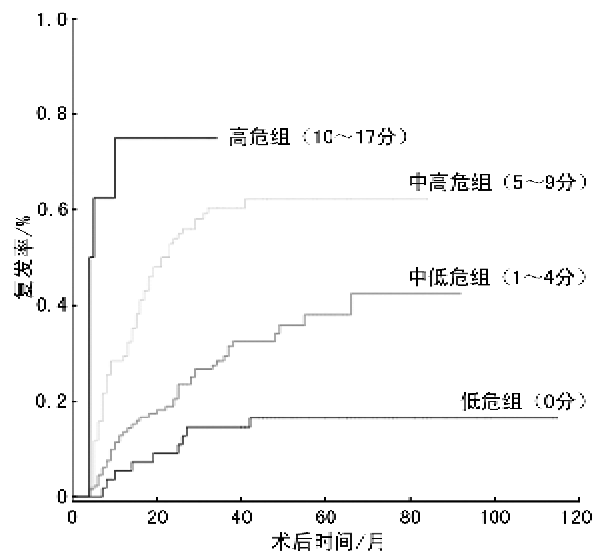


图 1 各复发风险组术后复发 Kaplan-Meier 曲线

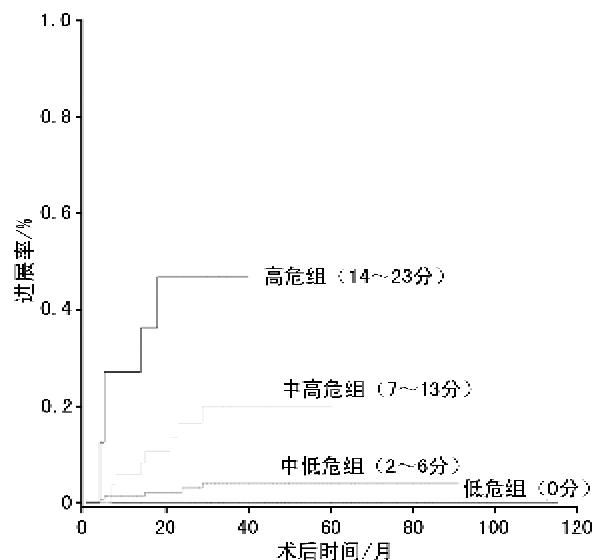


图 2 各进展风险组术后进展 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

NMIBC 是一种异质性疾病, 不同患者间预后差异极大。因此, 准确判断患者的预后对该疾病的防治十分重要。由 EAU 指南推广的 EORTC 预后量表通过权重估分, 使每个 NMIBC 患者的复发率和进展率得到颇为精确的计算。利用该量表, 临床医生可以决定特定患者术后辅助治疗的方式。EORTC 量表制定的基础是欧洲 7 个中心的临床

表 2 297 例 NMIBC 患者术后复发和进展风险的多因素 COX 分析结果

临床病理因素	复发			进展		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
既往复发率			<0.001			0.011
≤1 次/年 vs 原发	1.93	(1.28, 2.90)	0.002	4.02	(1.23, 13.10)	0.021
>1 次/年 vs 原发	4.43	(2.66, 7.38)	<0.001	6.63	(1.64, 27.03)	0.008
病理分期						
T ₁ vs T _a	—	—	0.153	3.18	(1.02, 9.90)	0.046
病理分级			<0.001			0.021
G ₂ vs G ₁	3.97	(2.37, 6.66)	<0.001	1.78	(0.33, 9.67)	0.504
G ₃ vs G ₁	7.16	(3.99, 12.87)	<0.001	6.69	(1.16, 38.67)	0.034
同时存在原位癌						
是 vs 否	—	—	0.414	3.65	(1.11, 12.02)	0.033
术后 6 小时内灌注						
否 vs 是	1.67	(1.05, 2.66)	0.029	—	—	0.380

表 3 各风险组术后 1、5 年的复发率和进展率与相应的 EORTC 量表参考值

风险组	例数(%)	1 年复发和进展率/%(95%CI)		5 年复发和进展率/%(95%CI)	
		瑞金医院	EORTC	瑞金医院	EORTC
EORTC 复发评分					
0	55 (19)	5(0,10)	15 (10,19)	17 (7,27)	31 (24,37)
1~4	132 (44)	13(7,19)	24(21,26)	40(30,50)	46 (42,49)
5~9	102 (34)	28(20,36)	38(35,41)	63(53,73)	62(58,65)
10~17	8 (3)	75(45,100)	61(55,67)	75(45,100)	78(73,84)
EORTC 进展评分					
0	70(24)	0(0,0)	0.2(0,0.7)	0(0,0)	0.8(0,1.7)
2~6	152(51)	1(0,2)	1(0.4,1.6)	4(0,8)	6(5,8)
7~13	59(20)	6(0,12)	5(4,7)	20(6,34)	17(14,20)
14~23	16(5)	29(5,53)	17(10,24)	49(19,79)	45(35,55)

试验,而建模人群特征会影响预后量表的普适性。因此,在量表推广普及之前,应对量表的预测价值在局部人群中进行验证。

膀胱癌的发病率和死亡率可能受到种族差异的影响^[4]。EORTC 量表是基于欧洲人群,对西班牙 NMIBC 患者进行的验证显示了良好的预后分层效果^[5],而来自日本的研究却提示该量表可能并不适用于该国人群^[6]。我们的研究表明 EORTC 量表可以对我们的 NMIBC 患者进行有效的预后分层,这与之前国内的一些报道结果相同^[7,8]。尽管在进展风险分层中,低危组和中低危组进展率的差异只是趋近于有统计学意义($P=0.10$),这可能是由于这两组中发生进展的患者数过少,并且这些患者进展的概率很低,可能需要扩大样本量并延长随访时间才能获得统计学差异。EORTC 量表良好的适用性是基于我们的研究对象与量表建模人群具有类似的临床病理特征分布。通过比较可以发现两人群间除了肿瘤分期和直径的分布差异较大,其他指标分布的比较没有实质性差别(表 1)。EORTC 临床试验中有 43% 的 NMIBC 患者分期为 T₁ 期,而我们的研究对象中 T₁ 期肿瘤仅占

26%,这一数值与之前关于大陆 NMIBC 患者的报道相似,因此该差异可能来自于种族间基因和环境的不同^[7,9,10]。我们的研究对象中仅 6% 的患者肿瘤直径大于 3 cm,这主要是受限于回顾性研究,部分肿瘤负较大的患者选择了膀胱部分切除,或在 TURBT 术后选择全身放化疗甚至膀胱根治,因而被剔除研究。

除了患者与肿瘤本身的固有因素,治疗方式也是影响 NMIBC 预后的重要因素。EORTC 临床试验起始于上世纪 90 年代,这些患者当时采取的治疗策略与现在也有所不同。例如,EORTC 临床试验中,仅 6.6% 的患者接受了 BCG 治疗,并且这些患者均未接受 BCG 维持灌注;Fernandez-Gomez 等^[11]对 1 062 例接受 BCG 治疗的 NMIBC 患者进行分析,发现尽管可以利用 EORTC 量表对这些患者进行危险分层,但量表提供的各风险组参考值均过高地估计了这些患者的复发和进展风险。我们注意到在 EORTC 研究中,尽管近 80% 的 NMIBC 患者 TURBT 术后采用了膀胱灌注化疗,但仅有不到 10% 的患者接受了术后即刻灌注。Sylvester 等^[12]通过对几个临床随机对照实验的结果进行

meta 分析,发现 TURBT 术后即刻膀胱灌注化疗可以显著降低膀胱肿瘤的复发率。我们的研究中所有患者均在 TURBT 术后 24 小时内进行了即刻膀胱灌注化疗,通过将各组实际复发率与相应参考值比较,我们发现 EORTC 量表高估了低危组的复发风险及中危患者的短期复发风险,而中危人群的远期复发风险及高危人群的复发风险均与参考值相近。结合两组人群治疗方式的差异,这说明术后即刻膀胱灌注化疗可以有效预防低危 NMIBC 的复发;对中危人群,即刻灌注化疗只能预防短期复发,而远期效果并不明显;对高危 NMIBC 患者,术后即刻灌注的作用更加局限。另外,本研究中各组 NMIBC 患者术后 1 年与 5 年的进展率都与 EORTC 量表提供的参考值相似,这也证实了膀胱灌注化疗并不能防止肿瘤进展^[13]。事实上,即刻膀胱灌注化疗对中高危 NMIBC 患者的益处仅仅得到边缘性证据的支持,还并没有得到前瞻性研究的证实^[14],因此对这些患者应慎重考虑后续采取维持膀胱灌注化疗还是 BCG 灌注治疗。不过,多个指南的综合分析仍认为 NMIBC 患者均应接受即刻膀胱灌注化疗^[15];推广普及该治疗在宏观上也可以减轻 NMIBC 复发带来的社会经济负担^[16]。

值得注意的是,我们通过进行多因素 COX 分析,发现首次膀胱灌注化疗未在 TURBT 术后 6 小时内进行是 NMIBC 术后复发的独立危险因素,其肿瘤复发的风险比术后 6 小时内进行灌注者高 67% (表 2)。膀胱灌注化疗的作用原理为杀灭膀胱内可能播种的肿瘤细胞以及对切除部位的残留病灶进行化学切除^[12]。Pan 等^[17]在给小鼠膀胱接种肿瘤细胞后给予塞替哌即刻膀胱内灌注,发现 1 小时内给药较 24 小时内给药有更低肿瘤种植率。Kaasinen 等^[18]发现如果即刻膀胱灌注不在术后当天进行,患者的复发风险将增加一倍。后来的一项研究也表明 TURBT 术后 48 小时内进行首次膀胱灌注化疗与术后 7~15 天进行首次灌注之间的差异不大^[19]。EAU 指南中建议除非出现术中膀胱穿孔、创面过大所致的严重出血或药物不良反应,首次灌注均应在术后 24 小时内进行^[2]。结合我们的分析结果,建议即刻膀胱灌注应该在 TURBT 后尽早进行,可以更有效地降低 NMIBC 的术后复发风险。

综上所述,我们的研究分析了 EORTC 量表对接受即刻膀胱灌注化疗的中国 NMIBC 患者进行预后判断的可行性与局限性,同时也验证了该治疗对降低患者术后复发风险的价值。随着 NMIBC 治疗方案的不断进步,要继续完善和设计适合不同人群的预后量表。

[参考文献]

1 van Rhijn B W, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence

and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy [J]. *Eur Urol*, 2009,56:430-442.

2 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update[J]. *Eur Urol*, 2011, 59:997-1008.

3 Sylvester R J, van der Meijden A P, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006,49:466-465; discussion 475-477.

4 Matsuda T, Katanoda K. Comparison of time trends in bladder cancer incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents Vol. IV-VIII[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008,38:85-86.

5 Hernández V, De La Peña E, Martin M D, et al. External validation and applicability of the EORTC risk tables for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *World J Urol*, 2011,29:409-414.

6 Sakano S, Matsuyama H, Takai K, et al. Risk group stratification to predict recurrence after transurethral resection in Japanese patients with stage Ta and T1 bladder tumours: validation study on the European Association of Urology guidelines[J]. *BJU Int*, 2011, 107:1598-1604.

7 刘硕,孙光,苗文隆,等. 欧洲癌症研究与治疗组织风险评分表对国人非肌层浸润性膀胱癌预后判断的意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2011,32:232-235.

8 张心如,乔勇,谷宝军,等. 肿瘤危险因素评分对非肌层浸润性膀胱癌预后判断的价值(附 248 例报告)[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011,26:930-933,960.

9 Shi B, Zhang K, Zhang J, et al. Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics[J]. *Urology*, 2008,71:1186-1190.

10 陈俊星,邓楠,陈凌武,等. 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌复发风险的多因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2010,90:1992-1994.

11 Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables [J]. *Eur Urol*, 2011,60:423-430.

12 Sylvester R J, Oosterlinck W, van der Meijden A P. 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]. *J Urol*, 2004,171:2186-2190, quiz 2435.

(下转第 512 页)

- transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor mediates apoptosis in renal cell carcinoma independent of the canonical TGF-beta signaling pathway[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 5722-5730.
- 13 Chen D, Zhao M, Mundy G R. Bone morphogenetic proteins[J]. Growth Factors, 2004, 22: 233-241.
 - 14 Blanco Calvo M, Bolos Fernandez V, Medina Villaamil V, et al. Biology of BMP signalling and cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2009, 11: 126-137.
 - 15 Bokobza S M, Ye L, Kynaston H G, et al. Growth and differentiation factor-9 promotes adhesive and motile capacity of prostate cancer cells by up-regulating FAK and Paxillin via Smad dependent pathway[J]. Oncol Rep, 2010, 24: 1653-1659.
 - 16 Ye L, Bokobza S, Li J, et al. Bone morphogenetic protein-10 (BMP-10) inhibits aggressiveness of breast cancer cells and correlates with poor prognosis in breast cancer[J]. Cancer Sci, 2010, 101: 2137-2144.
 - 17 Wu J B, Fu H Q, Huang L Z, et al. Effects of siRNA-targeting BMP-2 on the abilities of migration and invasion of human liver cancer SMMC7721 cells and its mechanism[J]. Cancer Gene Ther, 2011, 18: 20-25.
 - 18 Le Page C, Puiffe M L, Meunier L, et al. BMP-2 signaling in ovarian cancer and its association with poor prognosis[J]. J Ovarian Res, 2009, 2: 4.
 - 19 Bobinac D, Maric I, Zoricic S, et al. Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer[J]. Croat Med J, 2005, 46: 389-396.
 - 20 Ye L, Kynaston H, Jiang W G. Bone morphogenetic protein-9 induces apoptosis in prostate cancer cells, the role of prostate apoptosis response-4[J]. Mol Cancer Res, 2008, 6: 1594-1606.
 - 21 Brubaker K D, Corey E, Brown L G, et al. Bone morphogenetic protein signaling in prostate cancer cell lines[J]. J Cell Biochem, 2004, 91: 151-160.
 - 22 Ye L, Kynaston H, Jiang W G. Bone morphogenetic protein-10 suppresses the growth and aggressiveness of prostate cancer cells through a Smad independent pathway[J]. J Urol, 2009, 181: 2749-2759.
 - 23 Su Y Q, Sugiura K, Wigglesworth K, et al. Oocyte regulation of metabolic cooperativity between mouse cumulus cells and oocytes; BMP15 and GDF9 control cholesterol biosynthesis in cumulus cells[J]. Development, 2008, 135: 111-121.

(收稿日期:2013-01-12)

(上接第 508 页)

- 13 Pawinski A, Sylvester R, Kurth K H, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer[J]. J Urol, 1996, 156: 1934-1940, discussion 1940-1941.
- 14 Oosterlinck W, Sylvester R, Babjuk M, et al. Should all patients receive an immediate chemotherapeutic drug instillation after resection of papillary bladder tumors[J]. Eur Urol, 2011, 59: 374-376.
- 15 Brausi M, Witjes J A, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group[J]. J Urol, 2011, 186: 2158-2167.
- 16 Lee C T, Barocas D, Globe D R, et al. Economic and humanistic consequences of preventable bladder tumor recurrences in nonmuscle invasive bladder cancer cases[J]. J Urol, 2012, 188: 2114-2119.
- 17 Pan J S, Slocum H K, Rustum Y M, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder[J]. J Urol, 1989, 142: 1589-1593.
- 18 Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoinmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma[J]. Eur Urol, 2002, 42: 167-174.
- 19 Hendricksen K, Witjes W P, Idema J G, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2008, 53: 984-991.

(收稿日期:2013-02-07)