

膀胱热灌注化疗的临床应用与研究进展

王城博¹ 金文军² 董治龙¹

[摘要] 膀胱癌是一种常见的泌尿系恶性肿瘤,其中非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)占膀胱癌的75%~85%,病理类型以尿路上皮癌为主。经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)辅以术后膀胱灌注化疗是NMIBC的标准治疗方法。然而常规使用吉西他滨、吡柔比星等化疗药物或是卡介苗进行灌注,会有较高的复发率,甚至进展至肌层浸润性膀胱癌。为了改变这一现状,研究者探索和研究了多种新的治疗方法。膀胱热灌注化疗(HT)经历了近20年的临床试验和研究,被发现其能显著降低NMIBC术后复发的风险,相信在后续更深入更系统的研究后,会为NMIBC患者带来极大的获益。

[关键词] 热灌注化疗;非肌层浸润性膀胱癌;膀胱灌注

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.013

[中图分类号] R694 **[文献标志码]** A

Clinical application and research progress of bladder thermoperfusion chemotherapy

WANG Chengbo¹ JIN Wenjun² DONG Zhilong¹

(¹Department of Urology, The Second Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Key Laboratory for Urological Diseases, Gansu Clinical Medical Center for Urological Diseases, Lanzhou, 730000, China; ²Wuwei Cancer Hospital of Gansu Province)

Corresponding author: DONG Zhilong, E-mail: dzl19780829@163.com

Summary Bladder cancer is a common malignant tumor of the urinary system, of which non-muscular invasive bladder cancer (NMIBC) accounts for 75%-85%, and the vital pathological type is urothelial carcinoma. Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) combined with postoperative intravesical chemotherapy is the standard treatment for NMIBC. However, routine use of chemotherapy drugs such as gemcitabine and pirarubicin or BCG has a high recurrence rate and even progresses to muscle-invasive bladder cancer. In order to change this situation, a variety of new treatment methods have been explored and studied. Chemohyperthermia (CHT) has undergone nearly two decades of clinical trials and studies. It has been found that it can significantly reduce the risk of postoperative recurrence and progression of NMIBC. It is believed that subsequent more in-depth and systematic research will bring great benefits to NMIBC patients.

Key words chemohyperthermia; non-muscular invasive bladder cancer; bladder irrigation

常规膀胱灌注化疗效果不佳有很多原因,手术肿瘤切除是否彻底、术后是否规律膀胱灌注是影响术后复发的关键。在分子层面,学者们通过研究发现了多种与膀胱癌术后复发高度相关的分子标记物,比如 P-gp、MRP、CD44 等^[1]。而在药物作用方面的主要原因则是药物在尿路上皮的吸收受到限制。

1 膀胱热灌注化疗的作用机制

膀胱是一个多层器官,由尿路上皮、基底膜、上皮结缔组织、黏膜肌层和浆膜层组成。尿路上皮本身包含多层紧密连接,这些紧密连接使膀胱可以防水并形成血尿屏障^[2]。这一屏障阻止了尿液中

有害毒素的吸收,也阻止了药物穿透膀胱尿路上皮发挥作用。另外,尿液排泄导致化疗药物的持续洗出,限制了它们与尿路上皮接触的时间,也导致药物无法充分被吸收。

目前膀胱热灌注化疗(HT)的使用药物主要有丝裂霉素(MMC)、吡柔比星、吉西他滨等。作用机制可能存在以下几点:①高温会引起细胞内新陈代谢的改变,导致肿瘤细胞的DNA损伤,并诱导肿瘤细胞凋亡。②温度升高还会导致血液灌流增强和细胞通透性增加,使MMC摄取量增加。③41℃以上的高温会使变异性p53蛋白(肿瘤促进因子)失活,导致肿瘤细胞DNA损伤和低DNA修

¹兰州大学第二医院泌尿外科 甘肃省泌尿系统疾病研究重点实验室 甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心(兰州,730000)

²甘肃武威肿瘤医院

通信作者:董治龙, E-mail: dzl19780829@163.com

复^[4],从而产生化疗与热疗的协同效应。④体温过高通过模仿发热来激活免疫反应。热休克蛋白激活树突状细胞、T 细胞和自然杀伤细胞,引发抗肿瘤反应^[5,7]。⑤CHT 还具有直接的细胞毒性,已知会改变细胞内代谢,损伤 DNA,损害细胞增殖,增加肿瘤细胞的凋亡^[6]。⑥热疗联合化疗已被证实可以通过协同作用抑制人移行细胞癌细胞系的细胞增殖^[4]。

2 膀胱热灌注化疗的技术发展

目前有多种技术和设备通过体内或体外实现膀胱加热,包括了超声波、直接热传导或电磁场作用。目前国际上使用最为广泛的是膀胱内微波射频诱导热疗。

2.1 膀胱内射频诱导热化疗

Synergo SB-TS 101[®](荷兰)已获得 FDA 批准,该装置使用一个 915 MHz 的微波喷头进行热疗,该喷头安装在三腔导尿管的末端。未加热的 MMC 通过导管给药,同时使用射频天线^[8]将膀胱壁加热至 41~44℃。在加热过程中,3 个膀胱内的热电偶监测温度,以确保膀胱壁有足够的加热,而尿道中的两个热电偶监测尿道近端的温度,避免该区域的广泛升温导致相应的并发症。该装置射频能量只加热膀胱壁,而盆腔其余组织器官不会被加热。

2.2 体外射频诱导热化疗

BSD-2000[®]通过外加电磁波的深度电磁加热系统从体外使膀胱加热。患者躺在设备上,周围环绕着一系列 4 个双偶极子天线,这些天线连接到电源上,产生 70~120 MHz 的微波。为了定位膀胱,计划治疗,并放置体温探头,在热疗前要做 CT 扫描。射频波在体内选定的区域传送,在治疗过程中可以手动调整焦点。为了避免加热皮肤,在探头和患者的皮肤之间需放置装满 25℃ 凉水的隔温装置。体温探头放置在膀胱(使用 Foley 导管)和直肠内。该装置可将通过尿管注入膀胱的药物持续加热,达到(42±2)℃的膀胱温度^[9-11]。

El Alba Hyperthermia System[®]使用由射频相位矩阵系统供电的 1 个或 2 个四波导型天线环来产生深度聚焦热。通过天线和患者之间装满水的垫子来保护皮肤。将开放式导管放入膀胱内,以实施 40 mg 药物灌注。体温探头通过导管被放置在膀胱和直肠,对于女性患者,另一个探头被放置在阴道内以监测控制局部温度^[17]。

2.3 膀胱内循环传导热疗

COMBAT BRS[®]将加热的药物通过膀胱循环至 40~44℃ 的温度。最先的使用者将稀释的药物在水浴中加热至 43℃,并通过三腔导管使其在膀胱中循环^[12]。Tan 等^[16]使用 COMBAT BRS[®]热疗,MMC 存在渗透饱和,约 80 mg。同时该研究还

证明了 COMBAT BRS[®]设备的安全性,其不会导致膀胱外的器官 MMC 浓度增高。另外还有类似的 UniThermia[®]系统,但其缺乏长期数据,因此该设备还不太成熟。

除了上述热疗系统外,国外还有其他热疗设备可用。HY-Deep 600WMV[®](意大利佛得角)、Celsius TCSV[®](德国科隆)、Synchrotherm RF 1200V[®](意大利维格瓦诺)和 Thermotron RF-8V[®](日本 MPR 和大和)是使用电极激发热疗的电容式热疗系统,它们使用电极来激发热疗。过去, Thermotron RF-8V 辐射装置曾用于治疗肌层浸润性膀胱癌,现在发现其也可运用于膀胱 CHT。

在国内,膀胱 CHT 技术的发展也在不断开展,虽然各种研发设备参差不齐,但有的已经达到了世界先进水平。我国自主研发的 BR-TRG-I/II 型体腔热灌注治疗仪采用数字化加热技术,电脑自动控制,并且含有内外两条循环管路,内循环管路为含有化疗药物的热灌注液在膀胱腔与灌注袋之间循环流动,外循环管路液体为密闭的循环系统,应用加热器补充内循环管路的热量损失,二者通过热交换器进行热能传递,可将灌注液温度恒定于设定的治疗温度,控温精度:±0.16℃,测温精度:±0.1℃。可将灌注液流量调控在 100~600 mL/min,灌注流量控制精度±5%,其各项技术参数均已达到国内先进水平^[27]。相比与大多国外设备控温精度不高、辐射威胁等不足, BR-TRG-I/II 型体腔热灌注治疗仪具有控温效果精确、测温精度高、灌注流量控制佳等优点,能更好地使药物在膀胱内充分吸收,提高疗效。

3 膀胱热灌注化疗在临床中的应用

3.1 膀胱热灌注的适应证

目前缺少权威的临床适应证,大多学者认为膀胱 CHT 仍然属于临床试验阶段。欧洲泌尿外科学会指南对不能接受膀胱根治性全切的卡介苗灌注化疗失败患者进行 CHT 的推荐为 B 级^[13]。目前的适应证主要包括:①对于患有 T₁ 肿瘤或 CIS 的高危 NMIBC 患者;②BCG 难治性肿瘤、BCG 治疗失败、不适合根治性膀胱切除术或强烈希望保留膀胱的 BCG 不耐受患者。相对禁忌证是膀胱体积小(<150 cm³)、大的膀胱憩室(>1 cm)或预测患者尿道无法插入尿管时^[14]。

3.2 膀胱热灌注的疗效

Colombo 等^[23]设计的随机对照试验是最早对膀胱 CHT 的临床报道,该研究将 83 例行 TURBT 术后的 NMIBC 患者随机分为 MMC 单纯灌注组和 MMC 热化疗组,随访至少 24 个月,结果发现热灌注组复发率为 17.1%(6/42),MMC 组为 57.5%(23/41),差异有统计学意义($P=0.002$),从而得出热化疗对 NMIBC 的疗效明显优于单独使用丝

裂霉素化疗的结论,为膀胱 CHT 的临床研究开启了新篇章。该试验数据在 2010 年更新^[24],得到的结果与之前类似。Sousa 等^[12]使用 COMBAT BRS[®]的膀胱内传导热治疗了 15 例中高风险的 NMIBC 患者,采用的方案为:80 mg 的 MMC,每周灌注 1 次,每次循环加热 40~60 min,持续 8 周。完成治疗方案后的 7~15 d 内再行 TURBT 术,在 15 例患者中有 8 例(53%)患者完全缓解,即切除标本中未发现肿瘤细胞。而在另外 7 例(47%)中看到膀胱内病灶减少了 50%或更多。后续随访 3 年复发率 15%,相比于使用 BCG 灌注 32.6%~42.1%的复发率以及 9.5%~13.4%的进展率来说^[17],这已经是很大的进步。但由于样本量太小,还需要更多的研究来验证。

一般来说,卡介苗灌注治疗失败复发的 NMIBC 患者需行根治性膀胱切除术,但在一项 III 期随机开放对照试验中^[15],似乎指明了另一条路。根据原位癌(CIS)状态(有无)、治疗病史(先前诱导/维持卡介苗灌注失败)和治疗中心将 104 例患者进行分层,并随机分为射频热化疗效应组 RITE(48 例,60 min,40 mg MMC,42℃)和对照组(56 例,卡介苗维持组),结果发现两组之间的无疾病生存率 DFS[危险比(HR)1.33,95%可信区间(CI)0.84~2.10, $P=0.23$]和 CIS 患者的 3 个月 CR 率(RITE:30% vs 对照组:47%, $P=0.15$)均无显著差异。非 CIS 患者的 DFS 两组间虽无统计学差异(RITE:53%与对照组:24%, $HR 0.50$,95%CI:0.22~1.17, $P=0.11$),但完成治疗方案的亚组间则有明显的差异($P=0.007$)。而合并或不合并乳头状癌 CIS 患者的 DFS,RITE 组显著低于对照组(71 例; $HR 2.06$,95%CI:1.17~3.62, $P=0.01$)。这说明膀胱 CHT 可能会是治疗卡介苗失败后复发的非 CIS 的 NMIBC 的二线疗法,但还需要更多验证性试验。而对 CIS 患者来说,可能由于其基因型表达与 MIBC 相似^[25],新的疗法也无法起到预期的作用。最近一项临床研究^[3]将 TURBT 术后受试者分为放疗 RT 组(66 例)、放化疗 RCT 组(208 例)及放化疗联合深部区域热疗 RCT+RHT 组(77 例),结果显示 RCT 的 5 年 OS 为 64%,RT 为 45%。额外的 RHT 使 5 年 OS 增加到 87%($HR 0.32$;95%CI:0.18~0.58; $P=0.0001$),且 RCT+RHT 组的膀胱保留率明显高于 RCT 组($HR 0.13$;95%CI:0.03~0.56; $P=0.006$),这是一个很显著的提高。但由于试验数据较少,且治疗费用昂贵,该治疗方案想在临床推广还有较长的路要走。

国内大大小小的膀胱 CHT 临床试验也在进行中。河南省人民医院泌尿外科的一项研究^[26]中,收集了 2012~2016 年行 TURBT 术的 300 例

患者,分为吡柔比星 CHT 组和单纯吡柔比星组(THP 组),结果显示 24 个月 RFS:CHT 组为 82.9%,THP 组为 63.5%($\log\text{-rank } P=0.008$)。CHT 组患者 PFS 的百分比明显高于 THP 组(97.4% vs 87.1%; $\log\text{-rank } P=0.011$)。魏俊峰^[28]随机选取 NMIBC 患者 80 例,分为对照组和观察组各 40 例。两组患者均进行 TURBT,术后对照组采用常规膀胱灌注化疗,观察组采用我国自主研发的 BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗仪,使用加热的吉西他滨循环、持续、恒温灌注膀胱内。结果显示观察组术后 6 个月、12 个月的疾病复发率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且不良反应发生率也有降低。林洋^[29]将 92 例 NMIBC 患者分为观察组(吡柔比星热灌注联合 TURBT 组)和对照组(TURBT 术),研究发现吡柔比星膀胱热灌注联合 TURBT 治疗 NMIBC 效果显著,可有效改善膀胱功能,降低复发率,且安全性较高。治疗后观察组血清肿瘤标志物 CEA、CA125、BTA 水平低于对照组($P<0.05$),由此进一步证实吡柔比星膀胱热灌注联合 TURBT 的抗肿瘤效果显著。另外还发现吡柔比星膀胱热灌注联合 TURBT 治疗 NMIBC 可通过调节血清 FGF、VEGF、MMP-9 水平发挥治疗效果,降低复发率。付云峰^[18]的研究发现,CHT 可降低 NMIBC 患者术后总复发率,降低 DKK-1、YKL-40、VEGF、FGF 等肿瘤细胞活力指标水平,减少不良反应发生。另外,李靖等^[19]发现膀胱内灌注流量不易超过 200 mL/min,同时还研发了一种能监测膀胱内的压力变化,控制并恒定保持膀胱内的灌注容量的新型热灌注系统。同时李靖等^[19]还发现 16Fr 乳胶三腔导尿管无法满足循环灌注条件,对于绝大部分患者进行膀胱热灌注化疗时以留置 18/20 Fr 三腔导尿管为宜^[30]。国内这些研究说明,随着临床上膀胱 CHT 的不断应用,从疗效到灌注的精细把控、分子水平,再到机制,探究范围越来越广泛,探究层次也越来越深入。中国患者基数巨大,但研究设计水平参差不齐,缺乏统一性、多中心、大数据联合研究。想要形成一套完整的受到国际公认的膀胱 CHT 治疗方案,仍然道阻且长。

3.3 膀胱热灌注的不良反应

相对于膀胱灌注化疗常出现的尿频、尿急、尿痛、血尿、胃肠道反应^[32]等不良反应,不同的热疗方式也会出现不同的不良反应,但总体来说膀胱 CHT 出现的不良事件等级大都不超过 2 级。有报道称在使用 Synergo 进行 CHT 治疗期间,脱落率在 0%~38%。最常见的不良反应是疼痛(7.8%~38.1%)、后壁反应(13%~63.5%)、膀胱痉挛(13.1%~30.6%)、排尿困难(6.2%~57.7%)、血尿(3%~23.8%)。后壁热反应是由射频天线的位

置引起的,这是微波诱发 CHT 后膀胱镜检查中常见的一种现象,一般会自行消失,与症状无关^[15,20-21]。在使用 BSD-2000[®]设备时,报道的不良事件有:皮肤变暖引起的硬结(27%)、腹痛(33%)、化学性膀胱炎(27%)和导尿引起的疼痛(40%),均为 2 级以下^[9,22]。对于使用 BRS[®]系统的不良反应,Sousa 等^[12]的研究发现 27%~33%的患者出现膀胱刺激症状、泌尿生殖器疼痛和膀胱痉挛。李靖等^[31]研究表明,膀胱 CHT 在膀胱区疼痛、失眠及泌尿症状方面较普通灌注组更为普遍。但膀胱 CHT 能使患者治疗后情绪得到了明显改善。据现有的研究,在安全性方面,膀胱 CHT 虽然会带来更多的不良反应,但与常规灌注相比无明显差异。

4 总结与展望

现代肿瘤治疗越来越关注保留器官的治疗技术和方式。减少根治性手术、降低肿瘤的侵袭性和术后复发率已成为大家追求的目标,膀胱癌的治疗也不例外。越来越多的患者和医务工作者寻求以保留膀胱为目的的多模式治疗,特别是对于高风险 NMIBC 患者来说,为了避免根治性膀胱切除术,膀胱 CHT 等其他新型治疗方式已经逐渐被接受和选择。从目前的相关研究中,膀胱 CHT 与常规灌注化疗相比,其在降低术后复发率、提高患者总体生存率等方面得到了肯定。但由于装备种类繁多、研究样本量较小、不同研究设计的数据有限等多种原因,膀胱 CHT 的大规模推广还需要更多的试验研究才能实施。笔者认为理想的热疗技术应具备以下几点:①膀胱热灌注所用的加热装置应该具有精准持续控温、聚焦加热部位、均匀加热膀胱的功能,保证药物在膀胱肿瘤部位理想温度下的持续吸收,且减少膀胱外器官组织因被加热而产生的不良反应,达到我们预期最好疗效的同时,最大限度减轻膀胱外器官副作用。现有的加热装置大多将膀胱作为固体物理模型,而忽略了膀胱在自然状态下存在的流体物理模型,若能设计出针对流体的加热装置,将会更好对膀胱进行加热。②加热装置还应实现智能自动化,减少因个人灌注操作的不动而带来的灌注偏差。③成功的热疗技术应具备低不良反应率。每个患者的膀胱容积、膀胱壁顺应性等皆不相同,应在灌注前对患者膀胱进行评估,以达到最佳的灌注流量、流速等为目的,使膀胱内药物与膀胱壁充分接触的同时避免因膀胱的过度充盈等带来的不良反应。在灌注期间操作者应与患者保持持续的沟通,时刻调整治疗状态,改善患者热疗体验。④高昂的治疗费用也会成为膀胱 CHT 普遍化的难题,通过药物选择、降低耗材、设备研发等多种途径改善热疗技术,降低膀胱 CHT 的治疗费用,使热疗能为广大患者所接受。随着膀胱 CHT 技术的不断发展,一条完整安全的膀胱 CHT 体系

终将出现,为膀胱癌患者带来福音和希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程波,张海芳,牛凌卫. P-gp、MRP 及 CD44 在膀胱癌组织中的表达及与预后的关系研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2020,35(4):291-296.
- [2] Campodonico F, Di Stasi S, Lev GM, et al. Intravesical chemotherapy and chemohyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer; an overview on drug administration technologies and pharmacokinetics [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7):657-665.
- [3] Merten R, Ott O, Haderlein M, et al. Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, Tis, T1, T2) [J]. *Oncologist*, 2019, 24(12):e1341-e1350.
- [4] van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, et al. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study [J]. *J Urol*, 2005, 173(4):1375-1380.
- [5] Rampersaud EN, Vujaskovic Z, Inman BA. Hyperthermia as a treatment for bladder cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2010, 24(12):1149-1155.
- [6] Soria F, Allasia M, Oderda M, et al. Hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(3):313-321.
- [7] Tan WP, Longo TA, Inman BA. Heated intravesical chemotherapy: biology and clinical utility [J]. *Urol Clin North Am*, 2020, 47(1):55-72.
- [8] Arends TJ, Falke J, Lammers RJ, et al. Urinary cytokines in patients treated with intravesical mitomycin-C with and without hyperthermia [J]. *World J Urol*, 2015, 33(10):1411-1417.
- [9] Yuan Y, Cheng KS, Craciunescu OI, et al. Utility of treatment planning for thermochemotherapy treatment of nonmuscle invasive bladder carcinoma [J]. *Med Phys*, 2012, 39(3):1170-1181.
- [10] Inman BA, Stauffer PR, Craciunescu OA, et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(3):171-175.
- [11] Juang T, Stauffer PR, Craciunescu OA, et al. Thermal dosimetry characteristics of deep regional heating of non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(3):176-183.
- [12] Sousa A, Inman BA, Piñeiro I, et al. A clinical trial of neoadjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) for treating intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(3):166-170.
- [13] Babjuk M, Burger M, Compe'rat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-in-

- vasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma InSitu)-2019 Update[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5):639-657.
- [14] Coenen J, van Valenberg F, Arends T, et al. Chemohyperthermia using MMC in non-muscle-invasive bladder cancer: Current status and future perspectives[J]. *Arch Esp Urol*, 2018, 71(4):400-408.
- [15] Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1):63-71.
- [16] Tan WP, Chang A, Brousell SC, et al. Safety and efficacy of intravesical chemotherapy and hyperthermia in the bladder: results of a porcine study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(1):854-860.
- [17] 刘建萍, 龚志勇. 卡介苗膀胱灌注新进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(11):933-938.
- [18] 付云峰. 经尿道膀胱肿瘤电切术后膀胱热灌注化疗治疗非肌层浸润性膀胱癌患者的回顾性研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(13):1944-1946.
- [19] 李靖, 王斌, 张震, 等. 膀胱灌注流量及膀胱充盈程度在膀胱热灌注化疗中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(15):2167-2169.
- [20] Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, et al. Intravesical mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(5):925-930.
- [21] Arends TJH, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: the 10-years monocentric experience in 160 non-muscle invasive bladder cancer patients[J]. *J Urol*, 2014, 192:708-713.
- [22] Craciunescu OI, Stauffer PR, Soher BJ, et al. Accuracy of real time noninvasive temperature measurements using magnetic resonance thermal imaging in patients treated for high grade extremity soft tissue sarcomas[J]. *Med Phys*, 2009, 36(11):4848-4858.
- [23] Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23):4270-4276.
- [24] Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)[J]. *BJU Int*, 2011, 107(6):912-918.
- [25] Park J, Song C, Hong JH, et al. Prognostic significance of non-papillary tumor morphology as a predictor of cancer progression and survival in patients with primary T1G3 bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2009, 27(2):277-283.
- [26] Zhou J, Li L, Li X, et al. Efficacy analysis of a novel thermochemotherapy scheme with pirarubicin for intermediate-and high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: a single-institution nonrandomized concurrent controlled trial[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1):868-875.
- [27] 王俞, 李煜罡, 洪健, 等. BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗仪实施膀胱热灌注化疗的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(9):831-834.
- [28] 魏俊峰. 膀胱热灌注化疗联合经尿道电切术治疗非肌层浸润型膀胱癌患者的临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(8):1273-1274.
- [29] 林洋. 吡柔比星膀胱热灌注联合经尿道膀胱肿瘤电切术对非肌层浸润性膀胱癌患者术后细胞因子水平及复发率的影响[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(22):3727-3730.
- [30] 李靖, 王斌, 陈彦飞, 等. 膀胱热灌注化疗中导尿管型号的选择[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(24):3805-3809.
- [31] 李靖, 王斌, 陈彦飞. 膀胱热灌注化疗与普通膀胱灌注化疗患者的生命质量比较[J]. *河南外科学杂志*, 2022, 28(1):1-4.
- [32] 李伟, 刘昊. 铜绿假单胞菌注射液膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的有效性及对患者生活质量和血清 VEGF 的影响[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(2):133-136.

(收稿日期:2022-02-28)