

## 舒尼替尼相关性血液学不良反应与晚期 肾癌预后的相关性分析

王安邦<sup>1</sup> 潘秀武<sup>1△</sup> 吕建敏<sup>1</sup> 刘溪<sup>1</sup> 吴震杰<sup>1</sup>  
刘冰<sup>1</sup> 崔心刚<sup>2</sup> 曲乐<sup>3</sup> 王林辉<sup>1</sup>

**【摘要】 目的:**探讨舒尼替尼相关性血液学不良反应与晚期肾细胞癌的预后关系。**方法:**选取 2010 年 6 月~2014 年 6 月上海长征医院泌尿外科收治的 56 例晚期肾癌患者,29 例行肾脏原发病灶切除术,病理诊断为肾透明细胞癌。治疗方案:舒尼替尼 50 mg,1 次/d,采用 4/2 方案,即每治疗 4 周停 2 周为 1 个周期;每治疗 1 个周期或 2 个周期通过 CT 或 MRI 评价药物疗效。每周血常规、肝肾功能检查评价不良反应。**结果:**中性粒细胞减少组,完全缓解(CR)2 例(5.5%),部分缓解(PR)9 例(25.0%),疾病稳定(SD)11 例(30.6%),ORR 为 30.6%(8 例);中性粒细胞正常组,CR 1 例(5.0%),PR 2 例(10.0%),SD 8 例(40.0%),ORR 为 15.0%(3 例)。中性粒细胞减少组患者的 ORR 高于中性粒细胞正常组患者的 ORR,但差异无统计学意义。中性粒细胞减少组无进展生存期(12.2 个月,95%CI: 10.8~13.6)较正常组(8.7 个月,95%CI: 6.9~10.4)显著延长( $P=0.007$ )。血小板下降组相较血小板正常组患者中位疾病无进展时间明显延长( $P=0.011$ ),中性粒细胞/淋巴细胞比率( $<2$ )较中性粒细胞/淋巴细胞比率( $\geq 2$ )的患者中位疾病无进展时间明显延长( $P=0.008$ )。**结论:**在舒尼替尼治疗中出现一些血液学不良反应的晚期肾细胞癌患者的中位无疾病进展时间更长,这些血液学不良反应可以作为预测药物疗效的有效指标。

**【关键词】** 舒尼替尼;晚期肾癌;中性粒细胞减少;血小板减少症;中性粒细胞/淋巴细胞

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.12.009

**【中图分类号】** R737.14 **【文献标识码】** A

### Correlation between sunitinib-induced hematological toxicities and prognosis in advanced renal cancer patients

WANG Anbang<sup>1</sup> PAN Xiuwu<sup>1</sup> LV Jianmin<sup>1</sup> LIU Xi<sup>1</sup> WU Zhenjie<sup>1</sup>  
LIU Bing<sup>1</sup> CUI Xingang<sup>2</sup> QU Le<sup>3</sup> WANG Linhui<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Changzheng Hospital of Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Third Affiliated Hospital of Second Military Medical University; <sup>3</sup>Department of Urology, Jinling Hospital of Nanjing University Medical School)

Corresponding author: WANG Linhui, E-mail: wanglinhuicz@163.com; QU Le, E-mail: sept-soul@hotmail.com

**Abstract Objective:** To evaluate correlation between sunitinib-induced hematological toxicities and prognosis in patients with advanced renal cell carcinoma. **Method:** Fifty-six patients with advanced renal cell carcinoma were enrolled from June 2010 to June 2014, including 38 males and 18 females with median age 53.5 (range, 40-78) years old. Twenty-nine patients received prior radical nephrectomy and were diagnosed as renal clear cell carcinoma in pathology. Sunitinib was started at a dose of 50 mg/d orally on a four-week-on and two-week-off schedule. Treatment was given in six-week cycles until disease progression, lack of clinical benefit or unacceptable toxicity. CT or MRI scan were used to evaluate sunitinib efficacy every two cycles. Hematological toxicities were recorded regularly and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) based on absolute neutrophil and platelet counts every cycle. **Result:** Neutropenia group had complete response (CR) 2 (5.5%), partial response (PR) 9 (25.0%), stable disease (SD) 11 (30.6%) and objective response rate (ORR) 30.6%. Correspondingly, normal neutrophil group patients indicated CR 1 (5.0%), PR 2 (10.0%), SD 8 (40.0%) and ORR 15.0%. The ORR of neutropenia group patients was higher than that of

<sup>1</sup>第二军医大学附属长征医院泌尿外科(上海,200003)

<sup>2</sup>第二军医大学附属第三医院泌尿外科

<sup>3</sup>南京大学医学院附属金陵医院泌尿外科

△共同第一作者

通信作者:王林辉,E-mail: wanglinhuicz@163.com;曲乐,  
E-mail: sept-soul@hotmail.com

normal neutrophil group, but there was no significant difference between two groups. Notably, neutropenia group was significantly associated with longer median progression-free survival (PFS) compared to normal neutrophil group (12.2 months, 95%CI: 10.8-13.6 vs. 8.7 months, 95%CI: 6.9-10.4,  $P=0.007$ ). Besides, thrombocytopenia and ratio of neutrophil/lymphocytes ( $NLR<2$ ) were both correlated with longer median PFS compared to normal control group ( $P=0.011$  and  $P=0.008$ , respectively). **Conclusion:** Sunitinib-induced hematological toxicities indicate longer median PFS in advanced renal cell carcinoma, which may be exploited as predictive factors for assessment of sunitinib efficacy.

**Key words** sunitinib; advanced renal cell carcinoma; neutropenia; thrombocytopenia; ratio of neutrophil/lymphocytes

舒尼替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂是晚期肾癌的一线治疗药物。在舒尼替尼的治疗中,患者可能出现多种不良反应,如手足综合征、高血压、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、甲状腺功能低下、腹泻和乏力等<sup>[1,2]</sup>。值得注意的是,舒尼替尼治疗过程中出现高血压、中性粒细胞减少、甲状腺功能减退和手足综合征等不良反应的晚期肾癌患者,无进展生存期较无这些不良反应组延长<sup>[3~6]</sup>。血液学不良反应是舒尼替尼治疗过程中最为常见的不良反应之一,为探究舒尼替尼相关的血液学不良反应与肾癌预后的关系,本研究回顾分析了 56 例晚期肾癌患者应用舒尼替尼治疗的情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2010 年 6 月~2014 年 6 月上海长征医院泌尿外科接受舒尼替尼治疗的晚期转移性肾癌患者。56 例患者通过 CT、MRI 或 PETCT 确诊,单脏器转移 30 例,多脏器转移 26 例。其中 29 例患者先前行肾肿瘤根治术后或肾部分切除术后(病理诊断为肾透明细胞癌),出现肿瘤复发和其他脏器转移,进而进行舒尼替尼治疗;27 例患者首次确诊时,已出现远处器官转移,无法接受手术治疗,直接进行舒尼替尼治疗。男 38 例,女 18 例,男女比例为 2.1:1。年龄 40~78 岁,中位年龄 53.5 岁。脏器转移部位排序为肺转移 28 例,淋巴转移 10 例,骨转移 8 例,肝转移 8 例,肾上腺转移 6 例,肾脏术后复发或转移 2 例,腹腔和胰腺转移各 1 例。患者一般状况根据美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状况评分,均为 0~1 分。患者均无脑转移且其他器官功能良好。本研究经医院伦理委员会批准同意,所有入组患者均充分知情并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

苹果酸舒尼替尼胶囊(辉瑞制药),起始剂量为 50 mg,1 次/d,采用 4/2 方案。药物治疗直至疾病进展或者出现需要减量或停药的Ⅲ级或Ⅳ级药物不良反应。如患者出现Ⅲ或Ⅳ级的药物不良反应则将舒尼替尼减量至 37.5 mg,1 次/d 或采用 2/1 方案(服药 2 周,停药 1 周)或暂时停药等待不良反应减轻至Ⅰ或Ⅱ级之后再恢复舒尼替尼 37.5 mg,

1 次/d。根据美国国家癌症研究所不良反应通用术语标准(CTCAE4.0),评估血液学不良反应。用药前 1~3 周开始记录血液学指标,用药后第 1 个周期,至少每 2 周进行 1 次血液学检查,之后每 4 周检查 1 次,直至治疗结束或停药。

### 1.3 分组

根据患者治疗中是否出现血液学不良反应,如中性粒细胞减少、血小板减少和中性粒细胞/淋巴细胞比率下降,以中性粒细胞是否减少为例,分为中性粒细胞正常组 20 例(35.7%)和中性粒细胞减少组 36 例(64.3%)。见表 1,两组患者在性别、年龄、ECOG 评分、转移部位、转移数目和是否施行手术方面差异无统计学意义。此外,我们也评估了中性粒细胞/淋巴细胞比率与预后的关系,以比率 2 为评估界值。

### 1.4 疗效评价

每治疗 1 个周期或 2 个周期通过 CT 或 MRI 评价药物疗效。通过与患者及家属交流及血常规、肝肾功能等指标评价治疗相关性不良反应。应用实体瘤评价标准(RECIST)评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。疾病客观有效率(ORR)为 CR+PR 患者占患者总数的百分率。无进展生存期(PFS)为治疗开始至肿瘤进展或患者死亡的时间。按照美国国家癌症研究所不良反应通用术语标准(CTCAE4.0),每个周期评估血液学不良反应。

### 1.5 随访

通过电话随访患者生存时间,随访起止时间 2010 年 7 月~2016 年 1 月,共随访 2~67 个月,中位随访时间 16.5 个月。

### 1.6 统计学方法

应用 SPSS21.0 统计学软件进行分析,采用 Kaplan-Meier 检验分析 PFS,采用 Graphpad Prism5.0 作图比较中位疾病无进展时间差异,采用  $\chi^2$  检验评估两组患者 ORR 差异。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

56 例患者均符合本研究标准,可用于评估舒

| 表 1 56 例晚期肾癌患者临床表现 |                    |                    |                     |
|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 项目                 | 中性粒细胞<br>正常组(20 例) | 中性粒细胞<br>减少组(36 例) | P 值                 |
| 性别                 |                    |                    | 0.506 <sup>1)</sup> |
| 男                  | 14                 | 22                 |                     |
| 女                  | 6                  | 14                 |                     |
| 中位年龄/岁             | 60(42~70)          | 56(40~78)          | 0.971 <sup>2)</sup> |
| ECOG 评分/分          |                    |                    | 0.773 <sup>1)</sup> |
| 0                  | 13                 | 22                 |                     |
| 1                  | 7                  | 14                 |                     |
| 转移部位               |                    |                    |                     |
| 肺                  | 12                 | 18                 | 0.472 <sup>1)</sup> |
| 淋巴结                | 5                  | 7                  | 0.627 <sup>1)</sup> |
| 骨                  | 4                  | 6                  | 0.755 <sup>1)</sup> |
| 肝                  | 3                  | 4                  | 0.673 <sup>1)</sup> |
| 肾上腺                | 4                  | 2                  | 0.094 <sup>1)</sup> |
| 肾脏术后复发<br>或转移      | 1                  | 1                  | 0.668 <sup>1)</sup> |
| 腹腔                 | 1                  | 0                  | —                   |
| 脾脏                 | 0                  | 1                  | —                   |
| 转移数目               |                    |                    | 0.725 <sup>1)</sup> |
| 1                  | 14                 | 16                 |                     |
| 2                  | 11                 | 9                  |                     |
| 3                  | 2                  | 2                  |                     |
| ≥1                 | 1                  | 0                  |                     |
| 是否手术/例             |                    |                    | 0.359 <sup>1)</sup> |
| 是                  | 12                 | 17                 |                     |
| 否                  | 8                  | 19                 |                     |

<sup>1)</sup>  $\chi^2$  检验; <sup>2)</sup> 两独立样本 *t* 检验

尼替尼治疗反应和血液学不良反应的关系,其中 53 例完成随访,2 例因严重不良反应终止治疗,1 例因不满药物疗效终止治疗,这 3 例删失病例视为事件发生,即疾病进展。用于评估相关性的血液学不良反应指标主要包括中性粒细胞减少、血小板减少、中性粒细胞/淋巴细胞比率。

表 2 示,中性粒细胞减少组,完全缓解(CR)2 例(5.5%),部分缓解(PR)9 例(25.0%),疾病稳定

(SD)11 例(30.6%),ORR 为 30.6%(8 例),中位无疾病进展时间(mPFS)为 12.2 个月(95%CI: 10.8~13.6)。中性粒细胞正常组,CR 1 例(5.0%),PR 2 例(10.0%),SD 8 例(40.0%),ORR 为 15.0%(3 例),中位疾病无进展时间为 8.7 个月(95%CI: 6.9~10.4)。表 2 所示,中性粒细胞减少组患者的 ORR 高于中性粒细胞正常组患者的 ORR,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );图 1 示,两组中位疾病无进展时间差异有统计学意义, $P=0.007$ ,中性粒细胞减少组的中位疾病无进展时间明显高于中性粒细胞正常组。类似地,血小板下降组和中性粒细胞/淋巴细胞比率( $<2$ )组患者无进展生存时间均较正常组明显延长(表 2)。

2.2 不良反应监控和治疗

56 例患者均出现至少 1 项不良反应。除血液学不良反应外,手足综合征、高血压、乏力、腹泻、甲状腺功能减退也是常见的不良反应。出现Ⅲ级及以上不良反应的患者,包括中性粒细胞减少 6 例、血小板减少 5 例、高血压 4 例、手足综合征 3 例及腹泻 4 例等,对症治疗后,若患者症状无明显缓解,及时调整舒尼替尼治疗剂量或采用 2/1 方案,患者基本可以耐受,无治疗相关性死亡。见表 3。

3 讨论

肾癌是泌尿生殖系统常见恶性肿瘤之一。对于早期或局部晚期肾癌,根治性切除术仍是目前最有效的治疗方法。而晚期肾癌对放化和疗均不敏感,免疫治疗的疗效也非常有限<sup>[7]</sup>。近年出现的针对血管内皮生长因子(VEGF)等分子途径的靶向药物,如舒尼替尼,对晚期肾癌的治疗疗效得到了广泛的认可,目前以舒尼替尼和索拉非尼为代表的分子靶向治疗药物已经成为国内外指南中晚期肾癌的一线治疗药物<sup>[1,7,8]</sup>。

因此,舒尼替尼治疗相关的副作用也引起了广泛的关注,本组患者中最常出现的不良反应是手足综合征(71.4%)、乏力(67.9%)、中性粒细胞减少

| 表 2 血液学不良反应与舒尼替尼的疗效分析及肾癌预后的相关性分析 |     |        |         |          |          |      |                   |                 | 例(%)              |
|----------------------------------|-----|--------|---------|----------|----------|------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 血液学不良反应                          | 病例数 | CR     | PR      | SD       | PD       | ORR  | P 值 <sup>1)</sup> | mPFS(95%CI)     | P 值 <sup>2)</sup> |
| 中性粒细胞减少                          |     |        |         |          |          |      |                   |                 |                   |
| 无                                | 20  | 1(5.0) | 2(10.0) | 8(40.0)  | 9(45.0)  | 15.0 | —                 | 8.7(6.9~10.4)   | —                 |
| 有                                | 36  | 2(5.5) | 9(25.0) | 11(30.6) | 14(38.9) | 30.6 | 0.198             | 12.2(10.8~13.6) | 0.007             |
| 血小板减少                            |     |        |         |          |          |      |                   |                 |                   |
| 无                                | 34  | 1(2.9) | 5(14.7) | 11(32.4) | 17(50.0) | 17.6 | —                 | 9.6(8.3~10.9)   | —                 |
| 有                                | 22  | 2(9.1) | 6(27.3) | 6(27.3)  | 8(36.3)  | 36.4 | 0.114             | 12.9(10.9~14.9) | 0.011             |
| 中性粒细胞/淋巴细胞                       |     |        |         |          |          |      |                   |                 |                   |
| <2                               | 34  | 2(5.9) | 7(20.6) | 9(26.5)  | 16(47.0) | 26.5 | —                 | 8.9(7.2~10.5)   | —                 |
| ≥2                               | 22  | 1(4.5) | 2(9.1)  | 7(31.8)  | 12(54.6) | 13.6 | 0.253             | 12.3(10.8~13.8) | 0.008             |

<sup>1)</sup>  $\chi^2$  检验, <sup>2)</sup> K-M 生存分析 log-rank 检验

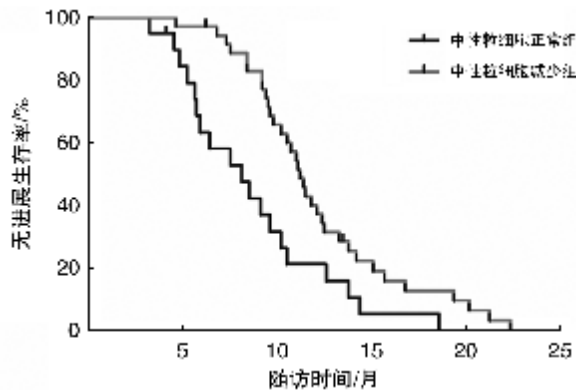


图 1 56 例晚期肾癌患者中位疾病无进展时间曲线

表 3 56 例肾癌患者药物不良反应发生情况

| 不良反应    | 所有级别/例(%) | Ⅲ~Ⅳ级/例(%) |
|---------|-----------|-----------|
| 手足综合征   | 40(71.4)  | 3(5.4)    |
| 高血压     | 30(53.6)  | 4(7.1)    |
| 中性粒细胞减少 | 36(64.3)  | 6(10.7)   |
| 血小板减少   | 22(39.3)  | 5(8.9)    |
| 贫血      | 14(25.0)  | 1(1.8)    |
| 甲状腺功能低下 | 21(37.5)  | 1(1.8)    |
| 腹泻      | 32(57.1)  | 4(7.1)    |
| 乏力      | 38(67.9)  | 1(1.8)    |
| 皮肤毒性    | 11(19.6)  | 2(3.6)    |
| 心脏毒性    | 15(26.8)  | 2(3.6)    |
| 口腔炎及黏膜炎 | 19(33.9)  | 1(1.8)    |

(64.3%)、高血压(53.6%)、血小板减少(39.3%)等。Ⅲ~Ⅳ级不良反应主要包括中性粒细胞减少 6 例、血小板减少 5 例、高血压 4 例、手足综合征 3 例及腹泻 4 例等。要积极处理各类不良反应尤其是Ⅲ~Ⅳ级不良反应,例如,手足综合征患者,要尽量保持皮肤的完整性,避免热水浸泡,外涂高油脂护肤品等;中性粒细胞减少患者建议服用“地榆升白片”,如果效果不佳,可以尝试皮下注射集落刺激因子;Ⅱ到Ⅲ级甲状腺功能减退患者 4 例,予以补充左旋甲状腺素片后乏力和颜面水肿等不良反应减至Ⅰ级,患者可耐受。既往国内鲜有血液学不良反应与舒尼替尼疗效相关性的分析,而国外的一些研究中心对血液学不良反应与潜在的临床获益的关系进行了初步报道<sup>[3,4,9]</sup>。本研究结果表明,舒尼替尼治疗过程中出现的一些血液学不良反应的患者可以获得更长的客观缓解率和中位无疾病进展时间,从治疗中获益更大。同时,在治疗中要注意严密监测,加强患者教育,积极处理各类不良反应尤其是Ⅲ~Ⅳ级不良反应。适时调整剂量或者用药方案<sup>[10]</sup>甚至暂停用药,在保证患者安全和生活质量的前提下尽可能维持较高的药物剂量,以获得更理想的疗效。

血液学指标和肿瘤的发生和发展有着紧密的

联系。肿瘤相关炎症刺激会引起中性粒细胞增多,而中性粒细胞/淋巴细胞比率也是炎症反应的指标。由于造血细胞的增值和分化需要干细胞因子受体、FMS 样酪氨酸激酶 3 和 VEGF 受体的参与,因此舒尼替尼对它们的抑制作用会导致骨髓抑制,这也解释了中性粒细胞减少与舒尼替尼治疗的关联性。另外,多项研究表明,肿瘤可通过刺激中性粒细胞来促进新生血管形成(如释放中性粒源性 VEGF)、免疫抑制、侵袭和转移,这或许解释了用药前中性粒细胞增多症与患者不良预后有关<sup>[11~14]</sup>,同时也说明了舒尼替尼治疗相关的中性粒细胞减少提示患者更好的临床获益。Fujita 等<sup>[5]</sup>报道,白细胞减少是晚期肾癌舒尼替尼治疗中位疾病无进展时间的预测指标。

除此之外,已经发现多种肿瘤中,中性粒细胞和中性粒细胞/淋巴细胞比率与患者的不良预后有关,如肾癌、结肠癌、肝细胞癌、胶质瘤、胃癌和肺癌等<sup>[15~17]</sup>。最近的研究也发现,肾癌患者血中性粒细胞/淋巴细胞比率≤巴与舒尼替尼治疗反应率有关,也是疾病无进展生存时间和总生存时间的独立预测指标<sup>[18]</sup>。本研究报道中,中性粒细胞/淋巴细胞比率也与患者的中位疾病无进展时间( $P = 0.008$ )。因此,这些血液学不良反应都可以作为评价晚期肾癌舒尼替尼治疗预后的独立因子,但对严重不良反应进行对症治疗并没有影响患者的预后。因此,对舒尼替尼治疗过程中出现的Ⅲ级以上不良反应要及时干预,本研究中患者经对症治疗后,生活质量得到提高。本研究存在一些局限性,如本研究属于回顾性病例对照研究,纳入数量有限,缺乏药物动力学研究。因此,在血液学不良反应和晚期肾癌预后的关系上仍需更多的病例提供进一步明确的信息,可以考虑进行完善的前瞻性、随机性试验,对舒尼替尼治疗相关的多种不良反应与肾癌患者预后的关系进行综合评价。

综上所述,对于晚期转移性肾癌患者,舒尼替尼治疗前后要综合评估血液学指标,从而预测靶向治疗效果。研究表明,晚期肾癌接受舒尼替尼治疗后,血液学的一些不良反应可以作为预测药物疗效的有效指标。

#### [参考文献]

- 1 Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 115—124.
- 2 Bhojani N, Jeldres C, Patard J J, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2008, 53(5): 917—930.
- 3 Donskov F, Michaelson M D, Puzanov I, et al. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as ef-

- ficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(11): 1571–1580.
- 4 Nagyiványi K, Budai B, Bíró K, et al. Synergistic survival: a new phenomenon connected to adverse events of first-line sunitinib treatment in advanced renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14(4): 314–322.
- 5 Fujita T, Wakatabe Y, Matsumoto K, et al. Leukopenia as a biomarker of sunitinib outcome in advanced renal cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(7): 3781–3787.
- 6 Riesenbeck L, Bierer S, Hoffmeister I, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib[J]. *World J Urol*, 2011, 29(6): 807–813.
- 7 Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3584–3590.
- 8 Gore M E, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8): 757–763.
- 9 Gunduz S, Mutlu H, Uysal M, et al. Prognostic value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma using tyrosine kinase inhibitors[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 15(8): 3801–3804.
- 10 Pan X, Huang H, Huang Y, et al. Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and health-related quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(6): 268. e9–15.
- 11 Taichman N S, Young S, Cruchley A, et al. Human neutrophils secrete vascular endothelial growth factor [J]. *J Leukoc Biol*, 1997, 62(3): 397–400.
- 12 Jensen H K, Donskov F, Marcussen N, et al. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4709–4717.
- 13 Carus A, Gurney H, Gebiski V, et al. Impact of baseline and nadir neutrophil index in non-small cell lung cancer and ovarian cancer patients: Assessment of chemotherapy for resolution of unfavourable neutrophilia[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1): 189.
- 14 Dumitru C A, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression [C]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(3): 141–148.
- 15 Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(3): 200–207.
- 16 Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 184(3): 873–878.
- 17 Unal D, Eroglu C, Kurtul N, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5237–5242.
- 18 Dirican A, Kucukzeybek Y, Erten C, et al. Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma; second line sunitinib treatment following IFN-alpha[J]. *Asian Pac J Cancer Pre*, 2013, 14(3): 2101–2105.

(收稿日期:2016-04-18)

(上接第 1082 页)

- 10 康永明, 方冬, 李学松, 等. 双侧上尿路尿路上皮癌 30 例临床诊疗分析[J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(3): 290–294.
- 11 Malcolm J B, Bagrodia A, Derweesh I H, et al. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy[J]. *BJU Int*, 2009, 104(4): 476–481.
- 12 Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy[J]. *BJU Int*, 2013, 112(4): 453–461.
- 13 Singla N, Gayed B A, Bagrodia A, et al. Multi-institutional analysis of renal function outcomes following radical nephroureterectomy and partial ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(6): 268 e1–7.
- 14 Bagrodia A, Kuehhas F E, Gayed B A, et al. Comparative analysis of oncologic outcomes of partial ureterectomy vs radical nephroureterectomy in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urology*, 2013, 81(5): 972–977.
- 15 Park B H, Jeon S S. Endoscopic management of upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Korean J Urol*, 2013, 54(7): 426–432.
- 16 Stewart J H, Vajdic C M, van Leeuwen M T, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3225–3231.
- 17 Liao C, Chueh S C, Lai M K, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(7): 2152–2153.
- 18 Nakazawa R, Miyano S, Sasaki H, et al. Synchronous bilateral urothelial cancer in a kidney recipient[J]. *Int J Urol*, 2011, 18(12): 847–850.

(收稿日期:2016-09-19)