

诊断性输尿管镜检查对上尿路尿路上皮癌术后膀胱内复发的影响:双中心 958 例回顾性研究

袁易初¹ 陈继民¹ 杜传军¹ 张进² 陈勇辉² 薛蔚² 黄翼然² 黄吉炜² 张楠¹

[摘要] **目的:**探讨诊断性输尿管镜检查(URS)对上尿路尿路上皮癌(UTUC)患者根治手术后膀胱内复发(IVR)的影响。**方法:**回顾性分析 1998 年 1 月—2019 年 6 月于浙江大学医学院附属第二医院(156 例)和上海仁济医院(802 例)就诊的 958 例 UTUC 患者的临床及随访资料。男 630 例,女 328 例,中位年龄 67(30~89)岁。518 例行诊断性 URS(URS 组),440 例未行诊断性 URS(非 URS 组)。伴有术前肾积水 499 例,糖尿病史 138 例,有吸烟史 252 例,非肌层浸润型膀胱癌(NMIBC)病史或合并 NMIBC 119 例;肿瘤位于肾盂 489 例,位于输尿管 394 例,同时位于肾盂及输尿管 75 例。543 例采取了腹腔镜手术,415 例采取了开放手术。196 例术后进行辅助化疗。病理检查结果显示,肿瘤直径 ≤ 3 cm 543 例, > 3 cm 415 例;病理分级为低级别 275 例,高级别 683 例;病理分期为 T_{a-1} 期 441 例,T₂ 期 180 例,T₃ 期 308 例,T₄ 期 29 例;227 例进行淋巴结清扫,其中 62 例病理检查证实淋巴结转移;516 例肿瘤呈乳头状,442 例呈平坦状;48 例伴有鳞状或腺样分化;150 例存在淋巴血管侵犯(LVI);134 例为多灶性生长。两组年龄($P=0.660$)、性别($P=0.618$)、糖尿病史($P=0.418$)、吸烟史($P=0.173$)、术前肾积水($P=0.777$)、WHO 分级($P=0.105$)和肿瘤形态($P=0.051$)比较差异均无统计学意义。而相较于非 URS 组,URS 组有着更低的开放手术($P=0.032$)、伴有 NMIBC 病史或合并 NMIBC($P<0.001$)、 > 3 cm 肿瘤($P<0.001$)、浸润性分期($P<0.001$)、淋巴结转移($P<0.001$)、鳞状或腺样分化($P=0.018$)、LVI 阳性($P=0.031$)及多灶性生长($P=0.032$)的比例。比较两组术后 1 年和 5 年膀胱内无复发生存率(IRFS)。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Cox 比例风险模型分析影响 IRFS 的因素。**结果:**本研究中位随访 39(2~206)个月,192 例(20.0%)发生 IVR,其中 URS 组 121 例,非 URS 组 71 例。URS 组 1 年和 5 年 IRFS 分别为 87.1%和 71.6%,低于非 URS 组的 90.6%和 80.9%($P=0.014$)。Cox 多因素回归分析结果显示 URS($P<0.001$)、伴有 NMIBC 病史或合并 NMIBC($P<0.001$)及肿瘤直径 > 3 cm($P=0.005$)是 IVR 的独立危险因素。**结论:**20.0%的 UTUC 患者行根治手术后会出现 IVR,URS 是 IVR 的独立危险因素之一。

[关键词] 上尿路尿路上皮癌;输尿管镜;根治性肾输尿管切除术;复发

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.01.004

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients with upper tract urothelial carcinoma: a retrospective study of 958 patients in double centers

YUAN Yichu¹ CHEN Jimin¹ DU Chuanjun¹ ZHANG Jin² CHEN Yonghui²
XUE Wei² HUANG Yiran² HUANG Jiwei² ZHANG Nan¹

(¹Department of Urology, Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310009, China; ²Department of Urology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University)

Corresponding author: ZHANG Nan, E-mail: nanzhang@zju.edu.cn

Abstract Objective: To access the effect of diagnostic ureteroscopy (URS) on intravesical recurrence (IVR) in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) after radical nephroureterectomy (RNU). **Methods:** Clinical and follow-up data of 958 patients who underwent nephroureterectomy in Second Affiliated Hospital of Zhejiang University (156) and Renji Hospital (802) between January 1998 and June 2019 were retrospectively analyzed. There were 630 males and 328 females with median age 67 years old (30–89). Among them, 518 patients underwent URS, 499 patients were found preoperative hydronephrosis, diabetes in 138, 252 with history of smoking and 119 with history of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) or with NMIBC. Four hundred and eighty-nine patients had tumor in renal pelvic, 394 had tumor in ureter and 75 had tumor in both sites. Laparoscopic surgery was performed in 543 patients while open surgery was performed in 415 patients. One hundred and

¹浙江大学医学院附属第二医院泌尿外科(杭州,310009)

²上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科

通信作者:张楠,E-mail:nanzhang@zju.edu.cn

ninety-six patients received adjuvant chemotherapy after RNU. Pathologic results showed that 543 patients had a tumor ≤ 3 cm and 415 had a tumor > 3 cm. Low pathological grade and high grade was diagnosed in 275 and 683 patients, respectively. The distribution of pathological stage was pT_{a-1} in 441, pT₂ in 180, pT₃ in 308 and pT₄ in 29. Lymphadenectomy was performed in 227 patients and 62 patients were pathologically confirmed lymph node metastasis. Five hundred and sixteen cases (53.9%) showed papillary architecture and 442 cases (46.1%) showed sessile architecture. Forty-eight patients were found squamous or glandular differentiation. Lymphovascular invasion (LVI) was observed in 150 patients. One hundred and thirty-four patients were multifocality. There was no statistically significant difference between two groups in age ($P=0.660$), sex ($P=0.618$), history of diabetes ($P=0.418$), history of smoking ($P=0.173$), preoperative hydronephrosis ($P=0.777$), WHO grade ($P=0.105$) or tumor architecture ($P=0.051$). Compared with URS (-), URS (+) had lower proportion of open surgery ($P=0.032$), history of NMIBC or with NMIBC ($P<0.001$), tumor > 3 cm ($P<0.001$), advanced pathological stage ($P<0.001$), lymph node metastasis ($P<0.001$), squamous or glandular differentiation ($P=0.018$), LVI ($P=0.031$) and multifocality ($P=0.032$). Kaplan-Meier method with the log-rank test was used to assess survival analysis. Multivariate analyses were conducted using Cox proportional-hazards regression model. **Results:** During the median follow-up period of 39 (range, 2–206) months, IVR occurred in 192 patients, including 121 patients with URS and 71 patients without URS. One-year and 5-year intravesical-free survival were 87.1% and 71.6%, respectively, in patients with URS, which were significantly lower than 90.6% and 80.9% in patients without URS ($P=0.014$). Cox multivariate regression analysis showed that URS ($P<0.001$), history of NMIBC or with NMIBC ($P=0.003$) and tumor > 3 cm ($P=0.009$) were independent risk factors for IVR. **Conclusion:** IVR occurred in 20.0% UTUC patients after RNU. URS was one of independent risk factors for IVR.

Key words upper tract urothelial carcinoma; ureteroscopy; radical nephroureterectomy; recurrence

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是一种少见但恶性程度较高的疾病,包括肾盂癌和输尿管癌,占有尿路上皮肿瘤的5%~10%^[1-2]。由于尿路上皮癌常呈多灶性起病,容易沿尿路上皮播散,因此根治性肾输尿管切除术+膀胱袖口状切除术(radical nephroureterectomy, RNU)仍是目前治疗 UTUC 的金标准,尤其是对于高危的患者^[1]。

尿路上皮癌具有多中心生长和高度复发的生物学行为,约 17% 的 UTUC 患者在确诊时合并膀胱肿瘤,22%~47% 的患者术后会出现膀胱内的肿瘤复发(intravesical recurrence, IVR)^[3-4]。IVR 不仅会增加疾病治疗的费用,给患者家庭带来沉重的经济负担,更会因为二次手术极大地降低患者生活质量。因此,近期来自欧美的 UTUC 协作组研究制订了 1 个预测根治术后 IVR 的模型,危险因素包括年龄、性别、肿瘤位置、病理分期、淋巴结状态等^[5]。

泌尿系统 CT 成像(computed tomography urography, CTU)是临床上诊断 UTUC 首选的影像学检查,已被欧洲泌尿外科协会列为 A 级推荐。但对于碘造影剂过敏或因肾功能不全而无法行 CTU 的患者,内窥镜检查就成为明确诊断的重要手段。同时,随着内镜技术的发展,灵活弯曲、可视化及病理活检的优势使输尿管镜检查(ureteroscopy, URS)在诊断 UTUC 上具备了很高的敏感性。然而,对于诊断性 URS 是否会影响肿瘤种植转移,增加 UTUC 患者术后 IVR 风险,目前仍有争议。本研究回顾性分析 1998 年 1 月—2019 年 6 月浙江

大学医学院附属第二医院(156 例)和上海仁济医院(802 例)收治的 958 例 UTUC 患者的临床及随访资料,探讨 URS 对 UTUC 患者根治手术后 IVR 的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 958 例,男 630 例,女 328 例,中位年龄 67 (30~89)岁。既往有糖尿病史 138 例,吸烟史 252 例。术前影像学(泌尿系 B 超、CT 或 MRI)检查诊断肾积水 499 例。119 例有非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)病史或合并 NMIBC。肾盂肿瘤 489 例,输尿管肿瘤 394 例,同时位于肾盂和输尿管 75 例。543 例行腹腔镜手术,415 例行开放手术。

518 例术前行诊断性 URS(URS 组),440 例未行诊断性 URS(非 URS 组)。两组一般资料比较见表 1,两组的年龄($P=0.660$)、性别($P=0.618$)、糖尿病史($P=0.418$)、吸烟史($P=0.173$)及术前肾盂积水($P=0.777$)比较差异均无统计学意义;伴 NMIBC 病史或合并 NMIBC($P<0.001$)、肿瘤位置($P<0.001$)、手术方式($P=0.032$)差异有统计学意义。

本研究中,URS 仅在影像学诊断不明确或为获取更多可以影响决策信息的时候使用。TNM 分期参考 2017 年国际抗癌联盟的制定恶性肿瘤标准^[6],组织学分级参照 WHO 和国际泌尿病理协会推荐标准^[7]。肿瘤形态通过大体标本进行评判,分为乳头状和平坦状,值得注意的是,如果手术标本

中存在平坦状结构,则该肿瘤被定义为平坦状^[8]。淋巴血管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)判定标准为显微镜下发现肿瘤的小静脉、小动脉或淋巴管的管壁受到侵犯、破坏或管腔内存在瘤栓^[9]。

1.2 方法

术后 3 个月第 1 次随访,之后每 6 个月随访 1

次,3 年后每年随访 1 次。随访内容包括查体、实验室检查(血常规、尿常规、肝肾功能等)、尿细胞学检查、膀胱镜检查、胸部 CT、腹部和盆腔 CT 或 MRI。对于特殊的患者,还可选择骨扫描或 PET-CT 等检查。本研究的终点事件为 IVR,分析影响 IVR 的独立危险因素。

表 1 URS 组和非 URS 组一般资料比较

项目	总数	非 URS 组	URS 组	χ^2	P
性别				0.248	0.618
女	328(34.2)	147(33.4)	181(34.9)		
男	630(65.8)	293(66.6)	337(65.1)		
年龄				3.388	0.660
<65 岁	383(40.0)	162(36.8)	221(42.7)		
≥65 岁	575(60.0)	278(63.2)	297(57.3)		
肿瘤位置				22.001	<0.001
肾盂	489(51.1)	244(55.4)	245(47.3)		
输尿管	394(41.1)	149(33.9)	245(47.3)		
肾盂+输尿管	75(7.8)	47(10.7)	28(5.4)		
糖尿病				2.346	0.418
无	820(85.6)	381(86.6)	439(84.7)		
有	138(14.4)	59(13.4)	79(15.3)		
吸烟史				6.460	0.173
无	706(73.7)	315(71.6)	391(75.5)		
有	252(26.3)	125(28.4)	127(24.5)		
肾积水				0.080	0.777
无	459(47.9)	213(48.4)	246(47.5)		
有	499(52.1)	227(51.6)	272(52.5)		
NMIBC 病史或合并 NMIBC				24.818	<0.001
无	839(87.6)	360(81.8)	479(92.5)		
有	119(12.4)	80(18.2)	39(7.5)		
手术方式				4.610	0.032
腹腔镜	543(56.7)	233(53.0)	310(59.8)		
开放	415(43.3)	207(47.0)	208(40.2)		

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料使用分类变量表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较两组的膀胱内无复发生存率(intravesical recurrence-free survival, IRFS),并用 log-rank 进行检验。采用单因素及多因素 Cox 风险比例回归模型筛选与患者 IRFS 相关的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理特征比较

URS 组和非 URS 组病理特征比较见表 2。两组的病理分级($P = 0.105$)及肿瘤形态($P = 0.051$)比较差异无统计学意义。两组的病理分期($P < 0.001$)、淋巴结转移($P < 0.001$)、鳞状或腺样分化

($P = 0.018$)、LVI 阳性($P = 0.031$)及多灶性生长($P = 0.032$)比较差异有统计学意义。

2.2 IRFS 比较

196 例术后行辅助化疗,其中 URS 组和非 URS 组分别为 104 例和 92 例,差异无统计学意义($\chi^2 = 22.569, P = 0.750$)。958 例中位随访 39(2~206)个月。192 例出现 IVR,分别为 URS 组 121 例,非 URS 组 71 例,中位复发时间为 12(2~107)个月。958 例术后 1 年和 5 年 IRFS 分别为 88.7% 和 75.7%,其中 URS 组 1 年和 5 年 IRFS 分别为 87.1% 和 71.6%,均低于非 URS 组的 90.6% 和 80.9%($P = 0.014$),见图 1。

2.3 术后 IRFS 影响因素分析

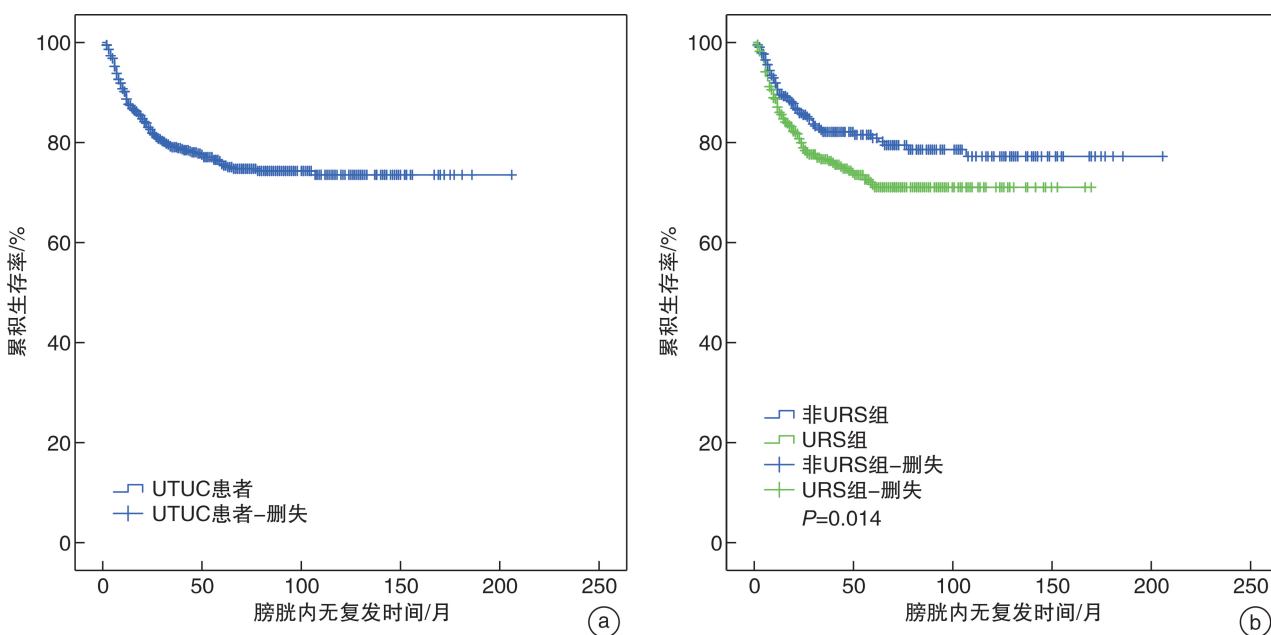
本研究 958 例患者根治手术后 IRFS 的影响因素分析见表 3。单因素分析结果显示,术前 URS、

肿瘤位置、有 NMIBC 病史或合并 NMIBC、肿瘤直径 > 3 cm、病理分级高级别、多灶性生长及辅助化疗与 IRFS 有关(均 $P < 0.05$)。多因素分析结果

显示,术前 URS($P < 0.001$)、有 NMIBC 病史或合并 NMIBC($P = 0.003$)及肿瘤直径 > 3 cm($P = 0.009$)是 IRFS 的独立危险因素。

表 2 URS 组和非 URS 组病理资料比较

项目	总数	非 URS 组	URS 组	χ^2	P
肿瘤大小				27.933	<0.001
≤3 cm	543(51.6)	209(47.5)	334(64.5)		
>3 cm	415(48.4)	231(52.5)	184(35.5)		
WHO 分级				2.625	0.105
低级别	275(28.7)	115(26.1)	160(30.9)		
高级别	683(71.3)	325(73.9)	358(69.1)		
病理分期				20.193	<0.001
T _{a~1}	441(46.0)	168(38.2)	273(52.7)		
T _{2~4}	517(54.0)	272(61.8)	245(47.3)		
淋巴结转移				41.296	<0.001
否	896(93.5)	398(90.5)	498(96.1)		
是	62(6.5)	42(9.5)	20(3.9)		
肿瘤形态				3.802	0.051
乳头状	896(93.5)	222(50.5)	294(56.8)		
平坦状	62(6.5)	218(49.5)	224(43.2)		
鳞状或腺样分化				34.788	0.018
否	910(95.0)	410(93.2)	500(96.5)		
是	48(5.0)	30(6.8)	18(3.5)		
LVI				47.867	0.031
否	808(84.3)	359(81.6)	449(86.7)		
是	150(15.7)	81(18.4)	69(13.3)		
多灶性				0.165	0.032
否	824(86.0)	357(81.1)	457(88.2)		
是	134(14.0)	73(18.9)	61(11.8)		



a:958 例 UTUC 患者总体生存曲线;b:URS 组与非 URS 组生存曲线比较。

图 1 UTUC 患者根治手术后生存曲线

表 3 不同临床病理因素与 IRFS 单因素及多因素分析

临床病理因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
输尿管镜(是/否)	1.441(1.075~1.932)	0.015	1.737(1.277~2.361)	<0.001
性别(男/女)	1.361(0.994~1.864)	0.055	—	—
年龄(≥65岁/<65岁)	1.180(0.883~1.578)	0.263	—	—
肿瘤位置	—	0.002	—	0.207
输尿管/肾盂	1.262(0.932~1.708)	0.132	1.158(0.845~1.587)	0.361
肾盂+输尿管/肾盂	2.258(1.434~3.555)	<0.001	1.679(0.936~3.012)	0.082
糖尿病(是/否)	1.133(0.758~1.692)	0.542	—	—
吸烟史(是/否)	1.026(0.734~1.435)	0.881	—	—
肾积水(是/否)	1.093(0.823~1.452)	0.537	—	—
NMIBC 病史或合并 NMIBC(是/否)	1.947(1.360~2.787)	<0.001	1.822(1.228~2.704)	0.003
手术方式(腹腔镜/开放)	1.105(0.829~1.473)	0.494	—	—
肿瘤大小(>3 cm/≤3 cm)	1.400(1.055~1.859)	0.020	1.481(1.105~1.985)	0.009
WHO 分级(高级别/低级别)	1.455(1.053~2.012)	0.023	1.373(0.987~1.908)	0.060
病理分期(T ₂₋₄ /T _{a-1})	1.092(0.822~1.451)	0.543	—	—
淋巴结转移(是/否)	1.410(0.802~2.475)	0.233	—	—
肿瘤形态(平坦型/乳头状)	1.089(0.817~1.451)	0.561	—	—
鳞状或腺样分化(是/否)	1.375(0.727~2.601)	0.327	—	—
LVI(是/否)	1.002(0.667~1.505)	0.993	—	—
多灶性(是/否)	1.657(1.162~2.364)	0.005	1.143(0.718~1.819)	0.574
辅助化疗(是/否)	1.420(1.021~1.975)	0.037	1.271(0.910~1.775)	0.160

3 讨论

UTUC 和膀胱尿路上皮癌都是来源于尿路上皮的恶性肿瘤,然而两者在病理特征和发病机制上仍有差异。由于肾盂和输尿管的肌层相对薄弱,肿瘤早期即可发生肌层浸润,因此约 60% 的 UTUC 患者在确诊时已处于进展期,而膀胱肿瘤仅为 15%~25%^[1,10]。同时,UTUC 预后较差,且与术后病理分期密切相关,T₁ 期患者 5 年生存率 > 90%,T₂~T₃ 期则低于 50%,而 T₄ 期更是 < 10%^[1]。因此,早期诊断对改善 UTUC 患者的预后起着至关重要的作用。

泌尿道不同部位可同时或异时出现多个病灶是 UTUC 的特点之一,目前公认有 2 种学说可以解释这一现象,即土壤学说和腔内播种和植入学说。前者认为致癌因素存在于尿液中,正常的细胞在局部致癌因素的作用下,于基因层面失去调控,突变成肿瘤细胞,从而可在与尿液接触的整个泌尿道的多个部位同时或异时出现病灶。后者则强调不同病灶来源于同一个原发变异细胞克隆,并通过其在尿路上皮内扩散蔓延或腔内种植形成^[10-11]。

本研究中,共 192 例(20.0%)出现 IVR,1 年和 5 年的 IRFS 分别为 88.7% 和 75.7%,与国内外的研究结果相符^[1]。同时,研究结果显示超过 50%(104/192)的患者在术后 1 年内复发,这提示我们术后 1 年是 IVR 的高峰期,需要对患者进行密切随访。此外,我们还发现,一小部分 UTUC 患

者(7/192)在术后 5 年仍会出现 IVR,这提醒临床医生需要对患者进行长期的随访,而不仅仅只局限于术后 5 年。因此,本研究的两个中心根据 UTUC 术后复发特点,结合欧洲泌尿外科学会指南,制订了相应的随访策略:即术后 3 个月进行第 1 次随访,随后每 6 个月随访 1 次,3 年后每年随访 1 次,对患者进行影像学、尿细胞学或膀胱镜检查,严密观察 IVR 情况。

CTU 是目前诊断 UTUC 临床价值和诊断准确性最高的检查,其敏感性为 67%~100%,特异性更是高达 93%~99%^[12]。然而,对于肾功能不全、造影剂过敏或影像学检查无法确诊的患者,便需要输尿管镜进一步探查。输尿管镜可以直接观察肾盂及输尿管,在直视下对可疑病灶进行活检。随着成像技术的发展,特别是窄带成像技术的出现,极大地提高了成像质量,增加了对小病灶和原位癌的检出率^[13]。但是,理论上 URS 操作过程中需要生理盐水逆行冲洗以保持视野清晰,从而使肾盂输尿管内压增高,破坏黏膜上皮生物学屏障,导致肿瘤细胞脱落随尿液下行引起膀胱内种植转移可能。然而,URS 是否会增加 UTUC 患者术后 IVR 的风险目前仍有争议。Nison 等^[14]报道,URS 并非术后发生 IVR 的独立危险因素(P=0.940);Ishikawa 等^[15]研究也发现两组患者 URS 组和非 URS 组术后 2 年的 IRFS 相似(P=0.972);但是,Luo 等^[16]和 Liu 等^[17]的研究结果显示 URS 会增

加术后发生 IVR 的风险 ($P = 0.050$, $P = 0.006$)。因此, 目前我国的专家共识建议针对诊断明确的 UTUC 患者术前可以不行 URS^[18]。

本研究中, 我们发现术前 URS、伴有 NMIBC 病史或合并 NMIBC 和肿瘤直径 > 3 cm 是影响 IRFS 的独立危险因素。其中, NMIBC 病史与肿瘤直径是术前易于获取的指标, 因此在临床工作中, 详细的病史询问及膀胱镜检查有助于临床医生术前对 UTUC 患者进行危险分层, 制订合理的诊疗计划。此外, 本研究结果显示, URS 组的输尿管占位、开放手术、伴有 NMIBC 病史或合并 NMIBC、病理分期 $\geq T_2$ 期、淋巴结转移、鳞状或腺样分化、LVI 阳性和多灶性生长的比例低于非 URS 组。这与我们的临床认知相符合, 通常我们认为拥有上述特征的肿瘤有着更强的侵袭性, 更高的恶性程度, 因此更容易通过影像学确诊, 而不必进一步行 URS。

本研究也存在一定的局限性。首先, 本研究为回顾性, 无法避免选择偏移, 有待更多中心来进行外部验证; 其次, 手术医生对患者的选择偏好及手术理念的差异, 如未采取和贯彻无瘤技术及肿瘤根治性原则, 也可能对 IVR 产生影响; 此外, 本研究缺乏 URS 对 UTUC 患者复发及生存影响的分析。然而, 本研究仍是国内较大规模的多中心研究之一, 详细全面的临床、病理及随访资料使本研究结果相对更准确和可靠。

综上所述, 本研究结果表明, UTUC 患者术前行 URS 会增加根治手术后 IVR 的风险, 临床医生需谨慎选择及使用。

参考文献

- [1] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(5): 868-879.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma[J]. *World J Urol*, 2013, 31(1): 141-145.
- [4] Seisen T, Granger B, Colin P, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1122-1133.
- [5] Xylinas E, Kluth L, Passoni N, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(3): 650-658.
- [6] Brierley JD, Mary K, Gospodarowicz MK, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer [M]. 8th ed. NYC: Wiley-Blackwell, 2017: 196-198.
- [7] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2016: 77-98.
- [8] Fritsche HM, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(5): 666-672.
- [9] Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(6): 1064-1071.
- [10] Green DA, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins[J]. *J Urol*, 2013, 189(4): 1214-1221.
- [11] Catto JW, Yates DR, Rehman I, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location[J]. *J Urol*, 2007, 177(5): 1715-1720.
- [12] Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(5): 1102-1109.
- [13] 周利群, 熊耕砚, 李学松. 中国人群上尿路尿路上皮癌诊疗策略选择和东西方差异[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(2): 83-87.
- [14] Nison L, Rouprêt M, Bozzini G, et al. The oncologic impact of a delay between diagnosis and radical nephroureterectomy due to diagnostic ureteroscopy in upper urinary tract urothelial carcinomas: results from a large collaborative database[J]. *World J Urol*, 2013, 31(1): 69-76.
- [15] Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *J Urol*, 2010, 184(3): 883-887.
- [16] Luo HL, Kang CH, Chen YT, et al. Diagnostic ureteroscopy independently correlates with intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 3121-3126.
- [17] Liu P, Su XH, Xiong GY, et al. Diagnostic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma is Independently Associated with Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy [J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(6): 1129-1135.
- [18] 中国医师协会泌尿外科医师分会肿瘤专业委员会, 中国医师协会泌尿外科医师分会上尿路尿路上皮癌(CUDA-UTUC)协作组. 上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(7): 485-488.