

上尿路尿路上皮癌临床治疗进展

陈金虎¹ 方卫华¹ 梁朝朝^{1△}

[摘要] 上尿路尿路上皮癌(UTUC)指发生于肾盂及输尿管的尿路上皮恶性肿瘤。虽然发病率较低,但起病隐匿,侵袭性强且复发率高,随着对该疾病认识的不断深入,对临床诊疗中术前评估、手术及围手术期治疗和预防膀胱复发等方面提出新的思考和挑战。本文就 UTUC 患者肿瘤风险评估、手术技术以及新辅助和辅助治疗中腔内和全身治疗的最新临床进展作一综述。

[关键词] 上尿路尿路上皮癌;手术治疗;新辅助化疗;免疫治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.05.018

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Progress in clinical treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma

CHEN Jinhu FANG Weihua LIANG Chaozhao

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Institute of Urology, Anhui Medical University, Anhui Province Key Laboratory of Genitourinary Diseases, Hefei, 230022, China)

Corresponding author: LIANG Chaozhao, E-mail: urologistcjh@163.com

Abstract Upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) refers to malignant tumors of the urinary tract that occur in the renal pelvis and ureter. Although the incidence is low, the onset is insidious, invasive, and the recurrence rate is high. With the deepening understanding of the disease, new thinking and challenges have been raised in the aspects of preoperative evaluation, surgery and perioperative treatment and prevention of bladder recurrence. This article reviews the latest clinical advances in cancer risk assessment, surgical techniques, and neoadjuvant and adjuvant therapy for UTUC patients.

Key words upper tract urothelial carcinoma; operation treatment; neoadjuvant chemotherapy; immunotherapy

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是泌尿系统发病率较低的恶性肿瘤,来源于输尿管及肾盂的尿路上皮细胞。UTUC 占有尿路上皮癌的 5%~10%^[1]。尽管 UTUC 很少见,但该疾病通常具有发病隐匿、级别高、侵袭性强和复发率较高的特征^[2]。而在我国,因受到如含马兜铃酸等致病成分中草药的影响,合并慢性肾病的患病率约为 59%^[3]。对于 pT_a/pT₁ 期器官局限性肿瘤,其 5 年癌症特异性生存率可 >90%,而对于 pT₄ 期肿瘤,其 5 年生存率则急剧下降至 <20%^[4]。在本文中,我们将对 UTUC 从肿瘤风险评估和新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)患者的选择,到当前的手术技术和辅助治疗等方面的临床治疗进展作一综述。

1 UTUC 手术治疗的进展

1.1 术前风险分层研究进展

不同于膀胱尿路上皮癌(bladder carcinoma, BC),UTUC 位于人体内更深的位置且有复杂的解剖结构,以及内镜器械的局限性给术前准确的临床

诊断和分期带来困难。由于 UTUC 手术治疗可分为主要通过保肾手术治疗的低风险肿瘤^[5]和通过根治性肾输尿管切除术以及需要新辅助治疗的高风险肿瘤^[6],因此准确的临床分期及风险分层评估对患者的治疗具有重要意义。鉴于同为尿路上皮来源,UTUC 可以参考膀胱癌的风险分层评估来帮助指导哪些患者可能适合 NAC。尽管存在针对膀胱癌 NAC 的 1 级证据^[7],但最近的基因组证据^[8]表明 BC 和 UTUC 可能是独立的不同的分子机制,提示该策略可能不适用于 UTUC 的治疗。

术前准确的评估患者的风险等级可以为患者制定更合适的治疗方案,从而提供个体化的治疗。临床医生评估风险时多专注于肿瘤的浸润程度或非器官受限的程度^[9],或者使用手术后大体病理检查结果对疾病的复发进行预测,但术前没有办法获得确切的病理结果。目前没有可靠的术前评价工具可用于预测高危患者的复发风险。欧洲泌尿外科协会(EAU)认为如果存在以下所有因素,患者的风险较低:单发、肿瘤 <2 cm、低级别和影像学检查无深层浸润^[5]。有以下因素之一即可认为是高危因素:伴有肾积水、肿瘤 >2 cm、高级别、多发、先前已有膀胱肿瘤手术史等。尽管术前浸润的程度可能存在偏差,但它仍是非常重要的术前评估方法。在诊断时使用年龄、性别和肿瘤浸润程度可以

¹ 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科 安徽医科大学泌尿外科研究所 泌尿生殖系统疾病安徽省重点实验室(合肥,230022)

[△] 审校者

通信作者:梁朝朝, E-mail: urologistcjh@163.com

预测 5 年总生存率和癌症特异性生存率,准确率高达 72%^[10]。袁易初等^[11]对 806 例行根治性手术的 UTUC 患者的临床及预后资料分析,认为肿瘤直径>3 cm 是 UTUC 患者行根治术后肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)和膀胱内无复发生存率(intravesical recurrence free survival, IRFS)的独立危险因素。有非肌层浸润性膀胱肿瘤病史或合并膀胱肿瘤也是 UTUC 患者行根治术后总生存率(overall survival, OS)、CSS 和 IRFS 的独立危险因素^[12]。Freifeld 等^[13]最近发表了一个预测模型研究,预测多中心队列的 245 例患者 2 年和 5 年的复发率。该研究使用的评价工具结合了术前变量,包括年龄、肾积水程度、肾脏结构变化、肾小球滤过率(GFR)和低血红蛋白率等,以预测术后的复发率。经过内部验证后,该模型预测疾病复发的准确性可达到 71%。无需任何病理检查,可以帮助临床医生确定可能适合新辅助治疗的高危患者。但 UTUC 的术前诊断准确性仍远未达到理想水平,需要进一步研究来准确评估患者的术前风险分层。

1.2 保留肾脏手术治疗进展

保留肾单位手术(kidney sparing surgery, KSS)对于肾功能不全或孤立肾的患者很有必要。一般来说,KSS 仅应用于低危患者,Seisen 等^[14]针对低风险肿瘤进行的 KSS 与根治性肾输尿管全长切除(radical nephroureterectomy, RNU)的荟萃分析证实,保留肾脏手术是安全的,不会降低生存率。除低危患者外,某些高危疾病患者可能由于存在解剖或功能性孤立肾,双侧 UTUC,慢性肾功能衰竭或患者拒绝行根治手术,因此需要保留肾脏手术治疗。腔内切除手术可通过输尿管镜或经皮肾镜入路行激光切除或电灼术。尽管不存在与 RNU 的直接比较研究,但 Cutress 等^[15]对现有回顾性数据的系统分析发现,输尿管镜与经皮途径的疾病特异性生存率相似,特别是对于低级别肿瘤更明显。依据患者具体情况术中选用不同类型的输尿管镜或输尿管软镜,以提供不同的工作通道及角度到达肿瘤的位置。尽管内镜技术有所进步,但对于输尿管镜或经皮肾镜消融无法达到的肿瘤进行治疗仍存在困难。手术操作中应保证能够完整切除肿瘤,并有足够的组织进行病理学检查以明确诊断。对于低危的输尿管远端肿瘤,行输尿管远端切除+输尿管膀胱再植术是临床较常采用的手术方式,对于输尿管其他部位的单发低危肿瘤,在明确有肾脏保留的必要性时,确切评估手术可行性后也可采用局部肿瘤切除,输尿管再吻合的方式,术中快速冷冻切片可以提高切缘的阴性率^[3]。自体肾移植术对于有必要的患者来说,也是一种可供选择的治疗方式^[16]。

1.3 根治性手术治疗的进展

RNU 仍然是治疗 UTUC 的金标准,同时行膀胱袖状切除可以降低其复发率^[17]。近年来微创腹腔镜手术已逐渐增多,荟萃分析发现腹腔镜手术与开放手术在无复发生存率或总体生存率方面比较差异无统计学意义^[18]。但 Peyronnet 等^[19]的系统综述发现在 42 项研究中,腹腔镜手术的肿瘤学结局较差,特别是对于更高级别或更高分期的患者和腹腔镜膀胱袖状切除的患者更明显,可能和腹腔镜下切除的不完全有关。但是由于所有归入的研究总体证据质量较差,作者承认他们的评论是对数据的叙述性分析。需要注意的是,迄今为止唯一的随机对照试验显示腹腔镜 RNU 和开放手术具有相似癌症特异性生存率、无膀胱复发和无转移生存率^[20]。近年来机器人手术逐渐应用于 RNU,但目前没有在机器人和开放手术之间直接进行对比的研究。

1.4 术后药物局部灌注治疗进展

1.4.1 上尿路局部治疗进展 内镜下肿瘤激光切除或灼烧术后的灌注化疗因为药物停留时间短而效果欠佳^[21]。最近报道有一种新型的含有反向丝裂霉素的化学消融凝胶 UGN-101,能够缓慢释放药物,已被开发出它作为腔内治疗的缓释替代品^[22]。这项Ⅲ期研究的初步结果显示,接受治疗的患者的完全缓解率(CR)为 60.3%(41/68)。41 例患者中只有 3 例复发。近年来,对于低风险 UTUC 的内镜治疗,最有希望的进展是使用这种化学消融凝胶,它比以前的内镜滴注能更好地覆盖尿道上皮内衬,显示出良好的应用前景。其他技术如浸渍药物的支架和输尿管球囊也已出现,但尚未进入临床实践^[23-24]。

1.4.2 膀胱内灌注治疗的进展 与非肌层浸润性膀胱癌不同,尽管 RNU 术后膀胱内复发率高达 40%,但 UTUC 膀胱内灌注治疗的效果仍没有定论^[25]。在两项主要的前瞻性临床试验中,O'Brien 等^[26]对 284 例患者在拔除导管时行单剂量丝裂霉素灌注化疗,发现丝裂霉素组较对照组膀胱复发率降低了 10%($P=0.055$)。使用另一种蒽环类药物吡柔比星的Ⅱ期试验报告显示,RNU 术后 48 h 内灌注,随访 2 年,与对照组相比,膀胱灌注组的膀胱内复发比值比为 0.28($P=0.023$)。这种降低的幅度大于 O'Brien 等^[26]研究中的幅度,可能与术后灌注时间更早有关。鉴于这些早期研究,正在招募 REBACAREⅡ期试验,该试验评估术前 3 h 滴注丝裂霉素的治疗效果,计划于 2021 年完成^[27]。此外,还在进行的有手术后 24 h 内行更大剂量的吡柔比星Ⅲ期治疗试验,以评估 310 例患者的无复发生存率^[28]。正在进行的(NCT03062059)试验是针对根治性肾输尿管切除术后膀胱内吉西他滨灌注

化疗预防膀胱癌复发的研究。现有研究显示经尿道膀胱肿瘤电切后膀胱内吉西他滨灌注能有效预防膀胱癌复发,特别是考虑到膀胱内吉西他滨灌注具有较低的成本和较少的局部毒性作用,而吉西他滨的不良反应与安慰剂相似^[29]。尽管需要更多的Ⅰ级证据,但很明显,围手术期膀胱内药物灌注治疗可有效减少膀胱复发。

2 UTUC 全身治疗进展

2.1 针对高危患者的 NAC 方案的进展

UTUC 多为老年患者,很多有慢性肾脏疾病在内的多种合并症,且 RNU 手术会进一步损伤肾功能,GFR 的降低会影响基于铂类药物的术后辅助化疗的实施^[30]。此外,由于术前活检难以取得准确的病理分级及分期,可能会导致手术前分级及分期的评估较实际情况偏低^[31]。基于这些因素,NAC 已引起越来越多的重视,并且证据等级在不断增加。NAC 对于高危患者或有肌层浸润迹象但可能无法进行术后辅助治疗的患者特别有用。一项回顾性研究表明,接受 NAC 的患者在 RNU 术后的疾病分期有所改善^[32]。最近一项荟萃分析对来自日本的包括 318 例患者的 4 项回顾性研究显示,NAC 使 OS、CSS 和无进展生存期(progression free survival,PFS)分别改善了 57%、59%和 45%,所有这些均有统计学意义^[33]。

当前有 2 项正在进行的评估 UTUC 中 NAC 的前瞻性临床试验:NCT02412670 和 NCT01261728。在 2018 年美国泌尿外科协会年度会议上提出了Ⅱ期临床试验的最新进展(NCT02412670),该研究支持在手术时使用 NAC 且病理完全缓解率为 14%^[6]。这些试验和其他前瞻性研究的进一步结果将有望帮助指导术前治疗和决策。Ⅲ期 POUT 试验的初步结果为组织学证实的 pT₂~pT₄、N_x、M₀ UTUC 中辅助化疗的使用提供了Ⅰ级证据^[34]。在中位随访时间为 17.6 个月时,辅助化疗组的无疾病生存时间是单纯监测组的 2 倍。无疾病进展生存期优于对照组(HR=0.49, P=0.003)。研究对象是 GFR>30 mL/min 的患者,笔者建议辅助化疗应成为这些患者的新治疗标准。这为临床医生的临床决策提供了更好的证据,以便决定 NAC 或辅助化疗的实施。尽管辅助化疗的益处是显著的,但是辅助化疗的最大局限性在于某些患者由于肾功能不全而不能接受辅助化疗。正在计划进行一项后续的 POUT 2 试验,以研究 RNU 术后联合化疗和免疫疗法与单纯化疗相比的无疾病生存期。此外,考虑到与化学疗法相比,免疫疗法对肾功能要求较低,可能需要对 RNU 后的辅助免疫疗法进行进一步研究。

2.2 UTUC 免疫治疗进展

目前为止对不适合铂类化疗的局部晚期或转

移性尿路上皮癌(metastatic urothelial carcinoma, mUC)患者的治疗选择仍然有限。免疫疗法现已改变了这一难题,并为这类患者的治疗提供了更多的可能性。当前有 5 种批准的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)可以阻断程序性细胞死亡 1 受体(PD-1)或其配体(PD-L1)。PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 是 2016 年 FDA 批准的首个 ICI^[35]。这是基于 IMvigor 210 的一项Ⅱ期试验,该试验针对的是先前接受顺铂治疗进展的晚期尿路上皮癌患者^[36]。在 PD-L1 高表达的亚组中,总体客观缓解率(objective response rate, ORR)为 14.5%,具有更好的反应和更长的生存期。对不适合顺铂治疗的患者,对 Atezolizumab 进行了进一步研究,发现其 ORR 为 23%,在上尿路患者中更明显,ORR 为 39%(n=33)^[37]。与化学疗法相比,没有发现 Atezolizumab 可以改善 mUC 患者的整体生存率。

PDL-1 蛋白在抗原呈递细胞上表达,并与活化 T 细胞上的 PD-1 相互作用,共同抑制抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的增殖^[38]。阻断这些抑制分子中的任何一个,都会激发 T 细胞介导的抗肿瘤反应。Pembrolizumab 是通过阻断 PD-1 而具有强大的抗肿瘤免疫力的抗体,在 KEYNOTE-012 试验中显示其在 PD-1 阳性晚期尿路上皮癌患者的 ORR 为 26%^[39]。在不能接受铂类治疗的患者中,将 Pembrolizumab 作为一线治疗的第 2 阶段观察到 ORR 为 24%^[40],在复发性晚期尿路上皮癌患者的二线治疗的第 3 阶段观察到总体生存获益(10 个月 vs. 7 个月, P=0.002 2)^[41]。Nivolumab 是该组中最后批准的 ICI,是一种 PD-1 抑制剂,其总体 ORR 达到 19.6%,在 PDL-1 表达>5%的患者中达到 28.4%^[42]。Nivolumab 最初仅在 BC 患者中得到了批准,而其他许多试验仅包含约 20%的 UTUC 患者,因为 UTUC 和 BC 肿瘤生物学的差异,可能需要重点关注 UTUC 的亚组。2020 年 4 月份国内首个获批尿路上皮癌适应证的 PD-1 单抗为替雷利珠单抗,显示出良好的抗肿瘤活性和安全性,在可评估的 101 例患者中,ORR 达到 24.8%^[43]。目前许多研究正在积极招募评估各种特定亚组的不同组合治疗方法,这些方法共同为未来治疗提供新的希望。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)是类似的检查点,当被阻断时,可以抑制 T 细胞活化并导致抗肿瘤效应 T 细胞应答的重新活化^[38]。Ipilimumab(一种 CTLA-4 抑制剂)的一项小型Ⅰ期试验显示,12 例患者中有 8 例的手术标本降级,另外 4 例患者的尿液细胞学从阳性转为阴性^[44]。一项研究吉西他滨和顺铂+Ipilimumab 在治疗转移性

UC 患者的联合 II 期试验显示,中位随访 10 个月,ORR 为 64%,PFS 为 8 个月^[45]。还有许多其他联合试验正在积极招募测试 CTLA-4 抑制剂与 PDL-1/PD-1 的其他组合的治疗方法^[38]。

除这些免疫检查点抑制剂外,其他 2 种治疗方法也被 FDA 批准用于转移性患者。与多西他赛/安慰剂组相比,血管内皮生长因子受体(VEGF)抑制剂 Ramucirumab 联合多西他赛的 PFS 改善了 4.1 个月。一项将 Ramucirumab 与 pembrolizumab 联合治疗多个晚期癌症的小型 1a/b 期试验显示,尿路上皮癌患者亚组(3/24)的客观缓解率为 13%^[46]。第 2 种治疗方法是 Erdafitinib,是一种有效的成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors,FGFR)1-4 抑制剂,在 I 期试验中已在包括尿路上皮癌在内的许多实体肿瘤中显示出抗肿瘤活性^[47]。FGFR 诱导细胞增殖和分化,并在多达 20%的晚期尿路上皮癌患者中发生突变,这种突变特征在上尿道疾病患者中通常更为明显。在一项使用 Erdafitinib 进行铂类化疗后进展的 FGFR 突变患者的 II 期研究中,总缓解率为 40%,在以前接受过节点抑制剂治疗的患者中有更高的缓解率(59%)^[48]。

3 总结

UTUC 患者术前肿瘤风险评估存在困难,需改进术前评估方式使得临床医生能够更好地对 UTUC 患者进行风险分层,从而提供更精准的治疗方案。NAC 的进步使 UTUC 的生存率得以提高,目前都是回顾性研究,期待更多前瞻性研究数据。在手术前后的免疫治疗需要接受基因测序进行指导,成为治疗晚期 UTUC 患者新的希望。

参考文献

- [1] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update [J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 111-122.
- [2] Krabbe LM, Eminaga O, Shariat SF, et al. Postoperative Nomogram for Relapse-Free Survival in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. J Urol, 2017, 197(3 Pt 1): 580-589.
- [3] 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.
- [4] Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature[J]. Eur Urol, 2012, 62(1): 100-114.
- [5] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update [J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 111-122.
- [6] Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. J Urol, 2020, 203(4): 690-698.
- [7] Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis[J]. Oncologist, 2016, 21(6): 708-715.
- [8] Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. Eur Urol, 2015, 68(6): 970-977.
- [9] Petros FG, Qiao W, Singla N, et al. Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma [J]. Urol Oncol, 2019, 37(4): 292. e1-292. e9.
- [10] Wang LJ, Chou WC, Pang ST, et al. Risk Stratification of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients for Survival Prediction: A Simple Summation Scoring Method [J]. J Cancer, 2018, 9(13): 2284-2294.
- [11] 袁易初,黄吉炜,蔡彪,等. 肿瘤大小对 806 例行根治手术的上尿路尿路上皮癌患者预后的分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(4): 274-279.
- [12] 袁易初,黄吉炜,蔡文等. 非肌层浸润性膀胱癌病史或合并非肌层浸润性膀胱癌对行根治手术的上尿路尿路上皮癌患者预后的影响—上海仁济医院 10 年资料总结[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(2): 104-112.
- [13] Freifeld Y, Ghandour R, Singla N, et al. Preoperative predictive model and nomogram for disease recurrence following radical nephroureterectomy for high grade upper tract urothelial carcinoma [J]. Urol Oncol, 2019, 37(10): 758-764.
- [14] Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel[J]. Eur Urol, 2016, 70(6): 1052-1068.
- [15] Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma(UTUC): systematic review[J]. BJU Int, 2012, 110(5): 614-628.
- [16] 程嗣达,李万强,穆莉,等. 全腹腔镜途径膀胱瓣肾盂吻合自体肾移植术在上尿路尿路上皮癌治疗中的应用[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(4): 758-763.
- [17] Krabbe LM, Westerman ME, Bagrodia A, et al. Surgical management of the distal ureter during radical nephroureterectomy is an independent predictor of oncological outcomes: results of a current series and a review of the literature[J]. Urol Oncol, 2014, 32(1): 54. e19-e26.
- [18] Zhang S, Luo Y, Wang C, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open nephroureterectomy for upper tract urothelial

- carcinoma; a systematic review and meta-analysis[J]. *Peer J*, 2016, 4: e2063.
- [19] Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review [J]. *Eur Urol Focus*, 2019, 5(2): 205-223.
- [20] Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study[J]. *Eur Urol*, 2009, 56(3): 520-526.
- [21] Donin NM, Strauss-Ayali D, Agmon-Gersteyn Y, et al. Serial retrograde instillations of sustained release formulation of mitomycin C to the upper urinary tract of the Yorkshire swine using a thermosensitive polymer: Safety and feasibility[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(5): 272-278.
- [22] Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS); an open-label, single-arm, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 776-785.
- [23] Barros AA, Browne S, Oliveira C, et al. Drug-eluting biodegradable ureteral stent: New approach for urothelial tumors of upper urinary tract cancer[J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1-2): 227-237.
- [24] Liourdi D, Kallidonis P, Kyriazis I, et al. Evaluation of the distribution of Paclitaxel by immunohistochemistry and nuclear magnetic resonance spectroscopy after the application of a drug-eluting balloon in the porcine ureter[J]. *J Endourol*, 2015, 29(5): 580-589.
- [25] Wu WJ, Ke HL, Yang YH, et al. Should patients with primary upper urinary tract cancer receive prophylactic intravesical chemotherapy after nephroureterectomy? [J]. *J Urol*, 2010, 183(1): 56-61.
- [26] O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of Bladder Tumours after Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Prospective, Multicentre, Randomised Clinical Trial of a Single Postoperative Intravesical Dose of Mitomycin C (the ODMIT-C Trial) [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(4): 703-710.
- [27] van Doeveren T, van Leeuwen PJ, Aben K, et al. Reduce bladder cancer recurrence in patients treated for upper urinary tract urothelial carcinoma; The REBA-CARE-trial[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2018, 9: 121-129.
- [28] Miyamoto K, Ito A, Wakabayashi M, et al. A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(1): 94-97.
- [29] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(18): 1880-1888.
- [30] Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy [J]. *Eur Urol*, 2010, 58(4): 581-587.
- [31] Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(10): 1540-1546.
- [32] Meng X, Chao B, Vijay V, et al. High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. *Urology*, 2019, 129: 146-152.
- [33] Kim DK, Lee JY, Kim JW, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 135: 59-65.
- [34] Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6_suppl): 407-412.
- [35] Ning YM, Suzman D, Maher VE, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2017, 22(6): 743-749.
- [36] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920.
- [37] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 67-76.
- [38] Gopalakrishnan D, Koshkin VS, Ornstein MC, et al. Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: recent updates and future outlook [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 1019-1040.
- [39] Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a nonrandomised, open-label, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 212-220.
- [40] Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line

- pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1483-1492.
- [41] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [42] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 312-322.
- [43] Ye D, Liu J, Zhou A, et al. Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1): 305-313.
- [44] Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2861-2871.
- [45] Galsky MD, Hahn NM, Albany C, et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(2_suppl): 357-363.
- [46] Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1109-1123.
- [47] Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 4888-4897.
- [48] Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338-348.

(收稿日期: 2020-06-19)

严正声明

近期本刊编辑部频繁接到多起举报,有机构和个人冒充《临床泌尿外科杂志》编辑,开展论文快速发表的诈骗业务,影响十分恶劣,严重损害了我刊的权益和声誉。为了避免广大读者、作者上当受骗,特郑重声明如下,本刊从未委托任何机构或中介进行征稿、审稿、编辑等相关事务,敬请广大读者和作者仔细甄别,投稿请认准本刊官方指定网站、地址及电话,谨防上当受骗。对于冒充编辑部从事征稿等行为的网站、机构及个人,本刊将通过法律程序追究其责任。

官方网站:“www.whuhzss.com”或通过中国知网搜索“临床泌尿外科杂志”进入投稿界面

联系地址:武汉市解放大道 1277 号协和医院杂志社《临床泌尿外科杂志》编辑部

联系方式: E-mail: lcnwkwzz_whuhzss@163.com; Tel: 027-85727988 或 85726342-8818

《临床泌尿外科杂志》编辑部