

根治性肾输尿管切除术后即刻 \geq pT₂ 期上尿路上皮癌患者 辅助化疗的疗效评估及术后膀胱复发的多因素分析*

周洁^{1,2} 高志民^{1,2} 朱嘉伟^{1,2} 李港^{1,2} 王泽伟^{1,2} 李海龙² 温儒民²

[摘要] 目的:确定术后 pT₂₋₄NxM₀ 期的上尿路上皮癌(UTUC)患者是否受益于根治性肾输尿管切除术(RNU)后 90 d 内开始的辅助化疗,并寻找 UTUC 患者术后膀胱复发的危险因素。方法:回顾性分析 2011 年 8 月—2021 年 8 月在徐州医科大学附属医院接受 RNU 治疗的 398 例术后病理证实为 pT₂₋₄NxM₀ 期 UTUC 患者的临床数据。105 例患者在 RNU 后 90 d 内接受吉西他滨加铂类辅助化疗纳入即刻化疗组,另外 293 例患者术后未接受化疗或未能在 90 d 内启动化疗而被纳入对照组。中位随访 64(1~129)个月,监测化疗相关不良反应。使用 Kaplan-Meier 方法评估总生存期(OS)和癌症特异性生存期(CSS)。采用 Cox 回归风险模型评估预后因素和膀胱肿瘤复发的危险因素。结果:Cox 多因素分析显示,性别、即刻辅助化疗、病理分级和 N 分期是独立的临床预后预测因素。Kaplan-Meier 曲线显示,术后即刻化疗显著改善了 UTUC 患者的 OS 和 CSS,尤其是淋巴阳性患者。105 例患者化疗期间未发生严重或致命的不良反应。60 例患者术后出现膀胱肿瘤复发,其中术后即刻化疗组 15 例,对照组 45 例。多因素分析显示,伴发膀胱肿瘤是 UTUC 患者术后膀胱肿瘤复发的独立危险因素。结论:RNU 术后 90 d 内开始的吉西他滨+铂类化疗方案显著改善了 pT₂₋₄NxM₀ 期 UTUC 患者的 OS 和 CSS,且无严重不良反应发生。伴发膀胱肿瘤的 UTUC 患者可能是 RNU 后膀胱肿瘤复发的高危人群之一。

[关键词] 上尿路上皮癌;化疗;根治性肾输尿管切除术

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.04.009

[中图分类号] R737.1 [文献标志码] A

Evaluation of adjuvant chemotherapy for patients with \geq pT₂ upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy and prediction of postoperative intravesical recurrence

ZHOU Jie^{1,2} GAO Zhimin^{1,2} ZHU Jiawei^{1,2} LI Gang^{1,2}
WANG Zewei^{1,2} LI Hailong² WEN Rumin²

(¹Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China; ²Department of Urology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Corresponding author: WEN Rumin, E-mail: wenrumin163@163.com

Abstract Objective: To determine whether patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) with pT₂₋₄NxM₀ stage benefit from adjuvant chemotherapy started within 90 days after radical nephroureterectomy (RNU), and to identify risk factors for postoperative bladder recurrence. **Methods:** The clinical data of 398 patients with pT₂₋₄NxM₀ stage UTUC who underwent RNU in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from 2011 to 2021 were retrospectively analyzed. One hundred and five patients who received gemcitabine and platinum-based adjuvant chemotherapy within 90 days after RNU were included in the immediate chemotherapy group, and 293 patients who did not receive postoperative chemotherapy or did not start chemotherapy within 90 days were included in the control group. The median follow-up period was 64(1-129) months, and chemotherapy-related adverse reactions were monitored. Overall survival(OS) and cancer-specific survival(CSS) were estimated using the Kaplan-Meier method. The Cox regression risk model was used to evaluate prognostic factors and risk factors for bladder tumor recurrence. **Results:** Cox multivariate analysis showed that gender, immediate adjuvant chemotherapy, pathological grade, and N status were independent clinical predictors. Kaplan-Meier curves showed that immediate postoperative chemotherapy significantly improved OS and CSS in UTUC patients, espe-

*基金项目:江苏省六大大人才高峰项目(No:WSW-064);江苏省高等学校自然科学基金项目(No:19KJB310001);江苏省博士后科研资助项目(No:2021K447C)

¹徐州医科大学研究生院(江苏徐州,221004)

²徐州医科大学附属医院泌尿外科

通信作者:温儒民, E-mail: wenrumin163@163.com

引用本文:周洁,高志民,朱嘉伟,等.根治性肾输尿管切除术后即刻 \geq pT₂ 期上尿路上皮癌患者辅助化疗的疗效评估及术后膀胱复发的多因素分析[J].临床泌尿外科杂志,2023,38(4):281-287. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.04.009.

cially in node-positive patients. No serious or fatal adverse reactions occurred in 105 patients during chemotherapy. Sixty patients had bladder tumor recurrences after surgery. Among them, 15 patients received immediate postoperative chemotherapy, and 45 patients were in the control group. Multivariate analysis showed that the presence of concomitant bladder tumors increased the risk of bladder recurrence in UTUC patients. **Conclusion:** Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy initiated within 90 days after RNU significantly improved OS and CSS in patients with pT₂₋₄NxM₀ stage UTUC without serious adverse events. One of the high-risk groups for bladder tumor recurrence following RNU may include UTUC patients with concomitant bladder tumors.

Key words upper tract urothelial carcinoma; chemotherapy; radical nephroureterectomy

上尿路尿路上皮癌(UTUC)是一种较为罕见的疾病,占所有尿路上皮癌诊断的不到 10%^[1]。然而,近年来,健康检查和更复杂的筛查设备增加了 UTUC 患者的比例。无论肿瘤位于上尿路的哪个位置,根治性肾输尿管切除术(RNU)和膀胱袖带切除术仍然是 UTUC 治疗的金标准^[2]。在高 T 分期(AJCC 7 版 II~IV)UTUC 患者中,5 年疾病特异性生存率低于 50%,淋巴结受累患者的 5 年疾病特异性生存率仅不到 10%^[3]。因此,需要寻找提高总生存期(OS)和癌症特异性生存期(CSS)的方法,抑制 UTUC 在高危或局部晚期病例中的快速进展。

在临床病理学上,UTUC 类似于膀胱癌(移行细胞癌),但大多数 UTUC 更具侵袭性,预后较差,转移更快^[4]。即使经过标准的外科手术治疗,肿瘤复发仍然是普遍的,在晚期膀胱癌中,基于铂类辅助化疗可显著提高生存率^[5-6]。UTUC 术后膀胱内复发较为常见,严重影响患者的生活质量。根据一项 meta 分析,29%的 UTUC 患者术后会发生膀胱内复发,中位复发时间为 22.2(6.7~56.5)个月^[7]。有研究已经提出了术后膀胱内复发的各种预测因子,但具体机制并不明确^[8-9]。

本研究目标是寻找术后辅助治疗的有力证据,以帮助 UTUC 患者术后获得更好的持续治疗。此外,本研究还评估了可能参与 RNU 后膀胱癌复发的相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 8 月—2021 年 8 月共有 468 例 UTUC 患者接受 RNU 治疗(包括切除所有放射学或肉眼可见的异常淋巴结),其中本研究纳入 398 例术后病理组织学主要为移行细胞癌、浸润深度超过肌层(pT₂~pT₄)、Nany、无远处转移(M₀)患者。在 RNU 术后 90 d 内进行铂类联合吉西他滨化疗患者纳入即刻辅助化疗组,术后未行化疗或未能在术后 90 d 内启动铂类联合吉西他滨化疗患者被纳入对照组。

收集所纳入患者的临床数据,包括年龄、性别、肿瘤位置、辅助化疗情况、血尿、腰痛、T 分期、淋巴结状态、病理学分级、肿瘤大小、是否多灶性、是否伴发膀胱肿瘤、术前是否行输尿管镜检查(URS)、

肾积水、膀胱复发以及死亡原因。本研究获得徐州医科大学附属医院伦理评审委员会批准(No:XY-FY2021-KL092-02)。

1.2 治疗方法

105 例即刻化疗患者中,72 例使用顺铂联合吉西他滨,24 例使用奈达铂联合吉西他滨,其余 9 例使用卡铂联合吉西他滨。给药方案:吉西他滨(1000~1200 mg/m²,第 1 天和第 8 天),铂类(70 mg/m²,第 2~4 天),化疗周期为 21 d。定期评估髓样造血功能、内分泌系统、消化系统、心血管、皮肤和黏膜以及其他重要器官和系统功能。采用 Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 评估所有与化疗相关的症状。

伴发膀胱肿瘤的 UTUC 患者在 RNU 手术期间均接受经尿道膀胱肿瘤电切术,复发性膀胱肿瘤采用经尿道切除术和膀胱内灌注化疗进行治疗。

1.3 随访

随访计划根据欧洲泌尿外科协会(EAU)指南进行^[2]。患者在前 2 年每 3 个月随访 1 次,在第 3~5 年每 6 个月随访 1 次,此后每年随访 1 次。随访时常规进行体格、血液和膀胱镜检查,每年进行腹部和盆腔 CT 以及胸部 X 线检查以评估肿瘤复发、淋巴结和远处转移等情况。同时进行骨扫描检查。终点事件 OS 和 CSS,分别定义为从 UTUC 的病理诊断到全因死亡或癌症特异性死亡的时间。膀胱肿瘤复发时间定义为 RNU 术后到膀胱肿瘤复发的间隔时间。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 方法估计生存曲线。log-rank 检验用于评估 OS 和 CSS 的组间差异。采用多因素 Cox 比例风险回归分析评估预后因素。双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

纳入患者年龄 33~90 岁,中位年龄 61.5 岁,平均 66 岁。术后随访 1~129 个月,中位随访 64 个月,平均 34.7 个月。即刻化疗组肿瘤位置在输尿管、年龄 < 75 岁、较高的 T 分期、N 分期和病理分级的患者比例显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。

60例(15.1%)患者RNU后出现膀胱肿瘤复发,其中术后即刻化疗组15例(14.3%),对照组45例(15.4%),两组复发率差异无统计学意义;其中对照组1例被确定患有难治性肌浸润性膀胱癌,之后接受了根治性膀胱切除术。患者一般临床资料见表1。

随访结束时,180例(45.2%)死于癌症相关原因,41例(10.3%)死于其他原因。即刻化疗组35例出现肿瘤的局部复发和(或)远处转移,其中22例选择继续姑息性放化疗,7例选择免疫治疗,6例选择放弃治疗。

表1 患者临床特征

项目	总体(398例)	对照组(293例)	即刻化疗组(105例)	χ^2	例(%) P
年龄				12.687	<0.001
≥ 75 岁	62(15.6)	57(19.5)	5(4.8)		
<75岁	336(84.4)	236(80.5)	100(95.2)		
性别				0.253	0.615
男	265(66.6)	193(65.9)	72(68.6)		
女	133(33.4)	100(34.1)	33(31.4)		
T分期				9.241	0.010
T ₂	123(30.9)	101(34.5)	22(21.0)		
T ₃	191(48.0)	130(44.4)	61(58.1)		
T ₄	84(21.1)	62(21.1)	22(20.9)		
N分期				14.296	<0.001
N ₀	271(68.1)	215(73.4)	56(53.3)		
N+	127(31.9)	78(19.6)	49(46.7)		
肿瘤部位				5.771	0.016
肾盂	218(54.8)	171(58.4)	47(44.8)		
输尿管	180(45.2)	122(41.6)	58(55.2)		
肾积水	229(57.5)	164(56.0)	65(62.0)	1.113	0.291
血尿	278(69.8)	205(70.0)	73(69.5)	0.007	0.933
腰痛	107(26.9)	79(27.0)	28(26.7)	0.003	0.953
伴发膀胱肿瘤	55(13.8)	35(12.0)	20(19.0)	3.274	0.070
肿瘤大小				0.247	0.619
≥ 3 cm	175(44.0)	131(44.7)	44(41.9)		
<3 cm	223(56.0)	162(55.3)	61(58.1)		
病理分级				14.391	<0.001
高级别	343(86.2)	241(82.3)	102(97.1)		
低级别	55(13.8)	52(17.7)	3(2.9)		
多态性	48(12.1)	32(10.9)	16(15.2)	1.358	0.244

2.2 OS和CSS影响因素的Cox回归分析

单因素分析显示,性别、即刻化疗、腰痛、N分期、URS、病理分级、肿瘤大小与OS独立相关。多因素分析显示,性别、辅助化疗、URS、病理分级和N分期是OS的独立临床危险因素($P < 0.05$),见表2。

多因素分析显示,性别、即刻化疗、N分期和病理分级是CSS的独立临床危险因素($P < 0.05$),见表3。

2.3 OS和CSS的Kaplan-Meier曲线分析

Kaplan-Meier曲线显示,即刻化疗组OS和CSS显著优于对照组(图1),且术后即刻辅助化疗

在淋巴结转移患者中显示出明显的生存益处(图2),但即刻辅助化疗并未改善伴发膀胱肿瘤UTUC患者的OS和CSS(图3)。

2.4 化疗不良反应

即刻化疗组患者均完成了至少4个周期的全剂量化疗。主要不良反应是骨髓抑制和胃肠道反应,无严重的心、脑、肺等器官毒性和过敏反应,无治疗相关死亡。其中,严重恶心/呕吐6例(5.7%),严重粒细胞减少症5例(4.8%),白细胞、血小板和血红蛋白Ⅲ度下降各3例(2.9%),Ⅲ度红斑/瘙痒和脱发2例(1.9%),肌酐Ⅲ度升高1例(0.9%),对症治疗后均得到缓解。见表4。

表 2 OS 的 Cox 单因素和多因素分析结果

项目	单因素分析			多因素分析		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别	0.013	0.706	1.038~1.365	0.023	0.721	0.544~0.955
部位	0.438	1.111	0.851~1.450			
即刻辅助化疗	<0.001	0.534	1.157~1.620	<0.001	0.381	0.269~0.542
伴发膀胱肿瘤	0.458	0.931	0.772~1.123			
肾积水	0.078	1.275	0.974~1.669			
血尿	0.065	0.766	0.576~1.017			
腰痛	0.001	1.625	1.223~2.161	0.236	1.200	0.888~1.622
URS	0.006	0.591	0.406~0.861	0.025	0.642	0.436~0.947
N 分期	<0.001	2.324	1.767~3.058	<0.001	2.650	1.976~3.553
多态性	0.327	1.213	0.825~1.782			
病理分级	0.008	1.791	1.162~2.759	0.021	1.693	1.083~2.648
≥3 cm	0.010	1.413	1.085~1.840	0.199	1.199	0.909~1.583

表 3 CSS 的 Cox 单因素和多因素分析结果

项目	单因素分析			多因素分析		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别	0.011	0.677	0.501~0.915	0.041	0.726	0.534~0.987
部位	0.314	1.164	0.866~1.565			
即刻辅助化疗	<0.001	0.501	0.343~0.732	<0.001	0.355	0.240~0.526
伴发膀胱肿瘤	0.482	1.161	0.766~1.759			
肾积水	0.095	1.291	0.956~1.742			
血尿	0.050	0.732	0.535~1.000	0.306	0.846	0.615~1.165
腰痛	<0.001	1.697	1.245~2.312	0.351	1.170	0.841~1.628
URS	0.021	0.626	0.420~0.932	0.101	0.708	0.468~1.070
N 分期	<0.001	2.472	1.836~3.329	<0.001	2.741	1.997~3.763
多态性	0.443	1.183	0.770~1.819			
病理分级	0.005	2.125	1.252~3.607	0.020	1.912	1.106~3.304
≥3 cm	0.006	1.507	1.124~2.018	0.118	1.279	0.939~1.742

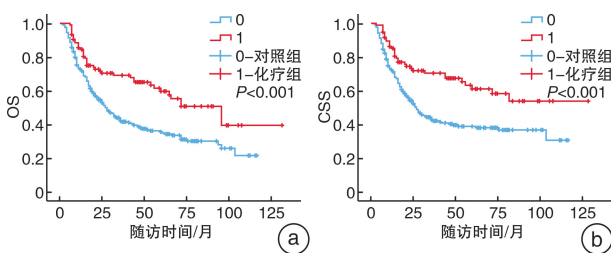


图 1 即刻化疗组 Kaplan-Meier 曲线

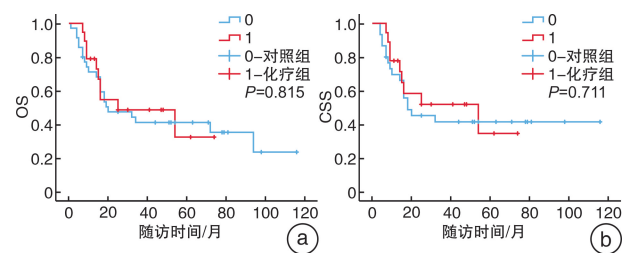


图 3 伴发膀胱肿瘤患者 Kaplan-Meier 曲线

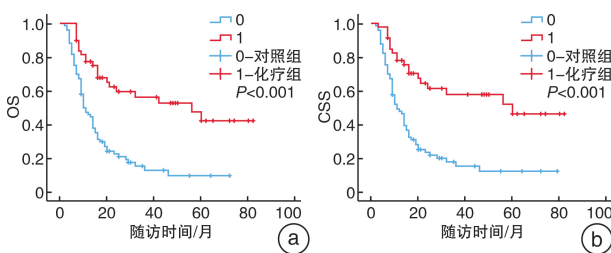


图 2 淋巴结阳性患者 Kaplan-Meier 曲线

2.5 膀胱复发的危险因素分析

单因素分析显示, ≥pT₃ 期、伴发膀胱肿瘤、肿瘤多灶性和肾积水与 RNU 术后膀胱肿瘤复发显著相关。多因素分析显示, 伴发膀胱肿瘤是 UTUC 患者 RNU 术后膀胱肿瘤复发的独立危险因素 (P < 0.05)。见表 5。

3 讨论

高级别的 UTUC 往往具有无蒂结构和较大体积, 这通常与肿瘤高分期相关, 并且具有高复发风

险。尽管手术作为标准治疗越来越成功,但高分期 UTUC 患者的生存率仍然很低,局部晚期 UTUC 患者的进展风险更大,中位生存期仅不到 2 年^[4,10]。

许多研究探讨了 RNU 后辅助化疗对 UTUC 患者生存率的影响^[11-15]。由于患者队列的巨大异质性和研究不可避免的滞后性,辅助化疗的生存获益存在很大争议。Kim 等^[13]综合了 11 项研究,其中 798 例患者在 RNU 后接受辅助化疗,1 496 例患者在 RNU 后仅接受随访,结果显示,CSS、无病生存期(DFS)和 OS 的联合 HR 分别为 0.59(95% CI: 0.43 ~ 0.81, $P = 0.001$)、0.73 (95% CI: 0.55 ~ 0.95, $P = 0.02$) 和 0.84 (95% CI: 0.59 ~ 1.19, $P = 0.32$)。该研究推断,根治术后辅助化疗的应用可以改善局部晚期 UTUC 患者的 DFS 和 CSS,但作者指出在纳入的其中两项研究中,结局的证据强度似乎都不足以令人完全信服。Necchi 等^[14]从 15 个中心收集了 2000—2015 年共 1 544 例患者的数据,患者纳入标准包括 pT₂₋₄N_{0/x} 期,或淋巴结阳性的疾病,其中 312 例患者接受辅助化疗,1 232 例患者仅接受观察。在匹配分析中,未观察到辅助化疗组和观察组的 OS 有差异($HR = 1.26, 95\% CI: 0.91 \sim 1.43, P = 0.268$)。最新发表的前瞻性 POUT 研究^[16]招募了 261 例 2012—2017 年局部晚期或淋巴结阳性 UTUC (pT₂ ~ T₄pN₀₋₃M₀ 或 pT 任何 N₁₋₃M₀) 患者,在中位随访 19.3 个月后,观察到辅助化疗组的 DFS 有着显

著的提高。本研究在中位随访 64 个月后,观察到即刻化疗组患者生存率显著提高,从而支持 RNU 术后 90 d 内开始进行铂类联合吉西他滨的辅助化疗在 UTUC 患者中的应用。

表 4 即刻辅助化疗组患者的化疗不良反应

不良反应	例(%)		
	I 度	II 度	III 度
白细胞下降	46(43.8)	7(6.7)	3(2.9)
粒细胞下降	30(28.6)	5(4.7)	5(4.7)
血小板下降	22(21.0)	6(5.7)	3(2.9)
血红蛋白下降	38(36.2)	6(5.7)	3(2.9)
发热	13(12.4)	2(1.9)	0
过敏	1(0.9)	0	0
血尿素氮升高	26(24.8)	4(3.8)	0
血肌酐升高	33(31.4)	11(10.5)	1(0.9)
血尿	5(4.7)	0	0
蛋白尿	17(16.2)	8(7.6)	0
恶心/呕吐	42(40)	20(19.5)	6(5.7)
腹泻	8(7.6)	3(2.9)	0
便秘	11(10.5)	9(8.6)	0
谷丙转氨酶升高	18(17.1)	4(3.8)	0
碱性磷酸酶升高	16(15.2)	3(2.9)	0
胆红素升高	20(19.5)	7(6.7)	0
红斑/瘙痒	11(10.5)	14(13.3)	2(1.9)
脱发	21(20.0)	17(16.2)	2(1.9)
静脉炎	5(4.7)	1(0.9)	0
心功能障碍	4(3.8)	0	0
心包炎	3(2.9)	0	0

表 5 RNU 术后膀胱肿瘤复发的危险因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
性别	0.734	0.890	0.454~1.744			
年龄	0.571	0.911	0.659~1.259			
部位	0.068	1.664	0.962~2.875			
T 分期	0.039	0.531	0.290~0.969	0.081	0.573	0.306~1.072
N 分期	0.050	0.520	0.271~0.999	0.184	0.632	0.321~1.243
辅助化疗	0.456	1.251	0.694~2.256			
伴发膀胱肿瘤	0.002	0.376	0.203~0.694	0.012	0.395	0.191~0.815
肾积水	0.020	0.503	0.282~0.897	0.101	0.603	0.330~1.103
URS	0.182	0.678	0.383~1.199			
多态性	0.016	0.421	0.209~0.848	0.914	0.954	0.411~2.216
病理分级	0.136	0.495	0.197~1.247			

根据 Hurel 等^[17]的研究结果,患者性别可能是非器官受限疾病的重要预测因素。据报道,在监测与流行病学的结果分析中,男性 UTUC 患者可能与较差的 OS 相关,因为男性较女性遭受更多的膀胱复发、全身复发^[18-19]。本研究结果显示,男性是 UTUC 患者预后的独立危险因素,但不是膀胱复发的危险因素,这可能与样本量不足有关。

目前,关于 UTUC 多灶性有两种主要理论可能有助于解释 RNU 后膀胱肿瘤复发。第 1 种假

设是,致癌物质在尿道上皮细胞的不同部位独立地进行基因修饰,两个或多个肿瘤同时发生并且彼此独立^[20]。另一种机制是肿瘤播种,来自第 1 个肿瘤的单克隆癌细胞沉积在尿道中,导致新肿瘤在另一个部位生长^[21]。本研究中,15.1% 的 UTUC 患者术后出现膀胱肿瘤复发,低于早期文献报道的 20% ~ 47% 复发率^[10,22-24]。一些研究表明,在 RNU 之前接受诊断性 URS 的患者术后膀胱复发的风险很高,原因可能是由于 URS 或活检期间肿

瘤完整性被破坏,可能导致癌组织的播散,这似乎对 CSS 或 OS 的结果产生负面影响^[23,25]。在以往研究中,多灶性肿瘤的膀胱复发率似乎高于单灶性肿瘤,这与本研究结果一致,即伴发膀胱肿瘤的 UTUC 患者术后更倾向出现膀胱复发,而术前诊断性 URS 不是膀胱复发的独立危险因素^[22,24]。

近年来已有大量研究表明多种免疫调节途径可在维持免疫抑制的同时协助宿主抗肿瘤,这些免疫调节途径称为免疫检查点。而免疫检查点抑制剂的使用彻底改变了膀胱癌的治疗格局,几项 II 期试验的初步数据已显示出令人鼓舞的结果^[26-28]。到目前为止,关于肌层浸润性膀胱癌的 PURE-01 试验(NCT02736266)的结果已经公布^[29]。在根治性膀胱切除术前接受 3 个周期帕博利珠单抗治疗的患者中,42%(95%CI:28.2%~56.8%)获得完全病理缓解(pT_0),54%(95%CI:39.3%~68.2%)获得病理降期($<pT_2$)。自结果公布以来,PURE-01 试验进行了修订以增加样本量(136 例),甚至扩大了非尿路上皮变异体的适用性,并纳入了额外的 UTUC 患者队列(PURE-02,NCT02736266;40 例)。然而,UTUC 的免疫治疗仍然缺乏具体证据,针对 UTUC 免疫治疗的试验数据尚未公布,目前仅可获得参加膀胱癌研究的 UTUC 患者的数据,这十分有限。

基于铂类与吉西他滨的术后即刻辅助化疗方案可以显著延长 UTUC 患者的 OS 和 CSS,通过监测毒性反应也证明是安全可行的。同时,这项研究提供了新的证据,即伴发膀胱肿瘤的 UTUC 患者术后出现膀胱复发风险增加。

本研究有一定的局限性:为单中心数据的回顾性研究;未包括其他预后因素的信息,如 BMI、ECOG 评分或合并症;未对病理标本进行集中评估,也未全面分析与病理相关的因素,比如有无淋巴脉管浸润以及肿瘤微结构。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update [J]. Eur Urol, 2021, 79(1):62-79.
- [3] Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration[J]. Cancer, 2009, 115(6):1224-1233.
- [4] Leow JJ, Chong KT, Chang SL, et al. Upper tract urothelial carcinoma: a different disease entity in terms of management[J]. ESMO Open, 2016, 1(6):e000126.
- [5] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT_3 - pT_4 or $N+$ M_0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1):76-86.
- [6] Raman JD, Lin YK, Kaag M, et al. High rates of advanced disease, complications, and decline of renal function after radical nephroureterectomy [J]. Urol Oncol, 2014, 32(1):47. e9-14.
- [7] 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.
- [8] 韩克威, 于芹超. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对上尿路尿路上皮癌术后出现膀胱复发的预测价值[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(12):937-941.
- [9] Li YR, Yu KJ, Chang YH, et al. Predictors of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy and Prognosis in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 7439-7450.
- [10] Sheu ZL, Huang CP, Chang CH, et al. Tumor distribution affects bladder recurrence but not survival outcome of multifocal upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):19059.
- [11] Audenet F, Yates DR, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract(UUT-UCC)[J]. Urol Oncol, 2013, 31(4):407-413.
- [12] 陈金虎, 方卫华, 梁朝朝. 上尿路尿路上皮癌临床治疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(5):415-420.
- [13] Kim DK, Kim JW, Jung HD, et al. Effects of Adjuvant Chemotherapy on Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 17(6):e1193-e1202.
- [14] Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration[J]. BJU Int, 2018, 121(2):252-259.
- [15] 赵子涵, 朱文洁, 王鑫, 等. 上尿路尿路上皮癌患者根治术后预后危险因素分析及风险分层模型构建[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(9):693-698.
- [16] Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2020, 395(10232):1268-1277.
- [17] Hurel S, Rouprêt M, Seisen T, et al. Influence of pre-operative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical

- nephroureterectomy[J]. *World J Urol*, 2015, 33(3): 335-341.
- [18] Huang CC, Su YL, Luo HL, et al. Gender Is a Significant Prognostic Factor for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Large Hospital-Based Cancer Registry Study in an Endemic Area[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 157.
- [19] Mohamad Al-Ali B, Madersbacher S, Zielonke N, et al. Impact of gender on tumor stage and survival of upper urinary tract urothelial cancer: A population-based study[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, 129(11-12): 385-390.
- [20] Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding [J]. *Lancet*, 1993, 342(8879): 1087-1088.
- [21] Jones TD, Wang M, Eble JN, et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18): 6512-6519.
- [22] Wang Q, Zhang T, Wu J, et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China[J]. *BMC Urol*, 2019, 19(1): 24.
- [23] Guo RQ, Hong P, Xiong GY, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis[J]. *BJU Int*, 2018, 121(2): 184-193.
- [24] Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(6): 1258-1265.
- [25] Villa L, Haddad M, Capitanio U, et al. Which Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Can be Safely Treated with Flexible Ureteroscopy with Holmium: YAG Laser Photoablation? Long-Term Results from a High Volume Institution[J]. *J Urol*, 2018, 199(1): 66-73.
- [26] Galsky MD, JAA A, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1547-1557.
- [27] 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.
- [28] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 748-757.
- [29] Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(34): 3353-3360.

(收稿日期:2022-06-25)

(上接第280页)

- [11] Iocolano M, Blacksburg S, Carpenter T, et al. Prostate Fiducial Marker Placement in Patients on Anticoagulation: Feasibility Prior to Prostate SBRT [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 203.
- [12] Ka W, Wong, Rane, et al. Is there a role for transperineal ultrasound imaging of the anal sphincter immediately after primary repair of third degree tears? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 271: 260-264.
- [13] Liu ZZ, Tan L, Sharen GW, et al. [Value of Transperineal Ultrasound in Short-term Evaluation of Pelvic Organ Prolapse after Transvaginal Mesh Implantation] [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2021, 43(6): 892-896.
- [14] Kim HY, Choi YH, Lee SJ. Effect of Sedation Anesthesia With Intravenous Propofol on Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy Outcomes [J]. *J Korean Med Sci*, 2022, 37(15): e115.
- [15] Takeda S, Fujimoto T, Onda K. Traumatic cervical vertebral artery dissection: A case with cerebral infarct due to newly formed thrombus in the cerebral arteries [J]. *Neuropathology*, 2020, 40(5): 501-506.
- [16] O'Neill A, Osman SO, Jain S, et al. Observed high incidence of prostatic calculi with the potential to act as natural fiducials for prostate image guided radiotherapy [J]. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*, 2019, 9: 35-40.
- [17] 据官群, 蔡之平, 张宗勤, 等. “2+2” Trocar 分布法在经腹膜外机器人辅助前列腺癌根治术中的应用 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(11): 843-846.
- [18] 邱实, 何龙, 陈鹏, 等. 影响前列腺癌根治性切除术后首次血清 PSA 水平的因素分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(4): 302-305.
- [19] 陈志华, 蒋国松, 阮海龙, 等. 机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术治疗高危局部进展期前列腺癌临床疗效分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(2): 123-126.

(收稿日期:2022-07-20)