

· 临床研究 ·

进展期上尿路上皮癌患者根治术后 GC 方案辅助化疗的疗效及预后相关因素

肖荆, 阮极盟, 王苗苗, 王翔宇, 陈美元, 佟昕, 张彩祥, 朱一辰, 田野

(首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科, 北京 100050)

The efficacy and prognostic factors of GC adjuvant chemotherapy for advanced upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy

XIAO Jing, RUAN Ji-meng, WANG Miao-miao, WANG Xiang-yu, CHEN Mei-yuan, TONG Xin, ZHANG Cai-xiang, ZHU Yi-chen, TIAN Ye

(Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and prognostic factors of gemcitabine and cisplatin (GC) adjuvant chemotherapy for advanced [pT3/T4(N0/N+)] upper tract urothelial carcinoma (UTUC) treated with radical nephroureterectomy. **Methods** The clinical and follow-up data of 54 cases of advanced [pT3/T4(N0/N+)] UTUC treated during Jan. 2013 and Aug. 2018 were retrospectively analyzed, including 29 male and 25 female, average age 64 years (range: 36–81). The tumor was located in the renal pelvis in 22 patients, in the ureter in 25 patients, and in both renal pelvis and ureter in 7 patients. All patients underwent radical surgery and GC chemotherapy. The overall survival and tumor specific survival were identified with Cox proportional hazard regression model. **Results** A total of 134 cycles of chemotherapy were completed in 54 patients, with an average of 2.52 ± 0.35 cycles for each patient. The 1-year, 2-year, 5-year survival rate was 90.74%, 67.67% and 58.44%, respectively. The main side effects were myelosuppression and digestive reactions. The hematological toxicity was grade I–II decrease of leukocytes, hemoglobin, and platelets. The non-hematologic toxicity was grade I–II nausea, vomiting and fever. Cox regression analysis showed that chemotherapy cycle ($HR = 3.983, 95\% CI: 1.216 \sim 13.049, P = 0.022$) was the independent influencing factor of overall survival and tumor specific survival. **Conclusion** For patients with advanced UTUC who underwent GC chemotherapy after radical surgery, the chemotherapy cycle was an independent influencing factor for overall survival and tumor specific survival. The GC regimen chemotherapy is effective, well-tolerated, and worthy of further study for patients with advanced [pT3/T4(N0/N+)] UTUC.

KEY WORDS: urinary tract; gemcitabine; cisplatin; side effect; survival analysis

摘要: **目的** 探讨对接受根治术的进展期[pT3/T4(N0/N+)]上尿路尿路上皮癌(UTUC)患者应用吉西他滨联合顺铂(GC)辅助化疗的临床疗效及预后的相关因素。 **方法** 回顾性分析2013年1月至2018年8月北京友谊医院泌尿外科收治54例经根治术后病理检查证实为进展期UTUC患者的临床和随访资料,其中男性29例,女性25例;肾盂癌22例,输尿管癌25例,肾盂癌合并输尿管癌7例;原发肿瘤T3期42例,T4期6例,N+期22例。所有患者均行上尿路尿路上皮癌根治性手术,术后均行GC方案辅助化疗。化疗毒副作用按照WHO化疗毒副作用分级标准进行评价。应用Cox比例风险回归模型分析进展期UTUC根治术后行GC方案辅助化疗患者总生存期及肿瘤特异性生存期的影响因素。 **结果** 54例患者共完成134个周期化疗,平均(2.52 ± 0.35)个周期。随访2~75个月,中位随访时间28个月。1年生存率90.74%,2年生存率67.67%,5年生存率58.44%。主要毒副作用为骨髓抑制及消化道反应。血液学毒性反应主要为I~II度白细胞、血红蛋白、血小板降低。非血液学毒性反应主要为恶心呕吐、发热,均低于III度。Cox比例风险模型结果显示化疗周期($HR = 3.983, 95\% CI: 1.216 \sim 13.049, P = 0.022$)是进展期UTUC患者总生存期及肿瘤特异性生存期的独立影响因素。 **结论** 对于根治术后接受GC方案化疗的进展期UTUC患者,化疗周期是其总生存期及肿瘤特异性生存期的独立影响因素。GC方案化疗治疗根治术后的进展期UTUC耐受良好、疗效肯定,值得在进展期[pT3/T4(N0/N+)]上尿路尿路上皮癌患者中进一步研究。

关键词: 上尿路上皮癌;吉西他滨;顺铂;毒副作用;生存分析

中图分类号:R699

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2019.08.006

收稿日期:2018-12-02

修回日期:2019-04-12

基金项目:首都医科大学附属北京友谊医院科研启动基金(No. yyqdk2017-2)

通信作者:阮极盟,硕士研究生在读, E-mail: ruanjimeng@163.com

作者简介:肖荆(1977-),男(汉族),副主任医师,副教授,博士。研究方向:泌尿系结石、肾积水、肿瘤。 E-mail: doctorxiaojing@163.com

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是一种发生于肾盂、输尿管的少见的泌尿系肿瘤,其发病率占整个泌尿系肿瘤的5%~10%^[1],但近年这一数值正在增加。目前患侧肾根治性切除术+输尿管全长切除术+膀胱袖状切除术是治疗该病的金标准^[2]。因肾盂、输尿管处肌层较薄,UTUC相比于膀胱癌更容易发生浸润生长。约60%的UTUC患者在确诊时已经发生肌层浸润^[3],但单独根据影像学不能准确判断UTUC的TNM分期,尿脱落细胞学检查敏感性较低,术前穿刺活检假阴性率较高且易造成针道转移,多数患者拒绝术前穿刺活检,因此主要依靠术后病理来确定UTUC的TNM分期。所以只有在行根治术后才能确诊UTUC是否为进展期。并有学者认为进展期[pT3/T4(N0/N+)]UTUC患者5年生存率<50%^[4]。辅助化疗作为根治性膀胱切除术后补充治疗的手段,其疗效确切,能显著延长患者生存期且提高肿瘤特异性生存率^[5]。并且吉西他滨联合顺铂(Gemcitabine+Cisplatin,GC)方案因其毒副作用反应发生率低而成为目前膀胱尿路上皮癌的一线化疗方案^[6]。但是同样为尿路上皮组织来源的UTUC,其辅助化疗国内外均少有报道。因此,仍需对进展期UTUC患者术后辅助化疗及预后进一步研究。我们回顾性分析2013年1月至2018年8月我科收治的54例进展期UTUC患者的临床和随访资料,探讨对进展期[pT3/T4(N0/N+)]UTUC患者根治术后应用GC辅助化疗的临床疗效及预后的相关因素。

1 对象与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年1月至2018年8月首都医科大学附属北京友谊医院收治的54例进展期[pT3/T4(N0/N+)]UTUC患者的临床和随访资料,纳入标准:①上尿路尿路上皮癌;②行患侧肾根治性切除术+输尿管全切除术+膀胱袖状切除术;③经病理检查证实为进展期[pT3/T4(N0/N+)]上尿路尿路上皮癌;④术后行GC方案化疗。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②数据不完整者。其中男性29例,女性25例;年龄36~81岁,中位年龄64岁;肾盂癌22例,输尿管癌25例,肾盂癌合并输尿管癌7例;30例以血尿为首发症状,8例以腰部疼痛为首发症状,6例无特殊临床表现经查体发现。原发肿瘤T3期42例,T4期6例,N+期22例;高级别上尿路尿路上皮癌49例,中低级别上尿路尿路上皮癌5例;肿瘤位于左侧25例,右侧29例;病理类型为纯尿路上皮癌的患者47例,尿路上皮癌伴鳞样、腺样等分化者

7例;确诊时单纯淋巴结转移者22例,合并脏器转移者8例;接受1、2、3、4、5个疗程化疗的患者分别为14、16、10、12、2例。

1.2 治疗方法

54例患者均行肾输尿管全长切除术+膀胱袖状切除术;先侧卧位行腹腔镜下肾输尿管全长切除术,再取平卧位,沿腹直肌外缘纵切口,行膀胱袖状切除术,并完整取出肾、输尿管及开口处膀胱壁组织。所有患者均未行区域淋巴结清扫术,仅在术中切除腹膜后增大的淋巴结及术前影像学检查发现有转移的淋巴结。术后恢复10~14d,待切口拆线后,复查胸片、血常规及肝、肾功等生化指标。明确患者无感染、贫血、出血指征,肝、肾功等生化指标恢复至正常水平或者术前水平后,行GC标准化疗方案全身辅助化疗:第1、8、15天,吉西他滨800 mg/m²,30 min内静脉滴注;第2天,顺铂70 mg/m²,避光2 h静脉滴注;28 d为1个周期。化疗前后给予抑酸、水化、止吐等辅助治疗。所有患者化疗前常规评估均无明显异常,均签署知情同意书。化疗期间每周复查血常规及肝、肾功能,出现骨髓抑制时予对症处理,必要时成分输血。

1.3 观察指标

化疗毒副作用按照WHO化疗毒副作用分级标准进行评价。以患者的年龄、性别、有无合并积水、原发肿瘤部位、肿瘤分期及分级、有无淋巴血管浸润(lymphovascular invasion, LVI)、有无肿瘤复发、有无单纯淋巴结转移、有无脏器转移、化疗周期、总生存期(overall survival, OS)、肿瘤特异性生存期(cancer specific survival, CSS)、无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)等作为观察指标。OS定义为化疗开始至任何原因导致死亡的时间,CSS定义为化疗开始至特异性死于UTUC的时间,未死亡者的OS定义为初次化疗开始时间至随访结束时间,RFS定义为初次化疗开始时间至发现肿瘤复发的时间。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计学分析。单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,根据年龄、性别、原发肿瘤部位等临床变量进行分组,对各组的OS进行近似时序检验(Log-rank test),筛选出与GC方案辅助化疗的进展期[pT3/T4(N0/N+)]UTUC患者预后相关的因素,再应用Cox比例风险回归模型进行多因素分析,确定影响OS的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 毒副作用

54例患者共完成134个周期化疗,平均(2.52±0.35)个周期。主要毒副作用为骨髓抑

制及消化道反应。所有患者均发生不同程度的血液学毒性反应,表现为白细胞降低 62.96%(34/54)、血红蛋白降低 64.81%(35/54)、血小板降低 57.41%(31/54)、恶心呕吐 33.33%(18/54)。此外,肝功能损害 14.81%(8/54)、肾功能损害 11.11%(6/54)、发热 14.81%(8/54)。其中, I ~ II 度白细胞降低 53.7%(29/54), I ~ II 度血红蛋白降低 59.26%(32/54), I ~ II 度血小板降低 46.3%(25/54), III ~ IV 度白细胞降低 9.26%(5/54), III ~ IV 度血红蛋白降低 5.56%(3/54), III ~ IV 度血小板降低 11.11%(6/54)。非血液学毒性反应主要为发热、厌食、恶心、呕吐,均低于 III 度。经过对症处理后均缓解。未出现严重的心、脑、肺等脏器毒性及过敏反应,无治疗相关死亡病例。

2.2 随访情况 本组患者随访 2~72 个月,中位随访时间为 27 个月。随访结束时 16 例(29.63%)死于肿瘤,38 例(70.37%)存活。1 年生存率 90.74%,2 年生存率 67.67%,5 年生存率 58.44%。

2.3 影响患者生存期的因素

2.3.1 单因素分析 单因素分析结果显示,LVI ($P=0.038$)、肿瘤复发($P=0.008$)、单纯淋巴结转移

($P=0.034$)、脏器转移($P=0.003$)、化疗周期($P=0.009$)均与 GC 方案辅助化疗的进展期 UTUC 患者的预后相关。而年龄、性别、原发肿瘤部位、病理分级等组内比较没有统计学差异(表 1)。

2.3.2 多因素分析 应用 Cox 比例风险模型对有统计学差异的变量进行多因素分析,结果显示化疗周期($HR=3.983,95\%CI:1.216\sim 13.049,P=0.022$)是 GC 方案辅助化疗的进展期 UTUC 患者预后的独立影响因素(图 1)。

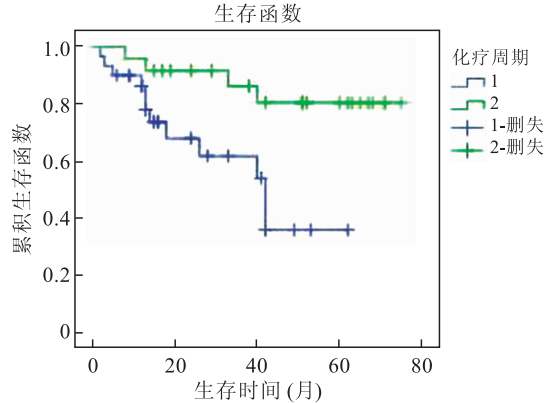


图 1 54 例进展期 UTUC 患者 GC 方案化疗不同周期的总生存期比较

表 1 GC 方案辅助化疗的进展期 UTUC 患者预后单因素分析

(n=54)

因素	例数(%)	P 值	因素	例数(%)	P 值
年龄(岁)		0.530	肿瘤 T 分期		0.353
<65	30(55.56)		T3	42(77.78)	
≥65	24(44.44)		T4	6(11.11)	
性别		0.802	病理分级		0.740
男	29(53.70)		G1~2	5(9.26)	
女	25(46.30)		G3	49(90.74)	
合并积水		0.081	肿瘤复发		0.008
有	36(66.67)		有	24(44.44)	
无	18(33.33)		无	30(55.56)	
原发肿瘤		0.250	单纯淋巴结转移		0.034
肾盂	22(40.74)		有	22(40.74)	
输尿管	25(46.30)		无	32(59.26)	
肾盂合并输尿管	7(12.96)		脏器转移		0.003
肿瘤部位		0.263	有	30(55.56)	
左侧	25(46.30)		无	24(44.44)	
右侧	29(53.70)		化疗周期		0.009
淋巴脉管浸润(LVI)		0.038	≤2	30(55.56)	
有	19(35.19)		>2	24(44.44)	
无	35(64.81)				

3 讨论

尿路上皮癌通常分为上尿路(肾盂和输尿管)上皮癌和下尿路(膀胱和尿道)上皮癌。其中 UTUC 发病率占整个泌尿系肿瘤的 5%~10%^[1], 因其发病率较低, 进展期 [pT3/T4 (N0/N+)] UTUC 辅助化疗目前主要参照膀胱尿路上皮癌的治疗方案。国外多数研究显示, 对于进展期 UTUC 患者, 根治术后行辅助化疗会有更好的生存获益, 但进展期 UTUC 仍然是一种很难治疗的疾病。目前膀胱尿路上皮癌的辅助化疗药物大多以铂类为基础, 常见的化疗方案有甲氨蝶呤+长春新碱+多柔比星+顺铂(MVAC)方案和吉西他滨+顺铂(GC)方案^[7]。MVAC 方案作为尿路上皮癌的传统标准化疗方案, 因其明显的毒副作用限制了临床应用, GC 方案相比于 MVAC 方案, 治疗尿路上皮癌的有效率相似, 但毒副作用明显降低, 因此 MVAC 方案逐渐被 GC 方案所取代, 为膀胱尿路上皮癌的辅助化疗提供了新选择^[8]。对于 UTUC 患者的辅助化疗方案也有较多选择, LEOW 等^[9] 研究结果显示以顺铂为基础的化疗方案相对其他方案有更好的疗效, 能显著改善患者总生存时间 ($HR = 0.43, 95\%CI: 0.21 \sim 0.89, P = 0.023$) 和疾病无进展生存时间 ($HR = 0.49, 95\%CI: 0.24 \sim 0.99, P = 0.048$), 而以其他铂类为基础的化疗药未显示其有生存获益。

本研究结果显示, 随访结束时因肿瘤死亡 16 例 (29.63%), 存活 38 例 (70.37%); 复发 24 例 (44.44%) (包含上尿路和下尿路), 化疗后新出现脏器转移 30 (55.56%) 例, 进展期 UTUC 患者应用 GC 方案辅助化疗后的 1 年肿瘤特异性生存率为 90.74%, 2 年肿瘤特异性生存率为 67.67%, 5 年肿瘤特异性生存率为 58.44%。ABOUASSALY 等^[10] 和 JELDRES 等^[11] 研究表明 T2/T3 期 UTUC 患者的 5 年肿瘤特异性生存率 < 50%, T4 期患者更是不足 10%。本研究组患者生存率明显优于上述学者研究, 说明 GC 方案化疗治疗进展期上尿路尿路上皮癌疗效肯定, 对患者生存期有一定的收益。本研究发现, 化疗周是 GC 方案辅助化疗的进展期 UTUC 患者预后的独立影响因素期 ($HR = 3.983, 95\%CI: 1.216 \sim 13.049, P = 0.022$)。化疗周期 > 2 的患者 OS 和 CSS 优于化疗周期 ≤ 2 的患者, 导致患者化疗周期 ≤ 2 的原因可能有对化疗的耐受性差、化疗过程中出现严重的毒副反应等, 这些因素均可能影响进展期 UTUC 患者的生存期。UTUC 患者的预后比膀胱尿路上皮癌患者差, 约 60% 的 UTUC 患者在确诊时已处于进展期^[12], 且术

后容易出现肿瘤复发及转移^[13]。LUCCA 等^[14] 研究发现以顺铂为基础的辅助化疗的疗效与术后肿瘤病理分期 (pT3-4 与 pT0-2, $HR = 3.07, 95\%CI: 1.77 \sim 5.34, P < 0.001$) 相关。同时 SEISEN 等^[15] 回顾性分析了 2004~2012 年进展期 (pT3/T4 或 pN+) UTUC 行根治术后患者的临床资料, 化疗组 762 例 (23.42%) 接受以顺铂为基础的辅助化疗, 对照组 2491 例 (76.58%) 接受观察治疗, 中位随访 5 年, 结果显示辅助化疗组患者的中位生存时间 (47.41 个月) 显著高于对照组 (35.78 个月) ($P < 0.001$), 表明以顺铂为基础的辅助化疗对进展期 UTUC 患者有效。我院对 UTUC 患者行根治术后不常规清扫区域淋巴结, 54 例患者均未行区域淋巴结清扫术。LUGHEZZANI 等^[16] 认为 UTUC 根治术后区域淋巴结清扫, 甚至是扩大的淋巴结清扫术, 也对 UTUC 患者预后无影响, 反而增加主动脉和(或)腔静脉、腹腔脏器损伤、长期性肠梗阻及淋巴漏等并发症的发生。也有部分学者认为, 腹膜后淋巴结清扫有益于浸润性或局部进展性 UTUC 的病理分期和临床预后^[17-18]。国外一项评估淋巴结清扫在预后中作用的研究显示, 对 pT2 或以上分期的输尿管中上段肿瘤患者, 完全区域淋巴结清扫较不完全或不清扫淋巴结, 其 CSS 及 RFS 较高, 而对输尿管下段肿瘤患者, 这 3 种治疗方法的 CSS 及 RFS 无显著差异^[19]。因此, 对于 UTUC 患者根治术后是否同期行区域淋巴结清扫, 目前尚缺乏高质量的前瞻性、随机对照试验的循证医学依据, 国内外泌尿外科学界对是否要清扫和清扫的范围仍存在较大争议。

本组患者 54 例共完成 134 个周期化疗, 主要毒副作用为骨髓抑制及消化道反应。I~II 度白细胞、血红蛋白、血小板降低的发生率分别为 46.3% (25/54)、59.26% (32/54)、53.7% (29/54), III~IV 度白细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低的发生率分别为 9.26% (5/54)、5.56% (3/54)、11.11% (6/54)。非血液学毒性反应主要为发热、厌食、恶心、呕吐, 均低于 III 度, 6 例患者出现肌酐增高, 均为 I 度。吉西他滨和顺铂化疗后的主要毒副作用分别为骨髓抑制和肾损害。BORAD 等^[20] 研究发现约有 17%~29% 的单独使用吉西他滨化疗患者发生 III~IV 度骨髓抑制。IWATA 等^[21] 研究发现约有 27% 的单独使用顺铂化疗患者出现 2 级以上的肾功能损害。本研究因化疗前后给予抑酸、水化、止吐等辅助治疗, 化疗期间每周复查血常规及肝、肾功能, 出现骨髓抑制时予对症处理, 必要时成分输血, 经过对症处理后均缓解。未出现严重的心、脑、肺等脏器毒性及过敏反应, 无治疗相

关死亡病例。

综上,我们对进展期[pT3/T4(N0/N+)]UTUC应用GC方案辅助化疗的患者进行了临床疗效评估及生存分析,确定了化疗周期是与预后相关的独立影响因素。GC方案化疗治疗根治术后进展期上尿路尿路上皮癌耐受良好、疗效肯定,在有效的辅助治疗条件下用药,不良反应可明显减少并有效控制,患者收益大于毒副作用,值得在进展期[pT3/T4(N0/N+)]上尿路尿路上皮癌患者中进一步研究。因回顾性研究的局限性,以及样本量偏少,所得出的结论尚需更多大样本研究进行验证。

参考文献:

- [1] SREGEL RL, MILLER KD, JEMAL A et al. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 6:7-30.
- [2] AUDENT 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, 31:407-413.
- [3] COLIN P, KOENIG P, OUZZANE A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract[J]. *BJU Int*, 2009, 104:1436-1440.
- [4] HENENTHAL NJ, SHARINT SF, MARGULIS V, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the upper tract urothelial carcinoma collaboration[J]. *J Urol*, 2009, 182:900-906.
- [5] LEOW JJ, MARTIN DW, RAJAGOPAL PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Urol*, 2014, 66:42-54.
- [6] DASH A, PETTUS JA, HERR HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the Bladder: A retrospective experience[J]. *Cancer*, 2008, 113(9):2471-2477.
- [7] MAASE H, HANSEN SW, ROBERTS JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17):3068-3077.
- [8] RAJ GV, KARAVADIA S, SCHLOMER B, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cancer*, 2011, 117(2):276-282.
- [9] LEOW JJ, MARTIN DW, FAY AP, et al. A systematic review and Meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2014, 66:529-541.
- [10] ABOUASSALY R, ALIBHAI SM, SHAH N, et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urology*, 2010, 76(4):895-901.
- [11] JELDRES C, SUN M, ISBARN H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma[J]. *Urology*, 2010, 75(2):315-320.
- [12] SHI B, SU B, FANG D, et al. High expression of KPNA2 defines poor prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:380.
- [13] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30.
- [14] LUCCA I, KASSOUF W, KAPOOR A, et al. The role of adjuvant chemotherapy for lymph node positive upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy: a retrospective study[J]. *BJU Int*, 2015, 116:72-78.
- [15] SEISEN T, KRASNOW RE, BELLMUNT J, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:852-860.
- [16] LUGHEZZANI G, JELDRES C, ISBARN H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urology*, 2010, 75(1):118-124.
- [17] SEISEN T, SHARIAT SF, CUSSENOT O, et al. Contemporary role of lymph node dissection at the time of radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. *World J Urol*, 2017, 35(4):535-548.
- [18] YOUSSEF RF, KRABBE LM, SHARIAT SF, et al. TALL score for prediction of oncological outcomes after radical nephroureterectomy for high-grade upper tract urothelial carcinoma[J]. *World J Urol*, 2015, 33(12):1965-1972.
- [19] KONDO T, HARA I, TAKAGI T, et al. Template-based lymphadenectomy reduces the risk of regional lymph node recurrence among patients with upper/middle ureteral cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(1):145-152.
- [20] BORAD MJ, REDDY SG, BAHARY N, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine plus TH-302 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13):1475-1481.
- [21] IWATA K, AIZAWA K, KAMITSU S, et al. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(6):843-851.

(编辑 何宏灵)