

上尿路上皮癌辅助化疗和新辅助化疗治疗进展

张朋来¹, 王国强^{1*}, 易发现¹, 朱小军¹, 常明¹, 赵军²

(1. 内蒙古医科大学附属医院 泌尿外科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古中医院 骨伤科, 内蒙古 呼和浩特 010020)

【摘要】膀胱肿瘤早期做膀胱镜检可以诊断和治疗,而上尿路上皮癌(UTUC)在诊断时大多已经发生了浸润和淋巴结转移。在国内,上尿路上皮癌以手术为主,辅助化疗和新辅助化疗在治疗上尿路上皮癌很少有报道和研究,本文以国外辅助化疗和新辅助化疗治疗上尿路上皮癌作一综述,为国内的泌尿外科医师在治疗上尿路上皮癌的辅助化疗和新辅助化疗方面提供经验。

【关键词】上尿路上皮癌;辅助化疗;新辅助化疗;进展

中图分类号: R376.5

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)04-0432-05

ADVANCES IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR UPPER URINARY TRACT EPITHELIAL CANCER

ZHANG Penglai¹, WANG Guoqiang^{1*}, YI Faxian¹, ZHU Xiaojun¹, CHANG Ming¹, ZHAO Jun²

(1. Department of Urology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Department of Orthopedics and Traumatology, Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China)

【Abstract】 Early cystoscopy can diagnose and treat bladder tumors, while upper urinary tract epithelial carcinoma (UTUC) has already had invasion and lymph node metastasis. In China, surgery is the main treatment for upper urinary tract epithelial carcinoma, and adjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy are rarely reported and studied in the treatment of upper urinary tract epithelial carcinoma. In this article, we reviewed the application of adjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of upper urinary tract epithelial cancer abroad, providing experience for domestic urologists in the treatment of upper urinary tract epithelial cancer with adjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy.

【Keywords】 Upper urinary tract epithelial carcinoma; Adjuvant chemotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Progression

上尿路上皮癌(UTUC)占有尿路上皮癌的5%^[1],虽然UTUC在形态上与下尿路膀胱肿瘤相似,但上、下尿路移行细胞癌之间偶尔存在遗传和表现遗传的差异,除了不同的手术方式、解剖结构和转移方式外,在胚胎学和分子水平上也有差异^[2]。首先,膀胱和输尿管尿路上皮产生于不同的胚胎组织^[3];第二,研究表明,膀胱和输尿管尿路上皮组织在尿plakin含量、角蛋白表达模式和角化倾向方面存在差异^[4],此外,具有相反黏附特性的细胞外基质相关蛋白在膀胱和输尿管尿路上皮细胞中的反应也不同^[5],高度甲基化^[6,7]和微卫星灶不稳定^[8,9]在上

尿路比下尿路更常见;此外,上尿路上皮癌的发生和进展与膀胱肿瘤的不同,超过60%的上尿路上皮癌在诊断时已经发生浸润,而只有15%~25%的膀胱癌在诊断时发生浸润^[1,10]。

目前,对于术中化疗药物治疗UTUC的应用还没有明确的结论,上尿路上皮癌的化疗治疗原则来源于膀胱癌试验中收集的证据^[1,11]。鉴于上尿路上皮癌和下尿路上皮癌之间的这些固有差异以及缺乏关于上尿路上皮癌化疗的数据,本文就辅助化疗(adjuvant chemotherapy, AC)和新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NC)治疗上尿路上皮癌

收稿日期: 2022-01-05; 修回日期: 2022-07-25

基金项目: 内蒙古医科大学“科技百万工程”联合项目(YKD2017KJBW(LH)064)

第一作者: 张朋来(1987-),男,硕士,主治医师。研究方向: 泌尿系统肿瘤。E-mail: 450014437@qq.com

*通信作者: 王国强,男,硕士,主任医师。研究方向: 泌尿系统肿瘤微创治疗。E-mail: wgqcfpzxtl@sohu.com

作一综述。

1 辅助化疗作用的评价研究

上尿路上皮癌的辅助化疗目前有以顺铂为基础的的方案,最常见的是甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素、顺铂,即MVAC方案,吉西他滨-顺铂GC方案,DD-MVAC=dose-denseM-VAC,即全剂量MVAC方案;吉西他滨、顺铂、异环磷酰胺GCI方案;甲氨蝶呤、表柔比星、顺铂MEC方案。甲氨蝶呤、长春花碱、表柔比星和顺铂MVEC方案,非顺铂为基础的方案包括:卡铂、紫杉醇(carboplatin, paclitaxel, CP)方案和卡铂、吉西他滨(carboplatin, gemcitabine, CG)方案。

在了一项前瞻性研究^[12,13]中,对36例患者进行了卡铂联合紫杉醇治疗^[14],在9项回顾性研究中,共有482例患者在肾输尿管切除术后接受顺铂或非顺铂治疗,1300例患者单独接受手术治疗,在这9项回顾性研究中,有5个来自韩国^[15-17]和日本^[12,18]的单中心研究机构,所有的患者在手术后都接受了以顺铂为基础的化疗,以顺铂为基础的方案最常见的是甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素和顺铂(MVAC)或吉西他滨-顺铂(GC)。5年的OS(overall survival)、DFS(disease-free survival)和DSS(disease-specific survival)相比,接受辅助化疗的患者比单独手术的患者更受益。其他4项研究包括接受其他非顺铂为基础的方案的患者,他们来自加拿大^[13]、法国^[19]和日本^[20]多中心研究和多国联盟合作^[21],其中日本的单独手术和手术加辅助化疗的HR和P值分别为0.21和0.01,二者差异有统计学意义。

2 辅助化疗的Meta分析及敏感性分析

对于OS,5项研究数据进行Meta分析其中3项评估了基于顺铂的研究^[12,15,18],2项关于卡铂为基础的研究^[13,21],基于顺铂的3项研究,HR=0.43(95%CI, 0.21~0.89; $P < 0.05$),与单独接受手术的患者相比,在接受辅助治疗的患者中,OS的受益率为57%,在敏感性分析中,只有2项研究报告了DFS的结果^[12,15],并且都使用了基于顺铂的辅助化疗,HR=0.49(95%CI, 0.24~0.99; $P < 0.05$),在接受辅助化疗的患者中,与单独接受手术的患者相比,51%的患者OS受益。对于DSS,6项研究有充分的数据进行Meta分析,其中3项研究对顺铂进行了评估^[16,17],3项关于非顺铂的评估^[13,19-21],不考虑对顺铂或非顺铂的研究的分层分析,HR无显著性差异,HR=0.77(95%CI, 0.46~0.28; $P < 0.05$)。

3 新辅助化疗作用的研究

4项回顾性研究探讨了新辅助化疗在上尿路上皮癌中的作用^[22-25],123例接受新辅助化疗治疗,1724例未接受新辅助治疗,5年OS率为13.0%~14.0%^[22-25],报告显示,5年的DFS为49.0%,5年DSS为44.0%^[22],2个前瞻性单中心2期试验治疗局部晚期尿路上皮癌患者,包括UTUC,采用3种药物序贯治疗,异环磷酰胺、阿霉素、顺铂的一项试验,有5例患者接受新辅助治疗,病理性下降60.0%($< pT1N0$)^[26]。而另一个使用MVAC方案联合贝伐单抗的患者有16例,病理性下降75.0%($< pT1N0$)^[27],对新辅助化疗的2项回顾性研究显示,新辅助化疗在DSS获益,HR=0.41(95%CI, 0.22~0.76; $P < 0.05$)。

4 辅助化疗的作用的研究

Jeffrey等^[28]关于辅助化疗治疗UTUC的Meta分析发现,在以顺铂为基础的辅助化疗UTUC的患者中,OS和DFS相对单独手术的患者都获益,第二,对于OS,这些发现保持相对一致,HR接近1,尽管在OS上差异不大,这些发现与辅助化疗的优势是一致的,包括准确的术后病理分期和减少临床转移的可能性,以最大限度地提高患者的生存率。最近对9项随机试验进行了Meta分析,证实了以顺铂为基础的膀胱癌切除术后的化疗在OS和DFS中都有益处^[11],但是,辅助化疗在治疗UTUC的研究还是有限的,主要原因是顺铂的肾毒性,单独接受手术的患者,只有约20.0%的患者术后肾小球滤过率(GFR)≥60 mL/min^[29,30],最近的另一项研究发现,在术前GFR正常的患者中,手术后GFR下降了1/3^[31],此外,在一些研究中,对于淋巴结阳性的接受治疗的患者的预后高于未接受辅助化疗的患者^[13,21],在使用以顺铂为基础的辅助化疗的研究中,仍然显示出对OS和DFS有统计学意义的益处。

Soga等^[18]回顾性检查了132例在1986-2005年期间接受新辅助化疗的UTUC患者,共有46例局部晚期病患者(pT2-3N0M0),其中24例接受辅助MVAC治疗,22例未接受新辅助化疗。在5-10年的OS率上没有显著性差异。Kwak等^[15]对43例接受手术后治疗的患者进行了回顾性分析,其中32例接受了4个以上周期的顺铂治疗,中位随访时间为30个月,辅助化疗组仅有28.1%的患者死亡,而未接受辅助化疗的患者为81.8%,多变量coxproportional危害分析表明,辅助化疗的治疗与OS密切相关(HR: 0.11; $P < 0.05$)。

在一个法国合作的国家数据库中^[19], 627例高危患者(pT4N0或淋巴结阳性)的患者, 22.6%接受了辅助化疗, 52.8%的患者采用顺铂治疗, 总体上, 5年OS没有显著差异, 值得注意的是, 87.0%的接受辅助化疗的患者($n=122$)病理是高级别, 而对照组为38.0%($n=487$; $P<0.05$)。在辅助化疗组中, 具有淋巴结阳性(27.0%:17.0%)和转移性(22.0%:16.0%)疾病的患者也有显著性差异($P<0.05$)。

由UTUC协作联盟报道研究中^[21], 390例病人来自不同的医院, 接受了肾输尿管切除术的治疗, 542例(39.0%)被归类为高级别(pT3-4N0M0/或淋巴结阳性), 只有22.0%的高级别患者接受了辅助化疗, 其中11.0%的为非顺铂治疗, 接受辅助化疗的患者有较高的肿瘤分级和分期, 两组间OS或DSS无显著性差异。虽然这项研究样本量比较大, 并且80.0%的高级别患者没有接受辅助化疗, 这种看似不合理的结论可能来自对患者选择的偏倚^[21]。

加拿大大型多中心研究报道, 1029例接受手术后治疗的患者^[13], 59例接受辅助化疗的患者(5.7%), 与未接受辅助化疗的患者相比, 他们有淋巴血管浸润和淋巴结阳性, 多变量分析未发现辅助化疗显著提高了OS和DSS, 即使是患有高级别的患者($\geq pT3$), 对于这一分析, 我们推测可能是由于术后肾功能下降, 并不是所有的患者都接受了顺铂为基础的辅助化疗。

唯一的前瞻性研究是由希腊合作肿瘤学小组^[14]进行的第二阶段试验。用4个周期的辅助紫杉醇和卡铂治疗36例患者, 这36例患者是 $\geq pT3N0M0$ 或者淋巴结阳性, 可能在GFR上调整剂量卡铂更有优势, 使用卡铂的患者量超过了顺铂, 以卡铂为基础的方案被认为是基于顺铂治疗尿路上皮癌的替代方法^[22]。随访中位数是40.6个月里, 5年的OS和DFS分别为52.0%和40.2%^[14], 值得注意的是, 20.0%的中危患者没有复发, 其余80%患有高危病的患者的复发率为60.0%, 只有17.0%的患者出现远处转移, 本研究显示, 卡铂和顺铂在 $\geq pT3$ 的患者中耐受性是肯定的, 在预防远处转移方面有一些益处, 但是辅助化疗对OS没有显著影响, 因此, 以卡铂为基础的方案, 尽管肾毒性较小, 可能被认为不是那么有效。在法国^[19]多中心研究中, 近40.0%的患者接受了紫杉醇或吉西他滨的卡铂治疗中, 与顺铂方案相比, 卡铂方案的疗效更差^[11]。

5 辅助化疗和新辅助化疗的比较

与辅助化疗相比, 新辅助化疗在UTUC中的地

位是毋庸置疑的, 由于肾功能下降, 在手术后以顺铂化疗方案受到了挑战。在手术后辅助化疗的大部分经验是来自治疗膀胱癌的证据, 潜在的益处包括治疗早期微转移, 更好的耐受性, 以及当病人肾功能正常时给予全剂量顺铂。此外, 对化疗反应后病理分期可能有助于预测新辅助化疗的疗效和降低手术后复发风险, 但这些均来自治疗膀胱癌的经验^[33], 相比之下, 也存在着一些不利因素, 包括手术时间的推迟, 可能在化疗期间病人的疾病进展^[34], 此外, 在上尿路上皮癌的新辅助化疗期间可能增加了围手术期发病率^[35, 36]。最后, 在没有经过病理证实的肌层浸润的患者可能存在过度治疗的风险^[33], M.D.Anderson Cancer Center(MDACC)癌症中心^[23]报道, 43例接受新辅助化疗的UTUC患者的预后, 与107名初次接受手术的患者相比, 接受新辅助化疗的患者病理分期明显降低, 此外, 14%的患者有完全的病理反应, 与Igawa等^[25]报道的15例患者的研究结果一致, 这项研究的主要不足是缺乏长期的随访, 中位数OS为78个月, 可喜的是3年和5年的DSS分别为77.0%和67.0%^[37], 在多变量分析中, 接收新辅助化疗的患者的DSS得到了显著的改善($HR=0.23(95\%CI, 0.07\sim0.79; P<0.05)$)。

国际UTUC合作联盟^[22]报道了313例患者接受了辅助化疗, 其中有18例是经过穿刺证实有淋巴结转移的患者, 5年DFS和CSS分别为49.0%和44.0%, 对于UTUC中新辅助化疗存在有限的前瞻性数据, 一项针对UTUC的新辅助化疗的2期试验中, 以顺铂序贯的治疗的65例患者中, 其中仅有5例在肾盂或输尿管发生原发性肿瘤, 其中3例发生了病理性下降($< pT1N0M0$)^[26]。来自M.D.Anderson Cancer Center癌症中心^[27]的研究人员最近介绍了一项试验的结果, 该试验是对膀胱和UTUC患者的新辅助化疗, 方案是DD-MVAC和贝伐单抗, 在登记的60例患者中, 16例发生肾盂或输尿管肿瘤, 病理性下降至pT0N0M0的为38.0%, 病理性下降至pT1N0M0的为75.0%, 所有患者的3年OS和DSS为93.0%。根据这些发现, 他们得出结论, 新辅助DD-MVAC方案似乎是MVAC的一种可接受的替代方案^[27]。

6 小结与展望

综上所述, 辅助化疗和新辅助化疗在OS和DFS有显著的益处, 而DSS在以顺铂为基础的辅助化疗治疗UTUC没有显著的优势, 目前的研究可能受到数量少和选择性偏倚的限制, 而且大多数是回顾性设计, 前瞻性的实验很少。因此, 虽然可能有好处,

但没有足够的证据推荐常规使用顺铂为基础的辅助化疗治疗UTUC。新辅助化疗似乎在治疗UTUC很有希望,但需要更多样本和随机试验的研究来佐证,另外,在国内关于UTUC的文献还未曾报道,希望国内有更多的泌尿学者对于辅助化疗和新辅助化疗治疗上尿路上皮癌有更多的前瞻性研究,为制定中国上尿路上皮癌的指南提供循证医学依据。

参考文献

- [1]Roupret M, Babjuk M, Comperat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas:2013 update[J]. *Eur Urol*, 2019, **63**(8):1059-1071
- [2]Green DA, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins[J]. *J Urol*, 2018, **189**:1214-1221
- [3]Cuckow PM, Nyirady P, Winyard PJ. Normal and abnormal development of the urogenital tract[J]. *Prenat Diagn*, 2018; **21**(5):908-916
- [4]Riedel I, Liang FX, Deng FM, et al. Urothelial umbrella cells of human ureter are heterogeneous with respect to their uroplakin composition: different degrees of urothelial maturity in ureter and bladder[J]. *Eur J Cell Biol*, 2015, **84**(11):393-405
- [5]Hudson AE, Feng WC, Delostrinos CF, et al. Spreading of embryologically distinct urothelial cells is inhibited by SPARC[J]. *J Cell Physiol*, 2018; **20**(2):453-463
- [6]Catto JW, Azzouzi AR, Amira N, et al. Distinct patterns of microsatellite instability are seen in tumours of the urinary tract[J]. *Oncogene*, 2003, **22**(8):8699-8706
- [7]Hartmann A, Zanardo L, Bocker ET, et al. Frequent microsatellite instability in sporadic tumors of the upper urinary tract[J]. *Cancer Res*, 2019, **62**(5):6796-6802
- [8]Catto JW, Azzouzi AR, Rehman I, et al. Promoter hypermethylation is associated with tumor location, stage, and subsequent progression in transitional cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, **23**(7):2903-2910
- [9]Kunze E, Wendt M, Schlott T. Promoter hypermethylation of the 14-3-3 sigma, SYK and CAGE-1 genes is related to the various phenotypes of urinary bladder carcinomas and associated with progression of transitional cell carcinomas[J]. *Int J Mol Med*, 2016, **18**(6):547-557
- [10]Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2017, **64**(12):639-653
- [11]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*, 2018, **66**(23):42-54
- [12]Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Impact of adjuvant systemic chemotherapy on postoperative survival in patients with high-risk urothelial cancer[J]. *Int J Urol*, 2014, **11**(4):456-460
- [13]Yafi FA, Tanguay S, Rendon R, et al. Adjuvant chemotherapy for upper-tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: assessment of adequate renal function and influence on outcome[J]. *Urol Oncol*, 2018, **32**(3):e17-e24
- [14]Bamias A, Deliveliotis C, Fountzilas G, et al. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced carcinoma of the upper urinary tract: a study by the hellenic cooperative oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2018, **22**(21):2150-2154
- [15]Kwak C, Lee SE, Jeong IG, et al. Adjuvant systemic chemotherapy in the treatment of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract[J]. *Urology*, 2016; **68**(11):53-57
- [16]Lee SE, Byun SS, Park YH, et al. Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract[J]. *Urol Int*, 2016, **77**(54):22-26
- [17]Kim TS, Oh JH, Rhew HY. The efficacy of adjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, **4**(8):686-690
- [18]Soga N, Arima K, Sugimura Y. Adjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin chemotherapy has potential to prevent recurrence of bladder tumors after surgical removal of upper urinary tract transitional cell carcinoma[J]. *Int J Urol*, 2018, **15**(5):8001-8003
- [19]Vassilakopoulou M, Motte RT, Colin P, et al. French collaborative national database on UUT-UCC. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study[J]. *Cancer*, 2018, **117**(23):5500-5508
- [20]Kawashima A, Nakai Y, Nakayama M, et al. The result of adjuvant chemotherapy for localized pT3 upper urinary tract carcinoma in a multi-institutional study[J]. *World J Urol*, 2017, **30**(8):701-706
- [21]Hellenthal NJ, Shariat 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*, 2019, **182**(33):900-906
- [22]Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, et al. Upper urinary tract urothelial carcinoma with loco-regional nodal metastases: insights from the upper tract urothelial carcinoma collaboration [J]. *BJU Int*, 2018, **108**(7):1286-1291
- [23]Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2017, **116**(15):3127-3134
- [24]Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration[J]. *Cancer*, 2019, **115**(18):1224-1233
- [25]Igawa M, Urakami S, Shiina H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the upper urinary tract[J].

- Urol Int, 2018, **55**(6):74–78
- [26]Siefker AO, Dinney CP, Shen Y, et al. Phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results[J]. Cancer, 2017, **119**(16):540–547
- [27]Siefker RA, Kamat A, Corn P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with DDMVAC and bevacizumab in high-risk urothelial cancer: results from a phase II trial at the MD[J]. J Clin Oncol, 2017, **30**(11):261–264
- [28]Jeffrey JL, William MD, Andre PF, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma[J]. Eur Urol, 2018, **30**(6):529–541
- [29]Kaag MG, Malley RL, Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy[J]. Eur Urol, 2010, **58**(12):581–587
- [30]Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy[J]. Cancer, 2018, **116**(54):2967–2973
- [31]Kaag M, Trost L, Thompson RH, et al. Pre-operative predictors of renal function decline following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. BJU Int. In Press, 2017, **116**(21):2867–2873
- [32]Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2018, **29**(13):2432–2438
- [33]Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Eur Urol, 2018, **48**(33):202–206
- [34]Gayed BA, Thoreson GR, Margulis V. The role of systemic chemotherapy in management of upper tract urothelial cancer[J]. Curr Urol Rep, 2017, **14**(5):94–101
- [35]Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity[J]. BJU Int, 2017, **108**(11):1286–1291
- [36]Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study[J]. Eur Urol, 2018, **66**(18):561–568
- [37]Porten S, Siefker RA, Kamat A, et al. Survival outcomes in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2017, **22**(16):311

.....

(上接第 431 页)

- [7]Poulaki V, Mitsiades CS, Jousseaume AM, et al. Constitutive nuclear factor- κ B activity is crucial for human retinoblastoma cell viability[J]. The American Journal of Pathology, 2002, **161**(6):2229–2240
- [8]Nanda A, Suyila Q, Xian L, et al. Hepatoprotective mongolian prescription II enhances the antitumor effects of chemotherapeutics in hepatocellular carcinoma xenografts[J]. Pathology Research & Practice, 2017:531–540
- [9]Lee HH, Paudel KR, Kim DW. Terminalia chebula fructus inhibits migration and proliferation of vascular smooth muscle cells and production of inflammatory mediators in RAW 264.7[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2015, e502182
- [10]董鹏, 薛洪利. 诃子抗大鼠溃疡性结肠炎免疫机制实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, **16**(6):41
- [11]Cui E, Zhi X, Chen Y, et al. Coptis chinensis and myrobalan (Terminalia chebula) can synergistically inhibit inflammatory response in vitro and in vivo[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2014, e510157
- [12]Mathiyazhagan J, Siva R, Jayaraj R, et al. Preventive effect of combined zingiber officinale and terminalia chebula against DMBA-induced breast cancer rats via mTOR inhibition[J]. Nutrition and Cancer, 2022, **74**(2):687–696
- [13]Prasad L, Husain KT, Jahangir T, et al. Chemomodulatory effects of terminalia chebula against nickel chloride induced oxidative stress and tumor promotion response in male Wistar rats[J]. J Trace Elem Med Biol, 2006, **20**(4):233–239
- [14]Takauji Y, Miki K, Mita J, et al. Triphala, a formulation of traditional ayurvedic medicine, shows protective effect against X-radiation in hela cells[J]. Journal of Biosciences, 2016, **41**(4):569–575
- [15]Kumar N, Gangappa D, Gupta G, et al. Chebulagic acid from terminalia chebula causes G1 arrest, inhibits NF κ B and induces apoptosis in retinoblastoma cells[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2014, **14**(11):319
- [16]张庭秀, 马李杰, 范贤明, 等. 没食子酸诱导非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, **28**(19):16–22
- [17]王小卉, 李莎, 王璐, 等. 蒙药治疗肝癌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, **35**(8):4045–4048
- [18]刘璇, 苗翠影, 唐东昕, 等. 民族医药在肝癌防治中的应用[J]. 中医药导报, 2020, **26**(1):46–49
- [19]王佳春, 全毅红. 康力欣胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, **28**(23):73–76
- [20]川崎悠利子. 六种生药的抗癌效果[C]. 第四届国际中医药学术交流会议论文集, 2004:293–295
- [21]Baliga MS, Triphala. Ayurvedic formulation for treating and preventing cancer: a review[J]. J Altern Complement Med, 2010, **16**(12):1301–1308