

• 专家述评 •



[专家简介] 刘继彦,医学博士,教授,博士生导师。四川大学华西医院肿瘤生物治疗科副主任,华西医院资阳医院肿瘤科学科主任。主要从事肿瘤内科治疗,特别是泌尿系统和消化系统肿瘤。四川省卫生计生委学术技术带头人,中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会常委,中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会常委,中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专委会常委,四川省肿瘤学会副理事长,四川省肿瘤学会泌尿系统肿瘤专业委员会主任委员,四川省抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会主任委员,四川省国际医学交流促进会生物免疫治疗专委会主任委员。先后负责了6项国家级科研课题和多项省部级科研课题,以第一或通讯作者在 Blood、Cancer、Eur J Cancer 等 SCI 杂志发表论著 30 余篇。参编 7 部肿瘤学专著。

肾鳞状细胞癌诊疗现状及免疫治疗新思考*

宋坤,周裕文,陈烨,刘继彦[△]

610041 成都,四川大学华西医院 生物治疗科

[摘要] 肾鳞状细胞癌是泌尿系罕见的恶性肿瘤之一,国内外文献报道多数以个案形式呈现。本文收集相关文献,总结了肾鳞癌的流行病学特征、临床症状、诊断、治疗、预后等,并通过我们收治的 1 例晚期肾鳞癌接受新型免疫药物程序性死亡受体 1 单抗的病例,展示免疫药物在该病的潜在应用前景,为临床医生更全面地认识和了解该恶性肿瘤提供参考。

[关键词] 肾鳞状细胞癌;临床病理特征;免疫治疗;预后

[中图分类号] R730.51; R737.11 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.03.001

引文格式: Song K, Zhou YW, Chen Y, et al. Diagnosis and treatment of renal squamous cell carcinoma and new views of immunotherapy [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(3): 185-189. [宋坤,周裕文,陈烨,等. 肾鳞状细胞癌诊疗现状及免疫治疗新思考[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(3): 185-189.]

Diagnosis and Treatment of Renal Squamous Cell Carcinoma and New Views of Immunotherapy

Song Kun, Zhou Yuwen, Chen Ye, Liu Jiyuan

Department of Biotherapy, Cancer Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Liu Jiyuan, E-mail: liujiyan1972@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81572380), and by grants from Science & Technology Department of Sichuan Province (No. 2019YFS0539) and West China Hospital of Sichuan University (No. ZYJC18022).

[Abstract] Renal squamous cell carcinoma (RSCC) is one of the rare malignant tumors of the urinary system. Articles relevant to RSCC are usually case reports. We summarized the epidemiological characteristics, clinical symptoms, diagnosis, treatment and prognosis of RSCC based on studies from databases, and showed a case of advanced RSCC receiving immunotherapy, to hopefully help understand this rare malignancy.

[Key words] Renal squamous cell carcinoma; Clinicopathological features; Immunotherapy; Outcome

[收稿日期] 2020-12-31

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:81572380);四川省科技厅重点研发项目(编号:2019YFS0539);四川大学华西医院 1.3.5 学科建设项目(编号:ZYJC18022)

[通讯作者] [△]刘继彦, E-mail: liujiyan1972@163.com

肾恶性肿瘤 90% 以上为肾细胞癌及肾盂尿路上皮癌,肾鳞状细胞癌十分罕见,约占肾恶性肿瘤的

0.5%^[1]。目前肾鳞癌的发病机制不明,有研究报道肾原基的未分化干细胞具有多向分化潜能,在发育过程中可能出现鳞状上皮分化,之后形成鳞状细胞癌^[2];也有研究显示长期肾结石及慢性炎症刺激会导致尿路上皮鳞状化生和不典型增生,从而引起鳞状细胞癌^[3]。肾鳞癌绝大部分起源于肾盂,罕见起源于肾实质的报道,国内外文献报道多数以个案形式呈现。本文拟对肾鳞癌的流行病学特征、临床症状、诊断、治疗及预后等进行总结,结合课题组收治的 1 例对免疫联合化疗药物产生较好疗效的晚期肾鳞癌病例,探讨免疫药物在本病的应用前景。

1 肾鳞癌的流行病学特征

肾鳞癌主要发生于肾盂,罕见于肾实质,高发年龄为 50~70 岁,男女发病率无明显区别^[4-5]。目前肾鳞癌发病机制尚不明确,可能与结石、感染、解剖结构异常、内外源性化学药品、放射治疗、高钙血症和维生素 A 缺乏等因素有关^[6-7]。

1.1 肾结石

国内外研究报道,肾结石是肾鳞癌最常见的高危因素,特别是鹿角形结石。在确诊肾鳞癌的患者中,50% 以上伴有肾结石或肾结石合并慢性炎症。发病机理可能是肾结石及慢性炎症的长期刺激,致肾盂移行上皮细胞发生鳞状化生、不典型增生,最终引起鳞状细胞癌^[8-9]。

1.2 肾积水积脓

临床上肾积水、积脓最常见的原因因为肾结石或结石伴感染,其次为尿路梗阻、输尿管口囊肿、肾盂输尿管异位开口等。有研究报道了肾积水或肾积脓合并肾鳞癌的病例^[10],而未发现这些患者有肾结石和其他慢性感染的证据和病史。因此,肾积水或积脓也可能会诱发肾鳞癌。

1.3 肾脏解剖结构异常

肾脏解剖结构异常也是肾鳞癌的危险因素,马蹄肾是最常见的先天性融合畸形,发病率约为 0.25%^[11],其次为异位肾、肾下垂等。异常的解剖结构会导致尿液流通不畅,使肾脏发生结石、积水、梗阻、慢性感染等合并症,长期的结石、尿路梗阻、慢性炎症的刺激促进了鳞癌的发生。

1.4 其他因素

其他因素如化学物质、维生素 A 缺乏、放化疗、血吸虫病、激素失调等多种因素也会诱发肾鳞癌^[12-16]。因肾鳞癌罕见,有关其危险因素的文献多为个案报道,尚需要大样本的研究支持。

2 肾鳞癌的临床表现

肾鳞癌起病隐匿,早期可无明显症状,多数患者在确诊时已经出现局部进展或远处转移^[17]。区域淋巴结是最常见的转移部位,其次为肺、肝、骨^[18],其余少见部位有孤立性颈部淋巴结转移^[19]、皮肤转移^[20]。肾鳞癌主要临床表现为腹痛、腹部包块、腰疼、镜下血尿和发热,也可出现厌食、体重下降、乏力、恶病质等其他症状。此外,还可出现副瘤综合症,表现为白细胞增多、血小板增多、粒细胞集落刺激因子升高、高钙血症等^[18,21]。临床上大多数肾鳞癌患者常伴有肾结石、感染、肾盂积水、积脓等疾病,容易造成漏诊、误诊,当上述病史伴有副瘤综合症、腰疼、血尿、纳差、体重下降等情况,应警惕有无合并肾鳞癌可能^[5,22-23]。

3 肾鳞癌的诊断

肾鳞癌的诊断困难,常常被结石、积水、积脓、感染等其他特征掩盖,临床上容易出现漏诊和误诊。CT/MRI 和超声是评价肾脏恶性肿瘤的重要手段,病理学仍然是肾鳞癌诊断的金标准,可以通过尿脱落细胞学、输尿管软镜下细针穿刺或手术切除活检予以明确。肾鳞癌的鉴别诊断包括黄色肉芽肿性肾盂肾炎、肾盂炎、慢性肾盂肾炎和伴副肿瘤综合症的肾细胞癌、肾脏替代性脂肪瘤等。

3.1 影像学检查

肾鳞癌无特殊的影像表现,多呈软组织肿块影,常伴有结石、积水、钙化灶^[9,16]。超声表现为中低回声实质性肿块,边界不清,肾实质变薄,彩色多普勒血流显像可见异常走行的条状及点状断续血流信号^[24]。CT 常表现为囊实性肿块,形态不规则,边界模糊不清,可伴有肾盂积水、积脓、结石;部分患者表现为肾盂虫蚀样侵袭性病变,而无实质性肿瘤^[25-26]。MRI 表现为等 T1 低 T2 信号,不均匀强化、边界不清肿块影、可同时累及肾实质、肾盂、输尿管、突破肾包膜^[27]。此外,Deng 等^[28]发现¹⁸F-FDG-PET/CT 对原发性肾盂鳞状细胞癌和转移性淋巴结患者有诊断价值,但目前肾鳞癌的影像学检查均缺乏特异性,只能起辅助诊断的作用。

3.2 病理学检查

病理学检查包括尿脱落细胞学检查和组织活检。尿脱落细胞学检查方便、无创、特异性高,是泌尿系肿瘤诊断和随访常用的检查方法,但要确定是否为鳞状细胞癌常较为困难。对于影像提示有肾盂

肿瘤的患者,可通过输尿管软镜直视下观察肿瘤并通过细针穿刺进行活检或手术切除活检明确病理。病理特点:肉眼可见肾鳞癌肿块大,伴坏死、溃烂,常有肾实质和肾周软组织的侵犯^[29]。镜下可见癌细胞呈巢状、片状排列,圆形、椭圆或多角形,细胞核深染,异型性明显,中/低分化,角化珠和细胞间桥不太明显^[5,30]。免疫组化常表现为 CK5/6(+)、p63(+)、EMA(+)、p40(+)、GATA-3(+)、vimentin(-)、CK20(-)、CK7(-)^[27,30]、PCNA(+)^[31]。

临床上不同检查方法各有优劣。我们认为,肾鳞癌诊断应结合不同影像及病理的特点,采取方便、快捷、有效的方法,早期做出诊断和治疗,以提高患者的预后。

4 肾鳞癌的治疗

肾鳞癌的总体治疗原则:局限期手术为主,有远处转移的患者采取以化疗为主的综合治疗。

4.1 手术治疗

针对局限期肾鳞癌,手术是主要治疗方法^[6]。多数研究表明,对于肾盂部位肿瘤,主要手术方式为肾盂癌根治术,包括肾输尿管切除+膀胱袖套状切除^[32]。也有研究认为肾鳞癌极少出现输尿管、膀胱的种植性转移,可行肾及部分输尿管切除^[33]。发生于肾实质的鳞癌罕见报道,手术以患肾根治性切除术为主。有研究者对已有的肾鳞癌报道进行了回顾性分析,发现在 37 例肾鳞癌患者中,接受肾根治性切除术的患者与接受肾盂癌根治术的患者在生存时间上的差异并无统计学意义^[34]。因此,在临床工作中,需结合患者情况制定个体化治疗方案。

4.2 放疗及化疗

肾鳞癌对放化疗相对不敏感^[35-36],对于早期肾鳞癌患者,现有报道发现术后辅助放化疗的治疗效果尚不明确,未能改善患者预后^[36-37]。局部进展期肾鳞癌术后辅助放化疗有助于延长生存,Rausch 等^[38]报道显示根治术后 pT₃N₀M₀ 的患者,行 5-氟尿嘧啶联合 50 Gy 放疗,达到了 87 个月的生存时间。对于晚期肾鳞癌患者,则是以化疗为基础的综合治疗。由于肾鳞癌发病率低,没有标准化疗方案推荐,临床上往往参照晚期尿路上皮癌使用 GC(吉西他滨、顺铂)或 MVAC(甲氨蝶呤、长春新碱、阿霉素、顺铂)方案进行一线化疗^[39]。如果出现脑、骨等转移可联合相应部位的姑息性放射治疗。

4.3 免疫检查点抑制剂

人体免疫系统通过一系列共刺激和共抑制受体

及其配体(免疫检查点)来保护宿主免受自身免疫、过敏和传染病的侵袭^[40-41]。越来越多的证据表明,肿瘤细胞利用免疫检查点来逃避机体抗肿瘤免疫反应,最终进展、扩散和转移^[40,42]。在这些免疫检查点中,程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)和程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)在生理免疫稳态中起着关键作用,被认为是肿瘤细胞逃避免疫监视的重要途径^[43]。肿瘤细胞诱导 PD-1/PD-L1 信号通路激活,抑制外周组织 T 细胞迁移、增殖,负向调节 T 细胞介导的免疫反应,致肿瘤细胞发生免疫逃逸^[40]。目前免疫检查点抑制剂,特别是 PD-1 和 PD-L1 的抗体,已经显示出对多种实体瘤的临床疗效,成为新的抗癌治疗的有效靶点^[44]。PD-1 和 PD-L1 的抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,逆转被抑制的 T 细胞功能并增强内源性抗肿瘤免疫,提高肿瘤患者的抗肿瘤免疫力,产生持久的免疫效应,延长患者生存期^[45]。以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗目前已被批准用于多种恶性肿瘤^[46],如晚期肺鳞癌^[47]、食管鳞癌^[48-49]、头颈鳞癌^[50-51]、尿路上皮癌^[52]等多种实体瘤,且取得较好临床疗效。从肾鳞癌的流行病学与发病机制分析,肾鳞癌的发生常与结石、慢性炎症相关,长期的慢性损伤和炎性刺激导致慢性组织细胞损伤及局部环境的免疫状态发生改变,炎性损伤导致的细胞遗传物质损伤与修复为肿瘤的发生提供了契机,这种慢性炎性相关的肿瘤,理论上具有基因突变负荷较高的特征,是免疫治疗的潜在优势癌种,但由于其发病率低,免疫药物用于肾鳞癌的治疗鲜见报道。

我们治疗了一例 52 岁的男性右肾盂低分化鳞状细胞癌患者,该例患者右肾肿瘤根治术后 1 月即发现了左肾上腺及肝的转移,并伴有下腔静脉癌栓,提示患者病情发展迅速。根据患者肾功能状态,我们给予了吉西他滨加卡铂的化疗并联合 PD-1 单抗的免疫治疗,在疾病获得缓解后给予 PD-1 单抗维持治疗。目前该患者已达到了 13 个月的无疾病进展时间,并且 PD-1 单抗单药维持治疗期间,肿瘤进一步缩小。治疗期间未出现严重的化疗及免疫相关的不良反应。免疫治疗联合化疗在本例晚期肾鳞癌初见疗效,免疫药物单药在后续维持疾病稳定的过程中也发挥了重要作用,初步展示了免疫药物在该病潜在的应用前景。由于本病罕见,需要在未来的临床案例或研究中进一步验证。

5 肾鳞癌的预后

肾鳞癌预后差,中位生存时间 7~11 个月,5 年生存率约为 18%^[38]。早期诊断是提高患者生存的唯一方式,Katz 等^[53]建议在经皮肾镜取石术期间对可疑的病灶进行活检,有助于肾鳞癌的早期诊断。Holmäng 等^[29]指出 T 分期对肾鳞癌有很强的预后价值,T1~T2 期预后良好;但 T3~T4 期患者占比高达 90%,预后差,术后中位生存时间仅为 7 个月。Busby 等^[54]报道:9 例肾盂鳞癌中 8 例分期为 T3 期或 T4 期,中位总生存时间 11 个月。

6 结 语

肾鳞癌比较罕见,起病隐匿,侵袭性强,临床症状与其他肾肿瘤相比无特异性,但常伴发肾结石、积水、感染,诊断困难,易发生误诊、漏诊。针对长期或反复发生肾结石或感染的患者,需警惕伴发肾鳞癌的可能。本病局限期以手术为主,手术方式包括肾根治性切除术或肾盂癌根治术,术后根据复发风险可考虑辅助放化疗。晚期患者采取化疗为主的综合治疗,目前无标准化疗方案推荐,可参照晚期尿路上皮癌的化疗方案。考虑到肾鳞癌对放化疗敏感性较差,化疗有效率低,且该病发病与结石和慢性炎症的相关性,我们认为肾鳞癌可能是免疫治疗的优势癌种。

[参考文献]

- [1] Akan S, Urkmez A, Tokuc E. Primary squamous cell carcinoma of renal pelvis in non-functioning kidneys [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(6): S148-S150.
- [2] Yeh CC, Lin TH, Wu HC, et al. A high association of upper urinary tract transitional cell carcinoma with nonfunctioning kidney caused by stone disease in Taiwan [J]. Urol Int, 2007, 79(1): 19-23.
- [3] Hippargi SB, Nerune SM, Kumar M. Urothelial and squamous cell carcinoma of renal pelvis-a rare case report [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(9): ED19-ED20.
- [4] Güler Y, Üçpınar B, Erbin A. Renal pyelocalyceal squamous cell carcinoma in a patient with an ectopic kidney presenting with chronic pyelonephritis; A case report [J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 154.
- [5] Bhaijee F. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis [J]. Ann Diagn Pathol, 2012, 16(2): 124-127.
- [6] Musri FY, Mutlu H, Eryilmaz MK, et al. Hypercalcemia associated with squamous cell carcinoma of renal pelvis: A case and review of the literature [J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(S): S170-S172.
- [7] Bandyopadhyay R, Biswas S, Nag D, et al. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis presenting as hydronephrosis [J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(4): 537-539.
- [8] Jongyotha K, Sriprapradang C. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis as a result of long-standing staghorn calculi [J]. Case Rep Oncol, 2015, 8(3): 399-404.
- [9] Ham BK, Kim JW, Yoon JH, et al. Squamous cell carcinoma must be considered in patients with long standing upper ureteral stone and pyonephrosis [J]. Urol Res, 2012, 40(4): 425-428.
- [10] Talwar N, Dargan P, Arora MP, et al. Primary squamous cell carcinoma of the renal pelvis masquerading as pyonephrosis: A case report [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2006, 49(3): 418-420.
- [11] 吴可明, 沈鹏飞, 刘年, 等. 经皮肾镜碎石取石术治疗马蹄肾结石的有效性 & 安全性分析 [J]. 四川大学学报(医学版), 2015, 46(2): 344-345.
- [12] Wolbach SB, Howe PR. Nutrition Classics. The Journal of Experimental Medicine 42: 753-77. 1925. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. S. Burt Wolbach and Percy R. Howe [J]. Nutr Rev, 1978, 36(1): 16-19.
- [13] Liang FX, Bosland MC, Huang H, et al. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: Roles of lineage heterogeneity and cell replacement [J]. J Cell Biol, 2005, 171(5): 835-844.
- [14] Uemura M, Mukai M, Fukuhara S, et al. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis after intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of upper urinary tract: A case report [J]. Hinyokika Kyo, 2002, 48(6): 355-357.
- [15] O'Daly BJ, O'Brien MF, Dowling CM, et al. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis after curative retroperitoneal radiotherapy for seminoma [J]. Urology, 2007, 70(4): 812. e3-6.
- [16] Khan MA, Kar A, Walker MM, et al. A case of squamous cell carcinoma of the renal pelvis in association with Schistosoma hematobium [J]. Case Rep Oncol Med, 2012, 2012: 352401.
- [17] Bhandari A, Allassi O, Rogers C, et al. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis [J]. J Urol, 2010, 183(5): 2023-2024.
- [18] Sengiku A, Nishiyama H, Shimizu T, et al. Post-operative recurrence patterns of urothelial tumors in the upper urinary tract: Comparison between renal pelvic and ureteral tumors [J]. Hinyokika Kyo, 2008, 54(11): 703-709.
- [19] Kolečková M, Tichý T, Melichar B, et al. Metastatic clear cell renal carcinoma without evidence of a primary renal tumour mimicking advanced stage of malignant lung tumour [J]. Klin Onkol, 2019, 32(S1): 154-156.
- [20] Sun X, Li Y. Incidental squamous cell carcinoma of renal pelvis presenting as skin invasion; A case report [J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 244.
- [21] Mizusawa H, Komiya I, Ueno Y, et al. Squamous cell carcinoma in the renal pelvis of a horseshoe kidney [J]. Int J Urol, 2004, 11(9): 782-784.
- [22] Kumar S, Tomar V, Yadav SS, et al. Primary squamous cell carcinoma of kidney associated with large calculus in non-functioning kidney: A case report [J]. Urol Case Rep, 2016, 8: 4-6.
- [23] Paonessa J, Beck H, Cook S. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: A case report [J]. Med

- Oncol, 2011, 28(S1):S392-394.
- [24] 杨靖, 刘红梅, 彭雪敏. 肾盂铸型结石合并鳞状细胞癌超声表现 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(4):642.
- [25] Lee TY, Ko SF, Wan YL, *et al.* Renal squamous cell carcinoma: CT findings and clinical significance [J]. *Abdom Imaging*, 1998, 23(2):203-208.
- [26] Khoo HW, Lee CH. Renal squamous cell carcinoma mimicking xanthogranulomatous pyelonephritis: Case report and review of literature [J]. *Radiol Case Rep*, 2016, 11(2):74-77.
- [27] 田序伟, 马依迪丽·尼加提, 孟令辉, 等. 肾盂鳞状细胞癌的影像表现及病理特点 [J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(10):1619-1621, 1634.
- [28] Deng S, Zhang B, Huang Y, *et al.* Case report of primary renal pelvis squamous cell carcinoma coexisting with long-standing calculi in left kidney on 18F-FDG PET/CT [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11):e6341.
- [29] Holmång S, Lele SM, Johansson SL. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: Incidence, symptoms, treatment and outcome [J]. *J Urol*, 2007, 178(1):51-56.
- [30] 侯义亮, 郑金锋. 肾脏原发性鳞状细胞癌 5 例临床病理学分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(4):443-445.
- [31] 袁松英, 杨华, 王化修. 肾盂鳞状细胞癌临床病理分析[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(2):190-192.
- [32] Dutkiewicz S, Kałczak M. Planoepithelial squamous cell carcinoma of the renal pelvis [J]. *Int Urol Nephrol*, 1994, 26(6):631-635.
- [33] Arisawa C, Ando M, Okano T. Squamous cell carcinoma of ureter in a patient with functional solitary kidney treated by partial ureterectomy: A case report [J]. *Hinyokika Kyo*, 1996, 42(11):899-901.
- [34] 朱笔嵩. 肾盂鳞状细胞癌 20 年回顾性分析[D]. 长沙:中南大学, 2014.
- [35] El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, *et al.* Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: A review of etiological features, natural history, and management [J]. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10(1):20-25.
- [36] Li MK, Cheung WL. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis [J]. *J Urol*, 1987, 138(2):269-271.
- [37] Kimura T, Kiyota H, Asano K, *et al.* Squamous cell carcinoma of the renal pelvis with inferior vena caval extension [J]. *Int J Urol*, 2000, 7(8):316-319; discussion 320.
- [38] Rausch S, Hofmann R, von Knobloch R. Nonbilharzial squamous cell carcinoma and transitional cell carcinoma with squamous differentiation of the lower and upper urinary tract [J]. *Urol Ann*, 2012, 4(1):14-18.
- [39] Makino T, Izumi K, Natsagdorj A, *et al.* Significance of perioperative chemotherapy in squamous cell carcinoma of the upper and lower urinary tract [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(4):2241-2245.
- [40] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, *et al.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:677-704.
- [41] Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1 [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2517-2519.
- [42] Keir ME, Francisco LM, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in T-cell immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(3):309-314.
- [43] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint [J]. *Immunity*, 2018, 48(3):434-452.
- [44] Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, *et al.* Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses [J]. *Immunity*, 2007, 27(1):111-122.
- [45] Paterson AM, Brown KE, Keir ME, *et al.* The programmed death-1 ligand 1; B7-1 pathway restrains diabetogenic effector T cells in vivo [J]. *J Immunol*, 2011, 187(3):1097-1105.
- [46] Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):92.
- [47] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-2051.
- [48] Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, *et al.* Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: An open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5):631-639.
- [49] Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, *et al.* Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1):61-67.
- [50] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1856-1867.
- [51] Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, *et al.* Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): Health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1104-1115.
- [52] Galsky MD, JáA 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.
- [53] Katz R, Gofrit ON, Golijanin D, *et al.* Urothelial cancer of the renal pelvis in percutaneous nephrolithotomy patients [J]. *Urol Int*, 2005, 75(1):17-20.
- [54] Busby JE, Brown GA, Tamboli P, *et al.* Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience [J]. *Urology*, 2006, 67(3):518-523.