



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

膀胱癌

版本2.2022 — 2022年5月20日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续

有关BCG短缺的重要信息，
请参见[MS-9](#)。另见[AUA
BCG 短缺通知](#)。

***Thomas W. Flaig, 医学博士 †/主席**
University of Colorado Cancer Center

***Philippe E. Spiess, 医学博士, 理学硕士 † † †/副主席**
Moffitt Cancer Center

Michael Abern, 医学博士 † † †
Duke Cancer Institute

Neeraj Agarwal, 医学博士 † † †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Rick Bangs, 工商管理硕士
Patient Advocate

Stephen A. Boorjian, 医学博士 † † †
Mayo Clinic Cancer Center

Mark K. Buyyounouski, 医学博士, 理学硕士 † † †
Stanford Cancer Institute

Kevin Chan, 医学博士 † † †
City of Hope National Medical Center

Sam Chang, 医学博士, 工商管理硕士 † † †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Terence Friedlander, 医学博士 † † †
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Richard E. Greenberg, 医学博士 † † †
Fox Chase Cancer Center

Khurshid A. Guru, 医学博士 † † †
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Harry W. Herr, 医学博士 † † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Jean Hoffman-Censits, 医学博士 † † †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Amar Kishan, 医学博士 † † †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Shilajit Kundu, 医学博士 † † †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Subodh M. Lele, 医学博士 † † †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Ronac Mamtani, 医学博士, 计算机工程理学硕士 † † †
Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

Vitaly Margulis, 医学博士 † † †
UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

Omar Y. Mian, 医学博士, 博士 † † †
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Jeff Michalski, 医学博士, 工商管理硕士 † † †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Jeffrey S. Montgomery, 医学博士, 卫生服务管理硕士 † † †
University of Michigan Rogel Cancer Center

Lakshminarayanan Nandagopal, 医学博士 † † †
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Lance C. Pagliaro, 医学博士 † † †
Mayo Clinic Cancer Center

Mamta Parikh, 医学博士, 理学硕士 † † †
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Anthony Patterson, 医学博士 † † †
St. Jude Children's Research Hospital/ The University of Tennessee Health Science Center

Elizabeth R. Plimack, 医学博士, 理学硕士 † † †
Fox Chase Cancer Center

Kamal S. Pohar, 医学博士 † † †
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Mark A. Preston, 医学博士, 公共卫生硕士 † † †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Kyle Richards, 医学博士 † † †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Wade J. Sexton, 医学博士 † † †
Moffitt Cancer Center

Arlene O. Siefker-Radtke, 医学博士 † † †
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Jonathan Tward, 医学博士, 博士 † † †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Jonathan L. Wright, 医学博士, 理学硕士 † † †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

NCCN
Lisa Gurski, 博士
Mary Dwyer, 理学硕士
Carly J. Cassara, 理学硕士

续

†血液科 / 血液肿瘤科
‡内科
‡肿瘤内科
≠ 病理科

§放射肿瘤学 / 放射治疗
‡外科 / 肿瘤外科学
‡泌尿外科
*讨论部分编委会



NCCN Guidelines® 膀胱癌 (版本2.2022) 中文版专家组

主译专家

郭 军
北京大学肿瘤医院

专家组成员

崔传亮
北京大学肿瘤医院

周 莉
北京大学肿瘤医院

田 慧
北京大学肿瘤医院

杨 玥
北京大学肿瘤医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部

[NCCN膀胱癌小组成员 指南更新概要](#)

膀胱癌

- [临床表现和初步评价 \(BL-1\)](#)
- [非肌层浸润性或Tis, 主要评估方法/手术治疗 \(BL-1\)](#)
 - ▶ [NMIBC的风险分层 \(BL-2\)](#)
 - ▶ [根据NMIBC风险组进行管理 \(BL-3\)](#)
 - ▶ [阳性尿液细胞学的管理 \(BL-4\)](#)
- [肌层浸润性或转移性, 主要评估方法/手术治疗, 额外检查 \(BL-1\)](#)
 - ▶ [II期 \(cT2, N0\) 主要和后续治疗 \(BL-5\)](#)
 - ▶ [IIIA期 \(cT3, N0; cT4a, N0; cT1-cT4a, N1\) 主要和后续治疗 \(BL-7\)](#)
 - ▶ [IIIB期 \(cT1-cT4a, N2,3\) 主要和后续治疗 \(BL-8\)](#)
 - ▶ [IVA期 \(cT4b, 任何N, M0; 任何T, 任何N, M1a\) 主要和后续治疗 \(BL-9\)](#)
 - ▶ [转移性疾病、额外检查、主要治疗 \(BL-10\)](#)
 - ▶ [随访、疾病复发或持续 \(BL-11\)](#)
- [膀胱/尿路上皮癌的影像学检查原则 \(BL-A\)](#)
- [手术管理原则 \(BL-B\)](#)
- [病理学管理原则 \(BL-C\)](#)
- [膀胱癌：非尿路上皮癌和尿路上皮癌伴组织学变异 \(BL-D\)](#)
- [随访 \(BL-E\)](#)
- [膀胱灌注治疗原则 \(BL-F\)](#)
- [全身治疗原则 \(BL-G\)](#)
- [侵袭性疾病的放射治疗原则 \(BL-H\)](#)

临床试验： NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参与临床试验。

查找 NCCN 成员机构：

<https://www.nccn.org/home/memberinstitutions>

NCCN 证据和共识分类： 除非另有说明，否则所有建议均为2A类。请参见 [NCCN 证据类别和共识](#)。

NCCN 首选分类： 所有建议均视为合理。

参见 [NCCN首选分类](#)。

上尿路泌尿生殖系统(GU)肿瘤

- [肾盂 \(UTT-1\)](#)
- [输尿管尿路上皮癌 \(UTT-2\)](#)
- [前列腺尿路上皮癌 \(UCP-1\)](#)
- [原发性尿道癌 \(PCU-1\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022 版权所有。

NCCN膀胱癌指南2022年第2版较2021年第1版的更新内容包括:

[MS-1](#)

- 更新了讨论章节,以反映流程的变更。

NCCN膀胱癌指南2022.v1版较2021.v6版的更新包括:

[BL-1](#)

- 初步评估

增加第6项: 家族史; 对于高危患者, 考虑对Lynch综合征的评估 (<60岁, 结肠癌/子宫内膜癌个人病史)

- 脚注

- 脚注修改: 对选定患者立即进行膀胱灌注化疗可将复发率降低35%。对低度、小体积Ta尿路上皮癌患者最有效。如果发现膀胱穿孔, 则不应使用TUR术后膀胱灌注化疗。参见膀胱内治疗原则 (BL-F)。

- 添加脚注, 链接至结直肠遗传学GL的Lynch综合征

[BL-4](#)

- 初步评估

- 增加第5子项: 考虑非泌尿道来源 (如阴道、宫颈、直肠) 并转诊至妇科或其他专家, 视情况而定

[BL-5和BL-7](#)

- 主要治疗

- 如果患者倾向于保留膀胱或无法进行膀胱切除

- 后续治疗

- 标题修改: 辅助治疗 后续治疗

- 后续治疗修改: 观察监测

[BL-8](#)

- 后续治疗修改: 观察监测

[BL-A 4/5](#)

- 修改项目符号5: 如果是原发尿道癌, 则进行额外分期非前列腺男性尿道癌或女性:

[BL-B 2/4](#)

- 根治性膀胱切除术/膀胱前列腺切除术

- 项目6修改: 在适当选择的女性患者中, 可行时应采用保留子宫、阴道和/或卵巢的方法。

[BL-B 3/4](#)

- 增加脚注

- 补充: NCCN建议尽可能包括所有性别和性别身份的个人。在这一页上, 男性和女性指出生时的性别。

[BL-D 1/2](#)

- 对任何小细胞成分 (或神经内分泌特征)

- 化疗建议进行了修订, 以参考SCLC新辅助化疗和转移化疗指南。相应地调整了参考文献

[BL-E 4/6](#)

- 影像, 第1-2年

- 项目2修改: 胸部CT (首选) 或胸部X射线或每3-6个月

- 影像, 3-5年

- 项目2调整: 胸部CT (首选) 或每年胸部X射线

NCCN膀胱癌指南2022年第1版较2021年第6版的更新内容包括：

[BL-E 5/6](#)

- 影像, 第1-2年
 - ▶ 项目2修改: MIBC每3-6个月进行一次胸部CT (首选) 或胸部X射线检查
- 影像, 第3-5年
 - ▶ 项目2修改: 每年CT胸部 (首选) 或胸部X线检查

[BL-E 6/6](#)

- 标题修改: 观察监测

[BL-G 3/7](#)

- 表1
 - ▶ 标题修改: 局部晚期或转移性疾病 (IV期) (铂类后或其他化疗) 的二线系统治疗
 - ▶ 首选方案修改: 帕博利珠单抗 (铂类后1类)
- 脚注
 - ▶ 删除: 也适用于在一线接受除铂或免疫检查点抑制剂以外的治疗的患者。

[BL-G 5/7](#)

- 首选方案修改:
 - ▶ 首选方案 (可行时首选双重化疗)
 - ▶ 顺铂和5-FU
 - ▶ 顺铂和紫杉醇
- 其他推荐方案修改:
 - ▶ 顺铂和5-FU
 - ▶ 顺铂和紫杉醇
 - ▶ 低剂量吉西他滨 (2B类2A类)

[BL-G6/7和BL-G7/7](#)

- 参考文献根据情况更新

[BL-H 1/3](#)

- 膀胱癌:
 - ▶ 补充: 来自两个随机样本的个体患者数据的荟萃分析, III期研究 (BC2001和BCON) 发现, 在扩散性局部控制和毒性方面, 4周内20个组分中55Gy的低分割疗程不低于6.5周内32个组分64Gy的标准分割疗程, 并且低分割疗程在浸润性局部控制方面更优。

[BL-H 2/3](#)

- 脚注
 - ▶ 补充: NCCN建议尽可能包括所有性别和性别身份的个人。在这一页上, 男性和女性指出生时的性别。

[UTT-1](#)

- 检查
 - ▶ 项目4修改: 输尿管镜检查 and 活检或经皮活检和/或选择性冲洗

[UTT-2](#)

- 检查
 - ▶ 项目4修改: 输尿管镜检查、活检或经皮活检
- 初级治疗
 - ▶ 上尿路, 修改: 内窥镜切除术 (低级别)
- 中段尿路, 修改: 内镜切除术 (低级别)
 - ▶ 肾输尿管膀胱袖状切除术 (加局部淋巴结切除术, 并考虑对选定的高级别疾病患者进行新辅助化疗)

待续
更新

NCCN膀胱癌指南2022年第1版相比2021年第6版的更新内容包括：

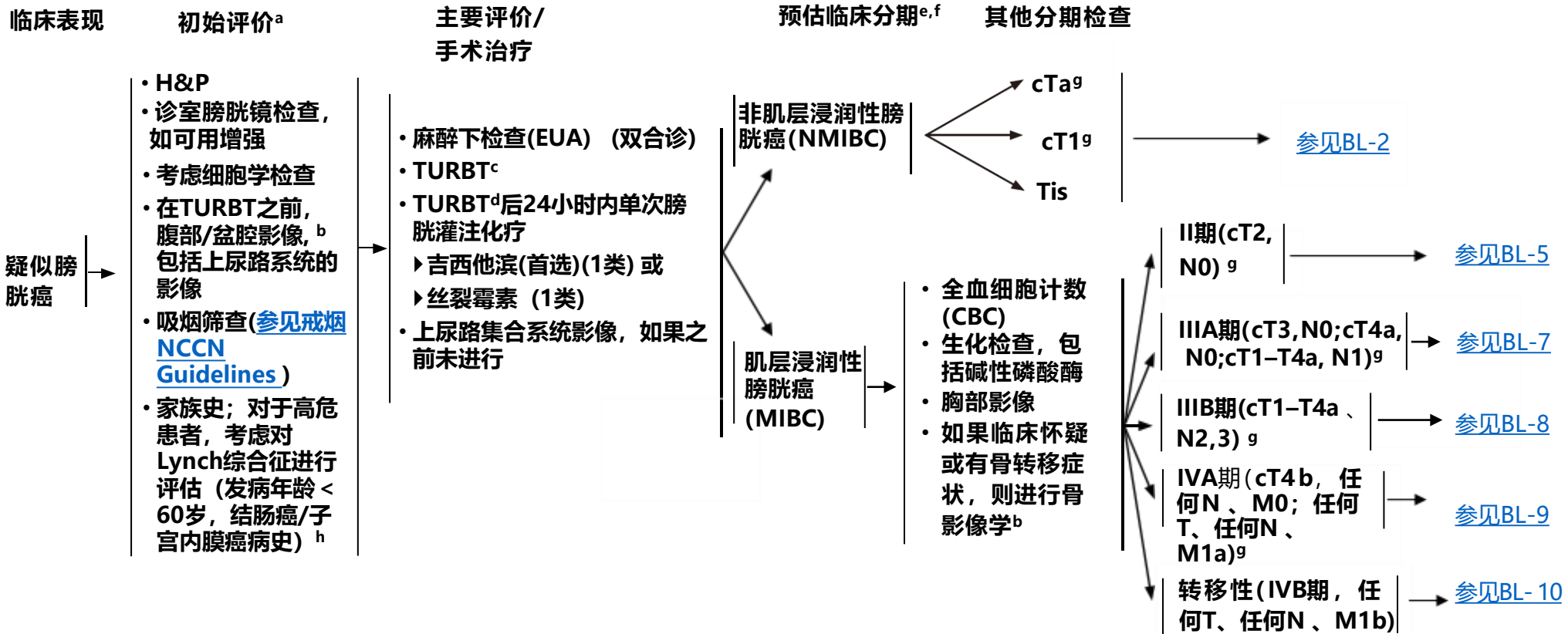
[PCU-1](#)和[PCU-2](#)

- 脚注

- ▶ 补充：NCCN建议尽可能包括所有性别和性别身份的个人。在这一页上，男性和女性是指出生时的性别。

引言

NCCN 和 NCCN 膀胱癌专家组认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 关于帮助对患有癌症的老年人进行最佳评估和管理的工具, [请参见老年人肿瘤学NCCN Guidelines](#)。

^b [参见膀胱/尿路上皮癌\(BL-A\)的影像原则](#)。

^c [参见手术管理原则\(BL-B\)](#)。

^d 对于选定的患者, 即刻膀胱灌注化疗可使复发率降低35%。在低分级、小体积Ta尿路上皮癌患者中最有效。如果担心膀胱穿孔, 则不应使用TURBT术后膀胱灌注化疗。 [参见膀胱灌注治疗原则\(BL-F\)](#)。

^e [参见病理学管理原则\(BL-C\)](#)。

^f [参见膀胱癌: 非尿路上皮癌和尿路上皮癌伴组织学变异\(BL-D\)](#)。

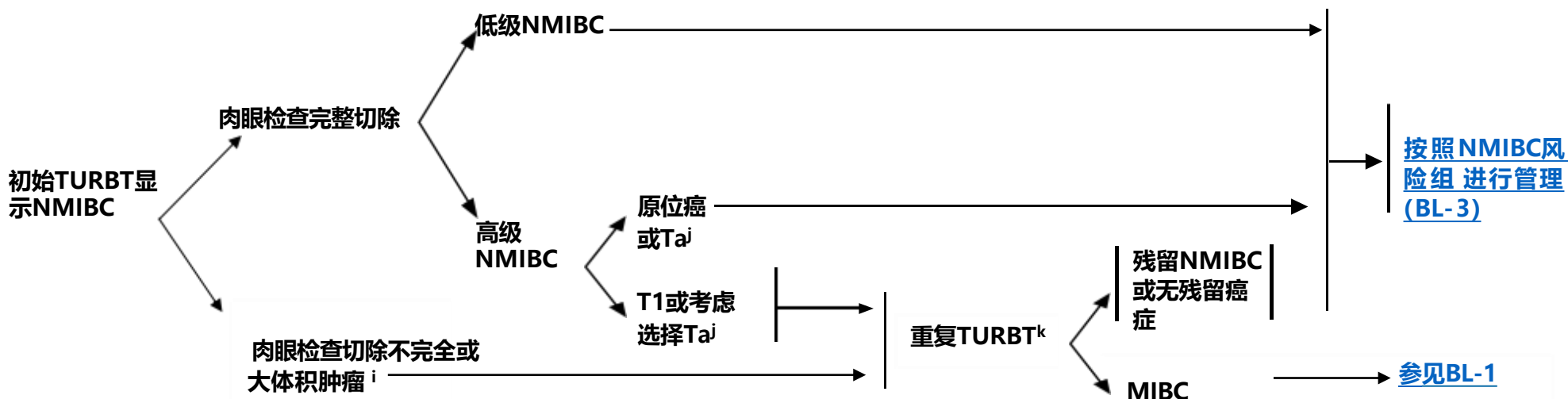
^g 修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术(活检或经尿道电切)和影像学检查的临床分期。修饰语“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

^h [参见遗传/家族高危评估指南: 结直肠癌NCCN Guidelines](#)。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

NMIBC风险分层



非肌层浸润性膀胱的AUA风险分层*

低风险	中风险	高风险
<ul style="list-style-type: none"> 低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤 低级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ta和 ▶ ≤3 cm及 ▶ 孤立性 	<ul style="list-style-type: none"> 低级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> ▶ T1 或 ▶ >3 cm 或 ▶ 多灶性或 ▶ 1年内复发 高级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ta和 ▶ ≤3 cm及 ▶ 孤立性 	<ul style="list-style-type: none"> 高级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> ▶ CIS或 ▶ T1 或 ▶ >3 cm 或 ▶ 多灶性 极高风险特征(任何)： <ul style="list-style-type: none"> ▶ BCG无应答ⁱ ▶ 组织学变异^m ▶ 淋巴管浸润 ▶ 前列腺尿道浸润

经Chang SS、Boorjian SA、Chou R等人许可复制。非肌层浸润性膀胱癌的诊断和治疗：AUA/SUO指南。J Urol 2016;196:1021.

*在每个风险分层中，个体患者可能或多或少具有影响治疗的相关特征。

ⁱ 大体积肿瘤(大或高度多灶性) 是肿瘤残留的高危人群。

^j 对于高级别Ta，考虑重复TURBT，尤其是体积较大和/或无肌组织标本

^k 如果可能，重复TURBT病理标本中应存在肌组织。

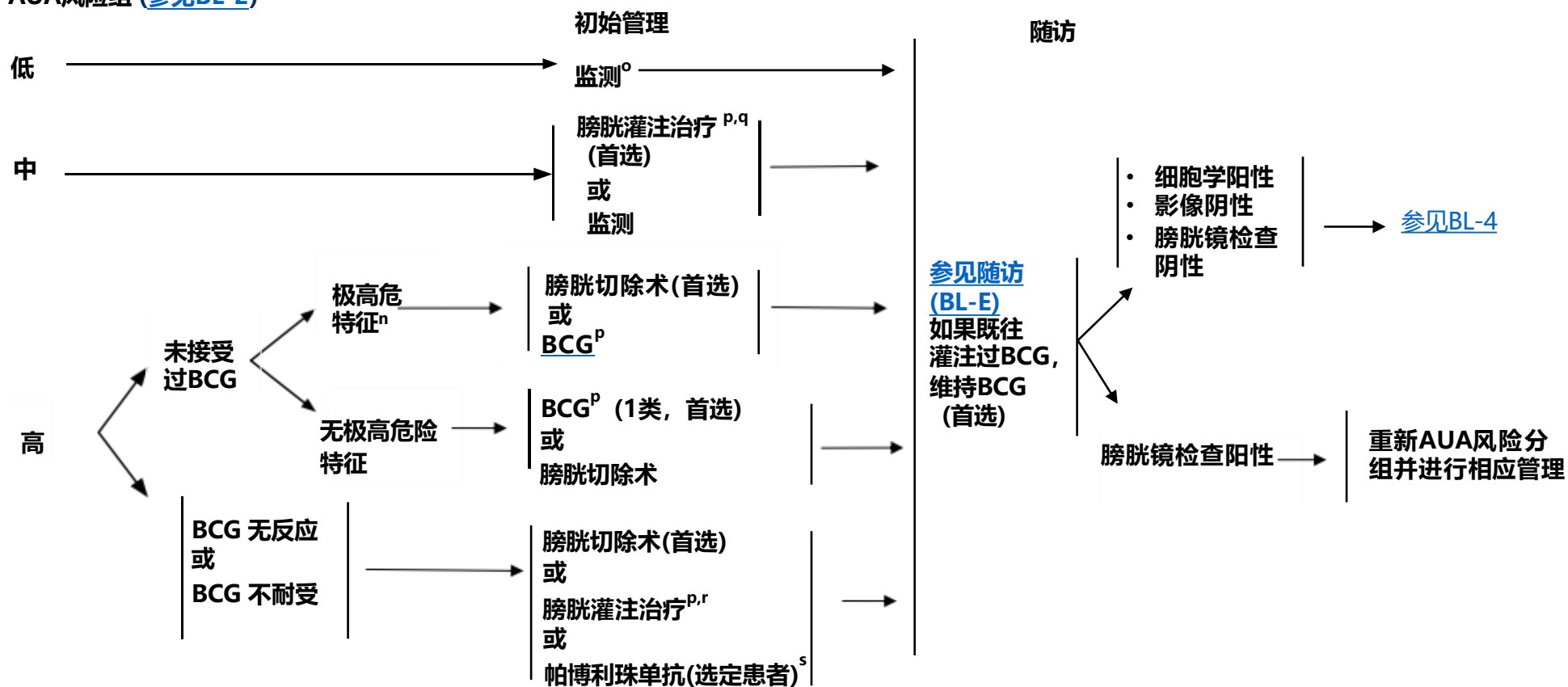
^l Kamat AM, et al. J Clin Oncol 2016;34:1935- 1944.

^m Montironi R, et al. Int J Surg Pathol 2005;13:143- 153.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

NMIBC风险组的管理 AUA风险组 (参见BL-2)



ⁿ 淋巴血管浸润、肿瘤累及前列腺尿道、组织学变异(例如, 微乳头状、浆细胞样、肉瘤样)、T1伴广泛CIS。

^o TURBT时应考虑围手术期单次膀胱灌注化疗。

^p 参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)。

^q 中危疾病膀胱灌注治疗的选择包括BCG和化疗; 在决策时应考虑BCG的可及性。

^r Valrubicin获批用于BCG难治性CIS。

^s 帕博利珠单抗适用于无法或选择不做膀胱切除术的BCG无反应、高风险NMIBC伴Tis(伴或不伴乳头状)肿瘤。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发或持续
疾病随访结果

评价

治疗

- 如果初始细胞学检查结果为阳性, 考虑在3个月内重复进行细胞学检查
- 或
- 如果细胞学检查重复阳性
 - ▶ 考虑选择定位活检, 包括前列腺经尿道活检^c和
 - ▶ 上尿路细胞学和
 - ▶ 考虑输尿管镜检查^c和
 - ▶ 考虑增强膀胱镜检查^c (如可用)
 - ▶ 考虑非泌尿道来源 (如阴道、宫颈、直肠) 并酌情转诊至妇科或其他专家

- 细胞学阳性
- 影像阴性
- 膀胱镜检查阴性

膀胱、前列腺和上尿路阴性

在3个月时随访, 然后在更长的时间间隔^t
或
如果之前灌注过BCG, 维持BCG^p (可选)

无疾病证据 (NED)

维持BCG^p (首选)

BCG^p

持续或复发
疾病

膀胱切除术^{c,t,u}
或
帕博利珠单抗 (选定患者)^s
或
改膀胱灌注^{p,r}

膀胱
阳性

如果无BCG反应:

- 膀胱切除术^{c,t,u}
- 或
- 帕博利珠单抗 (选定患者)^s

不完全缓解

膀胱切除术^{c,t,u}
或
帕博利珠单抗
(在选定患者中)^s

前列腺阳性

参见前列腺尿路上皮癌([UCP-1](#))

上尿路阳性

参见上尿路道肿瘤([UTT-1](#))

^c 参见手术管理原则([BL-B](#))。

^p 参见膀胱灌注治疗原则([BL-F](#))。

^r Valrubicin获批用于BCG难治性CIS。

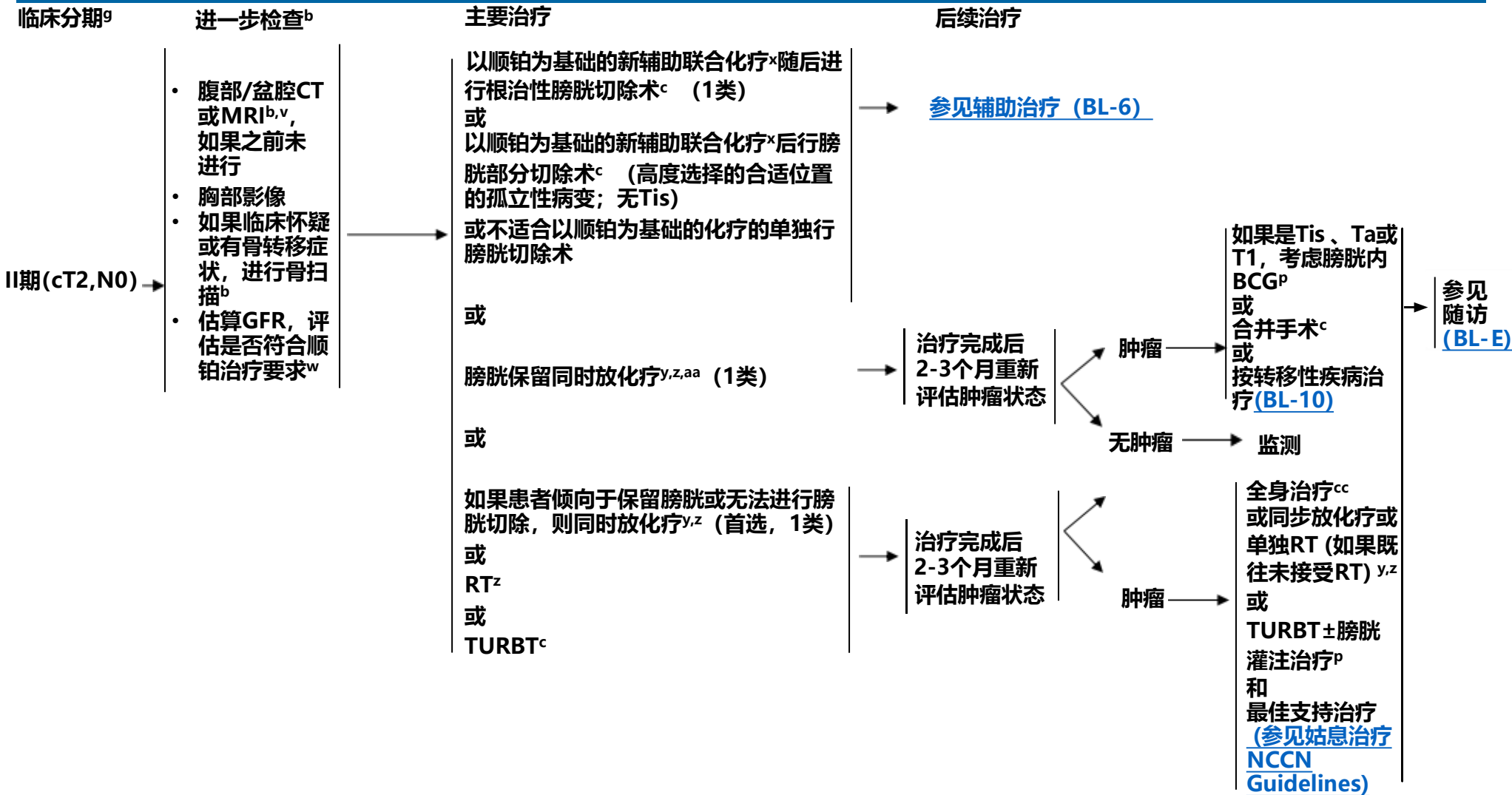
^s 帕博利珠单抗适用于治疗不适合或选择不接受膀胱切除术的伴有Tis (伴或不伴乳头状)的BCG无反应、高危、非肌层浸润性膀胱癌肿瘤。

^t 参见随访([BL-E](#))。

^u 如果不适合膀胱切除术, 并且复发是cTa或cT1, 考虑同步放化疗(cTa为2B类, cT1为2A类)或临床试验。参见全身治疗原则([BL-G5/7](#))。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。
 临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参见脚注BL-6](#)

膀胱切除术后 →

辅助治疗

- 根据病理风险,
 - ▶ 如果未给予顺铂新辅助治疗和pT3、pT4a或pN+
 - ◇ 应讨论 (首选) ^x以顺铂为基础的辅助化疗或
 - ◇ 考虑辅助纳武利尤单抗^x或
 - ▶ 如果已接受顺铂新辅助化疗且ypT2-ypT4a或ypN+, 考虑纳武利尤单抗^{x,bb}或
 - ▶ 在特定患者中考虑辅助RT (T3-4, 阳性淋巴结/切缘) ^z (2B类)

→ 参见随访
(BL-E)

^b 参见膀胱/尿路上皮癌的影像原则(BL-A)。

^c 参见手术管理原则(BL-B)。

^g 修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术(活检或经尿道电切)和影像学检查的临床分期。修饰词“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

^p 参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)。

^v 考虑FDG-PET/CT扫描(颅底至大腿中部) (2B类)。

^w 对于肾小球滤过率(GFR)临界的患者, 考虑定时尿液采集, 可以更准确地确定顺铂的耐受性。

^x 参见全身治疗原则 (BL-G 1/7)。

^y 参见全身治疗原则 (BL-G 5/7)。

^z 参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

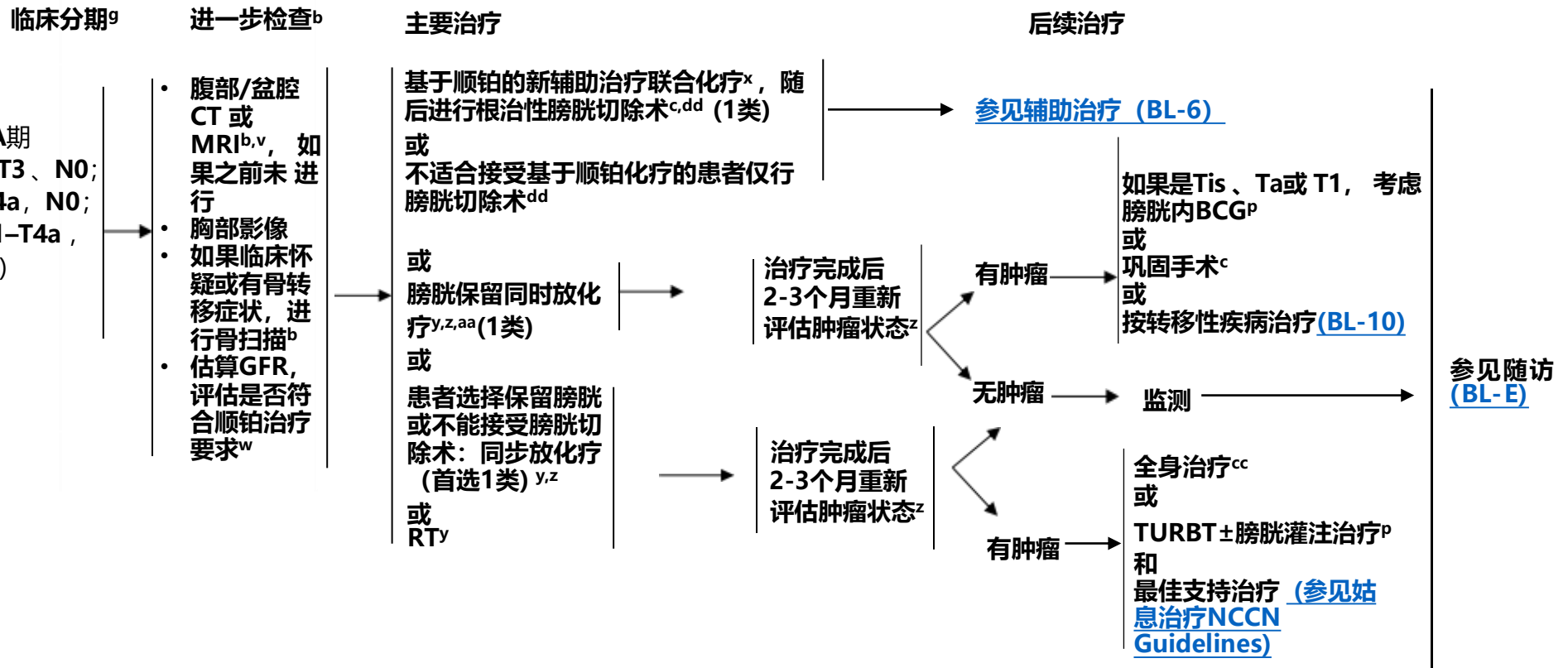
^{aa} 放化疗保留膀胱的最佳候选者为无中/重度肾积水, 无并发广泛或多灶性Tis, 且<6cm的肿瘤。理想情况下, 肿瘤应可以完全看到或最大限度地减瘤TURBT。参见侵袭性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

^{bb} 最适合那些重视延迟复发机会的患者, 即使治愈的机会没有改善, 并且副作用的风险是可以接受的

^{cc} 参见全身治疗原则 (BL-G 2/7)。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^b 参见膀胱/尿路上皮癌的影像原则(BL-A)。

^c 参见手术管理原则(BL-B)。

^g 修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术(活检或经尿道电切)和影像学检查的临床分期。修饰词“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

^p 参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)。

^v 考虑FDG-PET/CT扫描(颅底至大腿中部) (2B类)。

^w 对于肾小球滤过率(GFR)临界患者, 考虑定时尿液采集, 可以更准确地确定顺铂的耐受性。

^x 参见全身治疗原则 (BL-G 1/7)。

^y 参见全身治疗原则 (BL-G 5/7)。

^z 参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

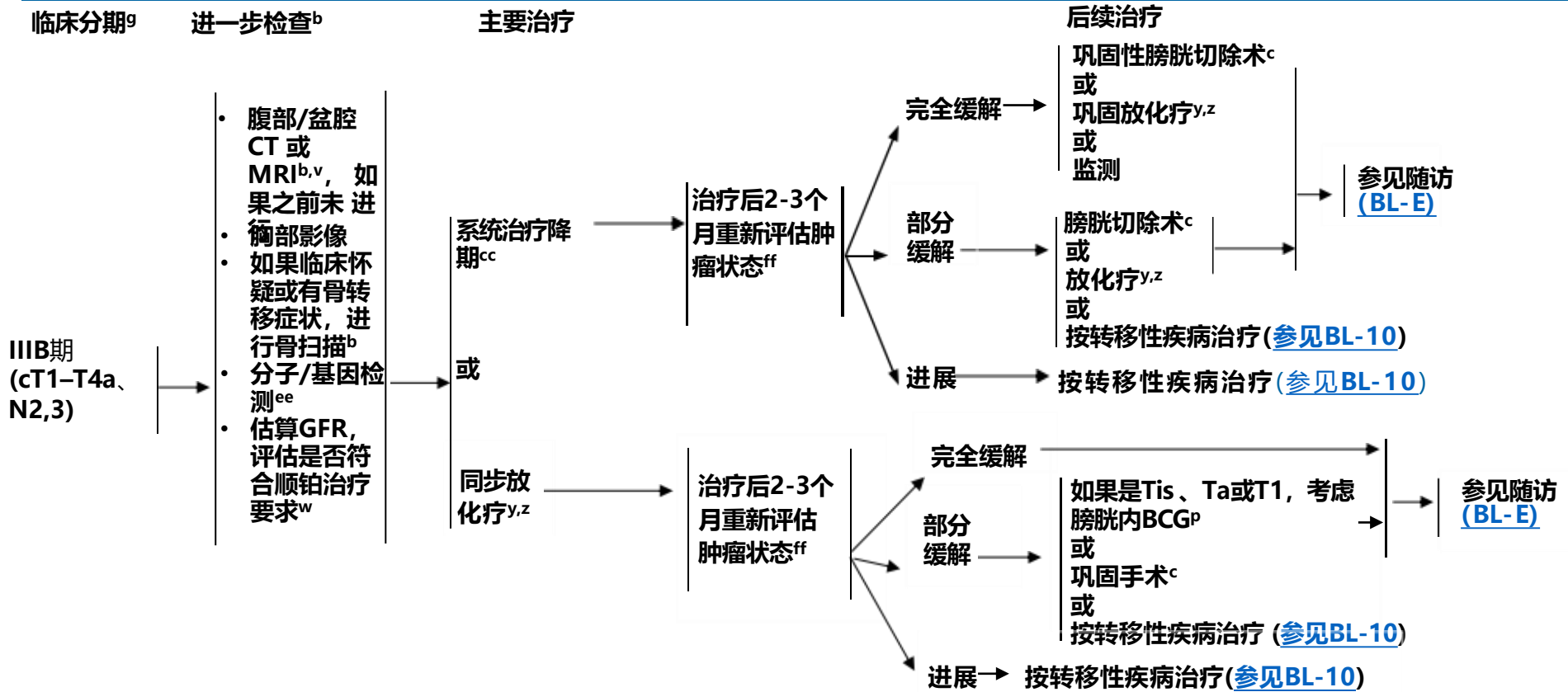
^{aa} 放化疗保留膀胱的最佳候选者为无中/重度肾积水, 无并发广泛或多灶性Tis, 且<6cm的肿瘤。理想情况下, 肿瘤应可以完全看到或最大限度地减瘤TURBT。参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

^{cc} 参见全身治疗原则 (BL-G 2/7)。

^{dd} 如果给予新辅助化疗并有反应, cN1疾病患者的预后更好。

参见复发或持续性疾病 (BL-11)

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。
 临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^b 参见膀胱/尿路上皮癌的影像原则(BL-A)。

^c 参见手术管理原则(BL-B)。

^g 修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术(活检或经尿道电切)和影像学检查的临床分期。修饰词“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

^p 参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)。

^v 考虑FDG-PET/CT扫描(颅底至大腿中部)(2B类)。

^w 对于GFR临界患者, 考虑定时采集尿液, 可以更准确地确定顺铂的耐受性。

^y 参见全身治疗原则 (BL-G 5/7)。

^z 参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

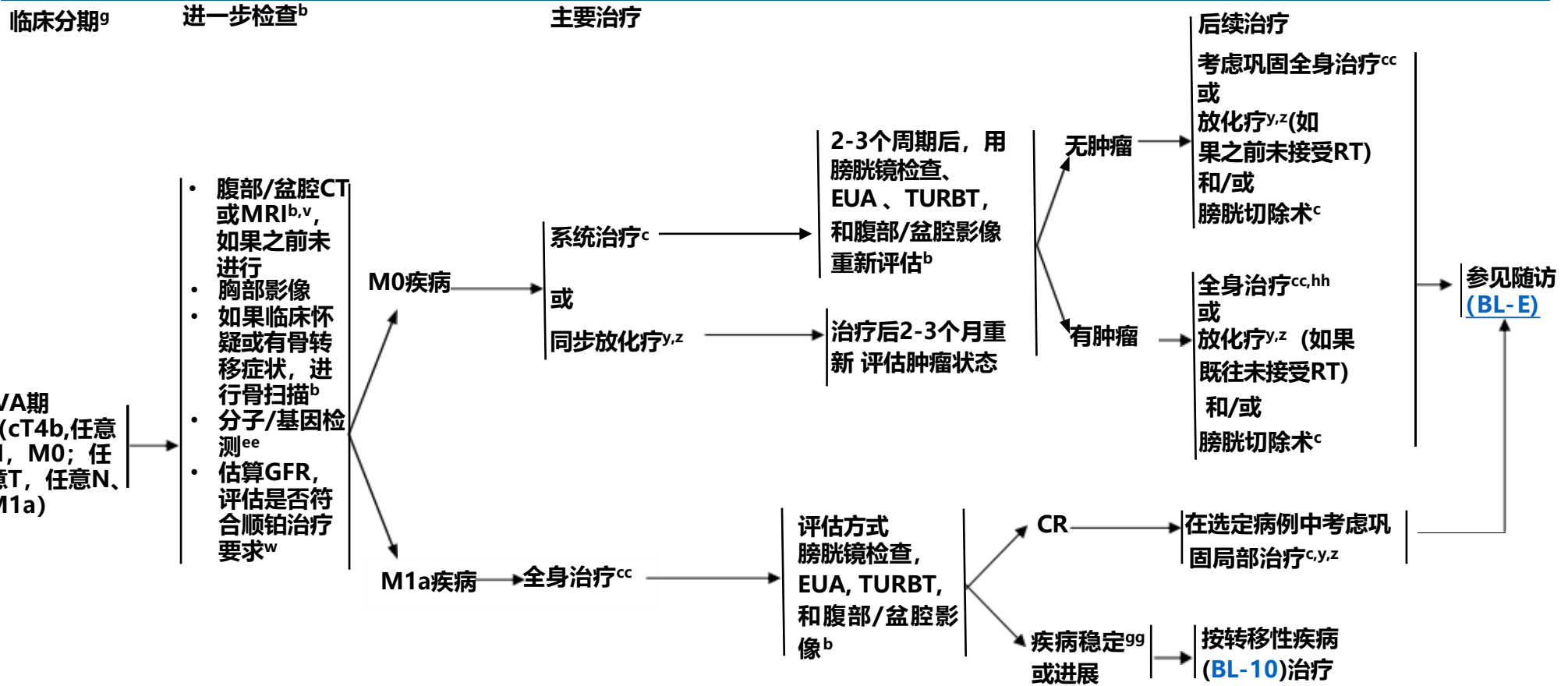
^{cc} 参见全身治疗原则(BL-G 2/7)。

^{ee} 在CLIA批准的实验室进行分子/基因组检测, 包括针对FGFR3或FGFR2基因变异的FGFR RGQ RT-PCR。参见讨论。

^{ff} 胸部/腹部/盆腔CT增强成像。如果影像学重新评估时无远处疾病证据, 可考虑进一步膀胱镜评估膀胱肿瘤缓解。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参见复发或持续性
疾病 (BL-11)



^b 参见膀胱/尿路上皮癌的影像原则(BL-A)。

^c 参见手术管理原则(BL-B)。

^g 修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术(活检或经尿道电切)和影像学检查的临床分期。修饰词“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

^p 参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)。

^v 考虑FDG-PET/CT扫描(颅底至大腿中部)(2B类)。

^w 对于GFR临界性的患者, 考虑定时采集尿液, 可以更准确地确定顺铂的耐受性

^y 参见全身治疗原则 (BL-G 5/7)。

^z 参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

^{bb} 最适合那些重视延迟复发机会的患者, 即使治愈的机会没有改善, 并且副作用的风险是可以接受的

^{cc} 参见全身治疗原则(BL-G 2/7)。

^{ee} 在CLIA批准的实验室进行分子/基因组检测, 包括针对FGFR3或FGFR2基因变异的FGFR RGQ RT-PCR。参讨论。

^{gg} 非大块疾病且无显著临床进展。

^{hh} 参见全身治疗原则(BL-G 3/7和BL-G 4/7)。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参见复发或持续性疾病 (BL-11)

BL-9

临床分期^g

其他检查^b

主要治疗

转移性
(IVB期,
任何T, 任
何N、M1b)



- 骨扫描^b如果临床怀疑或有骨转移症状
- 胸部CT
- 考虑CNS影像^b
- 估算GFR, 评估是否能够耐受顺铂^w
- 如果技术上可行, 考虑活检
- 分子/基因组检测^{ee}



全身治疗^{cc, hh}
和/或
姑息性RT^z



参见随访
[\(BL-E\)](#)

^b参见膀胱/尿路上皮癌的影像原则(BL-A)。

^g修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术（活检或经尿道电切）和影像学检查的临床分期。修饰语“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

^w对于GFR临界性的患者，考虑定时采集尿液，这可能更准确地确定顺铂的耐受性。

^z参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

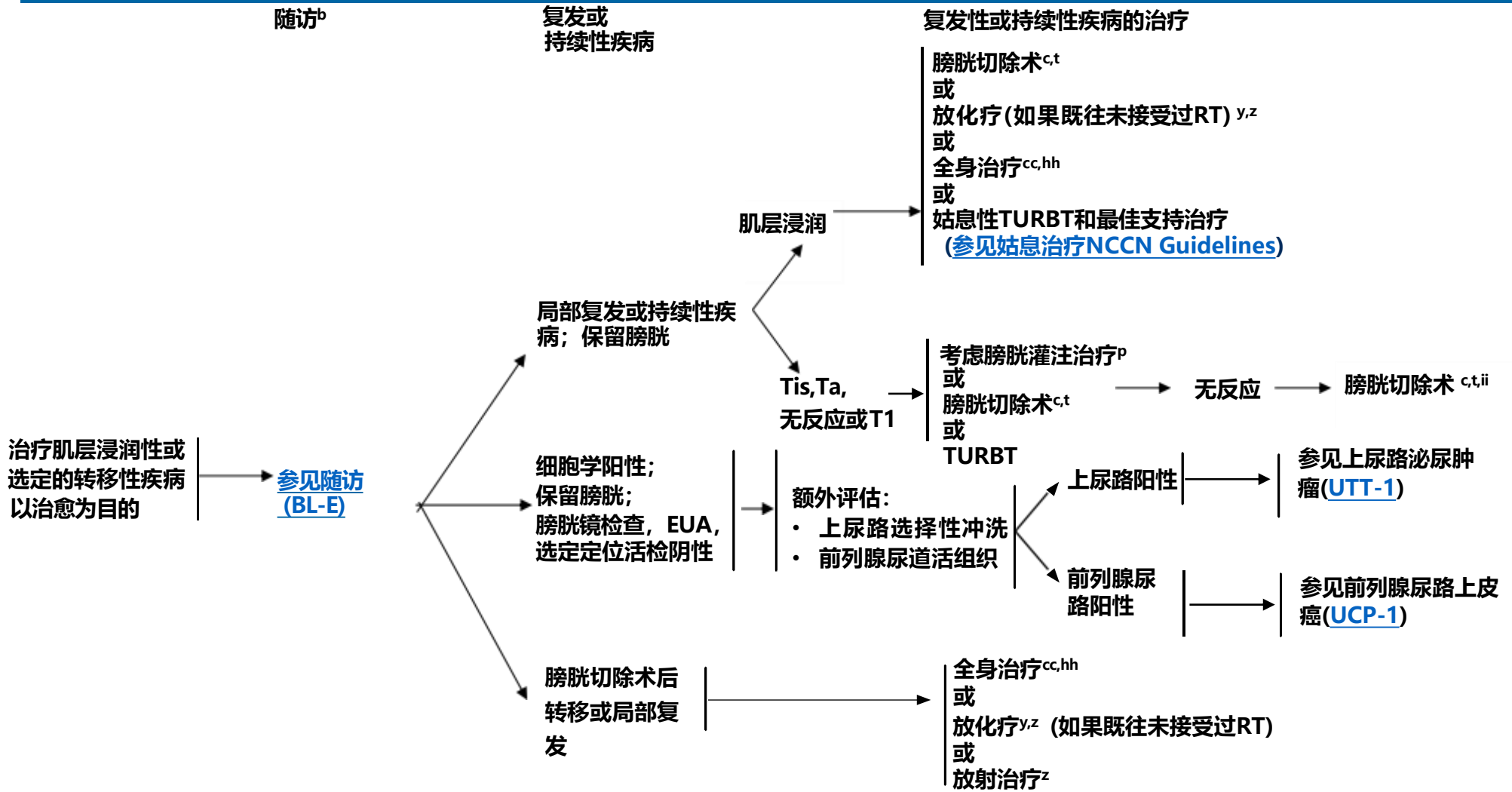
^{cc}参见全身治疗原则(BL-G 2/7)。

^{ee}在CLIA批准的实验室进行分子/基因组检测，包括针对*FGFR3*或*FGFR2*基因变异的FGFR RGQ RT-PCR。参见讨论。

^{hh}参见全身治疗原则(BL-G 3/7和BL-G 4/7)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^b 参见膀胱/尿路上皮癌的影像原则 (BL-A)。

^c 参见外科治疗原则 (BL-B)。

^p 参见膀胱灌注治疗原则 (BL-F)。

^t 参见随访 (BL-E)。

^y 参见全身治疗原则 (BL-G 5/7)。

^z 参见浸润性疾病的放射治疗原则 (BL-H)。

^{cc} 参见全身治疗原则 (BL-G 2/7)。

^{hh} 参见全身治疗原则 (BL-G 3/7 和 BL-G 4/7)。

ⁱⁱ 如果不是膀胱切除患者，考虑同时放化疗 (参见 BL-G 5/7) (如果既往没有放疗)，更换膀胱内药物或进行临床试验。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱癌/尿路上皮癌的影像原则

单一随访计划不适用于所有患者。随访频率和持续时间应根据患者要求进行个体化，并在患者和医生共同决策后可能长达5年以上。

非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)

胸部影像

- 分期：
 - ▶ 在非浸润性疾病的初始分期中可能不需要进行胸部影像。
- NMIBC随访：
 - ▶ 不建议进行常规胸部影像。¹

腹部和盆腔影像

- 分期：
 - ▶ CT尿路造影(CTU) (腹部和盆腔CT, 平扫或有IV造影剂及排泄期影像)。
 - ▶ MR尿路造影(MRU)可能是适当的, 尤其是肾功能不佳或碘造影剂过敏但GFR > 30且无急性肾衰竭的患者。可在无钆造影剂的情况下使用T2成像和当地造影剂评价上尿路。对斑块样或非阻塞性病变和转移的敏感性降低。
 - ▶ 对于不能接受含碘或含钆造影剂的患者, 肾超声(US)或无造影剂CT可与逆行输尿管肾盂造影联合使用。
 - ▶ 考虑在无蒂或高级别肿瘤中, 使用和不使用IV造影剂的盆腔MRI进行局部分期。
 - ◇ 可在CTU之外进行。
 - ◇ 如果肾功能不允许使用造影剂, 可以在无造影剂的情况下进行, 因为早期数据表明T2和弥散-加权图像可能有助于局部分期。^{2,3}
- NMIBC随访: [\(参见BL-E\)](#)
 - ▶ 基线时上尿路 (CTU、MRU或CT或US逆行输尿管肾盂造影) 和腹部/盆腔影像。对于高危患者, 还应在12个月时进行上尿路影像, 此后每1-2年进行, 至10年。

疑似骨转移的评价

- 不常规推荐进行骨扫描, 因为发生骨转移可能性小。

神经系统/脑成像^{4,5}

- 分期
 - ▶ 一般不推荐进行脑部MRI。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱癌/尿路癌的影像原则

单一随访计划不适用于所有患者。随访频率和持续时间应根据患者要求进行个体化，并在患者和医生共同决策后可能长达5年以上。

肌层浸润性膀胱癌(MIBC)**胸部影像**

- 分期：⁴
 - ▶ 有或无造影剂的胸部CT(首选)⁶
 - ▶ 胸部正侧位X线检查
 - ▶ FDG-PET/CT (2B类)可能对特定的T2 (肌层浸润性疾病) 患者和≥cT3疾病患者有益。还将包括腹部和盆腔(如进行)。⁷⁻¹⁰
FDG-PET/CT不应用于描绘上尿路的解剖结构。

- 随访伴或不伴膀胱切除术：[\(参见BL-E\)](#)
 - ▶ 有或无IV造影剂的胸部CT (首选)
 - ◇ 如果不能给予IV造影剂，可在无造影剂的情况下进行。
 - ◇ 对于还需要腹部和盆腔影像的患者，考虑对腹部和盆腔进行单次检查。
 - ▶ 胸部正侧位X线检查
 - ▶ 如果之前未进行FDG-PET/CT (2B类) 或如果在特定患者中怀疑转移，则可进行。该检查还将包括腹部和盆腔。FDG-PET/CT不应用于描绘上尿路的解剖结构。

- cT4b([参见BL-E](#))和转移性疾病的随访：
 - ▶ 有或无IV造影剂的胸部CT (首选)
 - ◇ 如果不能给予IV造影剂，可在无造影剂的情况下进行。
 - ◇ 对于还需要腹部和盆腔影像的患者，考虑对腹部和盆腔进行单次检查。
 - ▶ 胸部正侧位X线检查
 - ▶ 如果既往未进行或怀疑有转移性疾病的高危患者可进行FDG-PET/CT (2B类)。这也可用于指导某些患者的活检。FDG-PET/CT不应用于描绘上尿路的解剖结构。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱癌/尿路癌的影像原则

肌层浸润性膀胱癌(续)

腹部和盆腔影像

- 分期：
 - ▶ CTU (腹部和盆腔CT, 无和有IV造影及排泄成像)¹¹
 - ▶ MRU可能适用于肾功能不佳或碘造影剂过敏但GFR > 30且无急性肾衰竭的患者。
 - ▶ 对于不能接受含碘或含钆造影剂的患者, 肾脏US和无造影剂CT (特别是当不使用FDG-PET/CT时) 可与逆行评价联合使用。
 - ▶ 如果怀疑上尿路病变, 则进行输尿管镜检查。
 - ▶ FDG-PET/CT (2B类) 可能对特定的≥cT2疾病患者有用, 并且可能改变≥cT3患者的管理。¹ FDG-PET/CT不应用于描绘上尿路的解剖结构。
 - ▶ 如果在初始评价时未进行, 则使用IV造影剂进行腹部和盆腔CT或MRI检查。
 - ▶ 盆腔MRI不使用和使用IV造影剂, 用于局部分期。
 - ◇ 可在CTU之外进行。
 - ◇ 如果存在造影剂禁忌证, 也可在无造影剂的情况下进行。¹
- 随访(参见BL-E)：
 - ▶ 上尿路和腹部/盆腔影像, 定义为之前每3-6个月进行一次, 持续2年, 然后进行腹部/盆腔影像每年一次, 最长5年, 此后根据指征。
 - ▶ 如果既往未进行或怀疑有转移性疾病的高危患者可进行FDG-PET/CT (2B类)。这也可用于指导某些患者的活检。FDG-PET/CT不应用于描绘上尿路的解剖结构。

疑似骨转移的评价

- 有症状或高风险患者或有实验室指标提示骨转移的患者可通过MRI、FDG-PET/CT (2B类) 或骨扫描成像。当怀疑或既往记录到其他部位的骨外转移性疾病时, 也可考虑FDG-PET/CT (2B类)。

转移性疾病-观察患者

- 参见随访(BL-E 6/6)

神经系统/脑成像^{4,5}

- 分期
 - ▶ 仅建议有症状或选定的“高危” (例如, 小细胞组织学) 患者进行脑部MRI, 不含和含IV造影剂。
 - ▶ 仅当有症状的患者无法接受MRI (即, 非MRI兼容的心脏起搏器、植入物或异物、终末期肾病) 时, 才考虑使用增强CT。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱癌/尿路癌的影像原则

上尿路(肾盂和输尿管尿路上皮癌)¹²

- ≤T1期疾病的分期和随访(参见NMIBC膀胱癌的建议)。
- ≥T2期疾病的分期和随访(参见MIBC膀胱癌的建议)。

前列腺尿路上皮癌/原发性尿道癌

- 分期:
 - ▶ 胸部CT(首选)或胸部正侧位X线检查。
 - ▶ 对于高风险T1期疾病或≥T2期疾病患者,考虑进行腹部CT或MRI检查。¹³
 - ▶ 骨盆MRI不使用和使用IV造影剂,用于局部分期。
- 前列腺尿路上皮癌的额外分期:
 - ▶ 上尿路影像
 - ▶ CTU(腹部和盆腔CT,无和有IV造影剂及排泄成像)。
 - ▶ MRU可能适用于肾功能不佳或碘造影剂过敏但GFR>30且无急性肾衰竭的患者。
 - ▶ 输尿管镜检查
 - ▶ 对于不能接受含碘或含钆造影剂的患者,可使用无造影剂的肾脏US或CT联合逆行评价。
- 原发性尿道癌的附加分期
 - ▶ 在可触及腹股沟淋巴结的情况下:
 - ◇ 可触及淋巴结进行活检。
 - ◇ 胸部、腹部和盆腔CT,用于额外分期(如果尚未进行)。
- 随访:
 - ▶ 低风险T1或<T1疾病:
 - ◇ 使用和不使用IV造影剂的盆腔MRI或CT。
 - ▶ 高风险T1或≥T2:
 - ◇ 可根据风险因素考虑更长的随访;3-6个月,持续2年,然后每年一次。
 - 如前所述,使用X线和/或CT进行胸部影像。
 - 使用MRI或CT(有和无造影剂)进行腹部和盆腔影像。

注:除非另有说明,否则所有建议均为2A类。

临床试验:NCCN认为,任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱/尿路上皮癌影像原则参考文献

- ¹ Leyendecker JR, Clingan MJ, Eberhardt SC, et al; Expert Panel on Urologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® post-treatment surveillance of bladder cancer [online publication]. Reston, VA: American College of Radiology (ACR); 2014.
- ² Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. AJR Am J Roentgenol 2005;184:121-127.
- ³ Wu LM, Chen XX, Xu JR, et al. Clinical value of T2-weighted imaging combined with diffusion-weighted imaging in preoperative T staging of urinary bladder cancer: a large-scale, multiobserver prospective study on 3.0-T MRI. Acad Radiol 2013;20:939-946.
- ⁴ Shinagare AB, Ramaiya RH, Jagannathan JP, et al. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. AJR Am J Roentgenol 2011;196:117-122.
- ⁵ Anderson TS, Regine WF, Kryscio R, et al. Neurologic complications of bladder carcinoma: A review of 359 cases. Cancer 2003;97:2267-2272.
- ⁶ Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 2014;65:778-792.
- ⁷ Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose – positron emission tomography/computed tomography improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. Scand J Urol 2015;49:1-6.
- ⁸ Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. BJU Int 2014;114:389-395.
- ⁹ Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J of Radiol 2012;81:2411-2416.
- ¹⁰ Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:4314-4320.
- ¹¹ Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, et al. Imaging of bladder cancer. Radiol Clin North Am 2007;45:183-205.
- ¹² Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. Eur Urol 2013;63:1059-1071.
- ¹³ Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. Eur Urol 2013;64:823-830.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

手术管理原则

经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)分期

- 标本充分切除至肌层
 - ▶ 在记录有低级别Ta疾病的情况下, 可省略肌层
 - ▶ 在疑似或已知CIS的情况下:
 - ◇ 乳头状瘤旁活检
 - ◇ 考虑前列腺尿道活检
 - ▶ 乳头状肿瘤 (可能为非肌层浸润性)
 - ◇ 早期重复TURBT (6周内), 如果:
 - 初始切除不完全
 - 对于高级别疾病, 原始标本中无肌肉
 - 大病灶(≥ 3 cm)或多病灶
 - 任何T1病变
 - ▶ 经尿道切除术(TUR)治疗无蒂或可能浸润性肿瘤(可能是肌层浸润性)
 - ◇ 如果出现以下情况, 重复TURBT:
 - 既往高级别病变切除不含肌层
 - 任何T1病变
 - 首次切除无法充分分期或风险分层影响治疗选择
 - 切除不彻底, 考虑三模式膀胱保留治疗
- 增强(蓝光和窄带成像)膀胱镜检查可能有助于识别使用白光膀胱镜检查不可见的病变。
- 如果NMIBC且担心膀胱穿孔, 肉眼完全切除, 建议在24小时内进行术后即刻膀胱灌注化疗。
 - ▶ 吉西他滨(首选)(1类)和丝裂霉素(1类)是膀胱灌注化疗最常用的选择。

TURBT/最大TURBT

- 最大限度地完整和安全的TURBT是保留膀胱的必要部分。参见[放射治疗原则\(BL-H\)](#)。
- 非膀胱切除术患者可考虑单纯TURBT。
- 在非转移情况下, 肉眼完全切除的TURBT与患者结局改善相关。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

手术管理原则

经尿道前列腺切除术(TURP)

- 伴有导管/腺泡或前列腺尿道病变的前列腺尿路上皮癌的主要治疗选择。
- 建议术后膀胱灌注BCG[参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)]。

经尿道尿道尿道肿瘤切除术(TUR)

- Tis、Ta、T1期尿道原发癌的初级治疗。
- 既往接受过根治性膀胱切除术和皮肤改道的患者应考虑接受全尿道切除术。
- 考虑术后尿道内治疗[参见膀胱内治疗(BL-F)原则]。

膀胱部分切除术

- 可用于cT2肌层浸润性疾病，孤立性病变，有足够的边缘进行节段性切除，特别是纯的非尿路上皮癌组织学。也可能适用于其他特定情况，包括膀胱憩室癌。
- 通过随机活检确定无CIS。
- 联合以新辅助顺铂为基础的联合化疗
- 应进行双侧盆腔淋巴结清扫术，包括髂总淋巴结、髂内淋巴结、髂外淋巴结和闭孔淋巴结。

根治性膀胱切除术/膀胱前列腺切除术

- 在非肌层浸润性疾病中，根治性膀胱切除术通常保留用于残留高级别cT1、组织学变异、淋巴血管浸润、伴CIS和卡介苗(BCG)无反应疾病。
- 如果未给予治疗，应在诊断后3个月内进行膀胱切除术。
- cT2、cT3和cT4a疾病的主要治疗选择。高度选择的对初始治疗有反应的cT4b疾病患者可能可以接受膀胱切除术。
- 对于cT2-cT4a疾病患者，应给予以新辅助顺铂为基础的联合化疗。对于不能接受新辅助化疗的患者，单纯根治性膀胱切除术是一种选择。
- 应进行双侧盆腔淋巴结清扫术，包括髂总淋巴结、髂内淋巴结、髂外淋巴结和闭孔淋巴结。
- 在适当选择的女性患者中，可行时应采用保留子宫、阴道和/或卵巢的方法。

根治性肾输尿管膀胱袖状切除术

- 非转移性高级别上GU道肿瘤的主要治疗选择。
- 对于上尿路尿路上皮癌，强烈考虑术后即刻单次膀胱灌注化疗，因为随机试验显示可降低膀胱内复发。膀胱灌注化疗最常用的选择是丝裂霉素；在选定的患者中使用吉西他滨。
- 在部分具有高级别疾病或相关放射学结果的患者时，应考虑新辅助化疗。
- 在未接受新辅助化疗的患者中也可考虑辅助化疗(Birtle A, et al. Lancet 2020;395:1268-1277)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

手术管理原则

局部淋巴结切除术

- 推荐用于高级别上尿路泌尿肿瘤患者。
- 左侧肾盂、输尿管上段和输尿管中段肿瘤：
 - ▶ 局部淋巴结切除术应包括从肾门至主动脉分叉的腹主动脉旁淋巴结。
 - ▶ 大多数输尿管中段肿瘤还包括髂总、髂外、闭孔和下腹淋巴结。
- 右侧肾盂、输尿管上段和输尿管中段肿瘤：
 - ▶ 局部淋巴结切除术应包括从肾门至下腔静脉(IVC)分叉的腔静脉旁淋巴结。
 - ▶ 大多数输尿管中段肿瘤还包括髂总、髂外、闭孔和下腹淋巴结。
- 远端输尿管肿瘤：
 - ▶ 应进行局部淋巴结切除术，包括髂总淋巴结、髂外淋巴结、闭孔淋巴结和下腹淋巴结。

尿道切除术

- 应考虑新辅助化疗 (2B类) 或放化疗。
- 远端尿道切除术可能包括选定病例的腹股沟淋巴结清扫术。
- 在选定的病例中，全尿道切除术可能包括腹股沟淋巴结清扫术。
- 球部尿道T2期原发性尿道癌的男性患者可接受尿道切除术联合或不联合膀胱前列腺切除术治疗。
- 男性患者
 - ▶ 下垂尿道内T2期原发性尿道癌可接受远端尿道切除术。或者，可以考虑部分阴茎切除术。复发病例可能需要行阴茎全切术。
- 女性患者
 - ▶ 对于T2期原发性尿道癌，可行时在适当选择的病例中采用保留器官的尿道切除术和膀胱切除术。

盆腔脏器切除术(2B类)

- ≥T2期原发性尿道癌女性患者的复发治疗。
- ≥T3期患者可考虑行髂腹股沟淋巴结清扫术和 (或) 放化疗。

NCCN建议尽可能涵盖所有性别和性别身份的个人。在这一页上，男性和女性指出生时的性别。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

手术管理原则

上尿路上皮癌(UTUC)的内镜治疗

- 有利于保留肾单位的临床和病理学标准：
 - ▶ 基于细胞学和活检的低分级肿瘤
 - ▶ 乳头结构
 - ▶ 肿瘤大小 < 1.5 cm
 - ▶ 单灶性肿瘤
 - ▶ 横断面成像显示无浸润性疾病
- 对于预后良好的肿瘤-输尿管镜和经皮治疗提供了与肾输尿管切除术相似的生存结局
- 不利于保留肾单位的临床和病理学标准：
 - ▶ 多灶性肿瘤
 - ▶ 扁平或无蒂肿瘤结构
 - ▶ 肿瘤大小 > 1.5 cm
 - ▶ 高级别肿瘤
 - ▶ cT2–T4肿瘤
 - ▶ 有技术难度的输尿管中段和近端肿瘤
 - ▶ 漏斗部或肾盂输尿管交界处肿瘤
- UTUC保守治疗的必要适应症
 - ▶ 双侧肾盂和/或输尿管尿路上皮癌
 - ▶ 孤立性或孤立功能肾
 - ▶ 慢性肾病/肾功能不全
- 经皮或输尿管镜手术操作
 - ▶ 肿瘤电灼疗法/烧灼术
 - ▶ 结合电能、篮子或冷杯设备及肿瘤床电灼的肿瘤切除
 - ▶ 激光治疗(Nd:YAG– 穿透4–6 mm; Ho:YAG–浅穿透 < 0.5 mm)
- 外科根治手术
 - ▶ 节段性输尿管切除术±输尿管再植术治疗远端输尿管肿瘤
 - ▶ 输尿管完全切除术伴回肠输尿管置换术(近端/中段输尿管肿瘤)
- 局部免疫治疗和化疗管理
 - ▶ BCG, 丝裂霉素
 - ▶ 给药途径可能包括经皮顺行(首选)或逆行输尿管导管
 - ▶ 可以使用与膀胱灌注治疗相似的诱导和维持治疗方案
- 采用保留肾单位手术和辅助治疗的肾盂和输尿管尿路上皮癌患者需要长期监测，包括横断面尿路造影或内镜可视化。治疗可能与患者期望、肿瘤种植、需要多次手术和最终膀胱袖状肾输尿管切除术相关。临床/病理学存在低估问题。复发或肿瘤持续由于疾病进展可能危及生命。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

尿路上皮肿

- 浸润性尿路上皮癌
 - ▶ 浸润性尿路上皮癌
 - ▶ 不同分化的浸润性尿路上皮癌
 - ◇ 鳞状分化
 - ◇ 腺样分化
 - ◇ 滋养细胞分化
 - ◇ 苗勒管分化
 - ▶ 浸润性尿路上皮癌，变异型：
 - ◇ 巢状，包括大巢状
 - ◇ 微囊型
 - ◇ 微乳头
 - ◇ 淋巴上皮瘤样
 - ◇ 浆细胞样/印戒细胞/弥漫性肉瘤样
 - ◇ 巨细胞
 - ◇ 低分化
 - ◇ 富含脂质
 - ◇ 透明细胞
- 非侵袭性尿路上皮肿瘤
 - ▶ 尿路上皮 CIS
 - ▶ 非浸润性乳头状尿路上皮癌，低级别
 - ▶ 非浸润性乳头状尿路上皮癌，高级别
 - ▶ 低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤
 - ▶ 尿路上皮乳头状瘤
 - ▶ 尿路上皮内翻性乳头状瘤
 - ▶ 尿路上皮增生不确定的恶性潜能
 - ▶ 尿路上皮发育不良^a

^a “尿路上皮发育不良”一词很少使用。其形态学特征定义不清，且诊断者间的重复性很低

病理学管理原则

2016年WHO尿路上皮肿瘤分类^{1,2}

鳞状细胞肿瘤

- 单纯鳞状细胞癌
- 疣状癌
- 鳞状细胞乳头状瘤

腺体肿瘤

- 腺癌，非特指型
 - ▶ 肠样
 - ▶ 粘液性
 - ▶ 混合性
- 绒毛腺癌

脐尿管癌

苗勒氏管肿瘤

- 透明细胞癌
- 子宫内膜样癌

神经内分泌肿瘤

- 小细胞神经内分泌癌
- 大细胞神经内分泌癌
- 高分化神经内分泌肿瘤
- 副神经节瘤

间叶性肿瘤

- 横纹肌肉瘤
- 平滑肌肉瘤
- 血管肉瘤
- 恶性炎性肌纤维母细胞肿瘤
- 恶性血管周围上皮样细胞瘤
- 恶性孤立性纤维性肿瘤

尿路造血和淋巴肿瘤

其他肿瘤

- 上尿路上皮肿瘤
- 发生于膀胱憩室的肿瘤
- 尿道尿路上皮肿瘤
- 恶性黑色素瘤
- Skene、Cowper和Littre腺癌
- 转移性肿瘤和从其他器官侵袭的肿瘤

参考文献

¹ Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol 2016;70:93- 105.

² Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 2016;70:106-119.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

病理学管理原则

- 活检/TURBT标本的病理报告应详细说明：
 - ▶ 是否存在固有肌层(逼尿肌)，如果存在，是否被肿瘤侵犯
 - ▶ 是否存在固有层浸润
 - ▶ 是否存在淋巴血管间隙侵犯
 - ▶ 存在或不存在邻近尿路上皮原位癌
- 具有内翻生长模式的尿路上皮肿瘤应类似于上述乳头状肿瘤系统进行分级

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱癌：非尿路上皮癌和尿路上皮癌伴组织变异型

混合组织学：

- 尿路上皮癌伴鳞状分化、腺样分化、微乳头状、巢状、浆细胞样和肉瘤样，因为可能更具侵袭性。
- 这些通常以类似于单纯膀胱尿路上皮癌的方式进行治疗。
- 微乳头^{1,2}，浆细胞样³，和肉瘤样组织学通常发展为肌层浸润性疾病的风险较高，应考虑更积极的方法。

纯鳞状细胞癌：

- 未证实新辅助/辅助化疗在膀胱纯鳞状细胞癌中的作用。
- 建议通过手术或RT进行局部控制，并给予最佳支持治疗（[参见姑息治疗NCCN Guidelines](#)）。
- 对于晚期疾病，首选临床试验。对于特定患者，可考虑紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂联合化疗⁴
- 在特定病例(切缘阳性)中考虑术后RT。⁵

包括脐尿管癌的单纯腺癌：

- 未证实新辅助/辅助化疗对包括脐尿管癌在内的单纯膀胱腺癌的作用。
- 建议通过手术或RT进行局部控制，并给予最佳支持治疗（[参见姑息治疗NCCN Guidelines](#)）。
- 对于局限性病变的脐尿管癌，建议行膀胱部分或全部切除，脐尿管韧带整块切除加脐部及淋巴结清扫。
- 对于淋巴结阳性疾病，考虑采用结直肠方案化疗（FOLFOX[奥沙利铂、亚叶酸和5-FU]或GemFLP[5-FU、亚叶酸氢叶酸、吉西他滨和顺铂]）。考虑化疗后的外科巩固治疗。
- 对于晚期疾病，首选临床试验。对于特定患者，采用基于5-FU的方案（FOLFOX或GemFLP）或ITP（紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂）联合化疗。或者，可以考虑紫杉醇和铂的组合。^{4,6}
- 对于非脐尿管纯腺癌，考虑额外检查评估转移。[请参见原发不明性疾病NCCN Guidelines](#)。

任何小细胞成分(或神经内分泌特征)：

- 同步放化疗对于任何小细胞成分组织学局限性病变的患者，无论分期如何，建议同步放化疗或新辅助化疗后局部治疗(膀胱切除术或放疗)。新辅助化疗
 - ▶ 药物推荐[参见小细胞肺癌 NCCN Guidelines 的全身治疗原则](#) 或
 - ▶ 异环磷酰胺+阿霉素与依托泊苷+顺铂⁷⁻⁹交替使用
- 转移性疾病的化疗
 - ▶ 药物推荐[参见小细胞肺癌 NCCN Guidelines 的全身治疗原则](#) 或
 - ▶ 异环磷酰胺+阿霉素与依托泊苷+顺铂⁷⁻⁹交替使用

原发性膀胱肉瘤：

- 根据[软组织肉瘤 NCCN Guidelines](#) 进行治疗

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



膀胱癌：非尿路上皮癌和尿路上皮癌伴组织变异型

参考文献

- 1 Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 2013;111:E325-E330.
- 2 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al. A 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. *Cancer* 2013;119:540-547.
- 3 Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol* 2013;189:1656-1661.
- 4 Galsky M, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology* 2007;69:255-259.
- 5 Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:511-517.
- 6 Siefker-Radtke A, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003;169:1295-1298.
- 7 Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2592-2597.
- 8 Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: Results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2013;64:307-313.
- 9 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: A retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172:481-484.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

随访

没有一种随访计划适用于所有患者。随访表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学和治疗时间长度对个体患者进行调整。无论与既往研究的时间间隔如何，在出现新发疾病体征或症状或疾病体征或症状恶化的患者中均应重新评估疾病活动度。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

表1: 非肌层浸润性膀胱癌的AUA风险分层*

低风险	中风险	高风险
<ul style="list-style-type: none"> 低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤 低级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> Ta和 ≤3 cm且 孤立性 	<ul style="list-style-type: none"> 低级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> T1 或 >3 cm 或 多灶性或 1年内复发 高级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> Ta和 ≤3 cm且 孤立性 	<ul style="list-style-type: none"> 高级别尿路上皮癌 <ul style="list-style-type: none"> CIS或 T1或 >3 cm 或 多灶性 极高风险特征 (任何): <ul style="list-style-type: none"> BCG无反应 组织学变异 淋巴管血管浸润 前列腺尿道浸润

经Chang SS、Boorjian SA、Chou R等人许可复制。非肌层浸润性膀胱癌的诊断和治疗：AUA/SUO指南。J Urol 2016;196:1021.

*在每个风险分层中，个体患者可能或多或少具有影响治疗的相关特征。

表2: 低风险¹非肌层浸润性膀胱癌

检查	年份						
	1	2	3	4	5	5-10	>10
膀胱镜检查	3, 12	每年一次				根据临床特征	
上尿路 ² 和腹盆 ³ 成像 ⁴	基线	根据临床特征					
血检	N/A						
尿检	N/A						

[中风险、非肌层浸润性 \(BL-E 2/6\)](#)

[高风险、非肌层浸润性 \(BL-E 2/6\)](#)

[膀胱切除术后非肌层浸润性膀胱癌 \(BL-E 3/6\)](#)

[膀胱切除术后肌层浸润性膀胱癌 \(BL-E 4/6\)](#)

¹ 参见BL-2非肌层浸润性膀胱癌定义的AUA风险分层。

² 上尿路成像包括CTU、MRU、静脉肾盂造影(IVP)、逆行肾盂造影或输尿管镜检查。

³ 腹部/盆腔成像包括CT或MRI

⁴ 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则(BL-A)。

[膀胱保留术后 \(BL-E 5/6\)](#)

[转移性疾病：观察 \(BL-E 6/6\)](#)

[参见复发性或持续性疾病 \(BL-11\)](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参见生存 NCCN Guidelines

随访

没有一种随访计划适用于所有患者。随访表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学和治疗时间长度对个体患者进行调整。无论与既往研究的时间间隔如何，在出现新发疾病体征或症状或疾病体征或症状恶化的患者中均应重新评估疾病活动度。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

表3: 中风险¹非肌层浸润性膀胱癌

检查	年份						
	1	2	3	4	5	5-10	>10
膀胱镜检查	3, 6, 12	每6个月一次		每年一次			根据临床特征
上尿路 ² 和腹盆 ³ 成像 ⁴	基线			根据临床特征			
血检	N/A						
尿检	尿细胞学 ⁵ 3, 6, 12	尿细胞学每6个月一次		每年一次			根据临床特征

表 4: 高风险非肌层浸润性膀胱癌

检查	年份						
	1	2	3	4	5	5-10	>10
膀胱镜检查	每3个月一次			每6个月一次		每年一次	根据临床特征
上尿路 ² 成像 ⁴	基线和第12个月			每 1-2 年一次			根据临床特征
腹盆 ³ 成像 ⁴	基线			根据临床特征			
血检	N/A						
尿检	<ul style="list-style-type: none"> 尿细胞学⁵每三个月一次 尿路上皮肿瘤标记物 (2 B类) 			尿细胞学每6个月一次		每年一次	根据临床特征

¹ 参见BL-2非肌层浸润性膀胱癌定义的AUA风险分层

² 上尿路成像包括CTU、MRU、静脉肾盂造影(IVP)、逆行肾盂造影或输尿管镜检查。

³ 腹部 / 盆腔成像包括CT或MRI或FDG PET/CT (2 B类) (NMIBC不推荐PET/CT)。

⁴ 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则 (BL-A)。

⁵ 如果是原位膀胱，应在膀胱镜检查时进行尿细胞学检查。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参见生存 NCCN Guidelines

随访

没有一种随访计划适用于所有患者。随访表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学和治疗时间长度对个体患者进行调整。无论与既往研究的时间间隔如何，在出现新发疾病体征或症状或疾病体征或症状恶化的患者中均应重新评估疾病活动度。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

表5：膀胱切除术后非肌层浸润性膀胱癌

检查	年份						
	1	2	3	4	5	5-10	>10
膀胱镜检查	N/A						
影像学检查 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> 3个月和12个月时行CTU或MRU（上尿路影像+腹部/盆腔轴面成像） 		每年1次CTU或MRU（上尿路影像+腹部/盆腔轴面影像）			每年行肾脏US ⁶	根据临床特征
血检	<ul style="list-style-type: none"> 每3-6个月进行1次肾功能检查（电解质和肌酐）。 每3-6个月进行1次LFT⁷ 如果接受化疗，每3-6个月进行1次CBC, CMP 		<ul style="list-style-type: none"> 每年1次肾功能检查（电解质和肌酐） <ul style="list-style-type: none"> 每年1次LFT⁷ 每年1次B₁₂ 			每年1次B ₁₂	
尿检	<ul style="list-style-type: none"> 每6-12个月尿细胞学⁵ 考虑每6-12个月进行1次尿道冲洗细胞学检查⁸ 		有临床指征时进行尿细胞学检查 有临床指征时进行尿道冲洗液细胞学检查				

[膀胱切除术后 MIBC \(BL-E 4 / 6\)](#)

[膀胱保留术后 \(BL-E 5 / 6\)](#)

[参见复发性或转移性疾病 \(BL-11\)](#)

⁴ 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则 (BL-A)。

⁵ 如果是原位膀胱，应在膀胱镜检查时进行尿细胞学检查

⁶ 肾脏US检查肾积水

⁷ 肝功能检测包括AST、ALT、胆红素和碱性磷酸酶

⁸ 尿道冲洗细胞学检查适用于高危患者。高危疾病包括：尿道切缘阳性、多灶性CIS和前列腺尿道侵犯。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

随访

没有一种随访计划适用于所有患者。随访表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学和治疗时间长度对个体患者进行调整。无论与既往研究的时间间隔如何，在出现新发疾病体征或症状或疾病体征或症状恶化的患者中均应重新评估疾病活动度。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

表6: 膀胱切除术后肌层浸润性膀胱癌

检查	年份							
	1	2	3	4	5	5-10	>10	
膀胱镜检查	N/A							
影像学检查 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> 每3-6个月行CTU或MRU（上尿路影像+腹部/盆腔轴面成像） 每3-6个月行胸部CT（推荐）或胸部X线或 仅当怀疑转移时行FDG PET/CT(2 B类) 		<ul style="list-style-type: none"> 每年一次腹部/盆腔CT/MRI 每年一次胸部CT（推荐）或胸部X线或 仅当怀疑转移时行FDG PET/CT（2 B类） 			每年一次肾脏US ⁶	根据临床特征	
血检	<ul style="list-style-type: none"> 每3-6个月进行1次肾功能检查（电解质和肌酐）。 每3-6个月进行1次LFT⁷ 如果接受化疗，每3-6个月进行1次CBC, CMP 		<ul style="list-style-type: none"> 每年1次肾功能检查（电解质和肌酐） <ul style="list-style-type: none"> 每年1次LFT⁷ 每年1次B₁₂ 			每年1次B ₁₂		
尿检	<ul style="list-style-type: none"> 每6-12个月尿细胞学⁵ 考虑每6-12个月进行1次尿道冲洗细胞学检查⁸ 		有临床指征时进行尿细胞学检查					有临床指征时进行尿道冲洗液细胞学检查

膀胱保留术后 (BL-E 5 / 6)

参见复发性或转移性疾病 (BL- 1 1)

⁴ 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则 (BL-A)。

⁵ 如果是原位膀胱，应在膀胱镜检查时进行尿细胞学检查

⁶ 肾脏US检查肾积水

⁷ 肝功能检测包括AST、ALT、胆红素和碱性磷酸酶

⁸ 尿道冲洗细胞学检查适用于高危患者。高危疾病包括：尿道切缘阳性、多灶性CIS和前列腺尿道侵犯。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

随访

没有一种随访计划适用于所有患者。随访表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学和治疗时间长度对个体患者进行调整。无论与既往研究的时间间隔如何，在出现新发疾病体征或症状或疾病体征或症状恶化的患者中均应重新评估疾病活动度。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

表7：膀胱保留术后（即部分膀胱切除术或放化疗）

检查	年份						
	1	2	3	4	5	5-10	>10
膀胱镜检查	每3个月一次		每6个月一次		每年一次		根据临床特征
影像学检查 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> MIBC每3-6个月行CTU或MRU（上尿路影像+腹部/盆腔轴面成像） MIBC每3-6个月行胸部CT（推荐）或胸部X线或 仅当怀疑转移时行FDG PET/CT（2 B类） 		<ul style="list-style-type: none"> 每年一次腹部/盆腔CT/MRI 每年一次CT 胸部 CT（推荐）或胸部X线或 仅当怀疑转移时行FDG PET/CT（2 B类） 			根据临床特征	
血检	<ul style="list-style-type: none"> 每3-6个月进行1次肾功能检查（电解质和肌酐）。 每3-6个月进行1次LFT⁷ 如果接受化疗，每3-6个月进行1次CBC, CMP 		<ul style="list-style-type: none"> 根据临床指征进行肾功能检查（电解质和肌酐） 根据临床指征进行LFT⁷ 				
尿检	每6-12个月行尿细胞学 ⁵		根据临床指征进行尿细胞学 ⁵				

⁴ 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则 (BL-A)。

⁵ 如果是原位膀胱，应在膀胱镜检查时进行尿细胞学检查

⁷ 肝功能检测包括AST、ALT、胆红素和碱性磷酸酶

⁹ NMIBC不推荐行PET/CT

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



随访

没有一种随访计划适用于所有患者。随访表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学和治疗时间长度对个体患者进行调整。无论与既往研究的时间间隔如何，在出现新发疾病体征或症状或疾病体征或症状恶化的患者中均应重新评估疾病活动度。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

表 8: 转移性疾病：观察

检查	年份						
	1	2	3	4	5	5-10	>10
膀胱镜	• 根据临床指征每3-6个月进行1次						
影像学检查 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • 如果有临床指征且出现任何临床变化或新症状，每3-6个月进行1次CTU或MRU（上尿路成像+ 腹部/盆腔轴面影像） • 如果出现任何临床变化或新症状，每3-6个月进行1次胸部/腹部/盆腔CT检查 或 <ul style="list-style-type: none"> • FDG PET/CT（2B类） 						
血检	<ul style="list-style-type: none"> • 每1-3个月行一次CBC, CMP • 接受膀胱切除术的患者每年检查B12 						
尿检	• 根据临床指征进行尿细胞学 ⁵						

⁴ 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则 (BL-A)。

⁵ 如果是原位膀胱，应在膀胱镜检查时进行尿细胞学检查

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱灌注治疗原则

适应症：基于复发和进展为肌层浸润性疾病的风险，如大小、数量和分级。

膀胱癌的膀胱灌注治疗

术后即刻膀胱灌注化疗

- [参见临床表现和初步评价\(BL- 1\)](#)
- 在手术后24小时内(理想情况下在6小时内) 进行1次化疗。
- 吉西他滨(首选)(1类)¹和丝裂霉素(1类)²是美国膀胱灌注最常用的药物化疗。噻替哌似乎无效。³
- 术后即刻膀胱灌注化疗可使5年复发率降低约35%，并需要7次治疗以预防复发，但并不能降低肿瘤进展风险或死亡风险。³
- 对EORTC复发风险评分升高(≥5)的患者无效。包括≥8个肿瘤的患者和每年≥1次复发。
- 禁忌证包括：膀胱穿孔、已知药物过敏

诱导(辅助)膀胱内化疗或BCG

- NMIBC的治疗选择。
- 最常用的药物是BCG、丝裂霉素和吉西他滨。
- 在BCG短缺的情况下，应优先高危患者(例如，高级别T1和CIS)使用BCG诱导。BCG的首选替代药物包括丝裂霉素或吉西他滨。
 - ▶ 其他选择包括：序贯吉西他滨/多西他赛、表柔比星、valrubicin、多西他赛或序贯吉西他滨/丝裂霉素。
 - ▶ 如果可行，可将BCG剂量分成2份(1/3或1/2剂量)，以便在短缺的情况下可使用单瓶治疗多名患者。
- TURBT后3-4周开始，伴或不伴维持治疗。
- 诱导期间每周灌注1次，持续约6周。
- 如无完全缓解最多连续2个周期诱导。
- 如果出现导尿创伤、菌尿、持续性肉眼血尿、持续性重度局部症状或全身症状，暂停治疗。

膀胱内BCG维持灌注

- 尽管没有标准的BCG维持方案，但许多NCCN成员机构遵循SWOG方案，包括6周BCG诱导，随后在第3、6、12、18、24、30和36个月时连续三周每周灌注一次。⁴
- 在BCG短缺的情况下，应优先考虑高危患者(例如，高级别T1和CIS)使用BCG，尤其是在维持早期(即诱导后3个月和6个月)。
 - ▶ 如果可行，可将BCG剂量分成2份(1/3或1/2剂量)，以便在短缺的情况下可使用单瓶治疗多名患者。
- 理想情况下，中危NMIBC应维持1年，高危NMIBC应维持3年。
- 如果出现导尿创伤、菌尿、持续性肉眼血尿、持续性严重局部症状或全身症状，将停用BCG。
- 如果在维持治疗期间出现明显的局部症状，建议减少剂量。
- 数据表明，BCG维持治疗可降低NMIBC的复发率。⁴

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

膀胱灌注治疗原则

适应症：基于复发和进展为肌层浸润性疾病的风险，如大小、数量和分级。

局部或经皮给予化疗或BCG

- 虽然靶点不同，但该治疗原则与膀胱灌注治疗相似。局部化疗药物通过灌注给药。可经皮或使用导管逆行途径给药。目前无标准方案，患者应转诊至具有该治疗或临床试验经验的机构。

前列腺尿路上皮癌术后前列腺内BCG的应用

- 导管 + 腺泡或前列腺尿道受累患者的治疗。参见[前列腺尿路上皮癌\(UCP- 1\)](#)
- 诱导(辅助) 治疗应在TURP后3-4周开始
- 诱导性BCG后应辅以维持性BCG
- 数据表明，浅表性疾病患者的前列腺复发减少^{5- 11}

原发性尿道癌的术后尿道内治疗

- 对于特定的Tis、Ta或T1疾病患者考虑作为主要治疗。参见[原发性尿道癌\(PCU-2\)](#)
- 诱导(辅助) 治疗应在TUR后3-4周开始。
- 最常用的药物是BCG、丝裂霉素和吉西他滨。
- 在这种情况下，维持治疗作用尚不确定。
- 尚未确定该治疗在原发性尿道癌中的疗效。

上尿路肿瘤的肾盂内和膀胱灌注治疗

- 主要治疗
 - 在应用丝裂霉素输尿管凝胶之前，建议进行完全或接近完全的内镜下切除或消融，最适用于上尿路残留、低级别、小体积(5-15mm)、孤立性肿瘤且不适合或未寻求肾输尿管切除术作为根治性治疗的患者。肾盂肾盏应用丝裂霉素可通过输尿管导管或肾造瘘管给药。
- 术后治疗
 - 对于非转移性、低度恶性肾盂肿瘤患者，考虑肾盂内治疗。参见[上尿路肿瘤：肾盂\(UTT-1\)](#)
 - 应在内镜切除后3-4周开始肾盂内诱导(辅助) 治疗。
 - 肾盂内治疗最常用的药物是BCG、丝裂霉素C和吉西他滨。
 - 在这种情况下，肾盂内治疗后维持治疗的作用尚不确定。
 - 肾盂内治疗上尿路癌的疗效尚未确定。^{12- 14}
 - 在肾输尿管切除加膀胱袖状切除术后，应考虑使用丝裂霉素或吉西他滨进行围手术期膀胱灌注化疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

膀胱灌注治疗原则

参考文献

- ¹ Messing E, T angen C, Lerner S, 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. JAMA 2018;319:1880- 1888.
- ² Bosschietter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T , et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective multicentre randomised study in 2243 patients. Eur Urol 2018;73:226-232.
- ³ Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? Eur Urol 2016;69:231-244.
- ⁴ Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124- 1129.
- ⁵ Hillyard RW, Jr., Ladaga L, Schellhammer PF . Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol 1988;139:290-293.
- ⁶ Canda AE, Tuzel E, Mungan MU, et al. Conservative management of mucosal prostatic urethral involvement in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2004;45:465-469; discussion 469-470.
- ⁷ Palou J, Xavier B, Laguna P , et al. In situ transitional cell carcinoma involvement of prostatic urethra: bacillus Calmette-Guerin therapy without previous transurethral resection of the prostate. Urology 1996;47:482-484.
- ⁸ Schellhammer PF , Ladaga LE, Moriarty RP . Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the prostatic urethra in association with carcinoma of the bladder. J Urol 1995;153:53-56.
- ⁹ Bretton PR, Herr HW, Whitmore WF , Jr., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. J Urol 1989;141:853-856.
- ¹⁰ Orihuela E, Herr HW, Whitmore WF, Jr. Conservative treatment of superficial transitional cell carcinoma of prostatic urethra with intravesical BCG. Urology 1989;34:231-237.
- ¹¹ Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Recurrence of superficial bladder tumors in prostatic urethra. Eur Urol 1991;19:89-92.
- ¹² Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int 2012;110:614-628.
- ¹³ Hayashida Y , Nomata K, Noguchi M, et al. Long-term effects of bacille Calmette-Guerin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. Urology 2004;63:1084- 1088.
- ¹⁴ Audenet F , Traxer O, Bensalah K, Roupert M. Upper urinary tract instillations in the treatment of urothelial carcinomas: a review of technical constraints and outcomes. World J Urol 2013;31:45-52.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

新辅助化疗 [膀胱癌首选]	
首选方案 • DDMVAC (剂量密集型甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星和顺铂) 联合生长因子支持治疗3-6个周期 ^{1,2} 其他推荐方案 • 吉西他滨和顺铂, 共4个周期 ^{3,4}	
辅助治疗	
既往未接受过含铂方案新辅助治疗 (pT3, pT4a, pN+)	首选方案 • DDMVAC (剂量密集型甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星和顺铂) 联合生长因子支持治疗3-6个周期 ^{1,2} 其他推荐方案 • 吉西他滨和顺铂, 共4个周期 ^{3,4} • 纳武利尤单抗 ⁵
既往接受过含铂方案新辅助治疗 (ypT2-ypT4a or ypN+)	其他推荐方案 • 纳武利尤单抗 ⁵

- 对于不适合接受顺铂治疗的患者, 尚无支持围手术期化疗建议的数据。
- 随机试验和meta分析显示, 基于顺铂的新辅助化疗(3或4个周期) 在MIBC患者中具有生存获益。^{1, 6, 7}
- meta分析表明, 如果不作为新辅助药物使用, 则膀胱切除术病理T3、T4或N + 患者顺铂辅助化疗的总生存期获益。⁷
- 基于更高水平的证据数据, 新辅助化疗优于辅助化疗。
- 转移性疾病优先推荐DDMVAC相比于传统MVAC, 1类证据表明DDMVAC在晚期疾病中的耐受性和有效性优于传统MVAC。^{2,8}基于这些数据, 不再推荐MVAC的传统剂量和给药方案。
- 围手术期吉西他滨和顺铂是DDMVAC的合理替代方案, 因为1类证据显示在晚期疾病背景下与传统MVAC等效。^{4, 9}
- 吉西他滨/顺铂首选21天周期方案。采用21天给药方案以减少延迟给药, 可获得更好的剂量依从性。¹⁰
- 对于特定UTUC患者, 尤其是分期和/或分级较高的肿瘤患者, 可考虑新辅助化疗, 因为肾输尿管切除术后肾功能将下降, 可能影响辅助治疗。
 - ▶ 如果UTUC患者没接受新辅助治疗, 应考虑辅助治疗。³⁷
- 在围手术期膀胱癌治疗中, 不应使用卡铂替代顺铂。
 - ▶ 对于肾功能临界状态或轻微功能障碍的患者, 可考虑分次给予顺铂(如第1、2天或第1、8天予以35 mg/m²) (2B类)。对顺铂联合给药的调整虽然更安全, 相对疗效仍不明确。
- 对于肾功能临界状态的患者, 估计GFR以评估顺铂的耐受性。考虑定时采集尿液, 可能更准确地评估顺铂耐受性。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

局部晚期或转移性疾病(IV期) 的一线全身治疗

<p>适合接受顺铂治疗</p>	<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> 吉西他滨和顺铂⁴ (1类), 随后 avelumab 维持治疗 (1类) ^{a,11} DDMVAC 联合生长因子支持治疗 (1类) ^{2,8}, 随后 avelumab 维持治疗 (1类) ^{a,11}
<p>不适合使用顺铂</p>	<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> 吉西他滨和卡铂¹², 随后avelumab维持治疗 (第1类) ^{a, 11} 阿替利珠单抗¹³ (仅适用于肿瘤表达PD-L1或不适合接受任何含铂化疗患者不考虑PD-L1表达) ^b 帕博利珠单抗¹⁴ (不适合任何含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者) <p>其他推荐方案</p> <ul style="list-style-type: none"> 吉西他滨¹⁵ 吉西他滨和紫杉醇¹⁶ <p>在某些情况下有用</p> <ul style="list-style-type: none"> 异环磷酰胺、多柔比星和吉西他滨¹⁷ (用于肾功能良好和体力状况评分良好的患者)

- 同时存在非淋巴结转移和ECOG体力状态评分 ≥ 2 强烈提示化疗结局不良。无这些不良预后因素的患者从化疗中获益最大。这些因素对免疫检查点抑制相关的影响尚未完全确定,但它们通常仍然是不良预后的指标。
- 随机试验显示,对于大多数患者,在吉西他滨和顺铂基础上加用紫杉醇的风险超过的有限获益。¹⁸
- 相当比例的患者因肾功能不全或其他合并症而不能接受以顺铂为基础的化疗。
 - 建议参加新的或耐受性更好的临床试验。

^a 只有一线含铂化疗没有进展时才使用avelumab维持治疗。

^b 阿替利珠单抗: SP142检测, 肿瘤浸润免疫细胞PD-L1染色 $\geq 5\%$ 肿瘤区域。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

局部晚期或转移性疾病的二线全身治疗(IV期)(铂或其他化疗后) ^c	
建议参加新药临床试验	
首选方案 <ul style="list-style-type: none"> 帕博利珠单抗(1类 铂类化疗后)¹⁹ 	其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇²⁵或多西他赛²⁶ 吉西他滨¹⁵
替代首选方案 <ul style="list-style-type: none"> 免疫检查点抑制剂 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 纳武利尤单抗²⁰ ▶ Avelumab^{21,22} Erdatinib^{d,23} Enfortumab vedotin^{e,24} 	基于先前的药物治疗, 在某些情况下有用 <ul style="list-style-type: none"> 异环磷酰胺、多柔比星和吉西他滨¹⁷ 吉西他滨和紫杉醇¹⁶ 吉西他滨和顺铂⁴ 含生长因子支持的DDMVAC²
局部晚期或转移性疾病的二线全身治疗 (IV期) (检查点抑制剂治疗后)	
建议参加新药临床试验	
不适合接受顺铂治疗、未经化疗的患者的首选方案 <ul style="list-style-type: none"> Enfortumab vedotin²⁴ 吉西他滨/卡铂 	其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none"> Erdafitinib^{d, 23} 紫杉醇或多西他赛²⁶ 吉西他滨¹⁵
适合接受顺铂治疗、未经化疗的患者的首选方案 <ul style="list-style-type: none"> 吉西他滨 + 顺铂⁴ 含生长因子支持的DDMVAC² 	某些情况下推荐, 基于先前的药物治疗 <ul style="list-style-type: none"> 异环磷酰胺、多柔比星和吉西他滨¹⁷ 吉西他滨和紫杉醇¹⁶

^c 如果铂类药物(例如, 顺铂或卡铂) 治疗后PFS > 12个月, 患者仍适合接受铂类药物治疗, 则考虑重新开始铂类药物治疗。

^d 仅适用于 *FGFR3* 或 *FGFR2* 基因变异的患者。

^e 适用于既往接受过一线或多线治疗的不适合接受顺铂治疗的患者。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

局部晚期或转移性疾病的后续系统治疗(IV期) ^{f,g}	
建议参加新药物的临床试验.	
<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab vedotin^{27,28} • Erdafitinib^d 	<p>其他推荐方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab govitecan-hizy²⁹ • 吉西他滨¹⁵ • 紫杉醇²⁵或多西他赛²⁶ • 异环磷酰胺、多柔比星和吉西他滨¹⁷ • 吉西他滨和紫杉醇¹⁶ • 吉西他滨和顺铂⁴ • 含生长因子支持的DDMVAC²

^d 仅适用于 *FGFR3* 或 *FGFR2* 基因改变的患者。

^f 如果符合条件，患者应该已经接受了铂类药物和检查点抑制剂。

^g 这些疗法可适用于一线含铂化疗后接受avelumab维持治疗的患者。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

保留器官放化疗的放疗增敏化疗方案

首选方案

- 5-FU和丝裂霉素³³
- 顺铂单药^{h,34}

其他推荐方案

- 顺铂和5-FU^{30, 31}
- 顺铂和紫杉醇^{30,32}
- 低剂量吉西他滨^{31,35,36}

放疗增敏化疗与常规分次放疗同时进行，对区域性疾病行姑息治疗

首选方案

- 顺铂^h

其他推荐方案

- 紫杉烷类（多西他赛或紫杉醇）（2B类）
- 5-FU（2B类）
- 5-FU和丝裂霉素（2B类）
- 低剂量吉西他滨（2B类）
- 卡培他滨（3类）

^h 卡铂不是有效的放疗增敏剂，不应替代顺铂进行放射治疗。（Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combinedmodality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002; 20:3061.）

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则--参考文献

- 1 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866.
- 2 Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.
- 3 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. *Cancer* 2008;113:2471-2477.
- 4 Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.
- 5 Bajorin D, Witjes JA, Gschwend J, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:2102-14.
- 6 Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-205; discussion 205-206.
- 7 Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48:189-199; discussion 199-201.
- 8 Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54.
- 9 von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608.
- 10 Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1080-1086.
- 11 Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218-1230.
- 12 De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/ carboplatin/ vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-199.
- 13 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. *Lancet* 2017;389:67-76.
- 14 Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:931-945.
- 15 Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-3398.
- 16 Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol* 2011; 22: 288-294.
- 17 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al. A 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. *Cancer* 2013;119:540-547.
- 18 Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/ cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/ cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-1113.
- 19 Bellmunt, de Wit R, Vaughn D, et al. pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026.
- 20 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. *Lancet Oncol* 2017;18:312-322.
- 21 Apolo AB, Infante JR, Patel MR, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35:2117-2124.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则--参考文献

- 22 Patel M, Ellerton J, Infante J, et al. Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Pooled results from two cohorts of the phase 1 b JAVELIN Solid Tumor trial [abstract]. J Clin Oncol 2018;6S:Abstract 330. Patel M, Ellerton J, Infante J, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts or an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2018;19:51-64.
- 23 Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381:338-348.
- 24 Yu E, Petrylak D, O'Donnell P, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV 201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22:872-882.
- 25 Sideris S, Auon F, Zanaty M, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. Mol Clin Oncol 2016;4:1063-1067.
- 26 McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:1853-1857.
- 27 Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol 2019;37:2592-2600.
- 28 Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde G, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384:1125-1135.
- 29 Tagawa S, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum based chemotherapy and checkpoint inhibitors. J Clin Oncol 2021;39:2474-2485.
- 30 Mitin T, Hunt D, Shipley W, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:863-872.
- 31 Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712-A randomized phase II trial. J Clin Oncol 2019;37:44-51.
- 32 Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. Eur Urol 2012; 61:705-711.
- 33 James ND, Hussain SA, Hall E, et al; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-1488.
- 34 Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996;14:119-126.
- 35 Kent E et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. J Clin Oncol 2004;22:2540-2545.
- 36 Choudhury A, Swindell R, Logue JP, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2011; 29:733-738.
- 37 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. Lancet 2020;395:1268-1277.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

浸润性疾病的放射治疗原则

膀胱癌：剂量为每日1.8-2.0 Gy，除非另有说明

- 在安全可行的情况下，最大限度的经尿道电切术(TUR) 后行单纯放疗或同步放化疗。
- 为了每日的重复性，模拟定位和每次放疗时首选排空膀胱（图像引导下的肿瘤推量放疗可以接受膀胱充盈）。
- 采用高能直线加速器多野照射技术。
- 对于浸润性肿瘤，可考虑低剂量术前放疗后行部分膀胱切除术(2B类)。
- 对没有肾盂积水和没有多发原位癌伴肌层浸润的患者，同步放化疗或单纯放疗最为有效。对于Ta、T1或Tis患者，绝大多数不适合行单纯外放疗(EBRT)。对复发的Ta-T1期、经过多次BCG治疗但无多发Tis的患者，如果不适合行膀胱切除术，同步放化疗可考虑作为一种潜在的治愈手段替代NCCN指南推荐的标准根治性膀胱切除术。
- 采用常规或加速超分割放疗技术，行全膀胱加或不加盆腔淋巴结放疗，放疗剂量为39.6-50.4 Gy。可进行选择性淋巴结照射，应考虑患者合并症和对邻近主要结构的毒性风险。然后对全膀胱或部分膀胱推量照射至总剂量60-66 Gy。对于淋巴结阳性患者，根据临床情况，在DVH参数允许的情况下，对肉眼可见受侵的淋巴结行最大剂量的推量照射。常规分割的合理替代方案包括全膀胱55Gy/20f，或对肉眼可见病灶的部位行追加剂量照射。
- 当单纯照射膀胱或膀胱肿瘤推量照射时，可每天在图像引导下放疗。
- 建议采用同步放化疗来增强对肿瘤的杀灭作用，并且与单纯放疗相比，不显著增加毒副作用。肾功能轻或中度损害的患者可采用5-FU和丝裂霉素C或低剂量吉西他滨代替含顺铂的方案。此类治疗最好由专门的多学科团队指导下施行。
- 对因全身状况不能耐受手术的患者，同步放化疗(首选) 或单独放疗应被视为潜在可治愈的治疗手段。对于有远处转移患者，也可考虑同步放化疗或单独放疗进行局部姑息治疗。
- 当存在远处转移的膀胱癌患者或复发的盆腔肿瘤患者行姑息放疗时，应考虑联合化疗进行放疗增敏。药物请参见BL-G 5/7。化疗不应与高剂量(每次>3 Gy)的姑息性放疗同时使用。
- 放疗野应包括整个膀胱和所有肉眼可见病灶的部位±未受侵的区域淋巴结。区域淋巴结包括下腹、闭孔、髂内和髂外、膀胱周围、骶和骶前淋巴结。对于淋巴结受侵的患者，髂总淋巴结是受侵的第二站。
- 对于pT3/pT4pN0-2尿路上皮癌(单纯尿路上皮或原发性尿路上皮混合其他亚型) 患者，行回肠代膀胱癌根治术后，可考虑术后辅助盆腔放疗(2B类)。放疗野应包括基于病理检查结果认为可能存在镜下残留病灶的危险区域，也可能包括膀胱切除瘤床和盆腔淋巴结，剂量范围为45-50.4 Gy。如果可行，基于正常组织的照射剂量限值，受侵犯的切缘和结外浸润的区域可推量照射至总剂量54-60 Gy。
- 完成全剂量初次放化疗后的肿瘤状态评估。参见表7的BL-E 5/6。
- 在高度选择的T4b肿瘤病例中，可考虑术中放疗。
- 同步放化疗一般最适合孤立性肿瘤、淋巴结阴性、无广泛或多灶性CIS、无中/重度肿瘤相关性肾积水、治疗前膀胱功能良好的患者。
- 一项来自两项随机III期研究(BC2001和BCON)患者数据的荟萃分析发现，就浸润性局部控制和毒性而言，4周内20f/55Gy的超分割治疗方案并不低于6.5周内32f/64Gy的标准分割方案，且超分割治疗方案在浸润性局部控制方面更优。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

持续
参考文献BL-H
1 / 3

浸润性疾病的放射治疗原则

尿道癌：剂量为每日1.8-2.0 Gy，除非另有说明

- 数据支持放疗用于治疗尿路上皮癌和尿道鳞状细胞癌（病例报道和其他部位这种类型肿瘤的治疗经验）；尿道腺癌也可以考虑放疗。
- 根治性放射治疗（器官保留）
 - ▶ cT2 cN0
 - ◇ 对肉眼可见肿瘤及周围潜在微转移区行外放疗(EBRT) 66-70Gy。鼓励联合同步化疗以增强对肿瘤的杀灭作用。
 - ◇ 强烈考虑对区域淋巴结行预防性放疗(女性患者和肿瘤位于尿道远段的男性患者，靶区包括腹股沟和低位盆腔淋巴结；肿瘤位于尿道近段的男性患者，靶区包括盆腔淋巴结)
 - ▶ cT3-T4或淋巴结阳性
 - ◇ 对肉眼可见肿瘤及周围潜在微转移区和区域淋巴结(女性患者和肿瘤位于尿道远段的男性患者，靶区包括腹股沟和低位盆腔淋巴结；肿瘤位于尿道近段的男性患者，靶区包括盆腔淋巴结)行外放疗(EBRT) 45-50.4 Gy。如果可行，肉眼可见的原发肿瘤推量至66-70 Gy，肉眼可见的转移淋巴结推量至54-66 Gy。肉眼可见的转移淋巴结的照射剂量应在符合正常组织照射限量的前提下。应联合同步化疗以增强对肿瘤的杀灭作用。
 - ▶ 术后辅助放疗
 - ◇ 放疗野应包括基于病理检查结果认为可能存在镜下残留病灶的危险区域，还可能包括瘤床、腹股沟淋巴结和盆腔淋巴结。可能存在镜下残留病灶的高危区应接受45-50.4Gy外放疗(EBRT)。在符合正常组织照射限量的前提下，如果可行，受侵的切缘与结外浸润区应推量至54-60 Gy。肉眼残留病灶的区域应推量至66-70 Gy。应考虑联合用于膀胱癌的同时化疗以增强对肿瘤的杀灭作用。
 - ▶ 肿瘤复发
 - ◇ 临床靶区体积(CTV)应包括所有可疑转移区域的肉眼可见病灶，放射剂量为66-74 Gy (对于较大肿瘤和组织学为非尿路上皮的患者，可提高剂量至74 Gy)，基于正常组织照射限量，在可行的情况下，可考虑上述选择性区域淋巴结照射(45-50.4 Gy)。

NCCN建议尽可能包括所有性别和性别身份的个人。在本页上，男性和女性指的是出生时的性别。

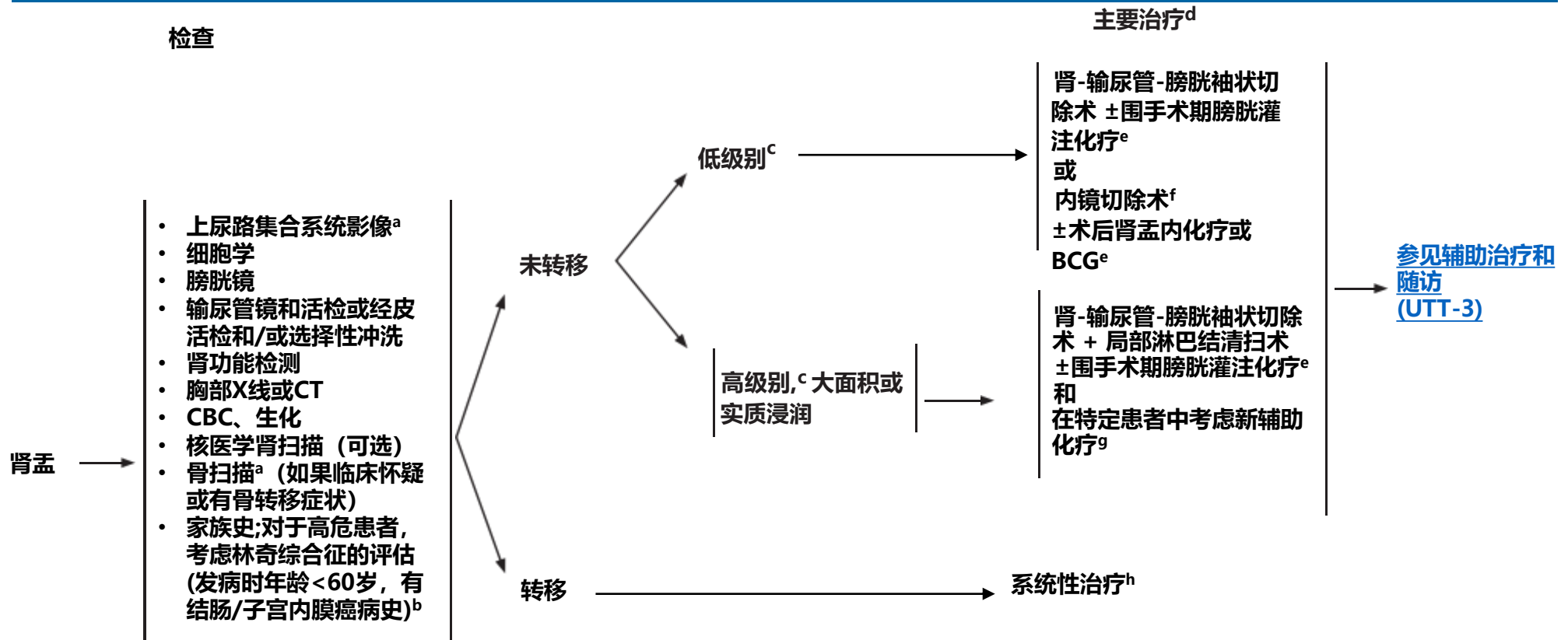
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

浸润性疾病的放射治疗原则参考文献

- Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and validation of consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after Radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;96:78-86.
- Baumann BC, He J, Hwang WT, et al. Validating a local failure risk stratification for use in prospective studies of adjuvant radiation therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;95:703-706.
- Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22:246-255.
- Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Selective bladder preservation with twice-daily radiation plus 5-fluorouracil/cisplatin (FCT) or daily radiation plus gemcitabine (GD) for patients with muscle invasive bladder cancer: Primary results of NRG/RTOG 0712—A randomized phase 2 multicenter trial [Abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36:6_suppl,408.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705-711.
- Efstathiou JA, Zietman AL. Bladder Cancer. In Gunderson & Tepper, editors. *Clinical Radiation Oncology*. Churchill Livingstone Elsevier 2015.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1477- 1488 .
- Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;338:2796-2810 .
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801-3809 .
- Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): A randomised multicentre phase 2 trial . *Lancet Oncol* 2013;14:863-872 .
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66:120- 137.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20:3061- 3071.
- Shipley WU, Prout GR, Kaufman SD, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer* 1987;60:514-520.
- Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: An alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006;24:2318-2324 .
- Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: A randomized phase 2 trial. *JAMA Surg.* 2018;153:e174591.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 参见膀胱/尿路上皮癌影像学检查原则 (BL-A)。

^b 参见遗传/家族高风险评估: 结直肠癌NCCN Guidelines。

^c Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: A summary and commentary. Int JSurg Pathol 2005;13:143-153.

参见病理学检查原则(BL-C)。

^d 参见手术治疗原则 (BL-B)。

^e 参见膀胱灌注治疗原则 (BL-F)。

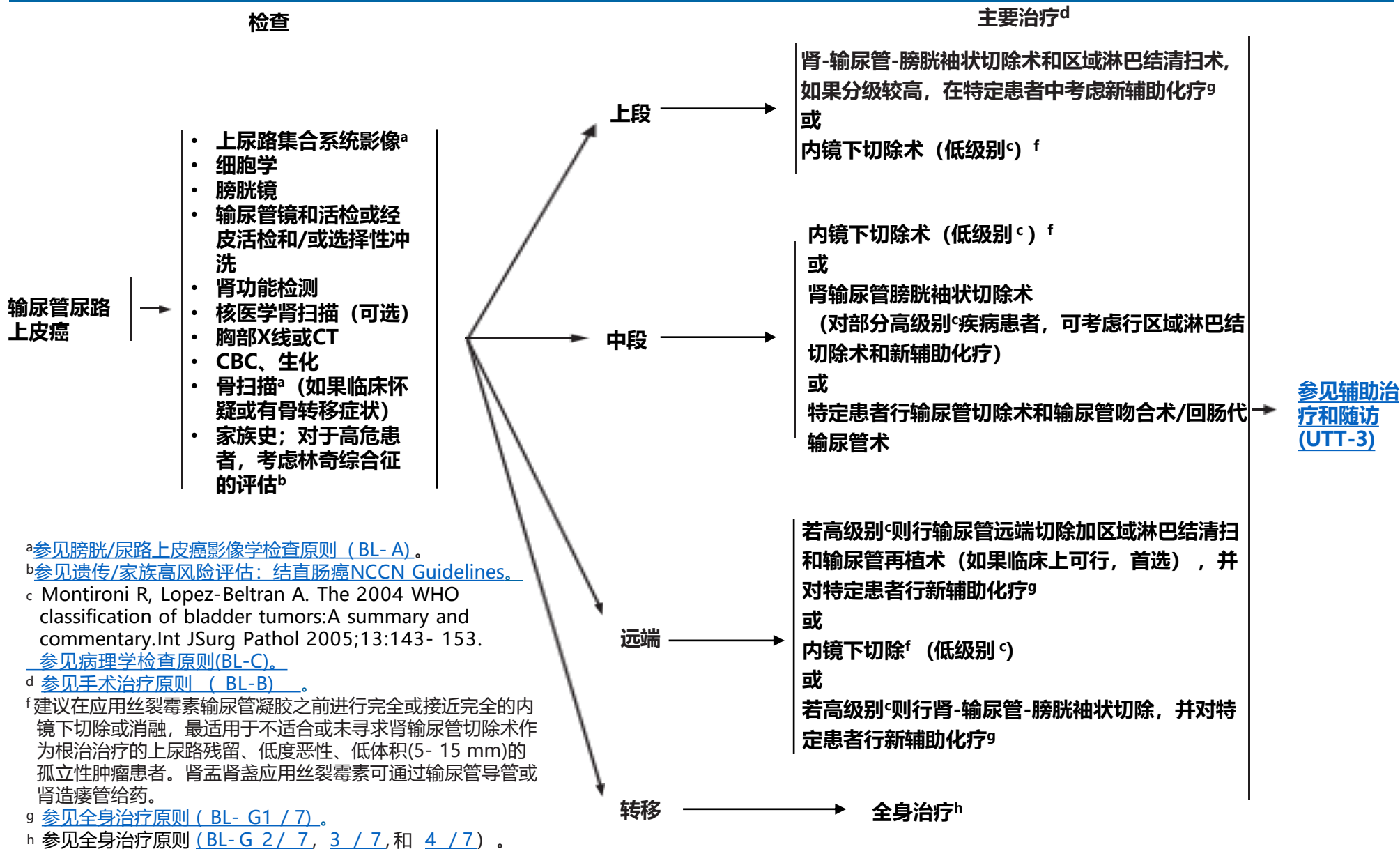
^f 建议在应用丝裂霉素输尿管凝胶之前进行完全或接近完全的内镜下切除或消融, 最适用于不适合或未寻求肾输尿管切除术作为根治治疗的上尿路残留、低度恶性、小体积(5- 15 mm)的孤立性肿瘤患者。肾盂肾盏应用丝裂霉素可通过输尿管导管或肾造瘘管给药。

^g 参见全身治疗原则 (BL-G1 / 7)。

^h 参见全身治疗原则 (BL-G 2 / 7, 3 / 7, 和 4 / 7)。

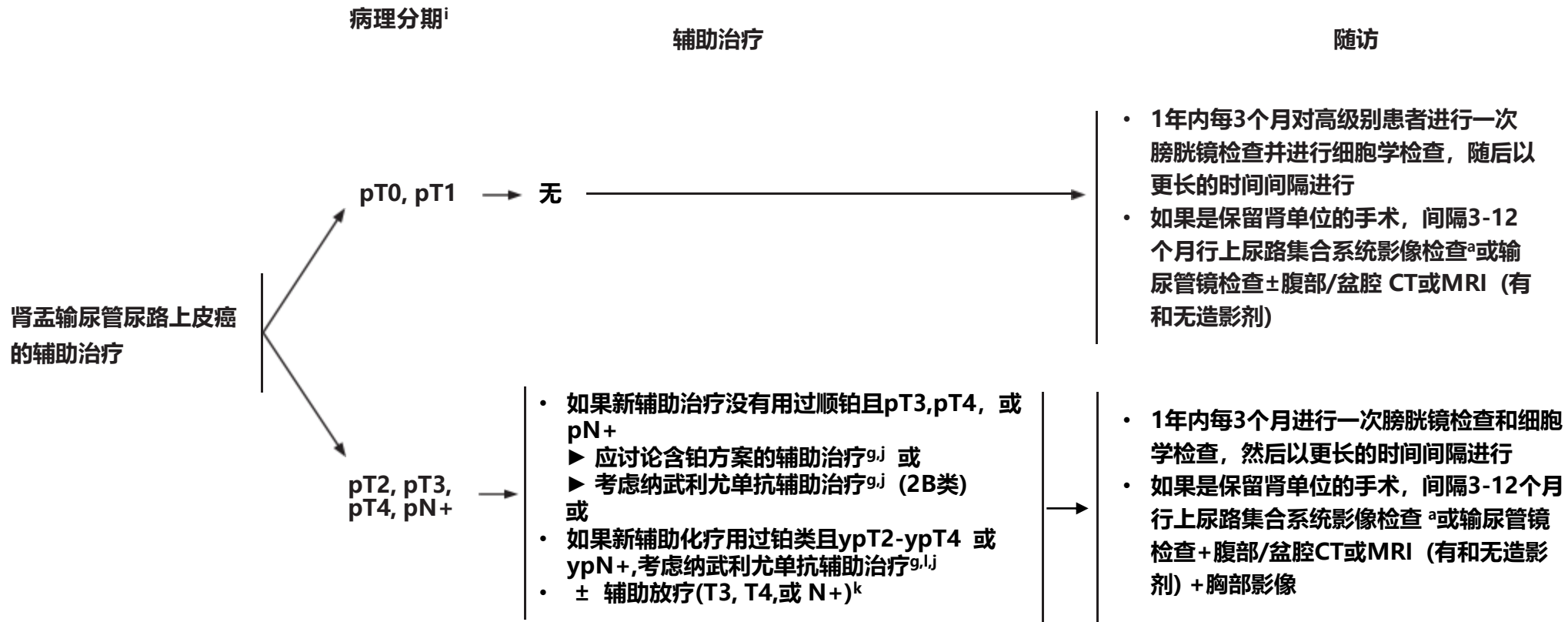
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 参见膀胱/尿路上皮癌影像学检查原则 (BL-A)。

^g 参见全身治疗原则(BL-G 1 / 7)。

ⁱ 修饰词“p”是指基于手术切除和淋巴结清扫的病理分期。

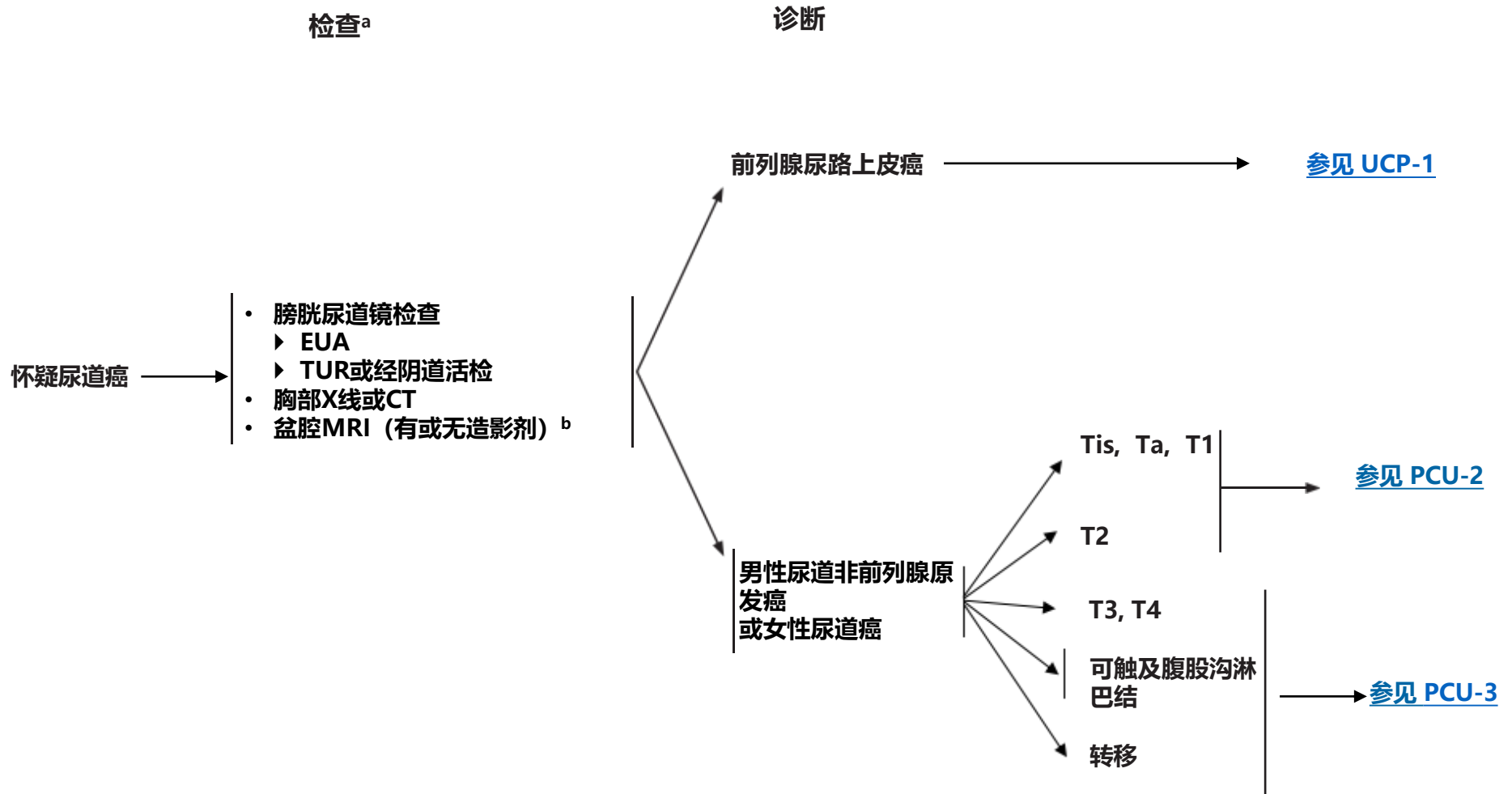
^j 在确保患者完全分期以排除转移性疾病后，遵循辅助化疗的建议。

^k 参见浸润性疾病的放射治疗原则(BL-H)。

^l 最适用于即使治愈的机会没有提高，但仍重视延迟复发机会以及副作用风险可接受的患者。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



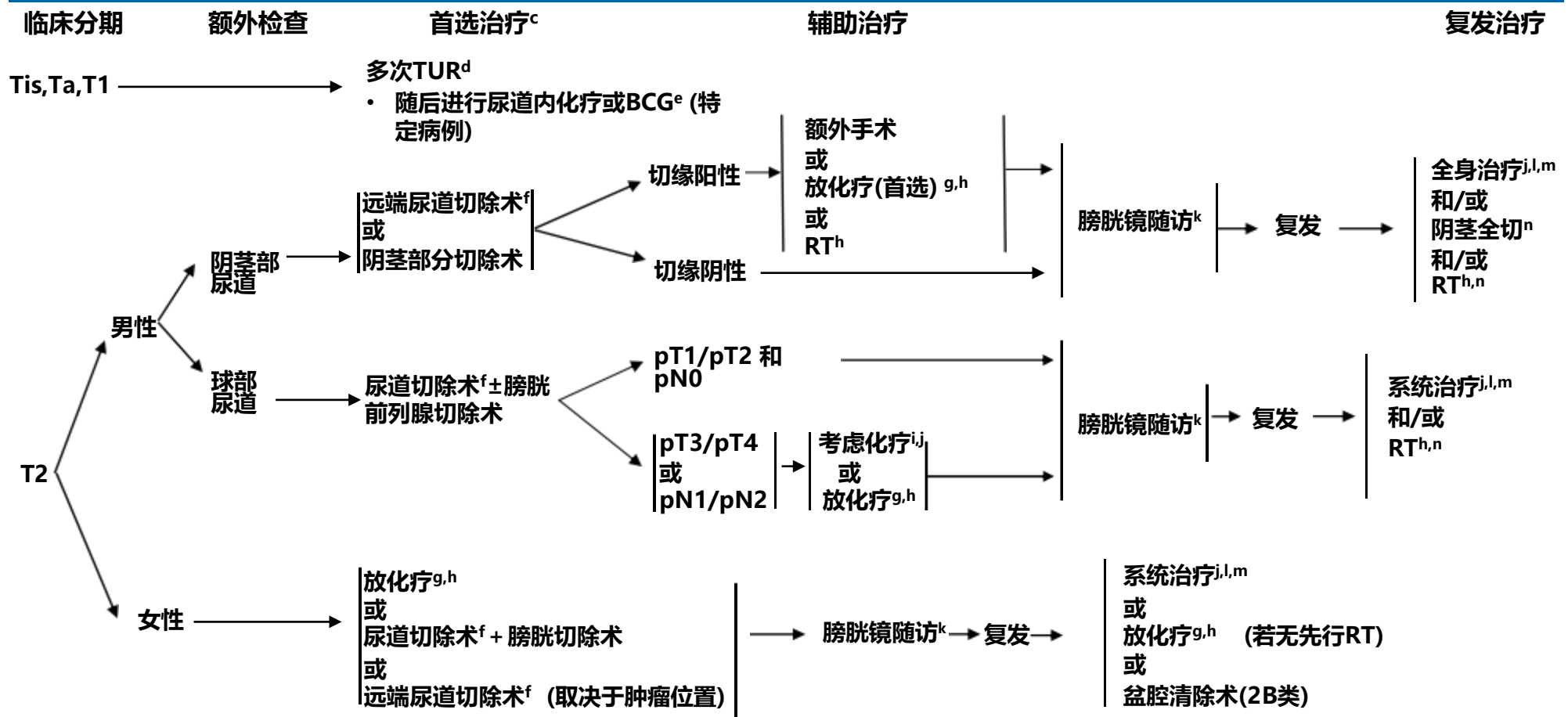
^a建议转诊至专科中心。

^b参见膀胱/尿路上皮癌影像学检查原则 (BL-A)。

NCCN建议尽可能包括所有性别和性别身份的个人。在本页上，男性和女性指的是出生时的性别。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^c参见手术管理原则(BL-B)。

^d在既往接受过根治性膀胱切除术和皮肤改道的患者中，考虑进行全尿道切除术。

^e参见膀胱灌注治疗原则(BL-F)。

^f考虑新辅助化疗(2B类)或放化疗。

^g参见全身治疗原则(BL-G 5 / 7)。

^h参见浸润性尿道癌的放疗管理原则(BL-H 2 / 3)。

ⁱ参见全身治疗原则(BL-G 1 / 7)。

^j基于组织学的化疗方案(Dayyani F, Pettaway C, Kamat A, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.) 另参见非尿路上皮细胞癌和尿路上皮癌伴组织变异型(BL-D)。

^k参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则(BL-A)。

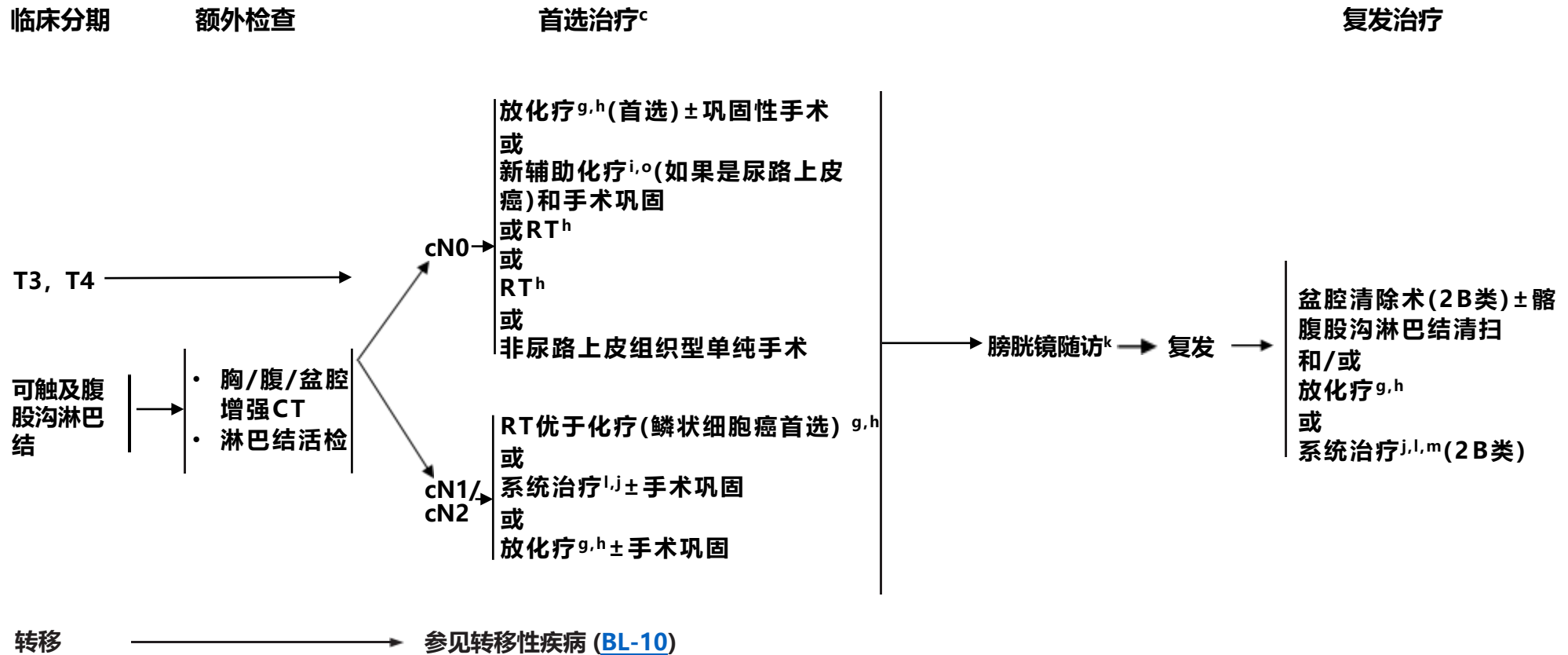
^l参见全身治疗原则(BL-G 2 / 7)。

^m参见全身治疗原则(BL-G 3 / 7和BL-G 4 / 7)。

ⁿ考虑局部复发(±化疗)。NCCN建议尽可能包括所有性别和性别身份的个人。在本页上，男性和女性指的是出生时的性别。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^c 参见手术管理原则 (BL-B)。

^g 参见全身治疗原则 (BL-G 5 / 7)。

^h 参见浸润性尿道癌的放疗管理原则 (BL-H 2 / 3)。

ⁱ 参见全身治疗原则 (BL-G 1 / 7)。

^j 基于组织学的化疗方案。(Dayyani F, Pettaway C, Kamat A, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.) 另参见非尿路上皮细胞癌和尿路上皮癌伴组织变异型 (BL-D)。

^k 参见膀胱/尿路上皮癌的成像原则 (BL-A)。

^l 参见全身治疗原则 (BL-G 2 / 7)。

^m 参见全身治疗原则 (BL-G 3 / 7 和 BL-G 4 / 7)。

^o 数据仅支持尿路上皮癌的新辅助化疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

表1. 美国癌症联合委员会(AJCC)膀胱癌TNM分期系统(2017年第8版)

T	原发性肿瘤
TX	无法评估原发性肿瘤
T0	无原发性肿瘤证据
Ta	非浸润性乳头状癌
Tis	尿路上皮原位癌：“平坦型肿瘤”
T1	肿瘤侵犯固有层(上皮结缔组织)
T2	肿瘤侵犯固有肌层
pT2a	肿瘤侵犯表浅固有肌层(内层)
pT2b	肿瘤侵犯深固有肌层(外层)
T3	肿瘤侵犯膀胱周围组织
pT3a	显微镜检查
pT3b	肉眼可见(膀胱外肿块)
T4	膀胱外肿瘤直接侵犯以下任何一种：前列腺间质、精囊、
子	宫、阴道、盆壁、腹壁
T4a	膀胱外肿瘤侵犯前列腺间质、精囊、子宫、阴道
T4b	膀胱外肿瘤侵犯盆壁、腹壁
N	局部淋巴结
Nx	无法评估淋巴结
N0	无淋巴结转移
N1	真骨盆中的单个区域淋巴结转移(膀胱周围、闭孔、髂内和髂外或骶淋巴结)
N2	真骨盆多区域淋巴结转移(膀胱周围、闭孔、髂内外或骶淋巴结转移)
N3	淋巴结转移至髂总淋巴结

M	远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	局限于髂总动脉以外的远处淋巴结转移
M1b	远处非淋巴结转移

组织学分级(G)

对于尿路上皮组织学，使用低级别和高级别名称匹配当前世界卫生组织/国际泌尿病理学会(WHO/ISUP)推荐的分级系统：

- LG** 低级别
- HG** 高级别

对于鳞状细胞癌和腺癌，建议采用以下分级模式：

- Gx** 无法评估级别
- G1** 分化良好
- G2** 中度分化
- G3** 低分化

表 2. AJCC预后分组

	T	N	M		T	N	M
0a期	Ta	N0	M0	IIIB期	T1-T4a	N2,N3	M0
0is期	Tis	N0	M0	IVA期	T4b	Any N	M0
I期	T1	N0	M0		Any T	Any N	M1a
II期	T2a	N0	M0	IVB期	Any T	Any N	M1b
	T2b	N0	M0				
IIIA期	T3a	N0	M0				
	T3b	N0	M0				
	T4a	N0	M0				
	T1-T4a	N1	M0				

经美国外科医师学会(芝加哥, 伊利诺伊州) 许可使用。原文出自Springer International Publishing出版的第8版AJCC癌症分期手册(2017)。

表3. 美国癌症联合委员会(AJCC)肾盂及输尿管癌TNM分期系统(2017年第8版)

T 原发性肿瘤
TX 原发性肿瘤不能评估
T0 无原发性肿瘤证据
Ta 非浸润性乳头状癌
Tis 原位癌
T1 肿瘤侵入上皮下结缔组织
T2 肿瘤侵入肌层
T3 仅适用于肾盂:肿瘤穿过肌层侵入肾窦脂肪或肾实质 仅适用于输尿管:肿瘤侵犯肌层以外的输尿管周围脂肪
T4 肿瘤侵犯邻近器官, 或透过肾脏进入肾周脂肪。
N 局部淋巴结
Nx 无法评估局部淋巴结
N0 无局部淋巴结转移
N1 单个淋巴结转移, 最大径≤2cm
N2 单个淋巴结转移>2 cm; 或者多发淋巴结
M 远处转移
M0 无远处转移
M1 有远处转移

组织学分级(G)

对于尿路上皮组织学, 使用低级别和高级别名称匹配当前世界卫生组织/国际泌尿病理学会(WHO/ISUP) 推荐的分级系统:

LG 低级别
HG 高级别

对于鳞状细胞癌和腺癌, 建议采用以下分级模式:

Gx 无法评估级别
G1 分化良好
G2 中度分化
G3 低分化

表4. AJCC 预后分组

	T	N	M
0a期	Ta	N0	M0
0is期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
IV期	T4	NX, N0	M0
	Any T	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

待续

**表5. 美国癌症联合委员会(AJCC)
尿道癌TNM分期系统(2017年第8版)
男性阴茎部尿道和女性尿道**

T 原发性肿瘤
TX 无法评估原发性肿瘤
T0 无原发性肿瘤证据
Ta 非浸润性乳头状癌
Tis 原位癌
T1 肿瘤侵犯上皮下结缔组织
T2 肿瘤侵犯以下任何一种: 尿道海绵体, 尿道周围肌
T3 肿瘤侵犯以下任何一种: 阴茎海绵体, 阴道前壁
T4 肿瘤侵犯其他邻近器官(如侵犯膀胱壁)
尿道前列腺部
T 原发性肿瘤
TX 无法评估原发性肿瘤
T0 无原发性肿瘤证据
Ta 非浸润性乳头状癌
Tis 原位癌累及尿道前列腺部或尿道周围或前列腺导管 但无间质浸润
T1 肿瘤侵犯尿路上皮下的尿道上皮下结缔组织
T2 肿瘤从尿路上皮表面直接侵犯或从前列腺导管侵犯导 管周围的前列腺间质
T3 肿瘤侵犯前列腺周围脂肪
T4 肿瘤侵犯其他邻近器官(如侵犯前列腺外膀胱壁、直 肠壁)

N 区域淋巴结
Nx 无法评估区域淋巴结
N0 无区域淋巴结转移
N1 腹股沟区或真骨盆[膀胱周围、闭孔、髂内(下腹) 和髂外]或骶前淋巴结的单一区域淋巴结转移
N2 腹股沟区或真骨盆多个区域淋巴结转移[膀胱周 围、闭孔、髂内(下腹)和髂外]或骶前淋巴结
M 远处转移
M0 无远处转移
M1 远处转移

组织学分级(G)

对于尿路上皮组织学, 使用低级别和高级别名称匹 配
当前世界卫生组织/国际泌尿病理学会(WHO/ISUP)
推荐的分级系统:

LG 低级别
HG 高级别

对于鳞状细胞癌和腺癌, 建议采用以下分级模式:

Gx 无法评估级别
G1 分化良好
G2 中度分化
G3 低分化

表6. AJCC预后分组

	T	N	M
0is期	Tis	N0	M0
0a期	Ta	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IV期	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	任何T	N2	M0
	任何T	任何N	M1

NCCN证据和共识分类

1 类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A 类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B 类	基于较低水平的证据，NCCN多数认为干预是适当的。
3 类	基于任何证据等级，NCCN关于是否干预存在重大分歧。

所有建议均基于2A类证据，除非特别说明。

NCCN首选分类

首选干预	干预措施基于优越的疗效、安全性和证据；以及适当时可负担。
其他推荐干预措施	其他干预措施的有效性可能略低、毒性更大，或基于不太成熟的数据；或相似结局的可负担性显著较低。
在某些情况下有用	可能用于特定患者人群的其他干预措施(根据推荐建议)。

所有建议均认为是适当的。

讨论

目录

此讨论对应于 NCCN 膀胱癌指南。最后更新于 2022 年 5 月 20 日

概述.....	MS-2	辅助放疗.....	MS- 17
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2	膀胱保留.....	MS-18
临床表现和检查.....	MS-3	NCCN对于肌层浸润性膀胱癌的治疗推荐	MS-20
病理和分期.....	MS-4	随访.....	MS-21
增强膀胱镜.....	MS-4	复发或难治性疾病.....	MS-22
组织学.....	MS-6	转移性 (IVB期) 膀胱尿路上皮癌.....	MS-22
非肌层浸润性尿路上皮膀胱癌.....	MS-7	转移性疾病评估.....	MS-23
灌注治疗.....	MS-7	寡转移性疾病的转移瘤切除术.....	MS-23
BCG短缺.....	MS- 9	分子/基因检测.....	MS-24
帕博利珠单抗治疗NMIBC	MS- 10	转移性疾病化疗.....	MS-24
NCCN 对于NMIBC的治疗治疗推荐	MS- 10	免疫检查点抑制剂和靶向治疗.....	MS-26
监测	MS- 11	转移性疾病的系统治疗NCCN建议.....	MS-30
复发或持续疾病的后续治疗.....	MS- 12	膀胱非尿路上皮癌.....	MS-31
肌层浸润性尿路上皮膀胱癌.....	MS-13	上尿路尿路上皮癌.....	MS-31
其他检查.....	MS- 13	肾盂肿瘤.....	MS-32
根治性膀胱切除术.....	MS- 13	输尿管尿路上皮癌.....	MS-34
膀胱部分切除.....	MS- 14	前列腺尿路上皮癌.....	MS-35
新辅助化疗.....	MS- 14	原发性尿道癌.....	MS-35
辅助治疗.....	MS- 16	总结	MS-36
		参考文献	MS-37

概述

2022年美国预计将诊断出81,180例新发膀胱癌病例（61,700例男性和19,480例女性），同期约有17,100例死亡（12,120例男性和4980例女性）。¹膀胱癌是美国第六大常见癌症，很少在40岁以下的患者中发病。鉴于诊断时的中位年龄为73岁，²合并症是患者管理中经常需要考虑到到的因素。

发生膀胱癌的危险因素包括男性、白种人、吸烟、膀胱癌个人或家族史、盆腔放疗、环境/职业暴露、暴露于某些药物、尿路慢性感染或刺激以及某些医学疾病，包括肥胖和糖尿病。³⁻⁶虽然糖尿病似乎与发生膀胱癌的风险升高相关，⁴但二甲双胍治疗可能与膀胱癌和糖尿病患者的预后改善有关。⁷某些遗传综合征，尤其是Lynch综合征，也可能使个体易患尿路上皮癌。⁸

膀胱癌的临床谱可分为三类，它们在预后、管理和治疗目标方面有所不同。第一类包括非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),其治疗旨在减少复发和防止进展到更晚期。第二类包括肌层浸润性疾病。治疗的目标是确定是否应该切除膀胱或是否可以在不影响生存的情况下保留膀胱，并确定原发病灶是否可以独立处理或对于远处扩散高风险的患者需要全身方法来提高治愈的可能性。第三类包含转移性病灶，关键问题是如何延长寿命和维持生活质量。许多具有不同作用机制的药物对这种疾病具有抗肿瘤作用。目标是如何使用这些药物以达到可能的最佳结局。

文献搜索标准和指南更新方法

在更新该版本NCCN肿瘤学临床实践指南(NCCN指南)膀胱癌之前，使用以下搜索词对PubMed数据库进行电子搜索以获得关键文献：膀胱癌或输尿管尿路上皮癌或前列腺尿路上皮癌或原发性尿道癌。选择PubMed数据库是因为它仍然是医学文献使用最广泛的资源，并对同行评审的生物医学文献进行索引。⁹

搜索结果限定在以英语发表的人类研究。结果限于以下文章类型:临床试验, II期; 临床试验, III期; 临床试验, IV期; 指南; 荟萃分析; 随机对照试验; 系统综述; 和验证性研究。

来自PubMed关键文章的数据以及其他由专家组讨论被认为与这些指南相关的文章已被纳入本版本的讨论部分(例如, 出版前的电子出版物、会议摘要)。如果缺乏高级别证据, 则基于专家组对低级别证据的看法和专家意见进行推荐。NCCN建议尽最大可能包容所有性别和性别身份的个人。在引用其他组织的数据和建议时, *men* 和 *male*, *women* 和 *female* 将与原文献保持一致。

NCCN指南的完整更新信息可在www.NCCN.org网站中获得。

临床表现和检查

膀胱癌患者最常见的症状是镜下或肉眼血尿，也可能出现由于刺激或膀胱容量减少引起的尿频。较少见的症状是尿路感染。病变较晚期的患者可能会出现上尿路梗阻或疼痛。出现这些症状的患者应接受膀胱镜检查，以确定是否存在病变。如果可以的话，可以使用增强型膀胱镜检查。如果发现病变，应安排患者进行经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)，以明确诊断及病变程度。尿液细胞学结果也可以在膀胱镜检查时获得。由于吸烟是膀胱癌的一个主要危险因素，¹⁰在初步评估期间，建议进行吸烟筛查并开始戒烟治疗(如适用)(参见[戒烟NCCN Guidelines](#))。

有证据表明，膀胱癌具有明显的遗传因素，包括尿路上皮癌患者中Lynch综合征的高患病率。^{8, 11}因此，建议对所有膀胱癌患者进行全面的家族史调查，并考虑对高危人群进行Lynch综合征评估(更多信息可参见[遗传/家族性高风险评估：结直肠癌NCCN Guidelines](#))。

只要客观可行，建议在TURBT前进行腹部和盆腔的CT或MRI检查，以更好地对病变进行解剖学表征，并尽可能确定浸润深度。所有患者的额外检查应包括尿液细胞学检查(如果尚未进行检查)，以及使用CT或MR尿路造影对上尿路进行评估；肾脏超声或CT(无造影剂)与逆行输尿管肾盂造影；输尿管镜检查；或联合检查。CT尿路造影通常是可以安全接受静脉造影剂患者上尿路成像的首选方法。

在麻醉(EUA)下进行双合诊检查的TURBT，以切除可见的肿瘤并对肿瘤区域内的肌肉进行取样以评估浸润情况。在肿瘤明显没有浸润性的情况下(如多发性小乳头状肿瘤)，EUA是不必要的。TURBT的目标是在完全切除所有可见肿瘤的同时，正确识别疾病的临床分期和分级。因此，包括膀胱肌(即固有肌层)在内的足够样本应优先在切除标本中获得，尤其是在高级别疾病中。具有少量肌纤维的小肿瘤碎片不足以评估浸润深度和指导治疗建议。当发现大的乳头状病变时，可能需要不止一次手术来完全切除肿瘤。对于原位癌(CIS)，可以进行肿瘤邻近部位的活检和多次随机活检，以评估区域变化情况。如果怀疑非肌层浸润性疾病，建议在TURBT后24小时内单剂量膀胱内灌注吉西他滨或丝裂霉素(均为1类，吉西他滨因耐受性更好、成本更低而成为首选药物)(参见[膀胱灌注治疗](#))。现有数据主要支持这种方法用于小体积、低度恶性疾病。¹²⁻¹⁴

对外观正常的尿路上皮进行全图或随机活检很少产生阳性结果，并且对CIS缺乏敏感性，尤其是对于低风险肿瘤。¹⁵⁻¹⁸此外，这些活检经常对膀胱造成额外的损伤，而对患者没有益处。因此，大多数患者不建议对外观正常的尿路上皮进行活检。

阳性尿细胞学检查可能提示尿路任何部位的尿路上皮肿瘤。在细胞学检查阳性且膀胱镜检查正常的情况下，必须对男性的上尿路和前列腺(前列腺尿道)进行评估，并考虑进行输尿管镜检查。

通过TURBT或活检获得的标本进行的临床研究是膀胱癌诊断和后续处理的重要步骤。修饰语“c”是指基于双合诊EUA、内镜手术（活检或TURBT）和影像学研究的临床阶段。修饰语“p”是指基于膀胱切除术和淋巴结清扫的病理分期。

病理学和分期

最常用的分期系统是AJCC¹⁹的肿瘤、淋巴结、转移(TNM)分期系统(参见分期章节)。NCCN膀胱癌指南将膀胱尿路上皮癌的治疗建议分为非肌层浸润性疾病(Ta、T1和Tis)和肌层浸润性疾病(≥T2病)。膀胱癌的治疗是基于活检和TURBT标本的发现，并关注组织学、分级和浸润深度。这些因素用于估计复发和进展到更晚期的概率。患者的膀胱功能、合并症和预期寿命也是重要的考虑因素。

大约75%的新发现病例为非肌层浸润性疾病——主要局限于粘膜(Ta)的外生性乳头状肿瘤(70%–75%)或较少见的固有层(T1)(20%–25%)或扁平的高级别病变(CIS, 5%–10%)。^{20, 21}这些肿瘤往往易碎，出血倾向高。它们自然病程的特征是有在膀胱中复发的趋势，并且这些复发可以在与最初肿瘤相同的阶段或者在更晚期阶段。虽然没有得到AJCC分期系统的完全认可，但有数据支持pT1亚分期可能具有预后价值，镜下或病灶侵犯固有层显示出比更广泛的pT1期更好的结果。²²⁻²⁴如果可行，pT1亚分期可能有助于预后，尽管它目前没有得到广泛应用，并依赖于专业病理检查，这可能不是在所有中心都可用。

局限于粘膜或粘膜下层的乳头状肿瘤通常用内镜完全切除。进展到更高的阶段可能导致局部症状，或者与转移性疾病相关的症状。据估计，31%至78%的肿瘤局限于粘膜或粘膜下层的患者将在5年内复发或新发尿路上皮癌。²⁵这些复发概率因初始分期和分级、大小和多样性而异。完善对患者的相关评估是一个热门研究领域。

肌层浸润性疾病(T2)被定义为侵犯到逼尿肌，T3被定义为膀胱周围组织受累。T4被定义为膀胱外的周围器官(即前列腺基质、精囊、子宫、阴道、盆壁、腹壁)侵犯。浸润深度是局限性膀胱癌预后和治疗最重要的决定性因素。

AJCC第8版分期更改包括膀胱癌分期，对III期和IV期疾病的细分(III期分为IIIA期和IIIB期；IV期分为IVA阶段和IVB阶段)。¹⁹值得注意的是，新的分期系统分为IIIA期的T1–T4a N1和IIIB期的T1–T4a N2-3；N1-3以前被归为IV期，与T期无关。^{19, 26} NCCN膀胱癌指南对基于这一新分期的治疗方案进行了更新(参见II期和IIIA期肿瘤的治疗、IIIB期肿瘤的治疗和IVA期肿瘤的治疗)。

增强膀胱镜检查

白光膀胱镜检查(WLC)是目前膀胱癌评价和分期的标准。虽然WLC检测乳头状病变的灵敏度较高，但该技术在辨别非乳头状和扁平病灶与炎性病变更方面能力有限，从而降低肿瘤分期的准确性。此外，小病灶或多灶性病变更难用WLC检测到。有几种增强成像的技术可用，包括蓝光膀胱镜检查(BLC)和窄带成像(NBI)。尽管当专业性WLC结合两种方法都改善了分期；但是，两种方法的数据仍然有限，WLC仍然是膀胱癌分期的主要手段。

蓝光膀胱镜检查

BLC是一种通过光敏药物吸收到尿路上皮细胞质中，进入血红素生物合成代谢来发挥作用的检查。在正常细胞中，光敏剂被排泄；然而，恶性细胞中的酶异常导致形成光活性卟啉，这些卟啉保留在细胞中，并在蓝光存在下发出红色荧光。早期研究使用了光敏剂5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)，但最近的研究使用FDA批准的光敏剂己基氨基乙酰丙酸(HAL)。

几项前瞻性临床研究评价了BLC联合WLC，发现BLC的非肌层浸润性病变更检出率更高。²⁷⁻³²特别是CIS，常规WLC漏检率较高。一项荟萃分析包括12项BLC TURBT治疗非肌层浸润性膀胱癌的随机对照试验，共2258例患者。³³观察到复发率较低（总缓解[OR],0.5; $P < 0.00001$ ），首次复发时间延迟7.39周($P < 0.0001$)，1年(HR,0.69; $P < 0.00001$)和2年(HR,0.65; $P = 0.0004$)无复发生存期有所改善。然而，进展为肌层浸润性膀胱癌的发生率无显著降低(OR, 0.85; $P = 0.39$)。

在Burger等人的荟萃分析中，1345例Ta、T1或CIS疾病患者显示膀胱BLC检测可改善肿瘤预后，减少复发。³⁴与WLC相比，BLC检测到更多的Ta肿瘤(14.7%; $P < 0.001$; OR, 4.898; 95%CI, 1.937-12.390)和CIS病变(40.8%; $P < 0.001$; OR, 12.372; 95%CI, 6.343-0.924)。更重要的是，24.9%的患者至少多检测到一个Ta/T1肿瘤($P < 0.001$)，且在原发疾病(20.7%; $P < 0.001$)和复发性疾病(27.7%; $P < 0.001$)中检出率都有所改善。另一篇文献综述包括26项使用5-ALA的研究，15项使用HAL的研究，以及2项使用两种方法的研究。这项综述的结果也支持更高的检出率和更低的复发率，但并不能减少疾病进展。³⁵

尽管大多数研究没有发现疾病进展的显著减少，但最近的一项分析报告显示，与WLC相比，BLC的使用率更低(分别为12.2%和17.6%; $P = 0.085$)，疾病进展时间更长($P = 0.05$)。³⁶尽管BLC显示出更好的检出率且复发率减少，但这种技术在减少疾病进展方面的价值仍不确定。因此，BLC在发现WLC可能漏诊的，难以显示的肿瘤(如CIS肿瘤)方面可能具有更大的优势，但在疾病监测中的应用较为有限。BLC的其他障碍包括需要适当的专业知识和设备来采用这项新技术，在最近接受TURBT或卡介苗(BCG)灌注的患者，或有炎症的患者中，假阳性可能会增加。³⁵BLC的局限性要求医生更明智地应用这一特殊的诊断工具。

窄带光成像

NBI使用可被血红蛋白吸收的415纳米和540纳米的两个波长的窄带光。较短的波长评估粘膜，较长的波长评估较深的粘膜下血管。研究表明，与WLC相比，膀胱肿瘤的检出率有所增加，但假阳性率也更高。³⁷⁻⁴¹

一项包括7项前瞻性研究和1040例非肌层浸润性疾病患者的系统综述和荟萃分析比较了NBI与WLC准确性。611例患者活检检测出共1476例肿瘤。NBI在患者水平(17%; 95%CI, 10%-25%)和肿瘤水平(24%; 95%CI, 17%-31%)的额外检出率更高。总计107例患者通过NBI进一步确定非肌层浸润性疾病，而通过WLC仅16例患者确定。同样，在使用NBI的5项研究中报告了276例额外肿瘤，通过WLC报告了13例额外肿瘤。尽管个案研究证实NBI假阳性率增加，但荟萃分析报告无统计学显著性。然而，不得不承认，由于该技术的应用相对较新，研究之间的异质性程度阻碍了该技术的应用和解读，因而数据有限。最后，荟萃分析无法确定NBI在减少复发或进展方面是否具有长期优势。

一项前瞻性随机试验在NBI或WLC引导下经尿道切除术（TUR）后随访患者1年，以评估复发情况。与WLC相比（32.9% vs 51.4%；OR，0.62），NBI 1年复发率降低（32.9%；76例患者中有25例）。⁴²然而，本研究的不足是患者例数较少。一项更大规模的国际多中心随机对照试验比较了965例接受NBI或WLC引导的TUR治疗非肌层浸润性膀胱癌的1年复发率。该研究发现，虽然研究人群中两组的复发率相似，但NBI引导的TUR显著降低了低风险患者1年时疾病复发的可能性（NBI为5.6%，WLC为27.3%； $P=0.002$ ）。⁴³这些结果得到了系统综述和荟萃分析的支持，与WLC引导的TUR相比，NBI引导的TUR复发率降低。^{44,45}

NBI的一个好处是它不需要造影剂，因此可以作为门诊膀胱镜检查的一部分。据报道，NBI对平坦型病变的检出率较高，肿瘤复发率更低。⁴³⁻⁴⁶

组织学

90%以上的尿路上皮肿瘤起源于膀胱，8%起源于肾盂，其余2%起源于输尿管和尿道。尿路上皮癌根据核间变和结构异常的程度分为低级别或高级别。

非肌层浸润性尿路上皮肿瘤可能具有平坦和乳头状的组织学特征。平坦病变可能被归类为Tis，或者如果不符合CIS的标准但存在不典型的异型增生，则被归类为异型增生。乳头状病变可能是良性的(如尿路上皮乳头状瘤、内翻性乳头状瘤)，也可能具有恶性潜能。后者包括低恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤和非侵袭性乳头状尿路上皮癌(低级别和高级别)。在某些情况下，乳头状病变或T1病变将被记录为具有相关的TIS成分。

尿路上皮（移行细胞）癌是美国和欧洲最常见的组织学亚型，可能发展于存在移行上皮的任何地方，从肾盂到输尿管，膀胱和尿道近端三分之二。变异型组织学常见于较高等级。世界卫生组织第四版肿瘤分类将这些组织亚型重新分类为：浸润性尿路上皮癌伴不同分化；巢状，包括大巢状；微囊型；微乳头型；淋巴上皮瘤样；浆细胞样/印戒细胞/弥漫型；肉瘤样；巨细胞；低分化；富脂细胞型；透明细胞型。^{47, 48}尿路上皮癌中组织学变异型应该被记录下来，数据表明，亚型可能反映疾病进展的风险，反映不同的遗传病因，并且随之确定是否应该考虑更积极的治疗方法（参见膀胱癌：非尿路上皮癌和尿路上皮癌伴组织变异型流程图）。⁴⁹⁻⁵¹在一些混合组织学的病例中，系统治疗可能只针对起源于尿路上皮的细胞，而非尿路上皮成分会保留下来。

尿路上皮鳞状细胞肿瘤是第二大组织学亚型，占美国诊断的泌尿系肿瘤的3%。在血吸虫流行的地区，这一亚型更为普遍，可能占膀胱癌病例的75%。尿道的远端三分之一以鳞状上皮为主。鳞状细胞肿瘤的诊断要求病理标本中有角化。⁵²膀胱鳞状细胞癌在形态上与其他部位的鳞状细胞癌难以区分，通常表现为进展期。这一亚型的三种变异型是单纯鳞状细胞癌、疣状癌和鳞状细胞乳头状瘤。

其他来源于尿路上皮细胞的组织学亚型包括腺样肿瘤、上尿路上皮肿瘤和膀胱憩室肿瘤。腺样肿瘤包括腺癌和绒毛状腺瘤。脐尿管肿瘤是非尿路上皮肿瘤，最常见的是腺癌，它们起源于脐尿管韧带，继发于膀胱中线/膀胱穹隆。⁵³发生在泌尿生殖道但不是尿路上皮源性的肿瘤(如苗勒氏型肿瘤、黑色素细胞肿瘤、间质肿瘤)不在本指南的范围内。

非肌层浸润性尿路上皮膀胱癌

非肌层浸润性肿瘤以前被称为浅表肿瘤，这是一个应该避免的不精确的术语。非肌层浸润性疾病的治疗通常包括膀胱内治疗，或者对于那些特别高危的患者，应进行膀胱切除术。

膀胱灌注治疗

实施膀胱灌注治疗以减少复发或延缓膀胱癌进展至更高级别或分期。

TURBT术后即刻膀胱灌注治疗

TURBT后24小时内可立即行膀胱内灌注化疗，以防止肿瘤细胞种植和早期复发。即刻膀胱内化疗已被证明可以减少特定亚组患者的复发。一项对13项随机试验的系统综述和荟萃分析显示，与单纯TURBT相比，TURBT后立即膀胱灌注化疗复发风险降低了35%(HR, 0.65; 95%CI, 0.58-0.74; $P < 0.001$)，5年复发率从58.8%降至44.8%，尽管TURBT后立即灌注并没有延长膀胱癌的进展时间或死亡时间。¹⁴这项研究还发现，即刻灌注并未减少有以下情况患者的复发，即既往复发率 > 1 次/年或EORTC复发评分 ≥ 5 。

一项III期试验显示，疑似非肌层浸润性疾病患者术后立即接受吉西他滨或丝裂霉素治疗，复发风险降低。根据膀胱镜检查结果，对406例怀疑为低级别非肌层浸润性膀胱癌的患者进行了一项随机、双盲、III期试验，结果显示，与生理盐水(安慰剂)相比，TURBT术后立即灌注吉西他滨可降低复发率。¹²在意向治疗分析中，35%接受吉西他滨治疗的患者和47%接受安慰剂治疗的患者在4年内复发(HR, 0.66; 95%CI, 0.48-0.90; $P < 0.001$)。¹²研究允许对

既往非肌层浸润性膀胱癌患者进行膀胱灌注治疗，前提是接受的治疗至少超过入组前6个月。另一项对2844例非肌层浸润性膀胱癌患者进行的III期前瞻性多中心随机对照研究显示，TURBT后立即灌注丝裂霉素C可降低复发，而与辅助治疗次数无关。在研究中的所有患者中立即灌注的复发风险为27%，延迟灌注的复发风险为36% ($P < 0.001$)，即刻灌注的获益存在于所有风险组中。¹³以前的膀胱灌注化疗在研究参与者中是允许的，只要在入组之前超过3年。在这两项研究中，治疗组和对照组的不良事件发生率(AEs)没有显著差异，这表明立即膀胱内灌注吉西他滨或丝裂霉素耐受性良好。^{12, 13}基于毒性特征和较低的成本，吉西他滨比丝裂霉素更优选。⁵⁴对于中高进展风险的肿瘤，可以进行膀胱内诱导(辅助)治疗。大面积的TURBT或疑似膀胱穿孔，围手术期不应给予膀胱内治疗。

膀胱内化疗或BCG诱导(辅助)治疗

虽然建议在术后即刻只进行膀胱内化疗，但对于非肌层浸润性膀胱癌患者，膀胱内化疗和卡介苗均可作为诱导治疗。⁵⁵最常用的化疗药物是丝裂霉素C和吉西他滨。相比丝裂霉素，吉西他滨耐受性更好，成本也更低。此外，在系统综述和荟萃分析中，吉西他滨显示出优于丝裂霉素的疗效，因为它降低了复发和进展率。^{56,57}

诱导性卡介苗已被证明可以降低TURBT术后膀胱癌复发的风险。卡介苗治疗一般每周一次，持续6周，然后休息4至6周，在治疗开始后12周(即3个月)进行全面的再评估。⁵⁸有几项荟萃分析表明，在预防高级别Ta和T1肿瘤复发方面，TURBT后BCG优于单独TURBT，或TURBT和化疗。⁵⁹⁻⁶²

一项对9项试验，包含2820名非肌层浸润性膀胱癌患者进行的荟萃分析显示，在没有维持灌注时，丝裂霉素C在预防复发方面优于卡介苗；但在使用卡介苗维持疗法的试验中不如卡介苗。⁶³使用SEER数据库发现，接受卡介苗治疗的患者死亡率降低23%。⁶⁴其他研究显示了与丝裂霉素C相比，卡介苗在降低中高风险NMIBC的复发率方面更好。^{65,66}

BCG与吉西他滨、表柔比星也进行了比较。一项前瞻性、随机III期试验比较了接受BCG(n = 59)或膀胱灌注吉西他滨患者的生活质量(n=61)，未发现显著差异。⁶⁷卡介苗组有更常见的局部和全身副作用；但均为轻中度，两组治疗耐受性良好。在一项对957名中高风险Ta或T1期疾病患者进行的长期研究中，卡介苗（联合或不联合使用异烟肼）与单用表柔比星相比，能减少复发、延长远处转移时间、增加总生存时间(OS)和疾病特异性生存时间(DSS)；两组进展率相似。⁶⁸在T1期患者中比较卡介苗与表柔比星联合干扰素的长期数据显示，卡介苗能更好地减少复发^{68,69}；然而，未观察到进展率或AE的显著差异。⁶⁹两组患者均接受了2-3年的维持治疗。

维持治疗

化疗或BCG诱导后可考虑维持膀胱灌注治疗。维持化疗的作用存在争议。维持化疗一般为每月一次。卡介苗维持治疗在中度至高风险非肌层浸润性膀胱癌这些患者中的作用更确定，尽管不同研究的具体方案不同。之前关于卡介苗维持有效性的一些争议反映了广泛的灌注时间和有争议的疗效报告。季度和月度灌注以及3周和6周计划均进行了评估。到目前为止，最有力的数据支持SWOG试验中使用的卡介苗3周方案，减少了疾病的进展和转移。⁷⁰

与表柔比星⁶⁹或异烟肼相比⁶⁸，卡介苗的3周给药时间显示结局改善。大多数患者接受维持卡介苗1~3年。在随机对照试验和荟萃分析中，发现BCG维持1年的证据有限。⁷¹一项对1355名患者中位随访时间为7.1年的研究发现，与中等风险患者的1年维持卡介苗灌注相比，维持卡介苗灌注3年没有任何益处。⁷²相反，在高危患者组中，与1年维持相比，3年维持BCG减少了复发，但不能改善高危患者的进展或生存期。这些数据表明，1年BCG维持治疗可能适用于中等风险患者，而高危风险患者应首选3年BCG维持治疗。还应该注意的，治疗时间可能受到毒性和患者拒绝继续治疗的限制。

对于随访膀胱镜检查未发现残留病变的患者，无论是否进行了1个疗程或2个疗程的诱导治疗，均首选卡介苗维持治疗。这一建议是基于这样的发现：膀胱内BCG治疗的诱导疗程和维持治疗方案产生了比膀胱内化疗更好的结果。^{55,59,60,70,73,74}

BCG毒性

对潜在的严重局部和全身副作用以及卡介苗的可获得性目前存在顾虑。卡介苗诱导全身非特异性免疫刺激反应，引起促炎细胞因子的分泌。这导致患者出现可能持续48至72小时的流感样症状。⁷⁵在膀胱内灌注卡介苗也会引发类似尿路感染症状，并可能产生强烈的局部不适。治疗的副作用可能导致患者拒绝卡介苗治疗。据报道，在临床试验中有60%的患者出现排尿困难。⁷⁵然而，几乎所有病例的副作用都是可以治疗的⁷⁶并且没有随着累积剂量的增加而增加毒性。据报道，单剂量、短期的喹诺酮类药物和/或抗胆碱类药物对症治疗可以减少不良反应。^{77, 78}

减少（三分之一）剂量的BCG可能减少副作用。在一项III期研究中，1316例中危或高危Ta, T1期膀胱乳头状癌患者随机接受减量或全剂量BCG，维持1或3年。⁷⁹在所有4组中，大于或等于1种副作用患者的百分比相似（ $P=0.41$ ）。尽管三分之一剂量的BCG有效，但副作用并未减少。相反，其他文献表明，三分之一剂量可以减少副作用。⁸⁰⁻⁸²专家组建议在有更多数据可用于评估低剂量BCG方案前，使用全剂量BCG。但是，如果在维持期间存在大量局部症状，则可以使用低剂量BCG。

III期NIMBUS试验研究了降低卡介苗灌注频率以减少治疗相关AE。⁸³在该试验中，345名NMIBC患者随机接受标准剂量卡介苗6周诱导，随后在3、6和12个月时维持3周（共15次）或标准剂量卡介苗3周诱导，随后在3、6和12个月时维持2周（共9次滴注）。经过12个月的随访，ITT人群显示，与标准治疗组（21/175）相比，降低频率治疗组（46/170）的复发次数更多，安全性分析HR为0.40，单侧95%CI的上限为0.68，符合因降低频率组的劣效性而立即停止试验的预定义标准。

BCG短缺

在美国，卡介苗持续短缺，因此有必要制定优先使用卡介苗的策略，并为一些非肌层浸润性膀胱癌患者确定替代治疗方法。⁸⁴几个专业组织，包括美国泌尿外科协会(AUA)、美国临床泌尿科医师协会(AACU)、膀胱癌倡导网络(BCAN)、泌尿外科学会(SUO)、大型泌尿外科团体执业协会(LUGPA)和泌尿护理基金会(UCF)发布了一份概述了在这种短缺的情况下，最大限度地为NMIBC患者提供治疗的策略通知。⁸⁵NCCN专家组成员建议了几项策略以帮助缓解与BCG短缺相关的问题。

在卡介苗短缺的情况下，应该为高危非肌层浸润性膀胱癌(cT1高级别或CIS)患者优先提供卡介苗诱导治疗。对于没有接受卡介苗治疗的患者，可以选择膀胱内化疗。最常用的膀胱内化疗药物是吉西他滨^{54, 86}和丝裂霉素⁸⁷。两个不同的随机试验荟萃分析认为，卡介苗和丝裂霉素的复发风险没有差异，^{55,88}尽管卡介苗在维持方案中可能显示出更有利的结果。⁵⁵其他选择包括表柔比星，^{68, 69}戊柔比星，⁹⁰多西他赛，⁹¹序贯应用吉西他滨/多西他赛，⁹²或吉西他滨/丝裂霉素。⁹³对于复发风险高，特别是进展风险高的非肌层浸润性膀胱癌患者，可以初始选择根治性膀胱切除术。⁹⁴

短缺期间的另一个选择是拆分卡介苗的剂量，这样多个患者可以使用一个小瓶进行治疗。几项随机试验报道，与全量卡介苗相比，三分之一剂量的卡介苗显示出相似的结果。^{81,95,96}一项对1355名中高危非肌层浸润性膀胱癌患者进行的III期试验显示，与接受三分之一剂量的患者相比，接受全量卡介苗治疗的患者显示出更长的无病生存时间。⁷²在本研究中，三分之一剂量卡介苗的5年无病生存率为58.5%，而全剂量卡介苗的5年率为61.7%；因此，不能拒绝关于1/3剂量卡介苗无病生存时间的劣效的零假设(HR,1.15;95%CI,0.98-1.35; $P=0.045$)，虽然在进展或存活率方面没有差异。⁷²根据这些数据，专家组建议，在供应允许的情况下，可以考虑在卡介苗短缺期间使用一半或三分之一的剂量进行卡介苗诱导，并应用于卡介苗的维持。对于高危非肌层浸润性膀胱癌(cT1高级别或CIS)患者，早期维持期(如诱导后3个月和6个月)应优先使用卡介苗；但在BCG缺乏的情况下，卡介苗诱导治疗应优先于维持性卡介苗治疗。

帕博利珠单抗治疗非肌层浸润性膀胱癌

帕博利珠单抗是一种程序性死亡 (PD)-1 抑制剂，已在单臂 II 期 KEYNOTE-057 研究中评估用于治疗 BCG 无反应的 NMIBC 和 CIS (帕博利珠单抗也适用于治疗转移性尿路上皮癌；转移情况参见下面免疫检查点抑制剂和靶向治疗部分)。在 KEYNOTE-057 研究中，101 名患者患有高危 CIS，伴有或不伴有乳头状瘤，接受过既往 BCG 治疗，并且无法或不愿接受膀胱切除术用帕博利珠单抗治疗。⁹⁷96 名患者纳入疗效分析，3 个月完全反应率为 41% (95% CI, 30.7%–51.1%)，中位反应持续时间 (DOR) 为 16.2 个月 (95%CI, 6.7–36.2)。46% 的完全反应持续至少 1 年。13% 的患者发生 ≥3 级治疗相关 AE，以关节痛和低钠血症最为常见。8% 的患者发生严重的治疗相关 AE。

NCCN 对非肌层浸润性膀胱癌的治疗建议

NCCN 小组建议基于 AUA/SUO 风险分层管理非肌层浸润性膀胱癌，²⁰但需要注意的是，每个风险层中的个体患者可能或多或少具有影响治疗决策的相关特征 (参见非肌层浸润性膀胱癌的 AUA 风险分层)。回顾性研究表明，AUA/SUO 风险分层根据复发和进展的可能性准确地对 NMIBC 患者进行分层。⁹⁸

在初始 TURBT 显示 NMIBC 后，初始 TURBT 上发现为 T1 的肉眼不完整或大体积肿瘤和高级别 NMIBC，建议重复 TURBT。⁹⁹这得到了一项试验的支持，该试验前瞻性地 142 名 pT1 肿瘤患者随机分为两组，在首次 TURBT 或未重复 TURBT 的 2 至 6 周内进行第二次 TURBT。100 例患者均接受辅助性膀胱灌注治疗。尽管 OS 相似，但重复 TURBT 组的 3 年无复发生存率显著高于对照组 (分别为 69% 和 37%)，尤其是在高级别肿瘤患者中。类似地，一项针对 210 例 pT1 的 NMIBC 患者长达 10 年随机试验发现，重复 TURBT 患者的 5 年、7 年和 10

年无复发生存率 (RFS) 和无进展生存率 (PFS) 显著升高，此外，重复 TURBT 患者的 10 年 OS 率显著高于对照组 (59.1% vs 40.8%; $P=0.004$)。¹⁰¹多因素分析发现，重复 TURBT 是延长 OS 的独立因素。

对于初次 TURBT 时出现高等级 Ta 的患者，也可以考虑重复 TURBT，尤其是当肿瘤较大和/或首次 TURBT 标本中无肌肉组织。当初始 TURBT 中存在肌肉组织时，重新行 TURBT 在 27% 的 Ta 患者中检测到残留疾病。¹⁰²在初始 TURBT 标本中没有固有肌层的情况下，49% 的非肌层浸润性疾病患者被低估，而如果存在肌肉组织则为 14%。¹⁰³

如果在重复 TURBT 期间发现肌层浸润性疾病，则应遵循肌层浸润性疾病的其他分期和根据分期进行适当治疗。

低风险 NMIBC 治疗

通过 AUA/SUO 风险分层，低风险 NMIBC 包括低恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤和低级别尿路上皮癌，表现为孤立性 Ta，小于或等于 3 cm。²⁰对于这些肿瘤，TURBT 后复发或进展的风险较低，无需进一步治疗，¹⁰⁴尽管 TURBT 后立即单次灌注膀胱内化疗有助于降低复发风险。¹⁴建议制定适当的监测计划，以早期发现疾病复发。

中危性NMIBC的治疗

中危性NMIBC为包括以下特征之一的低级别尿路上皮癌：T1，大小大于3厘米，多灶性，或1年内复发。此外，孤立、Ta且小于或等于3 cm的高级别尿路上皮癌也被视为中等风险。²⁰尽管完全TURBT可以根除中等风险NMIBC，但复发风险相对较高。因此，在TURBT和即刻膀胱灌注化疗后，专家小组建议进行为期6周的诱导灌注治疗。中危性NMIBC膀胱灌注治疗的选择包括卡介苗或化疗。决策时应考虑卡介苗的可及性，因为卡介苗可能被优先用于治疗高危疾病。一项系统综述和荟萃分析报告，在中危NMIBC患者中，卡介苗膀胱内治疗在减少疾病复发方面似乎并不优于化疗。¹⁰⁵虽然首选诱导灌注治疗，但监测也是中等风险疾病的一种选择。

膀胱灌注治疗诱导过程的价值取决于患者的预后和疾病复发的可能性。需要考虑的因素包括肿瘤的大小、数量、T分期和等级，以及伴随的CIS和先前复发。²⁵荟萃分析证实了辅助（诱导）膀胱灌注化疗在降低复发风险方面的有效性。¹⁰⁶¹⁰⁷在文献中，有四项荟萃分析证实TURBT后卡介苗在预防Ta和T1肿瘤复发方面优于单独TURBT或TURBT和化疗。⁵⁹⁻⁶²尽管进展到更晚期的风险较低（参见*监测*部分），仍需要对所有患者进行密切随访。

高危NMIBC的治疗

高危NMIBC具有相对较高的复发风险和向浸润性的方向发展的风险。根据AUA/SUO风险分层，高危NMIBC包括以下任何特征的高级别尿路上皮癌：CIS、T1、大小大于3厘米或多灶性。此外，一组高危特征包括卡介苗无反应、组织学变异、淋巴血管浸润和前列腺尿道浸润。²⁰根据组织学分化，大多数cT1病变为高级别，被认为复发和进展风险较高。这些肿瘤可能以孤立性病变或多灶性肿瘤的形式发生，伴有或不伴有相关的Tis成分。

CIS的存在与浸润性疾病的风险增加相关，包括增加癌症进展率和更差的癌症特异性结局。¹⁹如果未经治疗，50%的CIS在5年内发展为肌层浸润性疾病，即使经过治疗，30%至40%的CIS在10年内发展为肌层浸润性疾病。¹⁰⁸

高危NMIBC的治疗选择取决于该肿瘤之前是否对卡介苗无反应或不耐受。对于未接受卡介苗的NMIBC，可选择膀胱切除术或卡介苗。当存在非常高风险的特征时，由于进展到更晚期的风险很高，首选膀胱切除术，^{109, 110}而当不存在这些特征时，首选卡介苗。卡介苗也是未应用过卡介苗、高风险且无极高危特征的NMIBC的1类推荐药。对于一些患者来说，由于副作用或卡介苗耐药，卡介苗不是一种选择。对于这些患者，首选膀胱切除术，其他选择有膀胱内化疗或帕博利珠单抗（参见*帕博利珠单抗治疗NMIBC*，以了解该治疗方案适用的患者和疾病特征）。一项前瞻性研究包括51名高危、未应用过卡介苗的NMIBC患者，将患者随机分为根治性膀胱切除术和维持性卡介苗治疗。¹¹¹在随访期间，卡介苗组23名患者中有2名（10%）发生了转移性膀胱癌，而膀胱切除组的所有参与者仍然没有复发。当高危NMIBC被证明是卡介苗无反应或不耐受时，膀胱切除术是首选方案，而膀胱内化疗或帕博利珠单抗是部分患者的其他选择。

监测

中高危NMIBC，建议在前2年每隔3到6个月进行一次尿细胞学检查和膀胱镜检查，并在此后适当延长间隔时间。对于高危肿瘤，应每1至2年考虑一次上尿路影像（参见*随访*部分）。尿路上皮肿瘤标记物的分子检测现已可用。¹¹²其中许多检测对膀胱癌的敏感性高于尿细胞学，但特异性较低。考虑到这一点，在监测高危NMIBC的过程中，可以考虑评估尿路上皮肿瘤标记物。然而，目前尚不清楚这些检测是否非肌层浸润性膀胱肿瘤的检测和治疗提供了其他有用的信息。因此，专家组认为这是一项2B类建议。

尿路上皮肿瘤标记物的分子检测现已可用。¹¹²其中许多检测对膀胱癌的敏感性高于尿细胞学，但特异性较低。考虑到这一点，在监测高危NMIBC的过程中，可以考虑评估尿路上皮肿瘤标记物。然而，目前尚不清楚这些检测是否为非肌层浸润性膀胱肿瘤的检测和治疗提供了其他有用的信息。因此，专家组认为这是一项2B类建议。

对于低风险NMIBC患者，如果在TURBT后4个月内首次随访监测膀胱镜检查呈阴性，则建议在6至9个月后进行下一次膀胱镜检查，然后每年进行一次，持续5年。5年后的随访膀胱镜检查应仅根据临床指征进行。除基线影像外，对于低风险NMIBC患者，没有症状时上尿路影像不做推荐。

复发性或持续性疾病的治疗后

膀胱镜检查阳性患者的治疗

首次TURBT后观察的患者，如果膀胱镜检查阳性，发现复发，应再次行TURBT，以重新划分AUA/SUO风险组。患者应根据其复发疾病的风险进行治疗和随访。

细胞学检查阳性患者的治疗

对于没有复发记录但初始细胞学检查阳性、膀胱镜检查 and 影像学检查阴性的患者，可能适合在3个月内重复细胞学检查。若随后的细胞学检查呈阳性，可考虑选择包括经尿道前列腺电切术（TURP）在内的定位活检。此外，必须评估上尿路，并考虑使用输尿管镜进行上尿路肿瘤检测。如果可行，应考虑增强膀胱镜检查（参见上文 *增强膀胱镜检查*）。由于细胞学检查持续阳性，且泌尿道中无明显临床疾病，可能需要通过转诊至适当的专家来评估相邻器官

（如阴道、宫颈、子宫或肛门直肠）。一些病例报告描述了尿路上皮癌扩散到阴道、宫颈或外阴。¹¹³⁻¹¹⁵也有报道称，高达14%的尿液细胞学检查阳性且膀胱内无可见疾病的患者的相邻器官肿瘤是细胞学检查阳性的来源。¹¹⁶如果膀胱、前列腺和上尿路在进一步评估中继续显示阴性结果，则需要在3个月后进行额外的随访，然后每隔更长的时间进行。如果之前使用过卡介苗，可以考虑使用维持性卡介苗。

如果经尿道前列腺活检呈阳性，则应按如下所述开始前列腺治疗（参见 *前列腺尿路上皮癌*）。如果确定为上尿路上皮癌（UTUC），则应遵循下述治疗方法（参见 *上尿路上皮癌[UTUC]*）。

如果选定的膀胱定位活检呈阳性，则建议在完全缓解的情况下，先进行膀胱内卡介苗灌注，然后再进行维持卡介苗灌注（首选）。对于卡介苗治疗无效或卡介苗治疗后持续或复发的肿瘤，后续的治疗选择包括膀胱切除术、更换膀胱内药物或参与临床试验。帕博利珠单抗也是BCG无反应、高危、NMIBC伴Tis、伴或不伴乳头状肿瘤的不能耐受或不进行膀胱切除术的患者的一种选择，尽管目前的数据尚不成熟，无法确定帕博利珠单抗在这种情况下是否可以被视为治愈。（参见上文关于 *帕博利珠单抗治疗NMIBC*）。患有复发性或持续性cTa或cT1疾病的非膀胱切除患者也可以考虑同时放化疗（cT1为2A类，cTa为2B类）。尽管专家组成员不同意其价值，戊柔比星被批准用于卡介苗难治的CIS。⁹⁰对于膀胱内药物改变后对治疗无反应或反应不完全的患者，后续的治疗是膀胱切除术。

在两个卡介苗疗程后复发的NMIBCII期多中心研究中，膀胱内灌注吉西他滨显示出降为高危NMIBC的活性。¹¹⁷在47例有可评估反应的患者中，47%在3个月时无病生存（DFS）。1年无复发率为28%，除2例外其余病例均为高危组。2年无复发率为21%。膀胱内灌注吉西他滨在高危组有一定的活性，如果患者不符合膀胱切除术的条件，也可能是一种选择；然而，研究结果表明，尽可能首选膀胱切除术。同样，对于TURBT和诱导卡介苗术后复发的高级别cT1疾病患者，膀胱切除术是推荐的，具有最佳的治愈数据。¹¹⁸在低级别、小体积肿瘤侵犯有限固有层且无CIS的一些病例中，监测可能是合理的。^{119, 120}为确定卡介苗无反应或难治性疾病替代药物的疗效，需要进一步研究和验证结果。¹²¹肌层浸润性或转移性疾病的复发应按以下相应章节所述进行治疗。

肌层浸润性尿路上皮性膀胱癌

其他检查

建议采用几种检查来准确确定肌层浸润性疾病的临床分期。实验室检查，如全血细胞计数（CBC）和生化，包括碱性磷酸酶，必须被检查。由于基于顺铂的化疗是膀胱切除术前新辅助治疗的首选方法，也是膀胱保留三联疗法的一部分，因此应获得估计的肾小球滤过率（GFR）来评估患者是否适合使用顺铂。对于具有临界GFR结果的患者，可以考虑定时或测量尿液采集来更准确地确定顺铂的耐受性。¹²²

患者还应评估局部或远处转移。应包括胸部影像（CT[首选]、X射线或氟脱氧葡萄糖[FDG]-PET/CT[2B类]）以及对有症状或临床怀疑骨转移的患者（如碱性磷酸酶升高、局灶性骨痛）的可疑骨转移的评估。研究显示CT对检测转移性疾病更敏感，因此胸部CT优于胸部X射线。^{123, 124}骨显像可包括骨扫描、MRI或FDG-PET/CT（2B类）。影像学研究有助于评估肿瘤扩散到淋巴结或远处器官的程度。^{125, 126}腹部/盆腔CT或MRI用于评估疾病的局部和区域范围。^{127, 128}然而，CT、超声和MRI不能准确预测真正的浸润深度。

绝大多数肌层浸润性肿瘤是高级别尿路上皮癌。肌层浸润性肿瘤通常需要在首次TURBT后进行进一步治疗，尽管部分患者可能单独使用TURBT治疗。^{129, 130}下文讨论了不同的治疗方式。这些包括根治性膀胱切除术、部分膀胱切除术、新辅助或辅助治疗、保留膀胱的方法和晚期疾病的系统治疗。

根治性膀胱切除术

膀胱癌的根治性手术治疗包括膀胱前列腺切除术或膀胱切除术，通常对有子宫的患者进行子宫切除，然后进行尿流改道，在适当选择的患者中，可以使用保留子宫、阴道、输卵管和/或卵巢的方法。^{131, 132}这种手术可以以开放式或机器人方式进行。¹³³⁻¹³⁶前列腺切除术包括切除前列腺、精囊、近端输精管和近端尿道。子宫切除术应包括切除子宫、卵巢、输卵管、尿道和部分阴道。尿流改道的形式包括回肠导管或将尿液引导至内部储尿囊（如可控囊），并将其引流至腹壁或尿道（原位新膀胱）。尿道引流的相对禁忌证包括前列腺炎或尿道边缘阳性。原位分流或新膀胱提供了与天然膀胱最接近的膀胱功能，但夜间尿失禁和尿潴留的风险增加，需要间歇性自行导尿。

然而，膀胱镜检查、EUA和TURBT分期的准确性并不高，即使与横断面成像相结合，也经常遇到低估的情况。一项对778例膀胱癌患者的回顾性研究发现，42%的患者在膀胱切除术后处于晚期。¹³⁷盆腔淋巴结清扫（PLND）被认为是膀胱癌外科治疗的一个组成部分。更广泛的PLND可能包括髂总淋巴结，甚至腹主动脉下段或腔静脉旁淋巴结，获得更多待检的淋巴结，增加了阳性淋巴结的检出率，并可能与更好的生存率和较低的盆腔复发率相关。¹³⁸⁻¹⁴²相反，2019年的一项前瞻性随机试验结论是，扩大LND在RFS、癌症特异性生存率或OS方面没有显示出比局限LND更显著的优势。¹⁴³然而，研究之间的不同定义的“扩大”与“局限”LND以及研究的细节使这些结果更复杂。因此，需要更多信息来确定扩大LND是否会导致结果改善。SWOG-1011试验的结果可能有助于进一步回答这个问题，该试验已完全收集，但尚未报告。¹⁴⁴可能排除PLND的患者因素包括先前治疗或手术后的严重瘢痕、高龄或严重合并症。

膀胱部分切除术

在不到5%的病例中，初始浸润性肿瘤发生在膀胱的某个区域，该区域有足够的软组织边缘和足够数量的非受累尿路上皮可以与肿瘤一起切除，而不会影响控尿能力或显著降低膀胱容量。膀胱部分切除术最常用于发生在膀胱穹窿上且在其他尿路上皮区域无相关Tis的病变。该手术的相对禁忌证是发生在三角区或膀胱颈的病变。然而，输尿管再植入并非绝对禁忌证。膀胱部分切除术的生存结果数据各不相同，一般来说，膀胱部分切除术不被视为肌层浸润性膀胱癌的标准手术治疗。理想的患者是憩室癌患者或有严重合并症的患者。

与根治性膀胱切除术类似，部分膀胱切除术开始于开腹手术（腹膜内）和盆腔淋巴结切除。或者，部分膀胱切除术可以通过腹腔镜安全完成。如果术中发现不能进行部分膀胱切除术，则进行根治性膀胱切除术。推荐辅助放疗或系统治疗是基于病理分期（即阳性淋巴结或膀胱周围组织受累）或阳性边缘的存在，类似于接受根治性膀胱切除术的患者。

新辅助化疗

膀胱癌治疗最值得注意的问题之一是最佳使用围手术期化疗治疗肌层浸润性疾病。数据支持膀胱切除术前新辅助化疗对II期和IIIA期病变的作用。¹⁴⁵⁻¹⁵⁰在一项针对307例肌层浸润性疾病患者的SWOG随机试验中，比较了单纯根治性膀胱切除术与3（28天）周期新辅助甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素和顺铂（MVAC）序贯根治性膀胱切除术的疗效。新辅助化疗增加了中位生存期（77个月 vs 46个月； $P=0.06$ ），降低了残留疾病的发生率（15% vs 38%； $P<0.001$ ），而与治疗相关的发病率或死亡率没有明显增加。¹⁴⁵在一项涉及3005名患者的11项试验的荟萃分析中，基于顺铂的多药新辅助化疗与5年OS和DFS的改善相关（绝对改善率分别为5%和9%）。¹⁴⁹比较新辅助MVAC和无新辅助化疗的随机三期JCOG0209研究也发现，膀胱切除术后健康相关生活质量没有差异，进一步支持所有能够耐受接受新辅助化疗的患者使用新辅助化疗。¹⁵¹对国家癌症数据库（NCDB）的回顾分析支持尽快开始新辅助化疗，但不超过诊断后8周，以防止根治性膀胱切除术后分期上升。¹⁵²

自MVAC新辅助试验以来，与标准（28天）剂量的MVAC相比，在转移性疾病中使用生长因子支持的剂量密集型MVAC（ddMVAC）具有良好的耐受性，且完全缓解率增加（11% vs 25%；双侧 $P=0.006$ ）。¹⁵³基于这些发现，ddMVAC也在新辅助中进行了研究。一项多中心前瞻性II期试验，对cT2至cT4a肿瘤分期和N0或N1肌层浸润性膀胱癌患者（ $n=44$ ）给予3个周期的ddMVAC加培非格司亭，然后进行根治性膀胱切除术和淋巴结清扫。与先前研究中提供的新辅助MVAC化疗的历史对照数据相比，¹⁵⁴ ddMVAC具有更安全的特征、更短的手术时间和相似的病理完全缓解率。接受ddMVAC治疗的患者没有3级或4级肾毒性，也没有与毒性相关的死亡。82%的患者出现1级或2级治疗相关毒性。膀胱切除术的中位时间为化疗开始后9.7周。¹⁵⁴另一项单臂II期研究也报道了49%接受新辅助ddMVAC的患者出现病理分期下降，而安全性相似。¹⁵⁵另一项ddMVAC联合贝伐珠单抗的新辅助临床试验报道，5年生存率分别为63%和64%（OS和DSS；中位随访49个月），病理降期为pT0N0和小于或等于pT1N0分别为38%和53%。¹⁵⁶贝伐珠单抗对总生存没有明确影响。

吉西他滨和顺铂（GC）也被评估用于肌层浸润性膀胱癌的新辅助治疗，尽管主要是在较小的II期或回顾性研究中。总的来说，这些研究表明GC作为肌层浸润性膀胱癌的新辅助治疗是有效且耐受性良好的，¹⁵⁷⁻¹⁶¹尽管一些研究报告称，¹⁶⁰与MVAC相比，病理反应较低，并且由于随访时间短或研究规模小，缺乏经证实的OS获益。^{158,159}最近，II期 COXEN 试验评估了ddMVAC和GC作为肌层浸润性膀胱癌的新辅助治疗，目的是验证共表达外推算法生成的基因表达模型的评分。¹⁶²在227例ITT患者中，ddMVAC和GC的pT0率分别为28%和30%（ $P=0.75$ ），分期下降率分别为47%和40%（ $P=0.27$ ）。OS数据尚未报道。一项包括46名可评估患者的前瞻

性II期试验评估了剂量密集型GC用于新辅助治疗。¹⁶³试验的主要终点得到满足，因为57%的患者的疾病下降为NMIBC（小于pT2，N0）。病理反应也与RFS和OS的改善相关。39%的患者因治疗毒性而进行剂量调整，但没有患者因治疗相关不良事件而无法进行膀胱切除术。最常见的治疗相关不良事件是贫血（3级12%）。

随机III期GETUG/AFU V05-VESPER试验比较了ddMVAC和GC在500例肌层浸润性膀胱癌患者围手术期的疗效。^{164, 165}在接受新辅助化疗的437名患者中，器官局限性反应（低于ypT3，N0）在ddMVAC中比GC更常见（77% vs 63%； $P=0.001$ ）。¹⁶⁴与新辅助GC相比，接受新辅助ddMVAC的患者在3年时的PFS也显著较高（66% vs 56%；HR，0.70；95%CI，0.51–0.96； $P=0.025$ ）。一项比较VESPER试验次要终点的分析也表明，与GC相比，新辅助ddMVAC的病理完全缓解率更高（42% vs 36%）。¹⁶⁵在两种疗法之间报道的毒性相似，52%应用ddMVAC方案的患者出现3级或更高级别的不良反应，而GC为55%。ddMVAC更常见的3级或以上不良事件包括胃肠道疾病（ $P=0.003$ ）和乏力（ $P=0.001$ ）。系统综述和荟萃分析同样显示，与GC相比，ddMVAC新辅助治疗的病理完全缓解率和OS显著更高。¹⁶⁶

在一项国际多中心随机试验（BA06 30894）中，研究了新辅助顺铂、甲氨蝶呤和长春碱（CMV）对976名患者的有效性，中位随访8年，新辅助CMV的死亡率降低16%（HR，0.84；95%CI，0.72–0.99； $P=0.037$ ）。¹⁵⁰然而，基于NCCN专家小组的共识，即在他们的实践中不使用该方案，CMV不再推荐作为新辅助或辅助治疗的选择。

NCCN小组建议对II期或IIIA期膀胱癌患者进行新辅助化疗，然后进行根治性膀胱切除术。基于支持其使用的高水平数据，新辅助化疗后根治性膀胱切除术是1类推荐。对于高度选择的II期患者接受部分膀胱切除术，新辅助化疗是2A类推荐。听力损失或神经病变、一般情况不佳或肾功能不全的患者可能没有无法接受基于顺铂的化疗。如果不能给予以顺铂为基础的化疗，则不建议进行新辅助化疗。卡铂没有显示出生存益处，在围手术期不应取代顺铂。单纯膀胱切除术是这些患者的合适选择。根据VESPER试验的结果，ddMVAC是肌层浸润性膀胱癌围手术期治疗的首选方案。对于临界肾功能或轻度肾功能不全的患者，可以考虑分剂量使用顺铂（2B类）。虽然分剂量是一种更安全的选择，但相对疗效仍不明确。

全身辅助治疗

在浸润性膀胱癌中的作用，全身辅助治疗数据尚不明确。研究表明，辅助化疗可以延缓复发，改善OS¹⁶⁷⁻¹⁶⁹；然而，尚没有足够样本量的随机比较明确显示生存获益，很大程度上是由于入组困难。¹⁷⁰环磷酰胺、阿霉素和顺铂（CAP），MVAC，以及甲氨蝶呤、长春碱、表阿霉素和顺铂（MVEC）方案作为辅助化疗的临床试验均显示出生存优势。¹⁷¹⁻¹⁷³然而，方法学方面质疑这些研究对所有尿路上皮肿瘤患者的适用性。在MVEC试验中，对照组复发的患者没有接受化疗，这不是现代治疗的标准方法。这些试验中有许多不是随机的，这就提出了结果分析中的选择偏倚问题。

对6项试验的荟萃分析发现，辅助化疗可降低25%的死亡率，但作者指出了数据的一些局限性，并得出结论，证据不足以作出治疗决定。¹⁷⁴有趣的是，随访分析又包括3项研究，共9项试验（N=945名患者）。¹⁶⁹

在更新的分析中观察到23%的死亡风险降低（HR，0.77；95%CI，0.59–0.99； $P=0.049$ ），并改善了DFS（HR，0.66；95%CI，0.45–0.91； $P=0.014$ ）。淋巴结阳性疾病患者的DFS获益更大。¹⁶⁹一项观察性研究评估了5653名患者，其中23%在膀胱切除术后接受辅助化疗。¹⁶⁸接受辅助化疗的患者的OS有所改善（HR，0.70；95%CI，0.06–0.76）。¹⁶⁸其他研究也报道了类似的结果。¹⁷⁵尽管辅助治疗的证据不如新辅助治疗有力，但越来越多的数据支持对某些复发风险高的患者进行辅助治疗。

上文详细描述VESPER试验包括55名接受ddMVAC或GC辅助治疗的患者亚组。^{164, 165}虽然辅助组的样本量较小，结果不是确定性的，但对于所有接受围手术期治疗的患者，ddMVAC组的3年PFS比GC组有所改善（64% vs 56%；HR，0.77；95%CI，0.57–1.02； $P=0.066$ ），以及至进展时间（3年率69% vs 58%；HR，0.68；95%CI，0.50–0.93； $P=0.014$ ）基于这些结果，ddMVAC 优于GC用于辅助化疗。

在辅助治疗中也对检查点抑制剂进行了研究，辅助纳武利尤单抗的III期Check Mate 274试验在整个研究人群中报道了其终点的主要阳性结果，尽管作者注意到，与UTUC相比，膀胱癌的有效性可能更大（有关这些数据的更多讨论，请参见UTUC下的辅助治疗和随访）。¹⁷⁶在CheckMate 274试验中ITT人群中709例肌层浸润性尿路上皮癌患者接受了根治性手术治疗，使用纳武利尤单抗的DFS为20.8个月，而使用安慰剂的DFS为10.8个月（HR，0.70；95%CI，0.55–0.90； $P<0.001$ ）。对于程序性死亡配体1（PD-L1）表达水平为1%或以上的患者，纳武利尤单抗组的DFS为74.5%，安慰剂组为55.7%（HR，0.55；95%CI，0.35–0.85； $P<0.001$ ）。重要的是，在接受新辅助治疗的患者

和未接受新辅助治疗的患者中都辅助性纳武利尤单抗进行了研究；

43.4%的试验参与者曾接受过基于顺铂的新辅助治疗。在接受纳武利尤单抗治疗的患者中，17.9%的患者出现3级或更高级别的治疗相关不良事件，而在接受安慰剂治疗的患者中，7.2%的患者出现3级或更高级别的治疗相关不良事件。后续随访以评估OS的结果。虽然在III期IMvigor010研究中，阿替利珠单抗也已在高危肌层浸润性尿路上皮癌患者的辅助治疗中进行了研究，但与观察组相比，该研究未能达到使用辅助阿替利珠单抗改善DFS的主要终点。¹⁷⁷阿替利珠单抗组中位无病生存期为19.4个月，而观察组为16.6个月 (HR, 0.89; 95%CI, 0.74–1.08; $P=0.24$)。

NCCN指南建议，应与膀胱切除术后有高危病理的患者讨论辅助全身治疗。如果未给予以顺铂为基础的新辅助治疗，且切除后发现肿瘤为pT3、pT4或pN+，则首选以顺铂为基础的辅助化疗，尽管也可考虑使用辅助性纳武利尤单抗。如果给予以顺铂为基础的新辅助治疗，并且肿瘤为ypT2-ypT4a或ypN+，则可以考虑使用纳武利尤单抗，且应平衡其在延缓疾病进展方面的作用与副作用的风险。在接受围手术期化疗的患者中，至少可以使用3个周期的基于顺铂的组合，例如ddMVAC (首选) 或GC。化疗方案和剂量建议主要基于对晚期疾病的研究。^{145, 157, 178, 179}卡铂未显示出生存益处，在围手术期不应取代顺铂。值得注意的是，膀胱切除术后pT2或以下且无淋巴结受累或淋巴血管浸润的肿瘤患者风险较低，不建议接受辅助治疗。

辅助放疗

局部晚期疾病 (pT3-4) 的患者在根治性膀胱切除术、PLND和围手术期化疗后盆腔复发率高，OS差 (盆腔进展率20%-45%，5年生存率10%-50%，取决于危险因素)。¹⁸⁰⁻¹⁸³人们有兴趣使用辅助放疗来改善这些结果，但数据有限，需要进一步的前瞻性研究来证实其益处。一项对236例pT3a至pT4a膀胱癌患者进行的较老的随机研究表明，与单纯手术相比，5年无瘤生存率和局部控制均有改善。¹⁸⁴最近的一项随机II期试验比较了120例在鳞状细胞癌比例高的研究人群中具有一个或多个危险因素局部晚期疾病患者的辅助序贯化疗和放疗与单独辅助化疗(\geq pT3b, 3级, 或淋巴结阳性)。该试验说明在放化疗中局部控制得以改善 (3年局部控制率分别为96%和69%; $P<0.01$)，以及DFS和OS的微小改善。放化疗组 \geq 3级延迟胃肠道毒性较低 (7%)。¹⁸⁵2019年的一项对膀胱癌或UTUC辅助放疗的肿瘤学疗效进行的系统综述得出结论，根治性手术 (如膀胱切除术) 后辅助放疗没有明显的益处，尽管辅助放疗与化疗的结合可能对局部晚期疾病有益。¹⁸⁶

虽然没有确凿的数据表明OS有所改善，但在根治性膀胱切除术后pT3/pT4 pN0-2尿路上皮性膀胱癌患者中考虑辅助放疗是合理的，尽管这种方法仅在数量有限的研究中进行了评估，因此为2B类推荐中。符合这些特征且手术切缘和/或盆腔清扫中发现淋巴结阳性的患者盆腔复发率特别高 (5年后为40%-45%)，辅助放射治疗耐受性良好，并可改善局部控制。可以使用剂量范围为45至50.4 Gy的辐射，而不同时进行化疗。对于既往未接受新辅助化疗的患者，在辅助化疗周期之间夹杂辅助放疗可能是合理的。¹⁸⁵需要进一步研究辅助治疗下同步增敏化疗和放疗的安全性和有效性。

膀胱保留

所有保留膀胱的方法都基于这样的原则，即并非所有病例都需要立即行膀胱切除术，在评估对保留器官治疗的反应之前，可以推迟切除膀胱的决定。事实上，一项包含9110名患者的73项研究的荟萃分析报道，最初接受肌层浸润性膀胱癌保留膀胱治疗的患者中，由于复发或缺乏反应，只有19.2%最终需要根治性膀胱切除术。¹⁸⁷对于医学上不适合手术和寻求根治性膀胱切除术替代方法的患者，保留膀胱是膀胱切除术的合理替代方法。^{188, 189}作为肌层浸润性膀胱癌即时膀胱切除术的替代方案，联合化疗和放射治疗得到了多个国际组织的认可，这些组织已经制定了基于证据的共识指南和建议，包括泌尿疾病国际咨询-欧洲泌尿学协会（ICUD-EAU），英国国家医疗保健卓越研究所（NICE）和AUA/ASCO/ASTRO/SUO。¹⁹⁰⁻¹⁹²对于非膀胱切除患者，尤其是老年人和少数民族，积极的膀胱保留疗法明显未得到充分利用。^{193, 194}尽管前瞻性II期数据显示，对于65岁及以上的患者，三联疗法保留膀胱具有积极的结果和可接受的毒性，2年OS为94.4%，2年DFS为72.6%，但23%-50%的65岁及以上的肌层浸润性膀胱癌患者未接受治疗或未积极治疗。¹⁹⁵有关帮助老年癌症患者进行最佳评估和管理的方法，请参见 [老年肿瘤学NCCN Guidelines](#)。

对于任何一种膀胱切除术的替代方法，人们担心内镜下通过临床评估包括重复TURBT没有肿瘤（cT0）可能在病理上不是没有肿瘤（pT0）。据报道，经尿道前列腺电切术后多达45%的膀胱病理分期在临床上可能被低估。^{194, 196, 197}相反，一个系列报道称，所有放疗后同时使用顺铂和5-FU获得完全缓解的患者在立即行膀胱切除术时均为pT0。¹⁹⁸尽管研究报道了细胞毒治疗（放疗或化疗）后残留疾病的不同比例，但普遍认为，相较于T3，T2患者残留疾病的发生率较低，在提出保留膀胱的方法时应考虑这一点。

使用保留膀胱方法的决定取决于病变的位置、浸润深度、肿瘤大小、“未受累”尿路上皮的状态和患者的状态（例如膀胱容量、膀胱功能、合并症）。保留膀胱作为膀胱切除术的替代方法通常适用于较小的单发肿瘤、阴性淋巴结、无广泛或多灶性CIS、无肿瘤相关的中度或重度肾积水以及治疗前膀胱功能良好的患者。医学上适合行根治性膀胱切除术但有肾积水的患者不适合进行保留膀胱手术。^{199, 200}最大限度TURBT结合同步放化疗应作为这些患者的主要治疗方法，单独放疗或单独TURBT需要选择特定患者（更多信息，请参见下面的 *TURBT单独作为肌层浸润性膀胱癌的主要治疗*）。如果可能，保留膀胱的方案应在临床试验中选择。

TURBT后同步放化疗作为肌层浸润性膀胱癌的主要治疗

几个研究小组研究了TURBT后同步或序贯放化疗的组合。首先，进行尽可能完整的内镜切除。不完全切除对保留膀胱是不利的预后因素。²⁰¹⁻²⁰³

肿瘤放射治疗组（RTOG）89-03方案比较了同期顺铂和放疗加或不加2个周期MCV（甲氨蝶呤、顺铂和长春碱）的诱导化疗。²⁰⁰两个治疗组在完全临床反应或5年OS方面没有观察到差异。其他研究也报道，在保留膀胱的化疗加放射治疗（RT）之前，新辅助化疗没有显著的生存益处。^{202, 204}

在III期RTOG 89-03试验中，123名临床分期为T2-T4a的患者接受放射治疗加顺铂同期治疗，加或不加诱导MCV化疗，两组患者的5年生存率约为49%。²⁰⁰随后的RTOG 95-06试验对34名患者进行了每日两次的放疗，同时使用顺铂和氟尿嘧啶（5-FU），3年的OS为83%。²⁰⁵ RTOG 97-06试验对47例患者进行了每日两次的放疗和顺铂同期治疗；患者还接受了CMV辅助化疗。²⁰⁶三年生存率为61%。在RTOG 99-06研究中，80名患者每天接受两次放疗加顺铂和紫杉醇，然后辅助顺铂和吉西他滨。五年生存率为56%。²⁰⁷在RTOG 0233中，97名患者每天接受两次放疗，同时接受紫杉醇加顺铂或5-FU加顺铂。五年生存率为73%。²⁰⁸ RTOG 0712研究了每日两次放疗联合5-FU和顺铂，或每日一次放疗联合吉西他滨，每组有33名患者可以分析。三年无远处转移生存率分别为78%和84%。²⁰⁹总的来说，完全缓解率在59%-88%之间。

高达80%的长期存活者保留膀胱，而其他患者最终需要根治性膀胱切除术。¹⁹⁹⁻²⁰⁷对其中四个试验的幸存者进行的联合分析（中位随访时间为5.4年）表明，联合治疗与3级毒性的低发生率相关（5.7%泌尿生殖系统和1.9%胃肠道）。²¹⁰未记录到4级毒性或治疗相关死亡。

基于上述试验，以及BC2001的III期试验，证明与单纯放疗组相比，同时接受5-FU和丝裂霉素的患者有局部区域DFS受益，不良事件无明显增加，²¹¹同步放化疗保留膀胱为II期或IIIA期膀胱癌1类治疗证据。

一项来自两项随机III期研究(BC2001和BCON)的荟萃分析比较了两种常用的局部晚期膀胱癌放疗分割方案，标准方案64 Gy/32f 6.5周与超分割方案55 Gy/20f 4周。²¹²该分析发现，在局部控制和毒性方面，超分割方案不劣于标准分级方案，而在局部控制方面，超分割方案优于标准分级方案。

TURBT后化疗作为MIBC的主要治疗方法

如果不对膀胱进行其他治疗，单纯化疗是不充分的，目前仍处于研究阶段。研究表明，单独使用新辅助化疗的膀胱癌病理完全反应率仅达38%。¹⁴⁵当化疗与放疗同步相结合时，较高比例的患者可以无瘤保留膀胱。

TURBT后放疗作为MIBC的主要治疗方法

对于浸润性膀胱肿瘤患者，单独放疗的效果不如放疗联合化疗，对于能够耐受联合治疗的患者不被认为是标准治疗。^{211,213}在一项有360名患者参加的随机试验中，同时使用丝裂霉素C和5-FU的放射治疗将2年局部区域DFS从54%(单独放疗)提高到67%($P = 0.01$)，将5年OS从35%提高到48%($P = 0.16$)，而不增加3-4级急性或晚期毒性。²¹¹因此，单纯放疗仅适用于那些因内科合并症而不能耐受膀胱切除术或化疗的患者。

TURBT作为MIBC的主要治疗方法

TURBT单独治疗可能是不适合膀胱切除术的II期患者的一种选择。在选定的病例中，单独TURBT可能是治愈性的，这些病例包括小于2 cm的孤立性病变，对肌肉仅有微侵犯。这些病例也不应伴有原位成分、可触及肿块 或伴有肾积水。²¹⁴

如果主要治疗仅采用TURBT，患者应在初次手术后4周内积极再次切除肿瘤部位，以确保不存在残留病变。如果重复TURBT无肿瘤残留，患者可以保守治疗，每3个月重复一次内窥镜检查 and 细胞学检查，直到发现复发。复发时的病变分期将决定进一步的治疗决策。

NCCN关于肌层浸润性膀胱癌治疗的建议

II期和IIIA期肿瘤的治疗

这些患者治疗和预后的关键问题是EUA（麻醉下的双合诊）时是否发现可触及的肿块，以及肿瘤是否已侵犯膀胱壁。器官局限性肿瘤(T2, II期)比已穿过膀胱壁到膀胱周围脂肪(T3)及以上的肿瘤预后更好。T4a肿瘤累及前列腺间质、子宫或阴道，通常进行手术，类似T3肿瘤。

II期和IIIA期疾病的主要外科治疗是根治性膀胱切除术和盆腔淋巴结切除术。推荐行新辅助化疗(1类推荐)。对于单发、部位合适且无Tis的II期(cT2, N0)肿瘤患者，可考虑行膀胱部分切除术和新辅助顺铂为主的化疗。膀胱部分切除术不是III期患者的选择。如果未给予以顺铂为基础的新辅助治疗，并且术后肿瘤分期为pT3、pT4或pN+，则首选以顺铂为主的辅助化疗，也可以考虑使用纳武利尤单抗。如果给予基于顺铂的新辅助治疗，并且肿瘤分期为ypT2-ypT4a或ypN+，则可以考虑使用纳武利尤单抗。对于术后分期T3-4肿瘤或淋巴结阳性或边缘阳性患者还可以选择辅助放疗（2B类）。

同步放化疗后最大程度的TURBT是这些患者保留膀胱的的另一种1类推荐治疗选择。这种保留膀胱方法的患者应无肾积水，可见肿瘤能被完整或最大限度地切除。放疗联合顺铂为主的化疗或5-FU加丝裂霉素作为放疗增敏剂是治疗肌层浸润性膀胱癌最常用和研究最充分的放化疗方法。^{198-202,211,213,215} 因此，根据临床实践和数据，以下放疗增敏方案是器官保留放化疗的首选方案：5-FU联合丝裂霉素C、顺铂单药。顺铂联合5-FU、顺铂联合紫杉醇以及低剂量吉西他滨可考虑作为替代方案。

TURBT完成后，给予60~66Gy的外照射RT(EBRT)。可以在第1周和第4周同时进行两剂放疗增敏化疗(也可以每周进行一次)。或者，完全TURBT后可以给予40-45Gy的诱导剂量放疗。治疗后2至3个月应重新评估整体肿瘤状况。如果未检测到残留肿瘤，可进行观察。如果存在残留病变，手术巩固切除仅有膀胱残留病灶或作为转移性疾病进行治疗是合适的。如果残留病灶为Tis、Ta或T1，可考虑膀胱内灌注BCG。

在基础病较多或体能状态较差不适合膀胱切除的患者中，可以选择同步放化疗(首选，类别1)或单纯放疗。TURBT是II期不适合膀胱切除术患者的另一种选择。基于高水平证据显示优于单纯放疗，NCCN专家组建议将放化疗作为这些患者的首选方案。^{211,213} 治疗后2至3个月应重新评估整体肿瘤状况。如果没有明显的肿瘤，可以观察。如果观察到肿瘤，可以给予系统治疗、同步放化疗或单纯放疗(如果以前没做过放疗)、TURBT联合或不联合膀胱内灌注或最佳支持治疗。

IIIB期肿瘤的治疗

IIIB期(cT1-T4a, N2-3)疾病的主要治疗方法包括用于降期的系统治疗或同步放化疗。^{216,217} 一项针对659名cT1-T4a、淋巴结阳性的膀胱尿路上皮癌患者的研究检测了诱导化疗对病理降期的有效性。²¹⁷对于cN1期疾病,接受诱导化疗的患者中有39%实现了完全的病理降期,而没有接受诱导化疗的患者中这一比例为5%。对于cN2-3期患者,两组的病理降期率为27%和3%。在接受诱导化疗的患者中,OS也得到了改善($P < 0.001$),尽管研究的性质限制了对OS结果的解释。²¹⁷

另一项研究使用了国家癌症数据库,分析了1783例接受单纯化疗($n = 1388$)或放化疗($n = 395$)的临床淋巴结阳性膀胱癌患者的结局。²¹⁶这项研究发现,接受放化疗的患者比单纯接受化疗的患者有更高的中位OS(19.0个月比13.8个月, $P < 0.001$)。对倾向匹配人群的评估中,放化疗结果的改善持续存在($P < 0.001$)。²¹⁶膀胱切除术作为主要治疗或外科姑息治疗在非常特殊的情况下可能是合适的,例如有局部症状患者和/或合并不利于化疗给药合并症的患者。

治疗2-3个月后,应行胸部、腹部、盆腔CT增强扫描重新评估肿瘤状态。如果在影像复查中没有发现远处转移的证据,建议对膀胱肿瘤的反应进行进一步的膀胱镜检查。

随后的疾病管理取决于对初级治疗的反应。接受降期系统治疗并CR的患者随后可以接受膀胱切除术或放化疗,也可以观察直到疾病复发,这取决于患者的具体情况。接受降期治疗并PR的患者可以接受膀胱切除术或放化疗(对于局限于膀胱的持续性病变),或者作为转移性疾病进行治疗,或其他多线系统治疗(对于远处疾病)。初次降期治疗后病情进展的患者可作为转移性疾病进行系统治疗。同步放化疗后CR的患者应观察至疾病复发。

同步放化疗后PR的患者随后可通过手术巩固治疗(对于局限于膀胱的残留病变)、考虑膀胱内BCG灌注(对于Tis、Ta或T1残留病变)或通过系统治疗作为转移性疾病治疗(对于膀胱外的残留病变)。同步放化疗后的进展可作为转移性疾病接受多线系统治疗。

IVA期肿瘤的治疗

IVA期包括cT4b、任何N、M0或任何T、任何N、M1a疾病的患者。¹⁹对于IVA期患者,根据是否存在远处转移(M0 vs. M1a),治疗选择不同。

M0病患者的主要治疗建议包括系统治疗或同步放化疗,然后通过膀胱镜检查、EUA、TURBT以及腹盆影像进行评估。如果在初次治疗后没有肿瘤证据存在,则可以对患者进行巩固系统治疗,或者如果患者未接受过放疗,则可以开始辅助放化疗。通常,IVA期疾病被认为是不可切除的。然而,对于对治疗有反应的患者,如果肿瘤在技术上可切除,膀胱切除术可能是一种选择。如果在初次治疗后评估时发现残留病变,建议进行系统治疗或膀胱切除术。系统治疗可包括靶向治疗、放化疗(如果之前没有放疗)或化疗。如果可行,膀胱切除术是一种选择。

M1a患者应以系统治疗为主。经过选择有治愈可能的转移性疾病患者应该进行膀胱镜检查、EUA、TURBT和腹部/盆腔影像检查评估。如果在转移性疾病的初步治疗后观察到CR,这些患者可以考虑行同步放化疗或膀胱切除术。如果疾病在初次治疗后保持稳定或进展,这些患者应该按照转移性疾病来治疗。

随访

对13,185名接受膀胱切除术的患者进行荟萃分析,结果显示上尿路复发率为0.75%至6.4%。²¹⁸通过尿细胞学或上尿路影像分别监测到7%和30%的病例复发。

膀胱切除术后的随访应包括尿细胞学、肝功能检查、肌酐和电解质。胸部、上尿路、腹部和盆腔的影像学检查应该根据复发风险间隔进行。如果做了可控性尿流改道，应每年对患者进行维生素B12缺乏症监测。对于回肠导管或可控尿流改道的患者，尤其是在膀胱或前列腺尿道内发现Tis 时，可考虑做流出道冲洗细胞学检查。有关随访建议的详细信息，请参见流程图中的随访。

膀胱部分切除术后的随访类似于根治性膀胱切除术，同时通过连续细胞学检查和膀胱镜检查(可能包括选择性的定位活检) 监测膀胱复发。

对于保留了膀胱的患者来说，膀胱、其他尿路上皮处或远处均有复发的风险。影像学检查和实验室检查应该按照膀胱切除术后随访的规定进行。此外，通过膀胱镜(有或无定位活检)和尿细胞学持续监测，是所有保留膀胱的病例术后管理的常规部分。

疾病复发或持续

肌层浸润性疾病的转移或局部复发可通过膀胱切除术、系统治疗或姑息性TURBT和最佳支持治疗进行治疗。

如果细胞学检查呈阳性而无膀胱内疾病证据，则应进行选择性上尿路逆行冲洗和前列腺尿道活检。如果结果为阳性，则按照以下章节所述对患者进行UTUC或前列腺尿路上皮癌治疗。

对于保留膀胱的患者，局部复发或持续性疾病应被评估为新的癌症。复发的治疗基于复发时的疾病程度，并考虑先前的治疗。如前所述，Tis、Ta或T1肿瘤 一般采用膀胱内治疗或膀胱切除术。如果膀胱内治疗后无反应，建议行膀胱切除术。浸润性疾病一般通过根治性膀胱切除术来治疗，不建议行第二次保留膀胱尝试。对于接受了全程EBRT且有巨大残留病灶的患者，可能无法行膀胱切除术。对于这些患者，建议进行系统治疗或姑息性TURBT和最佳支持治疗。

转移性疾病或局部复发的后续治疗包括系统治疗、放化疗(如果既往未接受过RT) 或RT (参见流程图中的随访、复发性或持续性疾病)。

化疗有时结合姑息放疗来治疗膀胱切除术后的转移或盆腔复发。然而，如果使用高剂量放疗(>3Gy/f)，同步化疗是不合适的。在这种情况下，用于放疗增敏的化疗方案仍然存在争议。可能的选择包括顺铂(2A类)；多西他赛或紫杉醇(2B类)；5-FU加或不加丝裂霉素C(2B类)；卡培他滨(3类)；以及小剂量吉西他滨(2B类)。对于膀胱切除术后的转移性疾病或局部复发患者，特别是某些仅有局部复发或有临床症状的患者，单纯放疗也可做为后续治疗。

转移性(IVB期) 膀胱尿路上皮癌

大约5%的患者在确诊时有转移性疾病。²此外，根据肿瘤的病理分期和淋巴结状况，大约一半的患者在膀胱切除术后复发。局部复发约占复发的10%至30%，而远处转移更为常见。

转移性疾病的评估

如果怀疑有转移，就有必要做其他检查来评估疾病状态。包括胸部CT和骨扫描(如果酶水平异常或患者表现出骨骼受累的迹象或症状)。应考虑中枢神经系统(CNS)成像。应获得估计的肾小球滤过率(GFR)以评估患者是否适合顺铂治疗。对于GFR处于边界值的患者，可以考虑采集固定时间段的尿液进行检测，以更准确地确定患者能否耐受顺铂治疗。¹²² 如果扩散仅限于淋巴结，活检在技术上是可行的，应考虑淋巴结活检，并应按照先前概述的阳性淋巴结疾病(IIIA期、IIIB期或IVA期)对患者进行治疗。对于转移性疾病的患者也应该进行分子检测(参见下文的分子/基因组检测)。

出现播散性转移的患者通常接受系统治疗。转移灶切除术和/或转移灶姑息性放疗也可能对特定的患者有用。²¹⁹

寡转移病灶的转移灶切除术

高度选择的无快速进展证据的寡转移患者可能从系统治疗缓解后的转移灶切除术中获益。虽然支持转移灶切除术治疗膀胱尿路上皮癌作用的前瞻性数据有限，但几项回顾性研究已证实转移灶切除是某些转移性膀胱癌患者的有效治疗选择，尤其是对全身治疗反应良好的患者、孤立性转移病灶，肺或淋巴结部位病变。

一项II期试验纳入了11例原发性膀胱尿路上皮癌转移至腹膜后淋巴结并接受双侧腹膜后淋巴结清扫的患者，4年DSS和RFS率为36%和27%。阳性淋巴结不超过2个和(或)对术前全身化疗反应良好的患者生存率最高，提示较低的肿瘤负荷或较好的术前化疗反应可能是从转移灶切除术中获益的重要因素。

220

另一项接受膀胱癌转移灶切除术的70例患者的II期试验，研究了术后的生存期、体能状态和生活质量。该研究报告转移灶手术不能提升生存优势，尽管有症状患者的生活质量和体能状态有改善。²²¹

除这些前瞻性数据外，几项回顾性研究已证实转移瘤切除术后的生存优势。²²²⁻²²⁵对55例转移至盆腔或腹膜后淋巴结的膀胱原发性尿路上皮癌患者进行化疗后淋巴结清扫的回顾性系列研究，报告5年DSS和RFS率分别为40%和39%。最佳结果与术前化疗后的放射学淋巴结完全反应率和pN0 vs pN+有关，但cN1-3与cM1相似。²²⁶对现有研究(共包括412例转移性尿路上皮癌患者)的系统综述和荟萃分析报告，与非手术治疗转移病灶相比，接受转移灶切除术的患者的OS改善。这些研究的5年生存率范围为28%-72%。²²⁷另一项基于人群的分析纳入了497例年龄≥65岁、至少接受过一次转移灶切除术治疗尿路上皮癌的患者，结果发现，经过仔细的患者选择，转移灶切除术是安全的，并且与该患者人群的长期生存相关。²²⁸相反，一项查询了2004 - 2016年NCDB数据库的研究报告称，倾向评分匹配的尿路上皮癌患者接受转移切除与未接受转移切除的患者之间的OS没有差异(HR, 0.94;95%CI, 0.83 - 1.07;P = 0.38)。²²⁹研究发现，7%的转移性尿路上皮癌患者接受了转移切除治疗，平均而言，接受转移切除的患者年龄更小，cT3更多，更多原发肿瘤接受了根治性手术，并且更多患者接受了系统治疗。

由于支持转移瘤切除术治疗膀胱癌的证据有限且相互矛盾，并且手术范围广和难度大，因此仔细选择适当的患者进行转移瘤切除术非常重要，包括考虑患者体能状态、合并症和总体临床表现。

分子/基因检测

专家组建议对IVA和IVB期膀胱癌患者进行分子/基因组检测，可考虑用于IIIB期患者。这项测试只能在根据1988年临床实验室改进修正案(CLIA-88)认证的实验室中进行，此类实验室有资格进行高度复杂的分子病理学测试。²³⁰ NCCN膀胱癌专家小组建议及早进行分子/基因组测试，最好是在诊断晚期膀胱癌时进行，以便于制订治疗决策，并防止延误后续更新治疗的实施。分子/基因组检测除了确定是否有资格接受FDA批准的治疗外，还可用于筛选临床试验资格。

基于FDA对Erdafitinib的批准(参见下文的**靶向疗法**)，分子检测应包括对*FGFR3*或*FGFR2*基因改变的分析。FGFR RGQ RT-PCR试剂盒已被批准作为Erdafitinib的配套诊断试剂。^{231,232} 对于某些不适合接受顺铂治疗的患者，根据PD-L1检测结果，免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗可考虑作为一线治疗(参见下文**免疫检查点抑制剂治疗和靶向治疗**)。每种情况都有被批准的伴随诊断。²³²

众所周知，基因改变在膀胱癌中很常见，癌症基因组图谱(Cancer Genome Atlas)的数据将膀胱癌列为第三高突变癌症。^{233,234} 一项研究观察了295例晚期尿路上皮癌的综合基因组图谱，发现93%的病例至少有1个临床相关的基因改变，平均每个病例有2.6个临床相关的基因改变，支持这一点。最常见的临床相关基因改变是细胞周期依赖性激酶抑制因子2A(*CDKN2A*, 34%)、*FGFR3* (21%)、磷脂酰肌醇3-激酶分解亚单位α(*PIK3CA*, 20%)和*ERBB2* (17%)。²³⁵

转移性疾病的化疗

推荐的具体化疗方案部分取决于是否存在内科合并症，如心脏疾病和肾功能不全，以及根据疾病程度对患者进行的风险分层。一般而言，仅在低风险的患者中报告了联合化疗的长期生存，定义为体能状态良好、无内脏(例如肝、肺)或骨病灶，碱性磷酸酶或乳酸脱氢酶水平正常。高风险患者定义为体能状态较差或有内脏病灶的患者，他们对多种联合治疗的耐受性一直很差，几乎没有完全缓解这一治愈的先决条件。

GC^{236,237} 和ddMVAC^{153,178} 是常用的已显示临床获益的联合化疗方案。一项大型、国际、III期临床研究将405例局部晚期或转移性疾病患者随机分配至GC组或标准MVAC(28天)组。¹⁷⁹在中位随访19个月时，两组的OS和至疾病进展时间相似。与MVAC相比，接受GC的患者毒性相关死亡更少(1%vs. 3%)，但未达到统计学差异。5年更新分析证实生存期方面GC没有优于MVAC(OS, 13.0%vs. 15.3%; PFS, 9.8%vs. 11.3%)。²³⁷ 另一项大型、随机、III期试验比较了ddMVAC与标准(28天)MVAC。^{153,178}中位随访7.3年时，ddMVAC组中24.6%的患者存活，标准MVAC组为13.2%。每组均有1例因毒性死亡，但在剂量密集组中观察到的总体毒性较小。根据这些数据，ddMVAC与标准MVAC相比的毒性和疗效均有所改善；因此，不再使用标准(28天)MVAC。GC和ddMVAC联合生长因子支持是转移性疾病的1类推荐。

患者的体能状态是选择治疗方案的主要决定因素。建议在肝或肾功能损害或严重基础病患者使用毒性较低的方案。不适合接受顺铂且肿瘤表达PD-L1的患者或不适合接受任何含铂化疗患者，阿替利珠单抗或帕博利珠单抗都是合适的一线治疗选择(参见讨论部分*靶向治疗*)。或者，在有转移的情况下，对于那些GFR低于60mL/min的顺铂不耐受的患者，可以用卡铂代替顺铂。一项II/III期研究评估了2种含有卡铂的治疗方案，用于治疗身体状况不佳的患者(体能状态评分2)。²³⁸吉西他滨加卡铂的总缓解率(ORR)为42%，甲氨蝶呤、卡铂和长春碱的ORR为30%。然而，在均不适合且有肾损害(GFR < 60 mL/min)患者中，两组应答率下降至26%和分别为20%，且毒性增加。

紫杉醇已被证明是治疗尿路上皮性膀胱癌的有效选择。²³⁹⁻²⁴²基于这些结果，几个小组正在探索使用这些药物的2种和3种药物的组合，联合或不联合顺铂。一项随机III期试验，对626例局部晚期或转移性尿路上皮癌患者比较GC和GC加紫杉醇的疗效。²⁴³在GC中加入紫杉醇可获得更高的应答率和微弱的OS优势，但在意向治疗分析中没有统计学意义。仅对符合条件的患者(92%)进行分析，结果显示采用3种药物方案的生存优势虽小(3.2个月)，但在统计学上有显著性($P=0.03$)。PFS无差异。3药联合治疗组中性粒细胞减少性发热的发生率显著更高(13.2%vs. 4.3%; $P<0.001$)。专家组成员认为，加用紫杉醇的风险超过了研究带来的有限获益。替代方案包括：顺铂/紫杉醇²⁴⁴、吉西他滨/紫杉醇²⁴⁵、顺铂/吉西他滨/紫杉醇²⁴⁶、卡铂/吉西他滨/紫杉醇²⁴⁷、顺铂/吉西他滨/多西他赛²⁴⁸，均在膀胱癌I-II期临床试验中显示出一定疗效。1类证据目前支持检查点抑制剂用于以下患者：既往接受过含铂方案治疗的晚期疾病(参见讨论中的*靶向治疗*)。

虽然目前的数据不足以推荐上述替代方案作为常规一线方案，但对于因肾损害或其他并发症而不能耐受顺铂的患者，可以考虑使用非顺铂方案(参见流程图中的*全身治疗原则*)。此外，FDA已经批准两种检查点抑制剂，阿替利珠单抗和帕博利珠单抗作为某些患者的一线治疗药物。免疫检查点抑制剂的应用必须在所有局部晚期和转移性疾病患者的治疗计划中考虑(参见讨论中的*靶向治疗*)。NCCN专家组建议患者参加的可能毒性较低疗法的临床试验。

不论使用何种治疗方案，转移性疾病患者在接受2至3个周期的化疗后重新评估，对于病情有反应或保持稳定的患者，再继续治疗2个周期。根据疗效，化疗最多可持续6个周期。如果在两个周期后没有反应，或者如果出现明显的并发症，建议改变治疗方案，需要考虑患者的体能状态、疾病程度以及既往治疗。对于辅助化疗后全身复发的患者，也建议改变治疗方案。

对于既往无法切除的原发肿瘤治疗后出现较好反应的患者，或化疗后有可切除孤立部位残留疾病的患者，手术或放疗可能是可行的。在特定病例中，已证明该方法可提供生存获益。如果病灶被完全切除，根据患者耐受性，可考虑再化疗2个周期。

Avelumab维持治疗

对于在整个铂类药物一线化疗期间显示缓解或疾病稳定的患者，建议使用PD-L1抑制剂avelumab进行维持治疗。一项III期随机临床试验JAVELIN Bladder 100的结果显示，与单独最佳支持治疗相比，avelumab在700例随机分配的患者中显著延长了OS（中位OS为21.4月 vs. 14.3个月；HR, 0.69; 95%CI, 0.56-0.86; $P = .001$ ）。²⁴⁹在所有预先设定的亚组中均观察到OS益处，包括PD-L1阳性肿瘤患者。47.4%接受avelumab治疗的患者报告了≥3级AE，而接受最佳支持治疗的患者仅为25.2%。基于此，NCCN小组推荐avelumab维持治疗作为1类建议。

免疫检查点抑制剂治疗和靶向治疗

以铂类为基础的化疗一直是转移性疾病患者的标准治疗方案，OS为9至15个月。^{237,250}然而，含铂化疗后复发的患者中位生存期缩短至5-7个月。²⁵¹有数据支持一些新药，特别是免疫检查点抑制剂，与转移性尿路上皮癌的标准治疗相比，能改善治疗结局。此外，FGFR抑制剂Erdafitinib和抗体药物偶联物Enfortumab vedotin和Sacituzumab govitecan已证实在既往接受过其他治疗的尿路上皮癌中的有效性。

FDA已批准PD-L1抑制剂阿替利珠单抗和avelumab以及PD-1抑制剂纳武利尤单抗和帕博利珠单抗治疗尿路上皮癌患者。帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和avelumab获批用于治疗在铂类药物化疗期间或之后进展，或在含铂新辅助或辅助治疗后12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌，不考虑PD-L1表达水平。Avelumab还被批准作为局部晚期或转移性尿路上皮癌患者一线含铂化疗未进展(参见上述转移性疾病的化疗)患者的维持治疗。

此外，阿替利珠单抗和帕博利珠单抗已获批作为不适合接受任何铂类化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的一线治疗。为更好地确定如何定义“铂类不耐受”的临床应用评估目前正在进行中。²⁵²阿替利珠单抗也被批准用于不符合顺铂化疗条件且肿瘤表达PD-L1的患者的一线治疗。其中许多批准是基于2级证据，但帕博利珠单抗作为铂类治疗后的二线治疗，Enfortumab vedotin作为铂类和检查点抑制剂的后续治疗，avelumab作为一线铂类治疗后的维持治疗，有1类证据支持。^{249,253,254}

帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种PD-1抑制剂，已被批准为既往接受过铂类治疗且随后出现进展或转移的膀胱癌患者的二线治疗。²⁵⁵一项开放、随机、III期试验比较了帕博利珠单抗与化疗（紫杉醇、多西他赛或长春氟宁）在542例铂类药物化疗后复发或进展的晚期尿路上皮癌患者中的疗效。该试验的数据显示，与化疗相比，接受帕博利珠单抗治疗的患者的中位OS更长（10.3个月 vs. 7.4个月； $P = 0.002$ ）。此外，与化疗组患者相比，帕博利珠单抗治疗组患者发生的3级、4级或5级治疗相关AE较少（15.0% vs. 49.4%）。²⁵⁶该试验的长期结果（>2年随访）与早期报告一致，与化疗相比，帕博利珠单抗的1年和2年OS和PFS更长。²⁵⁷帕博利珠单抗组未达到中位DOR，而化疗组为4.4个月。帕博利珠单抗组任何级别AE（62% vs. 90.6%）和≥3级AE（16.5% vs. 50.2%）的发生率均低于化疗。基于此，NCCN专家小组将帕博利珠单抗列为二线治疗的1类推荐药物。

一项单臂II期KEYNOTE-052试验在370例不适合接受以顺铂为基础治疗的晚期尿路上皮癌患者中评价了帕博利珠单抗作为一线治疗的效果。研究数据显示ORR为24%，5%患者达到CR。到数据截止日期时，16%接受帕博利珠单抗治疗的患者发生了≥3级治疗相关AE。²⁵⁸KEYNOTE-052的长期结果与初始分析相似，ORR为28.6%，中位OS为11.3个月。²⁵⁹2018年5月，FDA发布了使用帕博利珠单抗和阿替利珠单抗作为一线治疗的安全性警报，在对2项正在进行的临床试验(KEYNOTE-361和IMVigor-130)数据的早期审查显示，与接受含顺铂或卡铂的治疗的患者相比，接受帕博利珠单抗或阿替利珠单抗作为一线单药治疗的患者的生存期缩短。²⁶⁰基于这些数据，随后对帕博利珠单抗处方信息进行了修订，将一线用药限定于1)不能耐受含顺铂的化疗，并且其肿瘤表达PD-L1的综合阳性评分(CPS)至少为10；或者2)无论PD-L1状态如何的无法接受任何含铂的化疗患者。²⁶¹随后，一线适应症进一步限定于不能耐受任何含铂化疗的患者，从PD-L1高、可以接受含铂化疗患者中取消了一线帕博利珠单抗的推荐。²⁶²该修订获得了FDA的全面(常规)批准。

帕博利珠单抗作为不符合任何含铂化疗条件的患者的一线治疗的最终批准是基于III期试验KEYNOTE-361的结果，该试验将1010名既往未经治疗的晚期、不可切除或转移性尿路上皮癌患者随机分为两组，分别用帕博利珠单抗联合铂类化疗、单用帕博利珠单抗或单用铂类化疗。²⁶³中位随访31.7个月，与单独化疗相比，在化疗中加入帕博利珠单抗并没有显著延长中位PFS或OS

(PFS: 8.3 vs. 7.1 个月; $P = .0033$; OS: 17.0 vs. 14.3 个月; $P = 0.0407$)。此外，对一线帕博利珠单抗与单纯化疗的分析发现，总人群OS相似(14.3个月对15.6个月)以及PD-L1高表达人群的OS相似(CPS≥10)(16.1个月对14.2个月)。

阿替利珠单抗

来自两个队列、多中心、II期IMVigor-210试验的数据评估了阿替利珠单抗在转移性疾病中的应用。在队列1中，119名局部晚期或转移性尿路上皮癌不能耐受顺铂患者，评估了阿替利珠单抗作为一线治疗的疗效。这项研究的数据显示ORR为23%，9%的患者表现出完全缓解。中位OS为15.9个月。16%的患者发生与治疗相关的3级或4级不良反应。²⁶⁴2018年5月，FDA发布了使用一线帕博利珠单抗和阿替利珠单抗的安全性警报，警告称，对2项正在进行的临床试验(KEYNOTE-361和IMVigor-130)数据的早期审查显示，与接受含顺铂或卡铂的治疗的患者相比，接受帕博利珠单抗或阿替利珠单抗作为一线单药治疗的患者的生存期缩短。²⁶⁰基于此，随后对阿替利珠单抗处方信息进行了修订，限定一线只用于以下患者：1) 不符合顺铂化疗条件，且肿瘤表达PD-L1(通过PD-L1染色的肿瘤浸润免疫细胞覆盖至少5%的肿瘤区域)；或2) 不符合任何含铂化疗的条件，无论PD-L1状态如何。²⁶⁵

阿替利珠单抗在铂类治疗后的转移性尿路上皮癌患者中也进行了研究，尽管它不再是FDA批准的，也不被NCCN推荐。IMVigor 210试验的队列2招募了310名接受铂治疗后的转移性尿路上皮癌患者，结果显示，与历史对照组相比，ORR显著改善(15%比10%； $P = 0.0058$)。²⁶⁶迄今为止的随访表明，这些反应可能是持久的，45名反应者中有38名(84%)记录为持续的反应，中位随访时间为11.7个月。根据研究者判断，即使RECIST评效进展，该试验的患者仍可以继续使用阿替利珠单抗。²⁶⁷对进展后结果的分析显示，与接受其它治疗的患者(6.8个月)和没有接受进一步治疗的患者(1.2个月)相比，继续使用阿替利珠单抗的患者有更长的进展后OS(8.6个月)。

多中心、随机III期IMvigor-211研究在931例铂类药物化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中比较了阿替利珠单抗与化疗(长春氟宁、紫杉醇或多西他赛)的疗效。²⁶⁸本研究的主要终点是PD-L1表达水平IC2/3患者(n = 234)的中位OS, 显示阿替利珠单抗和化疗之间无显著差异(11.1个月vs. 10.6个月; $P=0.41$)。同样, 在该组患者中, 阿替利珠单抗和化疗治疗之间ORR相似(23% vs. 22%)。虽然与化疗相比, 阿替利珠单抗不能显著延长OS, 但阿替利珠单抗的安全性更好, 20%的患者出现3级或4级不良反应, 而化疗组为43%。

IIIb期SAUL研究和另一项阿替利珠单抗拓展研究评估了在更接近真实人群的患者中使用阿替利珠单抗的安全性和有效性, 包括那些不符合IMVigor-211入组条件的患者。²⁶⁹⁻²⁷¹这些研究报告的疗效和安全性结果与关键性临床试验相似。

2021年3月, 阿替利珠单抗的生产商自愿撤回了对既往接受铂类化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的适应症。²⁷²这一撤回是基于IMvigor211试验未能达到其改善OS的主要终点。因此, NCCN专家组不推荐将阿替利珠单抗作为含铂一线治疗后的治疗选择, 但仍推荐将其作为一线治疗。

纳武利尤单抗

对局部晚期或转移性尿路上皮癌患者进行的II期试验的数据显示, 在265名患者中, 在接受纳武利尤单抗治疗后, 不论肿瘤PD-1状态, 52名患者获得ORR (19.6%; 95%CI, 15.0-24.9)。²⁷³在270名参与研究的患者中, 18%报告了与治疗相关的3级或4级不良反应。3名患者因治疗而死亡。²⁷³

中位OS为8.74个月(95%CI, 6.05- NR)。以PD-L1表达 $<1\%$ 和 $\geq 1\%$ 为标准, OS分别为5.95个月与11.3个月。这些数据与I/II期数据相当, ORR为24.4%(95%CI, 15.3%-35.4%), 不论肿瘤PD-1状态。在这项研究中纳入的78名患者中, 有2名发生5级治疗相关AEs, 22%患者发生了3级或4级治疗相关AEs。²⁷⁴同一I/II期研究的延长随访(最少随访37.7个月)报告了纳武利尤单抗的ORR与前面结果相似, 为25.6%(95%CI, 16.4%-36.8%), 中位DOR为30.5个月。²⁷⁵

纳武利尤单抗还在术后MIBC或UTUC的辅助治疗中进行研究(参见MIBC辅助治疗部分)。

Avelumab

Avelumab是另一种PD-L1抑制剂, 目前正在进行临床试验评估其治疗膀胱癌的活性。44例铂类难治性患者的1b期试验结果显示, avelumab治疗的ORR为18.2%, 其中包括5例CR和3例PR。中位PFS为11.6周, 中位OS为13.7个月, 12个月OS率为54.3%。接受avelumab治疗的患者中有6.8%发生了与治疗相关的3级或4级不良反应。²⁷⁶同一试验的两个扩展队列的合并分析报告了249名铂类难治性转移性尿路上皮癌或不能耐受顺铂患者的结果。在161名随访至少6个月的铂类治疗后患者中, 独立评定的ORR为17%, 其中6%患者获得CR, 11%患者PR。8%的患者发生了与治疗相关的3级或4级AEs, 同样, 8%的患者有与avelumab治疗相关的SAE。²⁷⁷

Avelumab也被推荐作为一线含铂治疗后的维持治疗。对于这种情况, 参见上文avelumab维持治疗。

Erdafitinib

Erdafitinib是一种泛FGFR抑制剂，已经在了一项全球性的开放标签II期临床试验中进行了评估，该试验对99名有FGFR突变的患者进行了评估，这些患者要么以前接受过化疗，要么是顺铂不耐受的未经化疗患者。在这些患者中，12%的患者未接受过化疗，43%的患者之前接受过两线或更多的治疗。确认的ORR为40%(95%CI, 31%-50%)，包括3% CR和 37% PR。在以前接受过免疫治疗的患者中，确认的ORR为59%。中位PFS为5.5个月，中位OS为13.8个月。46%的患者报告了与≥3级治疗相关的不良反应，13%的患者因不良反应而停止治疗。²⁷⁸根据这些数据，FDA批准Erdafitinib用于以铂为基础的化疗期间或之后进展、具有*FGFR3*或*FGFR2*易感基因改变的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。²⁷⁹在上述研究的长期随访(中位24.0个月)中，研究者评估的ORR为40% (95% CI, 30-49)，安全性与初步分析相似。²⁸⁰

Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin是一种靶向Nectin-4的抗体-偶联药物，已经在了一项全球II期单臂研究 EV-201 中对125名转移性尿路上皮癌患者进行了评估，这些患者以前接受过含铂化疗方案和PD1/PD-L1检查点抑制剂。确认的ORR为44%(95%CI, 35.1%~53.2%)，包括12%CR。在肝转移患者亚组和对既往免疫检查点抑制剂治疗无反应的患者中，也可以看到类似的应答率。中位DOR为7.6个月。54%的患者出现了≥3级与治疗相关的不良反应，分别有32%和12%的患者因与治疗相关的不良反应导致剂量减少或停止治疗。²⁸¹随后，Enfortumab vedotin的一项开放性III期试验 (EV-301) 对608例晚期尿路上皮癌患者的治疗进行了评估，这些患者既往接受了含铂方案和免疫检查点抑制剂治疗。²⁵⁴患者以1:1的比例随机分为Enfortumab vedotin组或研究者选择的化疗组(多西他赛、紫杉醇或长春氟宁)。

在中位随访11.1个月后，Enfortumab vedotin组OS比化疗组长(12.88个月vs.8.97个月；HR, 0.70；95%CI, 0.56–0.89； $P=0.001$)。Enfortumab vedotin的中位PFS也更长(5.55个月vs.3.71个月；HR, 0.62；95%CI, 0.51-0.75； $P<0.001$)。两组3级或以上AE的发生率相似，Enfortumab vedotin组为51.4%，而化疗组为49.8%。

Enfortumab vedotin作为二线治疗方案也进行了评估。II期EV-201研究的队列2纳入了91名不能耐受顺铂治疗的患者，既往接受过PD-1或PD-L1检查点抑制剂治疗。²⁸²在89名接受Enfortumab vedotin治疗的患者中，ORR为52% (95%CI, 41%-62%)，其中20%的患者完全缓解。55%的患者有3级或以上的AEs，常见为中性粒细胞减少、斑丘疹和疲劳。与治疗有关死亡4例，由急性肾损伤、代谢性酸中毒、多器官功能障碍和肺炎引起。尽管I期试验EV-101剂量递增/扩展研究包括了既往未接受检查点抑制剂的转移性尿路上皮癌患者，但支持含铂或其他非铂化疗的后二线使用Enfortumab vedotin的数据比检查点抑制剂后更为有限。²⁸³在23名此类患者中，43.5%对Enfortumab vedotin治疗有临床反应。因此，FDA对二线Enfortumab vedotin的适应症规定，该疗法“适用于不能耐受含顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，既往曾接受过一线或多线治疗。”²⁸⁴

Sacituzumab Govitecan-hziy

Sacituzumab govitecan是另一种抗体-偶联药物，由Trop-2人源化单克隆抗体偶联SN-38组成，SN-38是拓扑异构酶1抑制剂伊立替康的活性代谢产物。一项二期开放标签TROPHY-U-01研究的队列1中对Sacituzumab govitecan进行了评估，共纳入113例局部晚期、不可切除或转移性尿路上皮癌患者，既往接受含铂化疗与免疫检查点抑制剂治疗。²⁸⁵中位随访时间9.1个月，ORR为27%（95%CI，19.5%-36.6%），77%患者的可测量病灶缩小。中位DOR为7.2个月（95%CI，4.7-8.6个月），中位PFS为5.4个月（95%CI，3.5-7.2月），中位OS为10.9个月（95%CI，9.0-13.8个月）。常见的≥3级AEs为中性粒细胞减少（35%）、白细胞减少（18%）、贫血（14%）、腹泻（10%）和发热性中性粒细胞下降（10%）。研究中有6%的患者因与治疗相关的不良事件而停止治疗。

转移性疾病系统治疗NCCN建议

根据现有数据，NCCN专家组建议耐受顺铂化疗的转移性尿路上皮癌患者接受GC或ddMVAC联合生长因子方案作为一线治疗。这两种方案都得到了1类数据的支持。不能耐受顺铂治疗但能耐受卡铂治疗的患者应优先接受吉西他滨联合卡铂一线治疗。如果一线含铂化疗没有进展，首选avelumab维持治疗(1类)。

对于不能耐受含顺铂化疗的转移性尿路上皮癌患者，阿替利珠单抗和帕博利珠单抗也是首选的一线治疗方案。对于不能耐受顺铂化疗且肿瘤表达PD-L1的患者，或无论PD-L1表达如何都不能耐受任何含铂化疗的患者，阿替利珠单抗是一种一线治疗选择。帕博利珠单抗作为一线治疗仅适用于不能耐受任何含铂化疗的患者，或在新辅助治疗或含铂化疗辅助治疗的12个月内疾病进展的患者。几种化疗方案，包括吉西他滨单独或与紫杉醇联合，或异环磷酰胺、阿霉素和吉西他滨联合，也可能是一些患者的一线治疗选择。

NCCN专家组建议所有患者在适当情况下参加临床试验，尤其强烈建议二线和后续治疗，因为局部晚期或转移性疾病后续治疗的差异很大。二线的治疗选择取决于一线接受过何种治疗。如果含铂化疗是一线治疗，帕博利珠单抗（1类）、纳武利尤单抗、avelumab、erdafitinib（*FGFR3*或*FGFR2*基因突变）或enfortumab vedotin是首选的二线治疗方案。这些建议也适用于一线接受非铂类化疗的患者。如果使用含铂方案治疗后PFS超过1年，则可以考虑再次使用含铂方案再进行治疗。²⁸⁶如果一线给予检查点抑制剂，首选的二线选择包括：对于顺铂不耐受者，enfortumab vedotin或吉西他滨联合卡铂；对于顺铂耐受者，GC或ddMVAC联合生长因子。其他方案也可适用于二线治疗（参见流程图内的全身治疗原则）。

接受以铂为基础的治疗和检查点抑制剂治疗进展的后续治疗，首选enfortumab vedotin（1类）或erdafitinib（如果携有*FGFR3/FGFR2*基因改变）。在这种情况下，也可选择一些化疗方案和抗体偶联药物，如sacituzumab govitecan。

不推荐的靶向治疗

对61例PD-L1阳性、不能手术或转移性尿路上皮性膀胱癌患者进行的度伐利尤单抗 I/II期多中心研究的早期结果显示，PD-L1阳性患者中有46.4%的患者对治疗有反应；PD-L1阴性患者没有反应。²⁸⁷这项研究2017年的更新结果(n=191)显示ORR为17.8%，中位OS为18.2个月，1年OS率为55%。²⁸⁸2017年5月，FDA根据这些初步结果加速批准了度伐利尤单抗。随后，2021年2月，基于DANUBE III期试验的阴性结果，度伐利尤单抗的制造商自愿撤回了这一适应症。²⁸⁹DANUBE评估了在晚期尿路上皮癌的一线治疗中，与化疗相比，使用度伐利尤单抗加或不加tremolimab，都未能改善OS的主要终点。²⁹⁰

同样，在2021年3月，阿替利珠单抗的制造商自愿撤回了对既往接受过铂类化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的适应症。²⁷²该撤回是基于IMvigor211 试验未能达到其OS改善的主要终点。本试验的更多信息和数据参见上文 [阿替利珠单抗](#) 章节。

作为对这些撤药自愿的回应，NCCN专家小组投票决定取消阿替利珠单抗和度伐利尤单抗作为铂类治疗后转移性尿路上皮癌患者的治疗选择。

虽然有些研究正在进行化疗联合靶向治疗药物治疗膀胱癌，但没有足够的证据支持这种方法。在III期KEYNOTE-361临床试验中，帕博利珠单抗单独或联合化疗用于晚期尿路上皮癌的一线治疗，与化疗相比没有改善疗效，因此，不建议该联合用于转移性膀胱癌的治疗。²⁶³

膀胱非尿路上皮癌

大约10%的膀胱肿瘤是非尿路上皮(非移行细胞)癌。这些病理包括混合组织类型、单纯鳞癌、腺癌、小细胞肿瘤、脐尿管癌或原发性膀胱肉瘤。根据病理结果，围手术期化疗可能被推荐，也可能不被推荐。对尿路上皮癌有效的方案对非尿路上皮癌患者的疗效有限。

这些患者通常根据已确定的组织学进行治疗。一般说来，非尿路上皮浸润性疾病的患者需要膀胱切除术，某些脐尿管肿瘤需要完全切除脐尿管(脐尿管韧带和脐带整块切除)，或者可以适当选择膀胱不分切除术。例如，腺癌可以通过膀胱根治或部分切除术以及个体化辅助化疗和放疗来治疗，以获得最大益处。单纯的鳞状细胞肿瘤可以通过膀胱切除术、RT或其他部位的鳞状细胞癌常用的药物如5-FU或紫杉烷来治疗。总体而言，非尿路上皮癌治疗的经验有限。

数据仅限于支持非尿路上皮癌的围手术期化疗；新辅助化疗可能对膀胱小细胞癌患者有好处，专家组推荐任何分期的局限性组织学有小细胞成分患者行新辅助化疗。²⁹¹⁻²⁹⁵此外，一项回顾性分析表明，新辅助化疗可能对含其他不同组织学成分的尿路上皮癌有一定的益处。²⁹⁶任何分期阶段的非尿路上皮癌复发风险可能很高，但没有数据支持使用辅助化疗。一些适用于尿路上皮癌的管理原则经过小的调整，也适用于非尿路上皮癌。如果没有转移，膀胱小细胞癌患者最好接受初始化疗（参见[小细胞肺癌NCCN Guidelines](#)），然后进行放疗或膀胱切除术作为巩固治疗。除了小细胞肺癌推荐的方案外，异环磷酰胺+阿霉素+依托泊苷+顺铂的方案也被专门用于小细胞膀胱癌的试验，发现无论是作为新辅助治疗还是转移治疗都有效。²⁹³纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗晚期罕见泌尿生殖系统恶性肿瘤的II期试验也已经开展，包括19例组织学变异的膀胱或上尿路肿瘤(3例小细胞膀胱癌)的BUTCVH队列，²⁹⁷BUTCVH队列的ORR为37%，有两个完全缓解。²⁹⁸同步放化疗也是这些患者的一种选择。原发性膀胱肉瘤按照[软组织肉瘤NCCN Guidelines](#)治疗。

上尿路上皮癌UTUC

上尿路肿瘤，包括起源于肾盂或输尿管的肿瘤，相对少见。²⁹⁹本节讨论的治疗建议基于上尿路肿瘤最常见的组织学类型，即尿路上皮癌。

肾盂肿瘤

在检查血尿或肾肿块时，可能发现肾盂内的肿瘤。在后一种情况下，肾盂肿瘤必须与起源于肾实质更典型的腺癌相区别。这些肿瘤也可能在膀胱镜检查阴性，但细胞学阳性，通过逆行输尿管肾盂造影以确定来源时被发现。

检查

对可疑肾盂肿瘤患者的评估应包括膀胱镜检查 and 上尿路集合系统CT或MR尿路造影成像；肾B超或平扫CT检查与逆行输尿管肾盂造影；或输尿管镜活检；或经皮活检；和/或选择性冲洗。胸部X线片/CT可以帮助评估可能的转移和评估任何可能存在的合并疾病。从尿样或膀胱镜检查中获得的尿细胞学检查可能有助于识别癌细胞。还应评估血液学、肾脏和肝功能。如果检测结果提示或出现特定症状，可能需要进行其他影像学检查，如肾脏扫描或骨扫描。最近的证据表明，Lynch综合征在UTUC患者中的发病率很高。^{8,300}因此，建议对所有UTUC患者进行全面的家族史调查，并考虑对高危患者进行Lynch综合征的评估（更多信息参见[遗传/家族性高风险评估：结直肠癌NCCN Guidelines](#)）。

首选治疗

一般而言，肾盂肿瘤的主要治疗是手术。

低级别分化好的肿瘤可以采用肾输尿管膀胱袖状切除，联合或不联合围手术期膀胱内化疗。几项前瞻性、随机临床试验显示，单次术后膀胱灌注化疗可降低肾输尿管切除术后膀胱复发的风险。³⁰¹⁻³⁰³虽然这些研究通常着眼于早期灌注（手术后24-48小时内），但一些中心将膀胱灌注推迟到术后一周，进行膀胱造影以确认没有穿孔后再进行膀胱灌注。丝裂霉素最常用，吉西他滨也是部分患者的选择。可采用经输尿管镜或经皮入路保留肾的手术作为肾输尿管切除的替代方案，术后联合或不联合肾盂内化疗或卡介苗（参见*UTUC的内镜治疗*）。

高级别、大的和/或侵犯肾实质的肿瘤可通过肾输尿管膀胱袖状切除术，联合区域淋巴清扫，加或不加围手术期膀胱内化疗来处理。手术后肾功能下降可能会妨碍辅助治疗。因此，在某些患者中，可以考虑进行新辅助化疗。越来越多的证据表明新辅助化疗可能对某些患者有益，但支持新辅助化疗用于UTUC的数据比用于膀胱尿路上皮癌的数据更有限。一项II期试验证明了ddMVAC作为高级别UTUC新辅助治疗的安全性和活性，病理完全缓解率为14%，超过60%的患者最终病理分期为ypT1或更低。³⁰⁴系统综述和荟萃分析也报道了新辅助化疗与无围手术期治疗相比也可能改善预后，但仍需更多的前瞻性数据验证。³⁰⁵⁻³⁰⁸

如果有转移，或者存在不允许手术切除的合并症，治疗应使用与转移性尿路上皮膀胱肿瘤相似的方案进行系统治疗。

在上尿路细胞学阳性但影像学 and 活检阴性的情况下，治疗仍存在争议，目前治疗尚不明确。有必要对这些患者进行频繁的疾病监测。

UTUC内镜治疗

保留肾单位的内镜治疗是某些UTUC患者的治疗选择，取决于临床和病理学标准和/或存在可能禁忌肾输尿管切除术的合并症。保存肾单位的有利临床和病理标准包括乳头状、单灶、低级别肿瘤，肿瘤小于1.5cm，且横断面影像显示无浸润性疾病。^{299,309}虽然没有随机对照试验，但回顾性研究的系统综述表明，在这些患者中，保留肾单位的方法与肾输尿管切除术的临床结局相似。^{310,311}此外，双侧肾疾病、功能性或解剖性孤立肾、慢性肾脏疾病或肾功能不全是肾输尿管切除术的禁忌证，应该选择保留肾单位的治疗。^{299,312}在保留肾单位的治疗后，由于疾病复发风险高，需要进行长期监测(>5年)，包括尿细胞学和横断面泌尿系造影或内窥镜检查。²⁹⁹

用于肾盂肾盏的丝裂霉素溶液(也称为UGN-101或丝裂霉素凝胶)已获得FDA批准用于治疗成人低级别UTUC。³¹³该批准是基于一项单臂、多中心、III期临床试验OLYMPUS, 纳入患者为初治或复发低级别非浸润性UTUC, 肾盂输尿管连接上方至少有一个可测量的乳头状肿瘤, 连续接受6次(1次/周)由逆行导管灌注至肾盂和肾盏的丝裂霉素凝胶。³¹⁴在71名接受至少一剂丝裂霉素凝胶治疗的患者中, 59%的患者CR(95%CI, 47%-71%; $P < 0.0001$)。12个月的CR率为84.21%, 中位复发时间为13个月。本研究中最常见的全因AE为输尿管狭窄、尿路感染、血尿、腰痛和恶心。基于这些数据, NCCN专家组建议在这种情况下考虑使用丝裂霉素凝胶, 但需要注意的是, 在使用凝胶之前, 建议完全或接近完全切除或消融肿瘤。丝裂霉素凝胶最适合于孤立性残留病变、低级别、小体积(如5-15 mm), 不适合或不寻求把肾输尿管切除术作为根治性治疗的UTUC肿瘤患者。OLYMPUS长期随访显示, 诱导治疗完全缓解的患者对丝裂霉素输尿管凝胶有持久的反应(56%在12个月后仍然完全缓解)。50%未接受丝裂霉素凝胶维持治疗以及59%接受至少一次维持治疗的患者在12个月时仍保持完全缓解。

辅助治疗和随访

后续治疗取决于手术时的疾病程度。对于pT0或pT1的肿瘤, 应在第一年每隔3个月进行一次膀胱镜检查, 如果阴性, 则间隔更长的时间进行膀胱镜检查。对于高级别肿瘤, 在类似的时间间隔内也应做细胞学检查。对于pT0或pT1的肿瘤, 行保留肾单位的手术治疗后, 还应每隔3-12个月进行一次输尿管镜检查 and 上尿路成像。

既往对1544例pT2-4或淋巴结阳性UTUC患者的回顾性研究显示, 辅助化疗与根治性肾输尿管切除术后观察的OS没有差异,³¹⁶而最近的III期POUT³¹⁷试验已经证明辅助治疗对这些患者有益。POUT试验共纳入261例肾输尿管切除术后pT2-4或pN1-3, M0 UTUC的患者, 随机分入定期监测组或辅助化疗组。化疗包括吉西他滨联合顺铂或卡铂。中位随访时间为30.3个月时, 结果显示辅助治疗显著改善DFS (HR, 0.45; 95%CI, 0.30-0.68; $P = .0001$)。3年无事件率辅助化疗组为71%, 监测组为46%。44%辅助化疗组的患者有 ≥ 3 级治疗相关AEs, 而监测组为4%。纳武利尤单抗也被用于辅助治疗UTUC, 因为上述CheckMate 274试验包括21%的UTUC患者(96例肾盂和53例输尿管)。¹⁷⁶来自全部试验人群的结果在上文MIBC辅助全身治疗部分详细介绍。虽然作者指出, 与UTUC相比, 该分析显示膀胱可能效果更明显, 但该试验设计是基于整个试验人群, 并计划进一步分析不同亚组的影响。

也有一些关于UTUC肾输尿管切除术后辅助RT或放化疗的数据。一项研究报告了接受根治性肾输尿管切除术的UTUC患者局部复发模式和危险因素。³¹⁸研究发现辅助RT降低局部复发率 (HR, 0.177; 95%CI, 0.064-0.493; $P = .001$)。然而, 另一项对198例pT3、N0、M0 UTUC患者的回顾性研究发现, 与未接受辅助RT的患者相比, 接受辅助RT患者的2年OS、DSS或RFS没有显著差异。³¹⁹此外, 对31例UTUC患者根治性切除术后接受辅助RT联合或不联合化疗的回顾性研究显示, 与单独接受放疗的患者相比, 接受顺铂辅助放化疗的患者的5年OS和DSS更长。³²⁰单纯放疗的5年OS为27%, 而放化疗为67% ($P = 0.01$), 放疗的DSS为41%, 放化疗为76% ($P = 0.06$)。

因此，对于pT3-4或淋巴结阳性的患者，应讨论是否进行辅助治疗。如果未给予含铂的新辅助治疗，应讨论含铂方案的辅助治疗。或者，也可以考虑纳武利尤单抗辅助治疗(2B类)。如果给予以含铂的新辅助治疗，并在手术后确定疾病为ypT2-4或ypN+时，可以考虑使用纳武利尤单抗辅助治疗。在这种情况下，即使治愈的机会没有提高，但对于重视延迟复发机会，并接受副作用风险的患者，辅助治疗是最合适的。对于pT3-4或淋巴结阳性疾病也可以考虑辅助放疗。随访应与pT0/pT1疾病相同，同时增加胸部影像学检查，并强烈建议进行细胞学检查。

输尿管上皮癌

输尿管肿瘤可新发，也可发生于起源于膀胱的浅表肿瘤治疗成功后的患者。临床表现因疾病程度而异。细胞学检查阳性，膀胱镜检查阴性的患者行选择输尿管镜检查时，可能会发现输尿管肿瘤。广泛的病变可导致疼痛或阻塞。

检查

与起源于肾盂的肿瘤相似。

主要治疗

对于可切除的输尿管肿瘤，主要的治疗方法是手术（参见本节*肾盂肿瘤的UTUC内镜治疗部分*，了解更多保留肾单位的方法）。根据肿瘤的位置(上、中、远端)和疾病程度的不同，所需的具体步骤也不同。在部分患者中可以考虑新辅助化疗，例如在根治性手术前已确定浸润程度。^{305,321}

起源于输尿管上段的低级别肿瘤有时可以通过内镜治疗，但对于高级别肿瘤常用治疗方法仍是肾输尿管膀胱袖状切除加区域淋巴结清扫术。在部分患者中应考虑行新辅助化疗，包括腹膜后淋巴结肿大的患者；体积巨大(>3厘米)的高级别肿瘤；无蒂；或疑似实质浸润的患者。手术需切除部分膀胱，以确保完全切除输尿管壁内段。

起源于中段的肿瘤可以根据级别进行划分。低级别肿瘤可以通过内窥镜切除或切除术后输尿管吻合，部分或完全输尿管切除术，或某些患者可行回肠输尿管间接术治疗。高级别肿瘤一般采用肾输尿管膀胱袖状切除术和区域淋巴结清扫术。在某些患者中可以考虑新辅助化疗。

远端输尿管肿瘤如果肿瘤级别高，可以通过输尿管远端切除和区域淋巴结清扫来治疗，然后再植输尿管(如果临床可行，首选)。其他主要治疗方案包括内窥镜切除低级别肿瘤，或在某些情况下行肾输尿管切除术+膀胱袖状切除，如果为高级别肿瘤则进行区域淋巴结清扫术。对于输尿管下段肿瘤切除或肾输尿管切除术+膀胱袖状切除的患者，可考虑新辅助化疗。

随访

最终的病理分期用于指导后续治疗，对于起源于其他部位的肿瘤也是如此。对于pT1或以下的病变不建议进行辅助治疗，但建议对尿路或剩余尿路单位进行持续随访(如之前在肾盂肿瘤中所述)。

根据疾病的分期、是否给予新辅助治疗以及患者意愿，建议病情较广泛的患者考虑辅助治疗。获取更多关于UTUC辅助治疗建议和数据的讨论，参见上文*肾盂肿瘤辅助治疗和随访建议*。

前列腺尿路上皮癌

前列腺的尿路上皮(移行细胞)癌是一种独特的疾病，具有独特的分期系统。在这方面，必须与膀胱起源的通过膀胱壁侵入前列腺的尿路上皮癌区分开来。前列腺的尿路上皮癌可以为新发，更典型的是，与膀胱癌同时发生或在膀胱癌治疗后发生。与起源于其他部位的尿路上皮肿瘤相似，前列腺尿路上皮癌的治疗基于疾病的严重程度，特别是有无累及尿道、导管、腺泡和间质。

检查

疑似前列腺尿路上皮癌的评价包括直肠指检(DRE)、膀胱镜检查联合膀胱活检和TURP (包括前列腺间质)。并进行前列腺特异性抗原 (PSA) 检测。建议进行多次间质活检，如果DRE异常，在某些患者中可能需要其他穿刺活检，以排除原发性前列腺腺癌。还建议进行上尿路集合系统成像。

主要治疗

在等待组织学证实之前，局限于前列腺尿道粘膜而无腺泡或间质浸润的肿瘤可以通过TURP和膀胱内灌注BCG治疗，随访与膀胱浅表性疾病相似。一项关于系统综述和荟萃分析发现，膀胱内卡介苗治疗前列腺非浸润性尿路上皮癌的CR率为88%(95% CI, 0.81-0.96)。³²²如果观察到局部复发，建议行膀胱前列腺切除术联合或不联合尿道切除术。肿瘤侵犯导管、腺泡或间质的患者应接受胸片/胸部CT检查，必要时进行腹部/盆腔CT检查，以排除转移性疾病，然后应进行膀胱前列腺切除术伴或不伴尿道切除术。基于膀胱癌治疗的数据，间质浸润患者可考虑新辅助化疗。¹⁴⁵⁻¹⁴⁷如果没有给予新辅助治疗，建议在初始治疗后进行辅助化疗。或者，对于仅侵犯导管和腺泡的患者，可以进行TURP和膀胱内卡介苗治疗。接受TURP和BCG治疗局部复发的患者，应行膀胱前列腺切除术加或不加尿道切除术。

原发性尿道癌

原发性尿道癌罕见。与膀胱癌不同，鳞状细胞癌是尿道癌最常见的组织学亚型。³²³5年OS为42%。^{324,325}分期和疾病部位是男性患者最重要的预后因素，而肿瘤大小和组织学是女性患者重要的预后因素。^{323,325}由于疾病罕见，缺乏明确的前瞻性数据来支持治疗决策。治疗建议通常基于相应的组织学(即鳞状、移行、腺癌)以及肿瘤位置(即近端与远端尿道肿瘤)。

检查

如果怀疑是尿道癌，应该做膀胱镜检查。这包括 EUA 和经尿道或经阴道活检。建议用胸部X线/CT和盆腔MRI来评估疾病程度。

如果存在可触及的腹股沟淋巴结，应进行胸部/腹部/盆腔CT和淋巴结活检。

治疗

Tis、Ta或T1期患者应重复经尿道或经阴道切除。在某些病例中，TURBT后采用BCG、丝裂霉素或吉西他滨进行尿道内治疗。如果患者接受了根治性膀胱切除术和皮肤改道，可考虑进行全尿道切除术。

T2期疾病的治疗基于患者性别和肿瘤位置。对于尿道下垂的男性患者，远端尿道切除术或阴茎部分切除术是可行的。在尿道切除术前，患者可以考虑新辅助化疗(2B类)或放化疗(2A类)。切缘呈阳性的患者可接受其他手术或放疗，最好联合化疗。复发时可选择系统治疗、阴茎全切术、放疗或联合治疗。球部尿道T2肿瘤的男性患者应行尿道切除术加或不加膀胱前列腺切除术。如果发现pT3、pT4或淋巴结阳性，可考虑辅助化疗或放化疗。复发病例可采用系统治疗和/或放疗。

女性T2期肿瘤患者的初始治疗选择包括放化疗或膀胱切除术。在部分病例中，在可行的情况下使用保留器官的方法。^{131,132}根据肿瘤部位的不同，少数病例可采取部分尿道切除术，但局部复发率较高。³²⁶复发患者可接受系统治疗或放化疗(均为2A类)或盆腔清除术(2B类)。T2期尿道癌的盆腔清除术包括整体切除尿道、膀胱和阴道前壁。

晚期疾病通常采用多模式治疗方法(即手术、系统治疗、放疗)。一项队列研究术前采用以下治疗方案的缓解率为72%：顺铂、吉西他滨和异环磷酰胺治疗鳞状细胞癌；5-FU、吉西他滨和含顺铂方案治疗腺癌；MVAC治疗尿路上皮肿瘤。³²⁷5-FU和丝裂霉素C联合放化疗在一系列男性尿道鳞状细胞癌患者中显示出疗效。³²⁸放化疗后接受手术的患者5年无病生存率(72%)高于单纯接受放化疗的患者(54%)。如果使用系统治疗，应根据组织学选择治疗方案。

T3或T4但没有临床淋巴结阳性的男性和女性患者都应该接受新辅助化疗(如果是尿路上皮癌)，然后进行巩固手术，如果不符合标准的系统化疗条件，则接受放疗或放化疗，后续行或不进行巩固手术。对于非尿路上皮组织学患者，单纯手术是一种治疗选择。如果淋巴结阳性，放化疗是鳞癌的首选治疗方法。系统治疗或放化疗加或不加巩固手术也是治疗选择。复发患者可选择盆腔清除术(2B类)，联合或不联合髂腹股沟淋巴结清扫和/或放化疗。T3尿道癌的盆腔清除术包括尿道切除术、膀胱切除术、前列腺切除术(男性)和阴道前壁切除加子宫切除术(女性)。在患有高度恶性局部晚期T4肿瘤的女性中，阴道后壁和直肠可能也需要与标本一起整块切除。系统治疗是2B类选择。

远处转移的患者应该接受与转移性膀胱癌类似的治疗。系统疗法包括化疗和靶向治疗作为后线治疗选择。但应注意，检查点抑制剂仅在尿路上皮病理中评估了疗效。

总结

尿路上皮肿瘤是具有多种预后的一系列疾病。在有尿路上皮的泌尿道 被诊断出肿瘤后，患者仍然有可能在相同或不同的位置发生新的相似或更晚期病变。对于非层浸润性疾病的患者，持续监测复发是治疗的重要部分，因为大多数复发都是非肌层浸润性的，并且可以通过内窥镜进行治疗。在每一类疾病中，正在开发基于分子分期的更精细的方法，以确定预后和指导治疗，目标是优化每个患者的治愈可能性和保留器官的机会。

对于病变范围更广的患者，更新的治疗通常包括联合使用最新开发的外科手术技术或三维RT。尽管这些方法并不适用于所有病例，但它们提供了改善生活质量和延长生存期的希望。

最后，在转移性疾病中，发现了几种似乎优于目前认为标准治疗的新药，至少在后续的治疗中是这样。检查点抑制剂和靶向治疗已成为治疗持续性疾病的新疗法。专家推测尿路上皮肿瘤的治疗在接下来的几年中将迅速演变，所有阶段的疾病结局均得到改善。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
2. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2022. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Accessed April 27, 2022.
3. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2017;96:507-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29094888>.
4. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145273>.
5. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017;71:96-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27370177>.
6. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, et al. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urol Oncol* 2012;30:199-211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385990>.
7. Hu J, Chen JB, Cui Y, et al. Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045293>.
8. Carlo MI, Ravichandran V, Srinivasan P, et al. Cancer Susceptibility Mutations in Patients With Urothelial Malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38:406-414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794323>.
9. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed April 27, 2022.
10. Welty CJ, Wright JL, Hotaling JM, et al. Persistence of urothelial carcinoma of the bladder risk among former smokers: results from a contemporary, prospective cohort study. *Urol Oncol* 2014;32:25.e21-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506963>.
11. van der Post RS, Kiemenev LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591884>.
12. 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. *JAMA* 2018;319:1880-1888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801011>.
13. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018;73:226-232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705539>.
14. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016;69:231-244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091833>.
15. Fujimoto N, Harada S, Terado M, et al. Multiple biopsies of normal-looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: Are they necessary? *Int J Urol* 2003;10:631-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633065>.

16. Gudjonsson S, Blackberg M, Chebil G, et al. The value of bladder mapping and prostatic urethra biopsies for detection of carcinoma in situ (CIS). *BJU Int* 2012;110:E41-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035276>.
17. Herr HW, Al-Ahmadie H, Dalbagni G, Reuter VE. Bladder cancer in cystoscopically normal-appearing mucosa: a case of mistaken identity? *BJU Int* 2010;106:1499-1501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346034>.
18. Matsushima M, Kikuchi E, Hasegawa M, et al. Clinical impact of bladder biopsies with TUR- BT according to cytology results in patients with bladder cancer: a case control study. *BMC Urol* 2010;10:12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591189>.
19. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
20. American Urological Association. *Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO joint guideline*. 2016. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline>. Accessed April 27, 2022.
21. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, et al. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol* 2008;10:31-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470273>.
22. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939956>.
23. Hu Z, Mudaliar K, Quek ML, et al. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol* 2014;18:49-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370460>.
24. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036775>.
25. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-465; discussion 475-477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>.
26. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010:1-646.
27. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>.
28. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005;174:862-866; discussion 866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093971>.
29. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178:62-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499283>.
30. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 2007;178:68-73; discussion 73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499291>.



31. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1907-1913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152>.
32. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int* 2011;108:E297-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414125>.
33. Yuan H, Qiu J, Liu L, et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e74142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058522>.
34. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846-854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602406>.
35. Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906669>.
36. Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, et al. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer - A New Analysis. *Bladder Cancer* 2016;2:273-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376146>.
37. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010;76:658-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223505>.
38. Chen G, Wang B, Li H, et al. Applying narrow-band imaging in complement with white-light imaging cystoscopy in the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2013;31:475-479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079940>.
39. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, Geavlete P. Narrow-band imaging cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective comparison to the standard approach. *Ther Adv Urol* 2012;4:211-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024703>.
40. Shen YJ, Zhu YP, Ye DW, et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a "second look" matters? *Int Urol Nephrol* 2012;44:451-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792663>.
41. Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, et al. Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. *J Endourol* 2010;24:1807-1811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707727>.
42. Naselli A, Introini C, Timossi L, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012;61:908-913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280855>.
43. Naito S, Algaba F, Babjuk M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol* 2016;70:506-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117749>.
44. Xiong Y, Li J, Ma S, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One* 2017;12:e0170819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192481>.

45. Kang W, Cui Z, Chen Q, et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:23880-23890. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823975>.
46. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU Int* 2008;102:1111- 1114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778359>.
47. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93- 105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935559>.
48. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106- 119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996659>.
49. Kardoust Parizi M, Margulis V, Compe Rat E, Shariat SF. The value and limitations of urothelial bladder carcinoma molecular classifications to predict oncological outcomes and cancer treatment response: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2021;39:15-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32900624>.
50. Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, et al. A Systematic Review and Meta- Analysis of Variant Histology in Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated with Radical Cystectomy. *J Urol* 2020;204:1129- 1140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716694>.
51. Veskimae E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle- invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2019;2:625-642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601522>.
52. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3:S193- 198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019984>.
53. Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician's guide for treatment. *Semin Oncol* 2012;39:619-624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040259>.
54. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002>.
55. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86-91; discussion 91-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584>.
56. Han MA, Maisch P, Jung JH, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD009294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34125951>.
57. Li R, Li Y, Song J, et al. Intravesical gemcitabine versus mitomycin for non- muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Urol* 2020;20:97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32660456>.
58. Morales A, Eiding D, Bruce AW . Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180- 183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>.



59. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90-95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>.
60. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>.
61. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88:209-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>.
62. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>.
63. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>.
64. Spencer BA, McBride RB, Hershman DL, et al. Adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract* 2013;9:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814517>.
65. Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56:260-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154>.
66. Schmidt S, Kunath F, Coles B, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD011935. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912907>.
67. Gontero P, Oderda M, Mehnert A, et al. The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette-Guerin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II trial. *J Urol* 2013;190:857-862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545101>.
68. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:766-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>.
69. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010;57:25-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>.
70. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>.
71. Ehdai B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol* 2013;64:579-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711538>.

72. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>.

73. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-686; discussion 686-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>.

74. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-1970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>.

75. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. BCG live, for intravesical use. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM163039.pdf>. Accessed April 27, 2022.

76. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44:429-434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>.

77. Colombel M, Saint F, Chopin D, et al. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-939. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890660>.

78. Damiano R, De Sio M, Quarto G, et al. Short-term administration of prulifloxacin in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: an

effective option for the prevention of bacillus Calmette-Guerin-induced toxicity? *BJU Int* 2009;104:633-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298412>.

79. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;65:69-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233>.

80. Leuret T, Bohin D, Kassardjian Z, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol* 2000;163:63-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604315>.

81. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1 G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242-1247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>.

82. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, et al. Long-term outcome of a low-dose intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:395-399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976065>.

83. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". *Eur Urol* 2020;78:690-698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32446864>.



84. Bandari J, Maganty A, MacLeod LC, Davies BJ. Manufacturing and the Market: Rationalizing the Shortage of Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol Focus* 2018;4:481-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005997>.
85. BCG Shortage Notice. American Urological Association (AUA), American Association of Clinical Urologists (AACU), Bladder Cancer Advocacy Network (BCAN), Society of Urologic Oncology (SUO), the Large Urology Group Practice Association (LUGPA), and the Urology Care Foundation (UCF); 2019. Available at: <https://www.auanet.org/bcg-shortage-notice>. Accessed April 27, 2022.
86. Di Lorenzo G, Perdona S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893- 1900. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706>.
87. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:1123- 1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383080>.
88. Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2017;197:1189- 1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027868>.
89. van der Meijden AP, Brausi M, Zamboni V, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166:476-481. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458050>.
90. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163:761-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>.
91. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: a single institution experience. *World J Urol* 2009;27:331-335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214528>.
92. Milbar N, Kates M, Chappidi MR, et al. Oncological Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 2017;3:293-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152553>.
93. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR, Konety BR. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:510-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171491>.
94. Klaassen Z, Kamat AM, Kassouf W, et al. Treatment Strategy for Newly Diagnosed T1 High-grade Bladder Urothelial Carcinoma: New Insights and Updated Recommendations. *Eur Urol* 2018;74:597-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017405>.
95. Pfister C, Kerkeni W, Rigaud J, et al. Efficacy and tolerance of one-third full dose bacillus Calmette-Guerin maintenance therapy every 3 months or 6 months: two-year results of URO-BCG-4 multicenter study. *Int J Urol* 2015;22:53-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25256813>.
96. Yokomizo A, Kanimoto Y, Okamura T, et al. Randomized Controlled Study of the Efficacy, Safety and Quality of Life with Low Dose bacillus Calmette-Guerin Instillation Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* 2016;195:41-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26307162>.

97. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. pembrolizumab monotherapy for the treatment of high- risk non- muscle- invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:919-930. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34051177>.
98. Ritch CR, Velasquez MC, Kwon D, et al. Use and Validation of the AUA/ SUO Risk Grouping for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer in a Contemporary Cohort. *J Urol* 2020;203:505-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31609178>.
99. Ramirez-Backhaus M, Dominguez-Escrig J, Collado A, et al. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high- risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2012;13:109- 114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367558>.
100. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175:1641- 1644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>.
101. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non- muscle- invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol* 2020;25:698-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31760524>.
102. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long- term observational study. *J Urol* 2003;170:433-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>.
103. Herr HW . The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379743>.
104. Petrelli F, Giannatempo P, Maccagnano C, et al. Active surveillance for non- muscle invasive bladder cancer: A systematic review and pooled- analysis. *Cancer Treat Res Commun* 2021;27:100369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33838570>.
105. Laukhtina E, Abufaraj M, Al-Ani A, et al. Intravesical Therapy in Patients with Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Disease Recurrence. *Eur Urol Focus* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33762203>.
106. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21:765-769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841>.
107. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53:676-680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941943>.
108. Mirabal JR, Taylor JA, Lerner SP. CIS of the Bladder: Significance and Implications for Therapy. *Bladder Cancer* 2019;5:193-204. Available at: <https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc190236>.
109. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296- 1299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>.
110. Mari A, Kimura S, Foerster B, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int* 2019;123:11-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29807387>.
111. Catto JWF, Gordon K, Collinson M, et al. Radical Cystectomy Against Intravesical BCG for High- Risk High- Grade Nonmuscle Invasive



Bladder Cancer: Results From the Randomized Controlled BRAVO-Feasibility Study. *J Clin Oncol* 2021;39:202-214. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332191>.

112. Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:922-931. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501851>.

113. Aoun F, Kourie HR, El Rassy E, van Velthoven R. Bladder and vaginal transitional cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett* 2016;12:2181-2183. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602160>.

114. Koyanagi Y, Kubo C, Nagata S, et al. Detection of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia extending to the vagina by cervical screening cytology: a case report with renewed immunochemical summary. *Diagn Pathol* 2019;14:9. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30711015>.

115. Reyes MC, Park KJ, Lin O, et al. Urothelial carcinoma involving the gynecologic tract: a morphologic and immunohistochemical study of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1058- 1065. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510759>.

116. Schwalb DM, Herr HW, Fair WR. The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. *J Urol* 1993;150:1751- 1756. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230495>.

117. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2013;190:1200- 1204. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597452>.

118. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1283- 1286; discussion 1286. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>.

119. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol* 2006;49:303-306; discussion 306-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413659>.

120. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol* 2003;170:438-

441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853794>.

121. Li R, Sundi D, Zhang J, et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2020;78:387-399. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32143924>.

122. Raj GV, Iasonos A, Herr H, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3095-3100. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>.

123. Kang EY, Staples CA, McGuinness G, et al. Detection and differential diagnosis of pulmonary infections and tumors in patients with AIDS: value of chest radiography versus CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:15- 19. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8571866>.

124. Ebner L, Butikofer Y, Ott D, et al. Lung nodule detection by microdose CT versus chest radiography (standard and dual-energy subtracted). *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:727-735. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794062>.

125. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics* 2012;32:371-387. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411938>.

126. Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic Accuracy of F-18 FDG PET/CT for Preoperative Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Bladder Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.



Oncology 2018;95:31-38. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29847834>.

127. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology* 2018;286:502-511. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29206594>.

128. Woo S, Suh CH, Kim SY, et al. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017;95:46-55. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987698>.

129. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:475-480. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402>.

130. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology* 2007;70:473-476. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905099>.

131. Koie T, Hatakeyama S, Yoneyama T, et al. Uterus-, fallopian tube-, ovary-, and vagina-sparing cystectomy followed by U-shaped ileal neobladder construction for female bladder cancer patients: oncological and functional outcomes. *Urology* 2010;75:1499-1503. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969331>.

132. Game X, Mallet R, Guillotreau J, et al. Uterus, fallopian tube, ovary and vagina-sparing laparoscopic cystectomy: technical description and results. *Eur Urol* 2007;51:441-446; discussion 446. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939698>.

133. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:2525-2536. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976469>.

134. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD011903. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016718>.

135. Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol* 2018;74:465-471.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29784190>.

136. Venkatramani V, Reis IM, Castle EP, et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol* 2020;203:522-529. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31549935>.

137. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007;51:137-149; discussion 149-151. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197>.

138. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817-823. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792159>.

139. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295-1298. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832716>.

140. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22:2781-2789. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199091>.

141. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with

bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol* 2003;169:946-950.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576819>.

142. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008;112:2401-2408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383515>.

143. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol* 2019;75:604-611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337060>.

144. Muilwijk T, Akand M, Gevaert T, Joniau S. No survival difference between super extended and standard lymph node dissection at radical cystectomy: what can we learn from the first prospective randomized phase III trial? *Transl Androl Urol* 2019;8:S112-S115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31143684>.

145. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>.

146. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004;45:297-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>.

147. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-569. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>.

148. Vashistha V, Quinn DI, Dorff TB, Daneshmand S. Current and recent clinical trials for perioperative systemic therapy for muscle

invasive bladder cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2014;14:966. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515347>.

149. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-205; discussion 205-206. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>.

150. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-2177. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557>.

151. Kitamura H, Hinotsu S, Tsukamoto T, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with muscle-invasive bladder cancer: results from JCOG0209, a randomized phase III study. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:1464-1469. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32699909>.

152. Audenet F, Sfakianos JP, Waingankar N, et al. A delay ≥ 8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging. *Urol Oncol* 2019;37:116-122. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509868>.

153. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>.

154. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective,

and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32:1895-1901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821881>.

155. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014;32:1889-1894. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821883>.

156. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, et al. A Prognostic Gene Expression Signature in the Molecular Classification of Chemotherapy-naive Urothelial Cancer is Predictive of Clinical Outcomes from Neoadjuvant Chemotherapy: A Phase 2 Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin with Bevacizumab in Urothelial Cancer. *Eur Urol* 2016;69:855-862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343003>.

157. 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. *Cancer* 2008;113:2471-2477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036>.

158. Herchenhorn D, Dienstmann R, Peixoto FA, et al. Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with resectable bladder carcinoma. *Int Braz J Urol* 2007;33:630-638; discussion 638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980060>.

159. Khaled HM, Shafik HE, Zabhloul MS, et al. Gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for invasive transitional and squamous cell carcinoma of the bladder: effect on survival and bladder preservation. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:e233-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889794>.

160. Niedersuss-Beke D, Puntus T, Kunit T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine plus Cisplatin in Patients with Locally Advanced Bladder Cancer. *Oncology* 2017;93:36-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399521>.

161. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;189:1682-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123547>.

162. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). *Clin Cancer Res* 2021;27:2435-2441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33568346>.

163. Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1949-1956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742009>.

164. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* 2022;JCO2102051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35254888>.

165. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol* 2021;79:214-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32868138>.

166. Chung DY, Kang DH, Kim JW, et al. Comparison of Oncologic Outcomes of Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (ddMVAC) with Gemcitabine and Cisplatin (GC) as Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13:2770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34199565>.



167. Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M- VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19:4005-

4013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600601>.

168. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:825-832. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786930>.

169. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42-54.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020>.

170. Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice. *J Clin Oncol* 2009;27:5680-5684. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858384>.

171. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:42-47. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336326>.

172. Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996;48:868-875. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973669>.

173. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-464; discussion 464-

457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997689>.

174. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48:189-199; discussion 199-201. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>.

175. Krajewski W, Nowak L, Moschini M, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients with Advanced Residual Disease at Radical Cystectomy following Neoadjuvant Chemotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10:651.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33567656>.

176. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:2102-2114. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077643>.

177. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:525-537. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33721560>.

178. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>.

179. von der 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 Clin Oncol* 2000;18:3068-

3077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>.

180. Novotny V, Froehner M, May M, et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2015;33:1753- 1761. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663359>.
181. Ku JH, Kim M, Jeong CW, et al. Risk prediction models of locoregional failure after radical cystectomy for urothelial carcinoma: external validation in a cohort of korean patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:1032- 1037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035206>.
182. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer* 2014;120:1272- 1280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390799>.
183. Sargos P, Baumann BC, Eapen L, et al. Risk factors for loco-regional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: A systematic-review and framework for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 2018;70:88-97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125800>.
184. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:511-517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612951>.
185. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg* 2018;153:e174591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188298>.
186. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol* 2019;37:659-671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255542>.
187. Schuettfort VM, Pradere B, Quhal F, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2021;39:1757- 1768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32995918>.
188. Garcia-Perdomo HA, Montes-Cardona CE, Guacheta M, et al. Muscle- invasive bladder cancer organ- preserving therapy: systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018;36:1997-2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943218>.
189. Royce TJ, Feldman AS, Mossanen M, et al. Comparative Effectiveness of Bladder- preserving Tri- modality Therapy Versus Radical Cystectomy for Muscle- invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:23-31. e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482661>.
190. Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917985>.
191. Bladder cancer: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>. Accessed April 27, 2022.
192. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198:552-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456635>.
193. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol* 2011;185:72-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074192>.
194. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States:



results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol* 2013;63:823-829.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200811>.

195. Mohamed HAH, Salem MA, Elnaggar MS, et al. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer Radiother* 2018;22:236-240.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29678595>.

196. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16:1298-1301. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>.

197. Splinter T, Denis L. Restaging procedures, criteria of response, and relationship between pathological response and survival. *Semin Oncol* 1990;17:606-612. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218573>.

198. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150-2157. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229129>.

199. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62-67; discussion 67-68. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100923>.

200. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-3583. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>.

201. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer:

long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061-3071. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>.

202. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705-

711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101114>.

203. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol* 2017;71:952-

960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081860>.

204. Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology* 2012;80:1056-1062. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999456>.

205. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5:471-

476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110598>.

206. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:665-672. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529770>.

207. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and

adjuvant chemotherapy. Urology 2009;73:833-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100600>.

208. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:863-872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23823157>.

209. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol 2019;37:44-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30433852>.

210. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. J Clin Oncol 2009;27:4055-4061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636019>.

211. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-1488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512481>.

212. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. Lancet Oncol 2021;22:246-

255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33539743>.

213. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1996;14:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918486>.

214. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. J Urol 1987;138:1162-1163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>.

215. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. BJU Int 2008;102:1345-1353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035903>.

216. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy Versus Chemoradiation for Node-Positive Bladder Cancer: Practice Patterns and Outcomes from the National Cancer Data Base. Bladder Cancer 2017;3:283-291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152552>.

217. Hermans TJ, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, et al. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer-Results of a nationwide population-based study. Eur J Cancer 2016;69:1-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814469>.

218. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol 2012;188:2046-2054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083867>.

219. Tey J, Ho F, Koh WY, et al. Palliative radiotherapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2021;60:635-644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33591843>.

220. Sweeney P, Millikan R, Donat M, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? J Urol 2003;169:2113-2117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>.

221. Otto T, Krege S, Suhr J, Rubben H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology* 2001;57:55-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164143>.
222. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol* 2004;171:145-148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>.
223. Lehmann J, Suttman H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol* 2009;55:1293-1299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907>.
224. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2546-2552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561321>.
225. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* 2007;52:1106-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367917>.
226. Ho PL, Willis DL, Patil J, et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol* 2016;34:59.e1-e8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421586>.
227. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, et al. Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bladder Cancer* 2017;3:121-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516157>.
228. Faltas BM, Gennarelli RL, Elkin E, et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urol Oncol* 2018;36:9 e11-19.e17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988653>.
229. Dursun F, Mackay A, Guzman JCA, et al. Utilization and outcomes of metastasectomy for patients with metastatic urothelial cancer: An analysis of the national cancer database. *Urol Oncol* 2022;40:61.e21-61.e28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34348861>.
230. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). 2022. Available at: <https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia/index.html>. Accessed April 27, 2022.
231. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>. Accessed April 27, 2022.
232. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). 2022. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>. Accessed April 27, 2022.
233. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945592>.
234. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476821>.
235. Ross JS, Wang K, Khaira D, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer* 2016;122:702-711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26651075>.

236. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-1927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>.
237. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>.
238. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/ carboplatin/ vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II- - results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27:5634-5639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>.
239. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937-940. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844814>.
240. Sideris S, Aoun F, Zanaty M, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;4:1063-1067. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284445>.
241. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/ metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75:606-607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052419>.
242. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-1857. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164195>.
243. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/ cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/ cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319>.
244. Burch PA, Richardson RL, Cha SS, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol* 2000;164:1538-1542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025699>.
245. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018-3024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>.
246. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3247-3255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986057>.
247. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527-2533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332>.
248. Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N, et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 2002;13:243-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886001>.
249. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218-1230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32945632>.

250. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/ carboplatin/ vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin- based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191- 199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>.

251. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-4461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>.

252. Gupta S, Sonpavde G, Grivas P, et al. Defining “platinum-ineligible” patients with metastatic urothelial cancer (mUC) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:451-451. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.451.

253. Kamat AM, Bellmunt J, Galsky MD, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. *J Immunother Cancer* 2017;5:68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807024>.

254. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1125- 1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33577729>.

255. 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 non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:212-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081914>.

256. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015- 1026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060>.

257. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:970-976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050707>.

258. 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. *Lancet Oncol* 2017;18:1483- 1492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485>.

259. Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line pembrolizumab in Cisplatin- Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:2658-2666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32552471>.

260. U. S. Food and Drug Administration. FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking pembrolizumab or atezolizumab as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>. Accessed April 27, 2022.

261. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. pembrolizumab injection, for intravenous use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s1.1.0lbl.pdf. Accessed April 27, 2022.

262. ASCO Post. FDA Revises Label for pembrolizumab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. 2021. Available at: <https://ascopost.com/issues/september-25-2021/fda-revises-label-for-pembrolizumab-in-patients-with-advanced-urothelial-carcinoma/>. Accessed April 27, 2022.

263. Powles T, Czoszi T, Ozguroglu M, et al. pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy

for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:931-945. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34051178>.

264. 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. *Lancet* 2017;389:67-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>.

265. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. Atezolizumab injection, for intravenous use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761034s043lbl.pdf. Accessed April 27, 2022.

266. 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. *Lancet* 2016;387:1909-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546>.

267. Necchi A, Joseph RW, Loriot Y, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol* 2017;28:3044-3050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950298>.

268. Powles T, Duran 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. *Lancet* 2018;391:748-757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>.

269. Sternberg CN, Loriot Y, James N, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol* 2019;76:73-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910346>.

270. Pal SK, Hoffman-Censits J, Zheng H, et al. Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Clinical Experience from an Expanded Access Study in the United States. *Eur Urol* 2018;73:800-806. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29478735>.

271. Merseburger AS, Castellano D, Powles T, et al. Safety and Efficacy of Atezolizumab in Understudied Populations with Pretreated Urinary Tract Carcinoma: Subgroup Analyses of the SAUL Study in Real-World Practice. *J Urol* 2021;206:240-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33835866>.

272. ASCO Post. Atezolizumab's Indication in Previously Treated Metastatic Bladder Cancer Is Withdrawn. 2021. Available at: <https://ascopost.com/news/march-2021/atezolizumab-s-indication-in-previously-treated-metastatic-bladder-cancer-is-withdrawn/>. Accessed April 28, 2022.

273. 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. *Lancet Oncol* 2017;18:312-322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785>.

274. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-1598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733243>.

275. Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol* 2019;37:1608-1616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100038>.

276. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib



Study. J Clin Oncol 2017;35:2117-2124. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375787>.

277. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2018;19:51-64. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217288>.

278. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2019;381:338-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340094>.

279. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. Erdafitinib tablets, for oral use. 2020. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212018s001lbl.pdf. Accessed April 27, 2022.

280. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23:248-258. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35030333>.

281. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2019;37:2592-2600. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31356140>.

282. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22:872-882. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33991512>.

283. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol

2020;38:1041-1049. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031899>.

284. U. S. Food & Drug Administration. Prescribing Information. Enfortumab vedotin-ejfv for injection, for intravenous use. 2021. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761137s006s008lbl.pdf. Accessed April 27, 2022.

285. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol 2021;39:2474-2485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33929895>.

286. Wong RL, Ferris LA, Do OA, et al. Efficacy of Platinum Rechallenge in Metastatic Urothelial Carcinoma After Previous Platinum-Based Chemotherapy for Metastatic Disease. Oncologist 2021;26:1026-1034. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34355457>.

287. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269937>.

288. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and Safety of durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol 2017;3:e172411. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753>.

289. Urology Times. durvalumab FDA indication for bladder cancer voluntarily withdrawn. 2021. Available at:
<https://www.urologytimes.com/view/durvalumab-fda-indication-for-bladder-cancer-voluntarily-withdrawn>. Accessed April 28, 2022.

290. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, et al. durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1574-1588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32971005>.
291. Ismaili N. A rare bladder cancer--small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078012>.
292. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172:481-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247709>.
293. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2592-2597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414678>.
294. Kaushik D, Frank I, Boorjian SA, et al. Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2015;22:549-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761779>.
295. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2013;64:307-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564397>.
296. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer* 2017;123:4346-4355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743155>.
297. McGregor BA, Campbell MT, Xie W, et al. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer* 2021;127:840-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33216356>.
298. Bryant CM, Dang LH, Stechmiller BK, et al. Treatment of Small Cell Carcinoma of the Bladder With Chemotherapy and Radiation after Transurethral Resection of a Bladder Tumor. *Am J Clin Oncol* 2016;39:69-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517956>.
299. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 2018;73:111-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867446>.
300. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 2018;199:60-65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797715>.
301. 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). *Eur Urol* 2011;60:703-710. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068>.
302. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1422-1427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460707>.
303. 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). *Jpn J Clin Oncol*

2018;48:94-97. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136187>.

304. 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 Urol* 2020;203:690-698. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31702432>.

305. 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. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;135:59-65. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819447>.

306. Qiu D, Hu J, He T, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a pooled analysis. *Transl Androl Urol* 2020;9:2094-2106. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33209672>.

307. Chen L, Ou Z, Wang R, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Benefits Survival in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Based Analysis. *Ann Surg Oncol* 2020;27:1297-1303. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31853757>.

308. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol* 2021;79:635-654. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32798146>.

309. Mandalapu RS, Remzi M, de Reijke TM, et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2017;35:355-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233780>.

310. 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. *Eur Urol* 2016;70:1052-1068. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477528>.

311. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1629-1634. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108813>.

312. Gakis G, Schubert T, Alemozaffar M, et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of localized high-risk disease. *World J Urol* 2017;35:327-335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043218>.

313. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Mitomycin for pyelocalyceal solution. 2021. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211728s002lbl.pdf. Accessed April 27, 2022.

314. 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. *The Lancet Oncology* 2020;21:776-785. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631491/>.

315. Matin SF, Pierorazio PM, Kleinmann N, et al. Durability of Response to Primary Chemoablation of Low-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma Using UGN-101, a Mitomycin-Containing Reverse Thermal Gel: OLYMPUS Trial Final Report. *J Urol* 2022;207:779-788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34915741>.

316. 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. *BJU Int* 2018;121:252-259.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940605>.

317. 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. *Lancet* 2020;395:1268-1277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145825>.

318. Li X, Cui M, Gu X, et al. Pattern and risk factors of local recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Surg Oncol* 2020;18:114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473636>.

319. Huang YC, Chang YH, Chiu KH, et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep* 2016;6:38175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27910890>.

320. Czito B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004;172:1271-1275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822>.

321. Audenet F, Yates DR, Cussenot O, Roupret M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 2013;31:407-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>.

322. Kokorovic A, Westerman ME, Krause K, et al. Revisiting an Old Conundrum: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Therapy for Treatment of Urothelial Carcinoma of the Prostate. *Bladder Cancer* 2021;7:243-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34195319>.

323. Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014;114:25-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447439>.

324. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 1999;53:1126-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367840>.

325. Grigsby PW. Carcinoma of the urethra in women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:535-541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635699>.

326. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:404-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464921>.

327. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013;31:1171-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534087>.

328. Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B, et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol* 2008;179:536-541; discussion 541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076921>.