



中国临床肿瘤学会 (CSCO) 尿路上皮癌诊疗指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
UROTHELIAL CANCER

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社
·北京·

版权所有，侵权必究！

图书在版编目（CIP）数据

中国临床肿瘤学会（CSCO）尿路上皮癌诊疗指南.
2021 / 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. —
北京：人民卫生出版社，2021.8
ISBN 978-7-117-31847-1

I. ①中… II. ①中… III. ①泌尿系肿瘤—上皮组织
瘤—诊疗—指南 IV. ①R737.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2021）第 148896 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

中国临床肿瘤学会（CSCO）尿路上皮癌诊疗指南 2021

Zhongguo Linchuang Zhongliu Xuehui (CSCO) Niaolu Shangpi Ai Zhenliao Zhinan 2021

组织编写：中国临床肿瘤学会指南工作委员会
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地 址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编：100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线：010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷：北京华联印刷有限公司

经 销：新华书店
开 本：787 × 1092 1/32 印张：5.5
字 数：136 千字
版 次：2021 年 8 月第 1 版
印 次：2021 年 8 月第 1 次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-31847-1
定 价：46.00 元

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
质量问题联系电话：010-59787234 E-mail: zhiliang@pmph.com

- CSCO 诊疗指南证据类别 / 1
- CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2
- CSCO 尿路上皮癌诊疗指南 2021 更新要点 / 3
- 1 尿路上皮癌诊疗总则 / 7
- 2 尿路上皮癌的诊断原则 / 11
 - 2.1 影像诊断原则 / 12
 - 2.1.1 膀胱癌诊断原则 / 12
 - 2.1.2 上尿路尿路上皮癌诊断原则 / 18
 - 2.2 病理诊断基本原则 / 24
 - 2.3 分期 / 30
 - 2.3.1 膀胱尿路上皮癌分期 / 30
 - 2.3.2 上尿路尿路上皮癌分期 / 34
 - 2.3.3 病理分级 / 36
- 3 膀胱尿路上皮癌的治疗 / 37
 - 3.1 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗及随访 / 38
 - 3.1.1 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗 / 38
 - 3.1.2 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的术后辅助治疗 / 46

目录

- 3.1.3 随访 / 61
- 3.2 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗及随访 / 64
 - 3.2.1 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗 / 64
 - 3.2.2 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的术后辅助治疗 / 71
 - 3.2.3 随访 / 78
- 3.3 晚期膀胱尿路上皮癌的治疗原则 / 84
 - 3.3.1 转移性膀胱尿路上皮癌的一线治疗策略 / 84
 - 3.3.2 转移性膀胱尿路上皮癌的一线化疗后的维持治疗策略 / 89
 - 3.3.3 转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗策略 / 91
 - 3.3.4 转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗策略 / 96
- 3.4 膀胱尿路上皮癌的姑息性放疗 / / 103
- 4 上尿路尿路上皮癌的治疗 / 105
 - 4.1 上尿路尿路上皮癌的治疗及随访 / 106
 - 4.1.1 非转移性上尿路尿路上皮癌的治疗 / 106
 - 4.1.2 术后辅助治疗 / 116
 - 4.1.3 随访 / 119
 - 4.2 转移性上尿路尿路上皮癌的治疗 / 122

- 4.2.1 转移性上尿路尿路上皮癌的一线治疗策略 / 122
- 4.2.2 转移性上尿路尿路上皮癌一线化疗后的维持治疗策略 / 127
- 4.2.3 转移性上尿路尿路上皮癌的二线治疗策略 / 129
- 4.2.4 转移性上尿路尿路上皮癌的三线治疗策略 / 134
- 4.3 上尿路尿路上皮癌的放疗 / 141
 - 4.3.1 辅助性放疗 / 141
 - 4.3.2 姑息性放疗 / / 142
- 5 随访原则 / 145
 - 5.1 膀胱尿路上皮癌随访原则 / 146
 - 5.2 上尿路尿路上皮癌随访原则 / 148

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	基本一致共识, 争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识, 争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $<60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	<p>1A 类证据和部分 2A 类证据</p> <p>CSCO 指南将 1A 类证据，以及部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据，作为 I 级推荐。具体为：适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定，纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施</p>
II 级推荐	<p>1B 类证据和部分 2A 类证据</p> <p>CSCO 指南将 1B 类证据，以及部分在中国可及性欠佳，但专家共识度较高的 2A 类证据，作为 II 级推荐。具体为：国内外随机对照研究，提供高类别证据，但可及性差或者效价比不高；对于临床获益明显但价格较贵的措施，考虑患者可能获益，也可作为 II 级推荐</p>
III 级推荐	<p>2B 类证据和 3 类证据</p> <p>对于某些临床上习惯使用，或有探索价值的诊治措施，虽然循证医学证据相对不足，但专家组意见认为可以接受的，作为 III 级推荐</p>

CSCO 尿路上皮癌诊疗指南 2021 更新要点

2 尿路上皮癌的诊断原则

2.1.2 上尿路尿路上皮癌诊断原则

注释 d: 删除“结合尿脱落细胞”，调整为“对于 CTU 影像表现典型诊断明确者，可以直接行根治性肾输尿管切除术”

注释 e: 删除“尿脱落细胞的获得方法”

2.3.1 膀胱尿路上皮癌分期

N1、N2: “真盆腔”调整为“真骨盆”; T4: 删除“膀胱外”

2.3.2 上尿路尿路上皮癌分期

T3: 删除“仅用于”，调整为“肾盂：肿瘤浸润肾盂周围脂肪组织或肾实质”及“输尿管：肿瘤穿透肌层，浸润输尿管周围脂肪组织”

3 膀胱尿路上皮癌的治疗

3.2.2 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的术后辅助治疗

新增“T3-4a 或者 N+, M0 (标准膀胱癌根治术后)”及“Ⅱ级推荐辅助免疫治疗纳武利尤单抗 (1A 类)”

新增“ypT2-4a 或者 ypN+, M0 (新辅助治疗后标准膀胱癌根治术后)”及“Ⅱ级推荐辅助免疫治疗纳武利尤单抗 (1A 类)”

注释 c: 高危亚组患者括号内注释内容调整为“局部分期晚和淋巴结受累”; 新增“CheckMate 274 研究结果”

3.3.3 转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗策略

免疫治疗Ⅲ级推荐: 删除“阿替利珠单抗、度伐利尤单抗”

靶向治疗: 新增“纬迪西妥单抗(2A类)”

注释 e: 新增

转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗解析“3. 靶向治疗”: 新增“(2) 纬迪西妥单抗”

3.3.4 转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗策略

既往铂类化疗及免疫治疗失败后Ⅲ级推荐: 新增“纬迪西妥单抗(2A类)”

既往未接受过免疫治疗Ⅲ级推荐: 删除“阿替利珠单抗、度伐利尤单抗”

注释 b: 新增“纬迪西妥单抗适用于既往化疗后失败 HER2 表达阳性转移性尿路上皮癌”

转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗解析: 删除“EV-101 研究及 EV-201 研究结果”, 新增“EV-301 研究结果”

4 上尿路尿路上皮癌的治疗

4.1.2 术后辅助治疗

删除“Ⅱ-Ⅲ期(pT2-4N+M0)”

新增“T3-4a 或者 N+, M0 (标准根治术后)”及“Ⅱ推荐辅助免疫治疗纳武利尤单抗(1A类)”

新增“ypT2-4a 或者 ypN+, M0 (新辅助治疗后标准膀胱癌根治术后)”及“Ⅱ推荐辅助免疫治

疗纳武利尤单抗（1A类）”

新增“T4b N0-Nx, M0（标准膀胱癌根治术后）”

注释 a: 新增“POUT 研究结果”

4.2.3 转移性上尿路尿路上皮癌的二线治疗策略

注释 d: 删除“特瑞普利单抗”

4.2.4 转移性上尿路尿路上皮癌的三线治疗策略

注释 d: 删除“特瑞普利单抗”

1 尿路上皮癌诊疗总则

尿路上皮癌的 MDT 诊疗模式

内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
MDT 学科构成	①泌尿外科 ②肿瘤内科 ③放射治疗科 ④医学影像科 ⑤病理科 ⑥核医学科	①骨肿瘤科 ②疼痛科 ③系统治疗不良反应管理的相关科室（包括心血管科、呼吸科、消化科、内分泌科、皮肤科、免疫科等）	①营养科 ②检验科 ③遗传学专家 ④其他外科（包括普通外科、介入科等）
MDT 成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师及以上	
MDT 讨论内容	①需要新辅助化疗的肌层浸润性尿路上皮癌患者 ②具有膀胱根治性切除指征，但采用保留膀胱策略的患者 ③因医学原因无法耐受手术的病灶可切除的患者	①需要术后辅助放疗的患者 ②上尿路尿路上皮癌保留肾脏的治疗策略 ③需要放疗、多种系统性抗肿瘤治疗结合的转移性患者 ④转移性肿瘤局部出现严重症状的患者	①主管医师认为需要 MDT 的患者（例如诊治有困难或存在争议） ②推荐进入临床研究的患者
MDT 日常活动	固定学科、固定专家和固定时间（建议每 1~2 周 1 次），固定场所	根据具体情况设置	

【注释】

- a 尿路上皮癌的诊治应重视多学科团队（multidisciplinary team, MDT）的作用，推荐有条件的单位将尿路上皮癌患者的诊疗尽量纳入MDT的管理。MDT原则应该贯穿每一位患者的治疗全程。
- b MDT的实施过程中由多个学科的专家共同分析患者的临床表现、影像、病理和分子生物学资料，对患者的一般状况、疾病的诊断、分期/侵犯范围、发展趋势和预后做出全面的评估，并根据当前的国内外治疗规范/指南或循证医学证据，结合现有的治疗手段，为患者制订最适合的整体治疗策略。
- c 随着系统治疗（尤其是免疫治疗）的发展，相关不良反应发生涵盖全身各个系统，而早期发现和及时处理是保证患者安全的重要手段，因此在临床工作中就非常需要综合各个相关科室，建立不良反应管理团队，以更好地监测患者治疗过程中的不良反应，降低严重不良反应的发生率。
- d MDT应根据治疗过程中患者机体状况的变化、肿瘤的反应而适时调整治疗方案，以期最大限度地延长患者生存期、提高治愈率和改善生活质量。

2 尿路上皮癌的诊断原则

尿路上皮癌治疗前基本诊断手段主要包括内镜和影像学检查，用于尿路上皮癌的定性诊断、定位诊断和分期诊断。其他还包括病史采集、症状评估、体格检查、实验室检查、内镜（膀胱镜和输尿管镜）检查、转移灶活检。全程、无痛、间歇性肉眼血尿是尿路上皮癌的典型症状。内镜活检或穿刺活检组织病理学检查是尿路上皮癌确诊和治疗的依据。胸、腹、盆腔 CT 检查是治疗前分期的基本手段，MRI、骨扫描及 PET/CT 可作为 CT 疑诊肝转移、淋巴结转移、骨转移及全身转移时的备选手段。影像学报告应提供涉及 cTNM 分期的征象描述，并给出分期意见。尿路上皮癌术后系统组织病理学诊断（pTNM 分期）为明确尿路上皮癌的组织学类型、全面评估病情进展、判断患者预后、制订有针对性的个体化治疗方案提供必要的组织病理学依据。

2.1 影像诊断原则

2.1.1 膀胱癌诊断原则

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
诊断	膀胱镜检查 + 活检（1A 类） ^a 或 诊断性电切	细胞学（2A 类） ^b	尿液荧光原位 杂交（FISH）

膀胱癌诊断原则 (续表)

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
影像分期 非肌层浸润性 膀胱癌 NMIBC (Tis、Ta、T1)	腹、盆腔增强 CT+CTU (1A 类) ^e 胸部平片 ^e	盆腔 MRI +MRU ^d 腹、盆腔 CT 平扫 + 逆行肾盂造影 ^f 腹、盆腔超声检查 ^g	静脉肾盂造影 (IVP)
影像分期 肌层浸润性膀胱癌 MIBC (T2、T3、T4)	腹、盆腔增强 CT+CTU (1A 类) 腹、盆腔 MRI +MRU (2A 类) ^h 胸部 CT (1A 类) (必要时) 头颅 CT/MRI (1A 类) (必要时) 骨扫描 (1A 类)	腹、盆腔 CT 平扫 + 逆行肾盂造影 腹、盆腔超声检查 PET/CT ⁱ	静脉肾盂造影 (IVP)
获取组织技术	膀胱镜活检 诊断性电切术 手术标本的病理诊断 (1A 类)	尿液细胞学 穿刺活检 (2A 类证据) ^{b, c} (对于膀胱癌原发灶而言 不合适, 对于上尿路诊断 可疑的患者可以考虑)	

膀胱癌诊断原则（续表）

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
影像分期：不能手术或者晚期患者	腹、盆腔增强 CT（1A 类） 腹、盆腔 MRI（2A 类） ^h 胸部 CT（1A 类） 头颅 CT/MRI（1A 类） 骨扫描（1A 类）	腹、盆腔 CT 平扫腹、 盆腔超声检查 PET/CT ^j	

【注释】

- 对所有肉眼血尿患者，或者 35 岁以上镜下血尿患者，临床怀疑膀胱癌的均建议行膀胱镜检查，并活检进一步确诊^[1]。
- 膀胱镜检查反复活检无法确定病理诊断时，尿液细胞学检测或转移灶病理学检测可作为定性诊断依据。
- 腹、盆腔增强 CT 扫描应该作为膀胱癌术前必须且首选推荐的检查项目。增强扫描动脉期和静脉期用于膀胱癌的检出、定位及分期诊断，同时可评估肾脏功能，腹腔及盆腔其他脏器有无病变，盆腔、腹膜后淋巴结有无肿大。保证膀胱充分充盈，多期增强 CT 扫描，常规图像结合薄层图像及多平面重建图像判定病变部位、范围及浸润深度，对 T4 期肿瘤周围组织结构侵犯情况的评估较为准确。但 CT 无法显示膀胱壁各层结构，在准确区分 T1、T2 和 T3a 方面的诊断价

- 值有限。排泄期及 CTU 可以提供泌尿系统（肾脏、输尿管、膀胱）的成像，评估上尿路情况^[2-4]。
- d 对碘造影剂过敏者，可行盆腔 MR 增强扫描检查，评估膀胱及膀胱周围情况。磁共振尿路造影（MRU）是一种无需造影剂即可完成的影像学检查方法，适用于肾衰竭或对碘造影剂过敏的患者。
 - e 术前胸部常规影像学检查如果出现可疑病灶，应考虑行胸部 CT 检查。
 - f 对于肾功能不全或中度肾盂及输尿管积水无法行增强 MR 检查者，可行逆行肾盂输尿管造影 + 腹、盆腔 CT 平扫检查，评估上尿路情况。
 - g 超声检查临床广泛用于血尿患者的常规检查和膀胱癌分期评估，特别是对于碘造影剂过敏和肾功能不全的患者。二维超声有助于浅表性膀胱癌与肌浸润性膀胱癌的鉴别，三维超声和超声造影可提高膀胱癌分期的准确性^[5, 6]。但超声在膀胱癌分期中的作用尚未明确^[7]。
 - h 多参数 MR 扫描用于膀胱癌术前分期和对盆腔淋巴结转移评估，膀胱扩张程度影响膀胱壁及病变的显示情况。MR 对 T2、T3 期肿瘤分期准确性优于 CT。弥散加权成像（diffusion-weighted imaging, DWI）和动态增强（dynamic contrast enhanced, DCE）成像等功能序列的采集，在区分浅表性与肌层浸润性肿瘤方面均表现较好^[8-10]。磁共振成像对上尿路疾病的敏感性较低^[11]。
 - i ¹⁸F-FDG PET/CT 对膀胱肿瘤的诊断有一定局限性，多用于术前膀胱癌患者淋巴结转移或术后肿瘤残余的评估。早期成像（注射 FDG 后 10min）是膀胱癌的最佳诊断时相。¹⁸F-FDG PET/CT 诊断转移的敏感性为 56%，特异性为 98%。PET/CT 比单独 CT 对膀胱癌分期更准确^[12, 13]。
 - j 头颅 CT/MRI 和骨扫描并非初诊患者常规检查，当患者存在骨痛、病理骨折或定位体征等相应临床症状时推荐进行检查；或用于晚期肿瘤转移范围和肿瘤负荷的评估。

参考文献

- [1] FLAIG TW, SPIESS PE, AGARWAL N, et al. Bladder cancer, Version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18 (3): 329-354.
- [2] SCHMID SC, ZAHEL T, HALLER B, et al. Prognostic value of computed tomography before radical cystectomy in patients with invasive bladder cancer: imaging predicts survival. World J Urol, 2016, 34 (4): 569-576.
- [3] TRINH TW, GLAZER DI, SADOW CA, et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. Abdom Radiol (NY), 2018, 43 (3): 663-671.
- [4] MOSSANEN M, CHAND SL, KIMM S, et al. Current staging strategies for muscle-invasive bladder cancer and upper tract urothelial cell carcinoma. Urol Clin North Am, 2018, 45 (2): 143-154.
- [5] TADIN T, SOTOSEK S, RAHELIĆ D, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound T-staging of the urinary bladder cancer in comparison with histology in elderly patients. Coll Antropol, 2014, 38 (4): 1123-1126.
- [6] GUO S, XU P, ZHOU A, et al. Contrast-enhanced ultrasound differentiation between low-and high-grade bladder urothelial carcinoma and correlation with tumor microvessel density. J Ultrasound Med, 2017, 36 (11): 2287-2297.

- [7] MCKIBBEN MJ, WOODS ME. Preoperative imaging for staging bladder cancer. *Curr Urol Rep*, 2015, 16 (4): 22.
- [8] PANEBIANCO V, DE BERARDINIS E, BARCHETTI G, et al. An evaluation of morphological and functional multi-parametric MRI sequences in classifying non-muscle and muscle invasive bladder cancer. *Eur Radiol*, 2017, 27 (9): 3759-3766.
- [9] TAKEUCHI M, SASAKI S, NAIKI T, et al. MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: a review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38 (6): 1299-1309.
- [10] YAMADA Y, KOBAYASHI S, ISOSHIMA S, et al. The usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer staging and functional analysis. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10 (4): 878-882.
- [11] VAN DER POL CB, CHUNG A, LIM C, et al. Update on multiparametric MRI of urinary bladder cancer. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48 (4): 882-896.
- [12] YOON HJ, YOO J, KIM Y, et al. Enhanced application of ^{18}F -FDG PET/CT in bladder cancer by adding early dynamic acquisition to a standard delayed PET protocol. *Clin Nucl Med*, 2017, 42 (10): 749-755.
- [13] SOUBRA A, HAYWARD D, DAHM P, et al. The diagnostic accuracy of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. *World J Urol*, 2016, 34 (9): 1229-1237.

2.1.2 上尿路尿路上皮癌诊断原则

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
诊断	腹盆腔增强 CT+CTU (2A 类) ^a 膀胱镜检查 (2A 类) ^b	腹盆腔增强 MRI+MRU ^c 输尿管镜检查 (2A 类) ^d 尿液细胞学 (3 类) ^e 尿液荧光原位杂交 (FISH) ^f 利尿肾动态显像 ^g	腹盆腔 CT 平扫 + 逆行肾盂输尿管造影 ^h 腹盆腔 MRI 平扫 ⁱ 静脉肾盂造影 IVP ^j 腹盆部超声检查 ^k 尿液肿瘤标志物 ^l
影像分期 (T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₀₋₁)	腹盆腔增强 CT+CTU (2A 类) ^a 胸部 CT (1A 类) (必要时) 头颅 CT/MRI (1A 类) ^m (必要时) 骨扫描 (1A 类) ^m	腹盆腔增强 MRI+MRU ^c PET/CT ⁿ	腹盆部 CT 平扫 + 逆行肾盂输尿管造影 ^g 腹盆腔 MRI 平扫 ^h 静脉肾盂造影 IVP ⁱ
获取组织技术	膀胱镜活检 ^b	输尿管镜活检 (2A 类) ^d 尿液细胞学 ^e	经皮肤穿刺活检 ^o

【注释】

- a 泌尿系统 CT 成像可较为准确地判断肿瘤的位置、形态和大小、区域淋巴结情况以及与周围脏器的关系，为术前提提供分期信息，是目前临床上首选的影像学检查方法^[1]。在包含 1 233 例患者、13 项临床研究的荟萃分析显示，CT 尿路造影对 UTUC 的综合敏感性为 92%（置信区间：88~98），综合特异性为 95%^[2]。虽然 CT 无法显示肾盂、输尿管壁各层结构，但可以较为准确区分 T3 期及以上病变，因此在准确区分 Ta，T2 方面诊断价值有限。另外 CTU 容易漏诊扁平状浸润型生长的肿瘤。
- b 对于所有 UTUC 患者在实施手术前均须进行尿道膀胱镜检查，以排除膀胱肿瘤或前列腺尿道部肿瘤^[3, 4]。
- c 增强磁共振尿路成像是对于碘造影剂过敏而无法行 CTU 的患者的替代手段。但对于小于 2cm 的肿瘤敏感性较低（检出率仅为 75%）且因各种因素易受到假阳性结果的影响，临床使用价值有限^[5]。由于肾源性系统性纤维化的风险，在严重肾功能不全（内生肌酐清除率 <30mL/min）的患者中，应限制使用钆基造影剂。磁共振尿路造影（MRU）是一种无需造影剂即可完成的影像学检查方法，适用于肾衰竭患者。
- d 输尿管镜检查可以明确肿瘤形态、大小并可进行组织活检，是术前明确诊断的重要手段。输尿管镜活检可以确定 90% 病例的肿瘤等级，假阴性率很低，且与样本量无关^[6, 7]。但基于肿瘤播散学说，一些研究结果证实术前行输尿管镜会增加患者术后膀胱内复发的风险^[8, 9]，因此对于 CTU 影像表现典型诊断明确者，可以直接行根治性肾输尿管切除术。而推荐对影像诊断不

- 充分，或者拟选择保肾治疗而需要明确肿瘤危险分层的患者，输尿管镜检查及活检是必须的检查手段^[7, 10]。
- e 尿细胞学是推荐每位患者都进行的诊断方法^[11]。尽管尿细胞学检查简单无创，且特异性高(>90%)，但其敏感性相对较低(35%~65%)且在尿路上皮损伤或尿路感染时假阳性率会增加^[12]。
 - f 荧光原位杂交(FISH)对在UTUC中具有较高的诊断准确性，但是各中心报道的敏感性和特异性有较大差异^[13]。推荐在有条件的单位开展。
 - g 肾动态显像，包括肾血流灌注显像和肾实质功能动态显像，其最大意义是可以分别估测双侧肾小球滤过率，因此对于拟行根治手术的患者预测术后肾功能有较大意义。
 - h 对于肾功能不全又无法行MR检查患者，仍可选择逆行输尿管肾盂造影进行诊断^[1, 14, 15]。
 - i MRI平扫并非上尿路尿路上皮癌首选检查手段，仅当患者肾功能不全无法行增强CT/MRI检查时使用。MRI平扫可提供尿路水成像，了解梗阻部位及肿瘤的多发及单发，有助于手术方案的制订。MRI平扫可提供优于CT平扫的组织辨识度，有利于判断肿瘤与周围组织器官的关系。
 - j 传统的KUB/IVP在UTUC诊断方面的价值有限，诊断准确性欠佳，目前已不作为常规推荐。
 - k 超声可以通过发现肾积水筛查UTUC，亦可对病灶进行初步评估，其具有无创、简便易行且费用较低的优点，因此已较多应用于各类体检项目中。其单独应用的临床价值有限。
 - l 一些基于尿液的肿瘤标志物，包括NMP22、膀胱肿瘤抗原(bladder tumor antigen, BAT)等，已经用于UTUC的诊断及随访，它们有较高的敏感性，但假阳性率也相对较高^[16]。
 - m 头颅CT/MRI和骨扫描并非初诊患者常规检查，当患者存在骨痛、病理骨折或定位体征等相应

临床症状时推荐进行检查，或用于晚期肿瘤转移范围和肿瘤负荷的评估。

- n 对于局部的 UTUC 病变， ^{18}F -FDG PET/CT 相较于传统的检查手段在诊断及鉴别诊断中并没有非常明显的优势，不建议单独使用。延迟成像病变区域可见明显的示踪剂摄取，但对于较小的病灶敏感性及特异性均未优于 CTU。在怀疑有淋巴结及远处转移病灶的患者中，可使用 ^{18}F -FDG PET/CT 来提供疾病完整的影像学分期信息^[17]，但是需要注意的是，在评估淋巴结转移中， ^{18}F -FDG PET/CT 的敏感性有争议^[18]。另外，在 UTUC 肿瘤复发的评估中， ^{18}F -FDG PET/CT 具有较高的准确性^[19]。
- o 主要用于转移性疾病的病理获取，可对原发灶及转移病灶进行取材。对于局限性疾病，因为穿刺活检会带来严重的肿瘤溢出种植风险，故不推荐使用；仅当影像学检查存在高度不确定性，且腔内途径获取病理不可行，且尿液脱落细胞学检测阴性，才考虑对局限性疾病使用该技术获取组织。

参考文献

- [1] COWAN NC, TURNEY BW, TAYLOR NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007, 99 (6): 1363-1370.
- [2] JANISCH F, SHARIAT SF, BALTZER P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2020, 38 (5): 1165-1175.

- [3] COSENTINO M, PALOU J, GAYA JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013, 31 (1): 141-145.
- [4] SORIA F, SHARIAT SF, LERNER SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 2017, 35 (3): 379-387.
- [5] TAKAHASHI N, GLOCKNER JF, HARTMAN RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010, 183 (4): 1330-1365.
- [6] ROJAS CP, CASTLE SM, LLANOS CA, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013, 31 (8): 1696-1700.
- [7] 马闰卓, 邱敏, 何为, 等. 输尿管镜活检可协助上尿路尿路上皮癌危险分层. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49 (4): 632-637.
- [8] MARCHIONI M, PRIMICERI G, CINDOLO L, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017, 120 (3): 313-319.
- [9] GUO RQ, HONG P, XIONG GY, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int*, 2018, 121 (2): 184-193.
- [10] 周利群, 张雷. 上尿路尿路上皮癌临床诊疗关键及争议问题. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38 (12): 881-884.
- [11] ROUPRÊT M, BABJUK M, COMPÉRAT E, et al. European Association of Urology guidelines on

- upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol*, 2018, 73 (1): 111-122.
- [12] MESSER J, SHARIAT SF, BRIEN JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2011, 108 (5): 701-705.
- [13] 叶烈夫, 许庆均, 杨泽松, 等. 荧光原位杂交技术在上尿路和下尿路尿路上皮癌诊断应用中的对比. *中华实验外科杂志*, 2016, 33 (12): 2682-2684.
- [14] WANG LJ, WONG YC, CHUANG CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*, 2009, 181(2): 524-531.
- [15] LEE KS, ZEIKUS E, DEWOLF WC, et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol*, 2010, 65 (3): 185-192.
- [16] 张宁, 崔剑锋, 李岩, 等. 上尿路尿路上皮癌预后生物标志物的研究进展. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34 (2): 119-123.
- [17] TANAKA H, YOSHIDA S, KOMAI Y, et al. Clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in upper tract urothelial carcinoma: impact on detection of metastases and patient management. *Urol Int*, 2016, 96 (1): 65-72.
- [18] VOSKUILEN CS, SCHWEITZER D, JENSEN JB, et al. Diagnostic Value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography for lymph node staging in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2020, 3 (1): 73-79.

- [19] ZATTONI F, INCERTI E, COLICCHIA M, et al. Comparison between the diagnostic accuracies of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and conventional imaging in recurrent urothelial carcinomas: a retrospective, multicenter study. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43 (9): 2391-2399.

2.2 病理诊断基本原则

标本来源	I 级推荐		II 级推荐
	大体检查	光镜下检查	-
根治性肾输尿管全长切除/输尿管节段切除	肿瘤部位 肿瘤大小	明确病变性质 ^a 组织学类型 ^b 肿瘤坏死及其比例 周围神经侵犯/脉管侵犯 切缘情况 伴有肉瘤样分化比例 大血管受累情况 淋巴结情况(如清扫)	免疫组化标志物检测 ^c 用于组织学类型鉴别诊断、明确脉管和淋巴结侵犯、肿瘤细胞增殖活性评估等 分子检测 ^d : 辅助判断病变性质及肿瘤复发风险

病理诊断基本原则 (续表)

标本来源	I 级推荐		II 级推荐
膀胱根治性切除 / 膀胱部分切除	肿瘤部位 肿瘤大小	明确病变性质和组织学类型 ^a 肿瘤坏死及其比例 周围神经侵犯 / 脉管侵犯 切缘情况 伴有肉瘤样分化比例 大血管受累情况 淋巴结情况 (如清扫)	免疫组化标志物检测 ^c 用于组织学类型鉴别诊断、明确脉管和淋巴结侵犯、肿瘤细胞增殖活性评估等 分子检测 ^d : 辅助判断病变性质及肿瘤复发风险
诊断性电切 / 活检标本	肿瘤部位 肿瘤大小 肿瘤数目 肿瘤外观 黏膜异常情况	明确病变性质和组织学类型 ^a - 肿瘤 / 非肿瘤 - 良性 / 恶性 - 组织学类型 - 是否包含逼尿肌, 有无肌层侵犯 - 肿瘤基底情况 (如留取)	免疫组化标志物检测 ^c 用于组织学类型鉴别诊断、明确脉管和淋巴结侵犯、肿瘤细胞增殖活性评估等 分子检测 ^d : 辅助判断病变性质及肿瘤复发风险
细胞学标本	送检尿液的量及性质	明确病变性质 - 肿瘤 / 非肿瘤 - 良性 / 恶性	分子检测 ^d : 辅助判断病变性质及肿瘤复发风险

【注释】

- a 明确病变性质：除需要明确是否为肿瘤性病变、肿瘤的良恶性之外，还需要尽可能明确病变的恶性程度（高级别/低级别，建议同时报告 G1~3）及浸润情况（浸润性/非浸润性）。对病理诊断困难者，建议提交上级医院会诊（提供原始病理报告以核对送检切片的准确性，减少误差；提供充分的病变切片或蜡块以及术中所见等）。
- b 尿路上皮癌组织学亚型较多，病理报告中尽可能按照普通型、鳞状或腺样分化型、巢状亚型、微囊型、微乳头型、淋巴上皮样、浆细胞样型、巨细胞型、富于脂质型、透明细胞型、肉瘤样、滋养层分化型^[1-18]等亚型进行分类。对组织学分型困难者，建议提交上级医院会诊（提供原始病理报告以核对送检切片的准确性，减少误差；提供充分的病变切片或蜡块以及术中所见等）。
- c 免疫组化：尿路上皮表达高分子量 CK、CK5/6 和 p63 等常见于鳞状上皮的标记，同时也表达部分腺上皮标记，如 CK7 和 CK20 等。尿路上皮癌较为特异和敏感的标志物包括 GATA-3、Uroplakin III、Uroplakin II、S100P^[19-22]。
- d 分子检测：端粒逆转录酶（telomerase reverse transcriptase, TERT）启动子区域的激活突变和成纤维细胞生长因子受体 3（fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3）突变可用于尿路上皮癌的早期诊断和术后复发。荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization, FISH）可用于尿液标本中尿路上皮癌筛查及肿瘤复发的监测^[23-25]。

参考文献

- [1] ERDEMIR F, TUNC M, OZCAN F, et al. The effect of squamous and/or glandular differentiation on recurrence, progression and survival in urothelial carcinoma of bladder. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39 (3): 803-807.
- [2] KIM SP, FRANK I, CHEVILLE JC, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012, 188 (2): 405-409.
- [3] WASCO MJ, DAIGNAULT S, BRADLEY D, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol*, 2010, 41 (2): 163-171.
- [4] LINDER BJ, FRANK I, CHEVILLE JC, et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol*, 2013, 189 (5): 1670-1675.
- [5] VENYO AK. Microcystic variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol*, 2013, 2013: 654751.
- [6] COMPÉRAT E, ROUPRET M, YAXLEY J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*, 2010, 42 (7): 650-654.
- [7] LOPEZ-BELTRAN A, MONTIRONI R, BLANCA A, et al. Invasive micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol*, 2010, 41 (8): 1159-1164.

- [8] WILLIAMSON SR, ZHANG S, LOPEZ-BELTRAN A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35 (4): 474-483.
- [9] FRITSCHKE HM, BURGER M, DENZINGER S, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *J Urol*, 2008, 180 (5): 1923-1927.
- [10] KECK B, STOEHR R, WACH S, et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder-rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer*, 2011, 129 (2): 346-354.
- [11] LOPEZ-BELTRAN A, BLANCA A, MONTIRONI R, et al. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. *Human Pathol*, 2009, 40 (10): 1461-1466.
- [12] LOPEZ-BELTRAN A, AMIN MB, OLIVEIRA PS, et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34 (3): 371-376.
- [13] LEROY X, GONZALEZ S, ZINI L, et al. Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31 (5): 770-773.
- [14] ZHANG Y, HUANG J, FENG H, et al. Primary multiple clear cell variant urothelial carcinomas of urinary bladder: a rare case report. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (6): 3385-3388.
- [15] SUNG MT, WANG M, MACLENNAN GT, et al. Histogenesis of sarcomatoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: evidence for a common clonal origin with divergent differentiation. *J Pathol*, 2007, 211 (4): 420-430.

- [16] ARMSTRONG AB, WANG M, EBLE JN, et al. TP53 mutational analysis supports monoclonal origin of biphasic sarcomatoid urothelial carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder. *Mod Pathol*, 2009, 22 (1): 113-118.
- [17] FATIMA N, CANTER DJ, CARTHON BC, et al. Sarcomatoid urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary clinicopathologic analysis of 37 cases. *Can J Urol*, 2015, 22 (3): 7783-7787.
- [18] REGALADO JJ. Mixed micropapillary and trophoblastic carcinoma of bladder: report of a first case with new immunohistochemical evidence of urothelial origin. *Hum Pathol*, 2004, 35 (3): 382-384.
- [19] HIGGINS JP, KAYGUSUZ G, WANG L, et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31 (5): 673-680.
- [20] TIAN W, GUNER G, MIYAMOTO H, et al. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. *Hum Pathol*, 2015, 46 (1): 58-64.
- [21] PARKER DC, FOLPE AL, BELL J, et al. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27 (1): 1-10.
- [22] JIANG H, HU H, TONG X, et al. Calcium-binding protein S100P and cancer: mechanisms and clinical relevance. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138 (1): 1-9.
- [23] ALLORY Y, BEUKERS W, SAGRERA A, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations

in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. Eur Urol, 2014, 65 (2): 360-366.

- [24] COUFFIGNAL C, DESGRANDCHAMPS F, MONGIAT-ARTUS P, et al. The diagnostic and prognostic performance of urinary FGFR3 mutation analysis in bladder cancer surveillance: A prospective multicenter study. Urology, 2015, 86 (6): 1185-1191.
- [25] SOKOLOVA IA, HALLING KC, JENKINS RB, et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. J Mol Diagn, 2000, 2 (3): 116-123.

2.3 分期

2.3.1 膀胱尿路上皮癌分期

原发肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期	
TX	原发肿瘤不能评价	NX	淋巴结状态不能评估	M0	无远处转移
T0	无原发肿瘤证据	N0	无区域淋巴结转移	M1	远处转移

膀胱尿路上皮癌分期（续表）

原发肿瘤（T）分期		区域淋巴结（N）分期		远处转移（M）分期	
Ta	非浸润性乳头状癌	N1	真骨盆内单一区域淋巴结转移（膀胱周围、闭孔、髂内、髂外或骶前淋巴结）	M1a	区域淋巴结以外的淋巴结转移
Tis	尿路上皮原位癌： “扁平肿瘤”	N2	真骨盆内多个区域淋巴结转移（膀胱周围、闭孔、髂内、髂外或骶前淋巴结）	M1b	非淋巴结的远处转移
T1	肿瘤侵犯固有层 （上皮下结缔组织）	N3	髂总淋巴结转移		
T2	肿瘤侵犯肌层				
T2a	肿瘤侵犯表浅肌层 （内 1/2）				
T2b	肿瘤侵犯深肌层 （外 1/2）				

膀胱尿路上皮癌分期（续表）

原发肿瘤（T）分期		区域淋巴结（N）分期		远处转移（M）分期	
T3	肿瘤侵犯膀胱周围软组织				
T3a	显微镜下侵犯				
T3b	大体侵犯（在膀胱外形成肿物）				
T4	肿瘤直接侵犯如下任一结构：前列腺间质、精囊腺、子宫、阴道、盆壁、腹壁				
T4a	肿瘤直接侵犯前列腺间质、子宫及阴道				
T4b	肿瘤直接侵犯盆壁及腹壁				

AJCC 第 8 版病理分期

	N0	N1	N2	N3
Ta	0a	-	-	-
Tis	0is	-	-	-
T1	I	III A	III B	III B
T2a	II	III A	III B	III B
T2b	II	III A	III B	III B
T3a	III A	III A	III B	III B
T3b	III A	III A	III B	III B
T4a	III A	III A	III B	III B
T4b	IV A	III C	III C	III C
M1a	IV A	IV A	IV A	IV A
M1b	IV B	IV B	IV B	IV B

2.3.2 上尿路尿路上皮癌分期

原发肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期	
TX	原发肿瘤无法评估	NX	区域淋巴结无法评估	M0	无远处转移
T0	无原发肿瘤证据	N0	无区域淋巴结转移	M1	远处转移
Ta	非浸润性乳头状癌	N1	单个淋巴结转移, 最大直径 ≤ 2cm		
Tis	原位癌	N2	单个淋巴结转移, 最大直径 2~5cm; 或多个淋巴结转移		
T1	肿瘤浸润到上皮下结缔组织				
T2	肿瘤侵犯肌层				
T3	肾盂: 肿瘤浸润肾盂周围 脂肪组织或肾实质				
	输尿管: 肿瘤穿透肌层, 浸 润输尿管周围脂肪组织				
T4	肿瘤浸润邻近器官或穿透肾 脏浸润肾周脂肪组织				

AJCC 第 8 版病理分期

	N0	N1	N2	N3
Ta	0a	-	-	-
Tis	0is	-	-	-
T1	I	IV	IV	IV
T2	II	IV	IV	IV
T3	II	IV	IV	IV
T4	III	IV	IV	IV
M1	IV	IV	IV	IV

2.3.3 病理分级

WHO 1973 及 2004/2016 分级

1973 年 WHO 分级

1 级：分化良好

2 级：中度分化

3 级：分化不良

2004/2016 WHO 分级系统

低度恶性潜能尿路上皮乳头状瘤

低级别乳头状尿路上皮癌

高级别乳头状尿路上皮癌

膀胱尿路上皮癌的治疗

3 膀胱尿路上皮癌的治疗

3.1 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗及随访

3.1.1 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
0a 期	TaG1/LG ^a	TURBT (1 类) ^b <ul style="list-style-type: none"> 分块切除 (2B 类)^c 整块切除 (1B 类)^d 	-	既往 TaG1/LG 肿瘤, 复查发现小的乳头样复发, 可门诊膀胱镜下行电灼或激光气化治疗 (3 类) ^e
0is 期	Tis	TURBT (1 类) ^b <ul style="list-style-type: none"> 分块切除 (2B 类)^c 整块切除 (1B 类)^d 切除标本中应有逼尿肌组织 (1B 类) ^f	应考虑术中行选择性活检 ^g , 随机活检 ^h 或者前列腺部尿道活检 (3B 类) ⁱ	采用新的膀胱肿瘤可视化诊疗技术 [荧光膀胱镜 (1A 类) ^j , 窄谱光成像膀胱镜 (3B 类) ^k]

非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗（续表）

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
I期	T1, LG	TURBT (1类) ^b <ul style="list-style-type: none"> • 分块切除 (2B类)^c • 整块切除 (1B类)^d 切除标本中应有逼尿肌组织 (1B类) ^f	二次电切 (1B类) ^l	可采用新的膀胱肿瘤可视化诊疗技术 [荧光膀胱镜 (1A类) ^j , 窄谱光成像膀胱镜 (3B类) ^k] TURBT 术后配合同步化放疗 (3类) ^m
I期	T1, HG	TURBT (1类) ^b <ul style="list-style-type: none"> • 分块切除 (2B类)^c • 整块切除 (1B类)^d 切除标本中应有逼尿肌组织 (1B类) ^f	应考虑术中行选择性活检 ^e , 随机活检 ^h 或者前列腺部尿道活检 (3B类) ⁱ , 二次电切 (1B类) ^l	可采用新的膀胱肿瘤可视化诊疗技术 [荧光膀胱镜 (1A类) ^j , 窄谱光成像膀胱镜 (3B类) ^k]

【注释】

- a 膀胱癌的组织学分级采用 2004/2016 WHO 分级法（乳头状肿瘤），即低度恶性潜能尿路上皮乳头状肿瘤（papillary urothelial neoplasms of low malignant potential, PUNLMP）、低级别（low-grade, LG）乳头状尿路上皮癌（papillary urothelial carcinoma）和高级别（high-grade, HG）乳头状尿路上皮癌。
- b 经尿道膀胱肿瘤电切术（transurethral resection of bladder tumor, TURBT）可以采用分块切除和整块切除（en-bloc resection）肿瘤，采用哪种技术取决于肿瘤的大小和位置以及术者的经验^[1, 2]。
- c 分块切除应包括分别切除肿瘤外生部分，肿瘤基底膀胱壁和切除区域边缘^[3]。
- d 整块切除可采用单极或双极，铥激光（Thulium-YAG）或钬激光（Holmium-YAG）^[1, 4-7]。与单极电切相比，双极电切可以减少并发症风险和获得更好的组织标本，但这一结果仍有争论^[8-11]。
- e 门诊膀胱镜下电灼或激光气化处理针对既往有 TaG1/LG 病史的小的乳头样复发肿瘤，可以减少入院的治疗负担，但在肿瘤学预后方面还没有前瞻的对照性研究结果^[12, 13]。
- f TURBT 病理标本中要求包含膀胱逼尿肌组织，否则可能导致肿瘤残留和分期低估，这也被认为是衡量电切质量的替代标准（除了 TaG1/LG 肿瘤）。不同电切和活检组织建议分别标记后送病理检查。
- g 膀胱原位癌可以表现为类似炎症的淡红色绒毛样黏膜改变，也可以表现为完全正常膀胱黏膜，因此对可疑膀胱黏膜可以采用选择性活检（selected biopsy）。
- h 对尿细胞学检查阳性、怀疑有原位癌存在，或者既往有非乳头样表现的 HG/G3 肿瘤患者，可

考虑对膀胱黏膜表现为正常的区域行随机活检（mapping biopsy）。随机活检区域应包括膀胱三角区、顶壁、左右侧壁和后壁^[14, 15]。可采用光动力学诊断（photodynamic diagnosis）进行定位活检（1A类）^[16, 17]。

- i 如果膀胱肿瘤为原位癌、多发性癌或者肿瘤位于膀胱三角区或颈部时，侵犯前列腺部尿道或前列腺导管的风险增加，建议行前列腺部尿道活检，此外，尿细胞学阳性或前列腺部尿道黏膜表现异常时，也应行该部位的活检。如果初次手术没有活检，二次电切时应进行活检^[18-21]。
- j 荧光膀胱镜（fluorescence cystoscopy）通过向膀胱内灌注光敏剂 5-氨基酮戊酸（5-aminolevulinic acid, ALA）或 6-甲基乙酰丙酸（hexaminolaevulinic acid, HAL）对膀胱癌进行诊断。与传统膀胱镜相比，其更容易发现恶性肿瘤，尤其是原位癌^[16, 17]。不过炎症、近期膀胱肿瘤电切术和卡介苗膀胱灌注治疗会导致假阳性结果^[22, 23]。
- k 窄谱光成像膀胱镜（narrow-band imaging, NBI）技术能使正常尿路上皮与血运丰富的肿瘤组织间的对比更明显。有队列研究和小规模的前瞻性随机试验证实，NBI 引导的膀胱软镜检查、活检或肿瘤切除，能够提高肿瘤的检出率^[24-27]。
- l 下列情况建议二次电切：确定或疑似 TURBT 未完全切除肿瘤；除了 TaLG/G1 肿瘤或初发原位癌病例，首次切除肿瘤标本中未见肌层组织；T1 期膀胱肿瘤。推荐首次电切后 2~6 周行二次电切^[28]。
- m 表浅型 T1、G3 病例，经尿道肿瘤切除后配合术后同步化放疗有可能提高局部控制率和长期生存率，可作为无法接受全膀胱切除或膀胱灌注治疗病例的一项选择^[29]。

参考文献

- [1] KRAMER MW, ALTIERI V, HURLE R, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus*, 2017, 3 (6): 567-576.
- [2] BRAUSI M, COLLETTE L, KURTH K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002, 41 (5): 523-531.
- [3] RICHTERSTETTER M, WULLICH B, AMANN K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012, 110 (2 Pt 2): E76-E79.
- [4] KRAMER MW, RASSWEILER JJ, KLEIN J, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*, 2015, 33 (12): 1937-1943.
- [5] HURLE R, LAZZERI M, COLOMBO P, et al. “En Bloc” resection of nonmuscle invasive bladder cancer: A prospective single-center study. *Urology*, 2016, 90: 126-130.
- [6] MIGLIARI R, BUFFARDI A, GHABIN H. Thulium laser endoscopic en bloc enucleation of nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Endourol*, 2015, 29 (11): 1258-1262.
- [7] ZHANG XR, FENG C, ZHU WD, et al. Two micrometer continuous-wave thulium laser treating pri-

- mary non-muscle-invasive bladder cancer: is it feasible ? A randomized prospective study. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33 (10): 517-523.
- [8] BOLAT D, GUNLUSOY B, DEGIRMENCI T, et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016, 69 (5): 225-233.
- [9] TEOH JY, CHAN ES, YIP SY, et al. Comparison of detrusor muscle sampling rate in monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumor: A randomized trial. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24 (5): 1428-1434.
- [10] VENKATRAMANI V, PANDA A, MANOJKUMAR R, et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014, 191 (6): 1703-1707.
- [11] SUGIHARA T, YASUNAGA H, HORIGUCHI H, et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*, 2014, 192 (5): 1355-1359.
- [12] XU Y, GUAN W, CHEN W, et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med*, 2015, 47 (4): 306-311.
- [13] PLANELLES GOMEZ J, OLMOS SANCHEZ L, CARDOSA BENET JJ, et al. Holmium YAG pho-

- tocoagulation: safe and economical alternative to transurethral resection in small nonmuscle-invasive bladder tumors. *J Endourol*, 2017, 31 (7): 674-678.
- [14] VAN DER MEIJDEN A, OOSTERLINCK W, BRAUSI M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999, 35 (4): 267-271.
- [15] HARA T, TAKAHASHI M, GONDO T, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*, 2009, 16 (3): 293-298.
- [16] KAUSCH I, SOMMERAUER M, MONTORSI F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010, 57 (4): 595-606.
- [17] MOWATT G, N'DOW J, VALE L, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011, 27 (1): 3-10.
- [18] MUNGAN MU, CANDA AE, TUZEL E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005, 48 (5): 760-763.
- [19] PALOU J, SYLVESTER RJ, FABIA OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*, 2012, 62 (1): 118-125.

- [20] BRANT A, DANIELS M, CHAPPIDI MR, et al. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2019, 37 (12): 2683-2689.
- [21] HUGUET J, CREGO M, SABATÉ S, S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 2005, 48 (1): 53-59.
- [22] DRAGA RO, GRIMBERGEN MC, KOK ET, et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010, 57 (4): 655-660.
- [23] RAY ER, CHATTERTON K, KHAN MS, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int*, 2010, 105 (6): 789-794.
- [24] ZHENG C, LV Y, ZHONG Q, WANG R, et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2012, 110 (11 Pt B): E680-E687.
- [25] DREJER D, BÉJI S, MUNK NIELSEN A, et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol*, 2017, 51 (2): 120-123.
- [26] YE Z, HU J, SONG X, et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*, 2015, 5: 10905.
- [27] KIM SB, YOON SG, TAE J, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy.

Investig Clin Urol, 2018, 59 (2): 98-105.

- [28] BALTACI S, BOZLU M, YILDIRIM A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin. BJU Int, 2015, 116 (5): 721-726.
- [29] SAUER R, BIRKENHAKKE S, KÜHN R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40 (1): 121-127.

3.1.2 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的术后辅助治疗

非肌层浸润性膀胱癌危险分层

危险分层	定义
低危	同时满足：原发、单发、TaG1（低恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤，低级别），直径<3cm，无原位癌（carcinoma in situ, CIS）
中危	所有不包含在相邻类别定义中的肿瘤（介于低危和高危之间）
高危	满足以下任意一项：T1期肿瘤；G3（高级别）肿瘤；CIS；多发、复发、直径>3cm的TaG1G2/低级别肿瘤

非肌层浸润性膀胱癌术后辅助治疗

危险分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
低危	SI ^a ①表柔比星 ②吡柔比星 ③吉西他滨 ④丝裂霉素 ⑤羟基喜树碱		-
中危	① SI+ 全剂量 BCG 灌注 ^b 1 年 (优先) ② SI+ 膀胱灌注化疗 ^c	SI+ 化疗、BCG 联合灌注	SI+BCG 减量灌注 1 年 (BCG 不可及或缺时)
高危	SI+ 全剂量 BCG 灌注 3 年	① SI+ 化疗、BCG 联合灌注 ② SI+ 膀胱灌注化疗	①根治性膀胱切除术 SI+BCG 减量灌注 3 年 (BCG 不可及或缺时) ②帕博利珠单抗 (BCG 难治性膀胱癌可选)

【注释】

- a SI: 即刻单次膀胱灌注化疗。术后 24h 内进行。术中发生膀胱穿孔或术后明显血尿的患者禁忌化疗。每年复发次数 >1 次或 EORTC 复发分数 ≥ 5 分的患者不能获益。
- b 术后 2~4 周内开始, 先采用 6~8 周 (每周 1 次) 的灌注诱导免疫应答, 再进行 BCG 维持灌注治疗。维持灌注方案可采用术后第 3、6 个月分别进行维持 3 周的灌注治疗 (每周 1 次), 之后每半年重复 1 次 (每周 1 次, 共 3 周)。
- c 膀胱诱导灌注化疗 (术后 4~8 周, 每周 1 次) + 膀胱维持灌注化疗 (每个月 1 次, 维持 6~12 个月)。

3.1.2.1 术后即刻单次膀胱灌注化疗

术后即刻单次膀胱灌注化疗 (SI) 可以防止肿瘤细胞种植并降低肿瘤复发风险^[1]。一项纳入了 13 篇随机对照研究 (RCT) 的 Meta 分析结果显示, 与单用 TURBT 相比, TURBT 联合 SI 可以降低 35% 的早期肿瘤复发风险, 并使 5 年复发率从 58.8% 下降到 44.8%^[2]。同时, 这项研究还发现每年复发次数 >1 次或 EORTC 复发评分 ≥ 5 分的患者不能从 SI 中获益。此外, 还有 3 篇大型 Meta 分析也报道了相同的研究结果^[3-5]。因此, 除每年复发次数 >1 次或 EORTC 复发评分 ≥ 5 分的患者和有禁忌证 (术中发生膀胱穿孔或术后明显血尿) 的患者以外, 所有 NMIBC 患者均应接受 SI 以降低复发风险。目前具有临床证据的 SI 治疗药物包括吉西他滨和丝裂霉素^[2, 6, 7]。

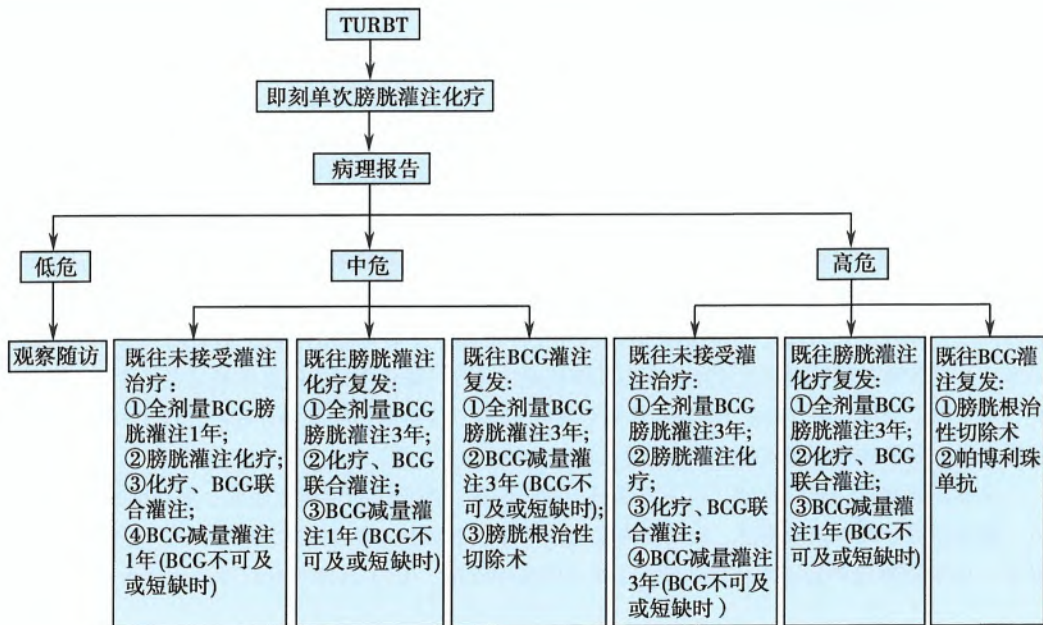


图1 非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌术后辅助治疗流程

3.1.2.2 术后辅助膀胱灌注化疗

对于低危 NMIBC 患者，术后仅行 SI 即可有效降低肿瘤复发风险^[2]。但是，中、高危 NMIBC 患者复发进展风险更大，术后仅行 SI 可能无法取得满意的治疗效果。一项纳入了 8 篇 RCT 的 meta 分析结果显示，与单纯 TURBT 相比，TURBT 联合术后辅助膀胱灌注化疗可使 1 年复发率降低 38%^[8]。另有一项 RCT 结果表明，与术后仅行 SI 相比，SI 联合维持膀胱灌注丝裂霉素化疗 1 年可进一步降低肿瘤复发风险，延长患者无复发生存时间^[9]。同时，有证据表明，在后续接受维持膀胱灌注化疗的情况下，SI 仍然是有必要的。一项纳入了 2 243 例 NMIBC 患者的多中心 RCT 结果显示，与仅行即刻膀胱灌注丝裂霉素化疗相比，SI 联合膀胱维持灌注丝裂霉素化疗可显著降低中危和高危 NMIBC 患者的复发风险^[10]。目前，术后辅助膀胱灌注化疗的最佳方案尚存在争议，但有两项 RCT 结果显示术后 1 年的维持膀胱灌注化疗相比于短期膀胱灌注化疗可降低 NMIBC 患者的复发风险^[11, 12]。因此，基于以上证据，中、高危 NMIBC 患者在接受 SI 后，应继续行膀胱诱导灌注化疗（术后 4~8 周，每周 1 次）和膀胱维持灌注化疗（每个月 1 次，维持 6~12 个月）。

为提高膀胱灌注化疗疗效，以下方法可应用于临床。多项前瞻性研究表明，灌注前减少液体摄入、碱化尿液、减少尿液排泄、采用高浓度化疗可降低 NMIBC 患者的复发风险^[13]。也有研究结果显示，1h 膀胱灌注丝裂霉素化疗疗效优于半小时灌注化疗，但与 2h 灌注化疗疗效无显著差异^[14]。

3.1.2.3 术后辅助 BCG 膀胱灌注

有 5 项大型 Meta 分析结果显示, 相比于单行 TURBT 或 TURBT 联合膀胱灌注化疗, TURBT 联合 BCG 膀胱灌注能降低 NMIBC 患者肿瘤复发风险^[15-19]。3 项 RCT 结果表明, 与表柔比星单药灌注、表柔比星联合干扰素灌注及丝裂霉素单药灌注化疗相比, BCG 膀胱灌注能有效预防中、高危 NMIBC 患者肿瘤复发^[20-22]。另有一项纳入了 9 篇 RCT 共 2 820 例 NMIBC 患者的基于个体患者数据的 Meta 分析结果显示, 在预防肿瘤复发方面, 丝裂霉素灌注化疗疗效优于单纯 BCG 诱导灌注治疗, 但不及 BCG 诱导治疗联合维持治疗^[17]。

多项研究对 BCG 灌注治疗的最佳方案进行了探索。3 项 Meta 分析结果显示 BCG 诱导灌注治疗后加以长期维持灌注治疗能使其疗效得以提高^[17, 23, 24]。同时, SWOG 研究结果显示, 3 周的 BCG 维持灌注方案可显著延长高危 NMIBC 患者的无复发生存时间和无进展生存时间^[25]。一项纳入了 1 355 名 NMIBC 患者, 中位随访时间 7.1 年的 RCT 结果表明, 1/3 剂量 1 年 BCG 维持灌注的疗效并不优于全剂量 3 年 BCG 维持灌注^[26]。对于中危患者, 1 年 BCG 维持灌注治疗与 3 年 BCG 灌注治疗相比疗效无显著差异。但是, 对于高危患者, 3 年 BCG 维持灌注治疗相比于 1 年灌注治疗能降低肿瘤复发风险。因此, 中、高危 NMIBC 患者应在术后 2~4 周内开始为期 6~8 周(每周 1 次)的 BCG 诱导灌注治疗, 再进行 1~3 年 BCG 维持灌注治疗。维持治疗方案可采用术后第 3、6 个月分别进行维持 3 周的灌注治疗(每周 1 次), 之后每半年重复 1 次(每周 1 次, 共 3 周)。

近年来, BCG 短缺的问题日益严重。有 3 项前瞻性研究结果显示, 低剂量 BCG 灌注治疗和全

剂量 BCG 灌注治疗疗效相似^[27-29]。另有 1 项 RCT 结果表明，尽管全剂量 BCG 与低剂量 BCG 相比可以延长 NMIBC 患者无疾病生存时间，但两者对患者疾病进展和总生存的影响无显著差异^[26]。因此，在 BCG 不可及或短缺的情况下，减量 BCG 灌注也可作为患者的可选治疗方案。

尽管有研究表明 BCG 灌注治疗与膀胱灌注化疗相比可导致更多的毒性反应和副作用，但仅有不到 5% 的患者会发生严重不良反应，并且这些不良反应都可以通过相应的治疗得以控制和缓解^[24, 30]。对于有严重免疫抑制（淋巴瘤、白血病、类固醇激素应用、艾滋病等）、肉眼血尿、泌尿道感染、近期有创伤性导尿史和活动性肺结核的患者，不宜使用 BCG 治疗。

3.1.2.4 联合灌注治疗

一项 RCT 结果显示，膀胱灌注化疗联合 BCG 膀胱灌注治疗相比于单纯 BCG 治疗能显著延长 NMIBC 患者无疾病生存时间，但会增加发生不良反应的风险^[31]。两项 Meta 分析结果亦表明，化疗与 BCG 联合灌注治疗疗效优于单纯 BCG 膀胱灌注治疗^[32, 33]。与之相反，有 RCT 结果显示单纯 BCG 灌注治疗与表柔比星联合干扰素膀胱灌注治疗相比能显著降低 NMIBC 患者复发风险并延长疾病特异生存时间^[34]。另有一项 Cochrane meta 分析结果显示，单纯 BCG 灌注治疗疗效亦优于 BCG 联合干扰素灌注^[35]。

3.1.2.5 CIS 辅助治疗策略

CIS 的检出与 NMIBC 患者更高的复发进展风险相关，因此对于合并 CIS 的患者，术后应积极

给予辅助治疗。一项 Meta 分析结果显示，在有 CIS 的 NMIBC 患者中，相比于膀胱灌注化疗，BCG 膀胱灌注治疗的缓解率更高且可使治疗失败率降低 59%^[36]。另一项 Meta 分析结果表明，对于有 CIS 的 NMIBC 患者，BCG 灌注治疗与膀胱灌注化疗相比可降低 35% 的疾病进展风险^[24]。也有前瞻性研究表明，在 CIS 患者中，BCG 联合膀胱灌注化疗与单纯 BCG 灌注治疗疗效无差异^[37]。因此，有 CIS 的 NMIBC 患者术后应接受 BCG 膀胱灌注治疗。

3.1.2.6 NMIBC 复发后治疗

有基于个体患者数据的 Meta 分析结果显示，NMIBC 患者接受术后膀胱灌注化疗复发后仍可从后续 BCG 灌注治疗中获益^[17]。对于 BCG 难治性膀胱癌的患者，后续 BCG 灌注治疗对其有效的概率很小，根治性膀胱切除应该作为首选方案。对于中危 NMIBC 患者经 BCG 治疗后再次出现低级别膀胱癌者，可根据患者具体情况继续使用 BCG 灌注化疗或行根治性膀胱切除术。而对于 BCG 治疗后再次出现高级别膀胱癌或 CIS 的患者，应行根治性膀胱切除术。近年来，随着免疫治疗的进展，有研究表明 PD-1 抑制剂辅助治疗可以使 BCG 难治性高危 NMIBC 患者获益。Keynote-057 II 期研究结果显示 BCG 难治性 NMIBC 患者接受帕博利珠单抗辅助治疗后完全缓解率可以达到 38.8%，80% 的患者完全缓解持续时间 ≥ 6 个月^[38]。因此，帕博利珠单抗治疗在 BCG 灌注失败且拒绝或无法耐受根治手术的 NMIBC 患者中应该成为可选方案。

参考文献

- [1] BROCKS CP, BÜTTNER H, BÖHLE A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*, 2005, 174 (3): 1115-1118.
- [2] 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 (2): 231-244.
- [3] ABERN MR, OWUSU RA, ANDERSON MR, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 (4): 477-484.
- [4] PERLIS N, ZLOTTA AR, BEYENE J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013, 64 (3): 421-430.
- [5] SYLVESTER RJ, OOSTERLINCK W, VAN DER MEIJDEN AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004, 171 (6 Pt 1): 2186-2190.

quiz 2435.

- [6] 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 (18): 1880-1888.
- [7] JONES G, CLEVES A, WILT TJ, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 1: CD009294.
- [8] 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 (1B): 765-769.
- [9] TOLLEY DA, PARMAR MK, GRIGOR KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996, 155 (4): 1233-1238.
- [10] 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 (2): 226-232.
- [11] BOUFFIOUX C, KURTH KH, BONO A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instilla-

- tions and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol*, 1995, 153 (3 Pt 2): 934-941.
- [12] KURODA M, NIIJIMA T, KOTAKE T, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol*, 2004, 45 (5): 600-605.
- [13] AU JL, BADALAMENT RA, WIENTJES MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93 (8): 597-604.
- [14] GIESBERS AA, VAN HELSDINGEN PJ, KRAMER AE. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol*, 1989, 63 (2): 176-179.
- [15] ÖHLE A, JOCHAM D, BOCK PR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003, 169 (1): 90-95.
- [16] HAN RF, PAN JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer ? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006, 67 (6): 1216-1223.
- [17] MALMSTRÖM 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-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009, 56 (2): 247-256.
- [18] SHELLEY MD, KYNASTON H, COURT J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001, 88 (3): 209-216.
- [19] SHELLEY MD, WILT TJ, COURT J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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 (4): 485-490.
- [20] DUCHEK M, JOHANSSON R, JAHNSON S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*, 2010, 57 (1): 25-31.
- [21] JÄRVINEN R, KAASINEN E, SANKILA A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin 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 (2): 260-265.
- [22] SYLVESTER RJ, BRAUSI MA, KIRKELS WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genitourinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010, 57 (5): 766-773.

- [23] BÖHLE A, BOCK PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004, 63 (4): 682-686.
- [24] SYLVESTER RJ, VAN DER MEIJDEN AP, 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 (5): 1964-1970.
- [25] LAMM DL, BLUMENSTEIN BA, CRISSMAN JD, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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 (4): 1124-1129.
- [26] ODDENS J, BRAUSI M, SYLVESTER R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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*, 2012, 63 (3): 462-472.
- [27] OJEA A, NOGUEIRA JL, SOLSONA E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose Bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose Bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007, 52 (5): 1398-1406.
- [28] PFISTER C, KERKENI W, RIGAUD J, et al. Efficacy and tolerance of one-third full dose Bacillus

- Calmette-Guérin maintenance therapy every 3 months or 6 months: two-year results of URO-BCG-4 multicenter study. *Int J Urol*, 2015, 22 (1): 53-60.
- [29] YOKOMIZO A, KANIMOTO Y, OKAMURA T, et al. Randomized controlled study of the efficacy, safety and quality of life with low dose Bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2016, 195 (1): 41-46.
- [30] SYLVESTER RJ, VAN DER MEIJDEN AP, OOSTERLINCK W, et al. The side effects of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003, 44 (4): 423-428.
- [31] SOLSONA E, MADERO R, CHANTADA V, et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate-and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015, 67 (3): 508-516.
- [32] CUI J, WANG W, CHEN S, et al. Combination of intravesical chemotherapy and bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate-and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (3): e2572.
- [33] HUANG D, JIN YH, WENG H, et al. Combination of intravesical bacille Calmette-Guérin and che-

motherapy vs. bacille Calmette-Guérin alone in non-muscle invasive bladder cancer: A meta- analysis. *Front Oncol*, 2019, 9: 121.

- [34] MARTTILA T, JÄRVINEN R, LIUKKONEN T, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus combination of epirubicin and interferon- α 2a in reducing recurrence of non-muscle-invasive bladder carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol*, 2016, 70 (2): 341-347.
- [35] SHEPHERD AR, SHEPHERD E, BROOK NR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with interferon-alpha versus intravesical bacillus Calmette-Guérin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3 (3): CD012112.
- [36] SYLVESTER RJ, VAN DER MEIJDEN AP, WITJES JA, et al. 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 (1): 86-91.
- [37] KAASINEN E, WIJKSTRÖM H, RINTALA E, et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol*, 2016, 50 (5): 360-368.
- [38] BALAR AV, KULKARNI GS, UCHIO EM, et al. Keynote 057: Phase II trial of pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG). *J Clin Oncol*, 2019, 37 (7_Suppl): 350.

3.1.3 随访

非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的随访

非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌（NMIBUC）患者在治疗后需要进行随访，患者的随访应基于当前疾病的危险度分组（危险度分组见附表 1）。如病情发生变化，应停止旧的随访周期，根据新的病情重新评估。

危险分层	随访内容	随访频次
低危组	膀胱镜检查 ^{a, b}	第 1 年术后 3 个月及 12 个月各 1 次，以后每年 1 次至第 5 年，5 年后可替换为其他低侵入性的检查
	影像学检查： 上尿路影像 ^c 腹盆腔影像 ^d	术后 1 次
中危组	膀胱镜检查 ^e	第 1 年术后 3 个月、6 个月及 12 个月各 1 次，第 2 年每 6 个月 1 次，以后每年 1 次至终身
	影像学检查： 上尿路影像 腹盆腔影像	术后 1 次
	尿液检查： 尿液细胞学检测 ^{f, g}	第 1 年术后 3 个月、6 个月及 12 个月各 1 次，第 2 年每 6 个月 1 次，以后每年 1 次至终身

非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的随访（续表）

危险分层	随访内容	随访频次
高危组	膀胱镜检查	术后前 2 年每 3 个月 1 次，第 3 年至第 5 年每 6 个月 1 次，5 年以后每年 1 次至终身
	影像学检查： 上尿路影像 腹盆腔影像	术后 1 次，术后第 12 月 1 次，以后每年 1 次直至第 10 年
	尿液检查 ^{h, i, j} ； 尿液细胞学检测	术后前 2 年每 3 个月 1 次，第 3 年至第 5 年每 6 个月 1 次，5 年以后每年 1 次至终身

【注释】

- TURBT 术后 3 个月的第一次膀胱镜检查结果对于复发及进展是一个重要的预后指标（1a）。
- 对于不能接受膀胱镜检查的低危组（TaLG/G1-2）患者也可用膀胱超声检查代替。但是没有任何无创检查可以完全代替内镜检查。
- 上尿路影像包括泌尿系 CT（CTU）、磁共振泌尿系水成像（MRU）、静脉肾盂造影（IVP）、逆行肾盂造影和输尿管镜检查。
- 盆腹腔影像包括 CT 和磁共振。
- 如果门诊膀胱镜检查有可疑结果或尿细胞学检查阳性，应在麻醉下进行膀胱镜活检。

- f 如尿细胞学检测阳性而膀胱镜下无肉眼可见肿瘤，可进行随机活检、前列腺尿道活检或光动力学活检以及泌尿系增强 CT。
- g 尿液肿瘤标志物应具有及时准确检测肿瘤复发的能力，从而降低膀胱镜检查次数，当前尿细胞学检查及尿液肿瘤标志物的局限性主要在于对低级别尿路上皮癌灵敏度低（Ib）。
- h 因为尿脱落细胞学灵敏度低的特性，包括 BTA、FISH（UroVysion）、NMP22、FGFR3/TERT、微卫星分析及多种尿液肿瘤分子标志物被研发出来。但是这些标志物在随访中的作用未被任何临床指南所接受。不推荐常规使用分子标志物作为膀胱癌复发监测手段。
- i 尿液检测（微卫星分析）的阳性结果对提高膀胱镜随访的质量有正面作用（Ib），支持尿液检查在随访中的辅助作用。
- j 目前没有任何尿液检查可以在随访中代替膀胱镜检查或降低膀胱镜检查的次数。

附表 1 危险度分组

低危组	原发、单发、TaG1（低级别尿路上皮癌）、直径 <3cm，无原位癌
中危组	所有不在低危组和高危组的肿瘤
高危组	包括以下任何一项 ① T1 期肿瘤 ② G3（高级别尿路上皮癌） ③原位癌（CIS） ④多发、复发和直径 >3cm 的 TaG1G2/低级别尿路上皮癌的肿瘤 (必须同时满足以上条件)

3.2 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗及随访

3.2.1 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的治疗

分期	患者状态	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
T2-T4a, N0-Nx, M0	可耐受膀胱癌根治手术 ^a	新辅助化疗 ^b +膀胱癌根治术 ^c (1A类)	新辅助化疗+膀胱部分切除术 (2A类) ^d 最大程度TURBT+放化疗三联保膀胱治疗 (2A类) ^e	单纯膀胱切除术 ^f
	不能耐受膀胱癌根治手术	最大程度TURBT+同步放化疗 (1A类); 系统性药物治疗 (1A类)	膀胱部分切除术 (2A类) 无法耐受化疗则单纯放疗 ⁱ (2A类)	TURBT (3类) ^g
T4b, N0-Nx, M0-M1		同步放化疗 (1A类); 系统性药物治疗 (1A类)		姑息性膀胱切除术+尿流改道 (3类) ^h 姑息性放疗 (2B类) ^j

【注释】

- a 筛选可手术人群时，需充分考虑患者年龄、共病状态和一般情况。
- b 对于可耐受顺铂的患者，推荐术前使用新辅助化疗，可获得 5%~8% 的生存获益^[1-3]。常用的化疗方案为 GC 方案，其他以顺铂为基础的化疗方案在临床上使用较少；对于顺铂不耐受的患者，使用其他铂类也可能获得一定的肿瘤局部控制效果，但其对整个生存的获益尚缺乏高等级证据支持。
- c 膀胱癌根治性手术可采用多种手术入路完成，如开放手术、腹腔镜手术和机器人辅助腹腔镜手术；各种手术方式在肿瘤控制方面没有显著差异。男性通常要切除膀胱和前列腺，女性则切除膀胱、子宫及附件。在切除膀胱的同时，还要进行尿流改道术^[4-6]。膀胱癌根治术采取的尿流改道方式的选择需综合考虑患者年龄、共病状态、心肺功能、认知状态以及社会支持和个人偏向等多重因素。回肠膀胱术（Bricker 术）由于手术简单，术后并发症相对较少，目前在我国使用最为广泛。原位新膀胱术更符合人体正常的生理结构，具有更高的术后生活质量，因此是最为理想的尿流改道方式；但这一手术方式对患者选择要求较高，一般需要患者年轻、一般情况良好，且具有良好的依从性^[7-9]。对于高龄患者（>80 岁）可考虑使用双侧输尿管皮肤造口术。该手术操作简单、创伤较小、术后恢复快，但是术后生活质量较差。膀胱癌根治术中淋巴结清扫的范围目前仍存在争议，扩大淋巴结清扫理论上会给患者带来更好的临床获益和更低的复发率，但最近一项前瞻性随机对照研究结果显示扩大淋巴结清扫的临床获益并不优于区域淋巴结清扫。因此关于扩大淋巴结清扫的临床获益仍需进一步 RCT 研究证实^[10-16]。

- d 膀胱部分切除术不能作为肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的标准治疗方法。采用该术式的患者须经过严格筛选，最理想的患者为憩室肿瘤或是有严重合并症的患者。膀胱部分切除术的选择还需要考虑肿瘤的部位，原发肿瘤周围需要有足够未受累及的软组织及尿路上皮区域（如膀胱顶部），在确保切除干净肿瘤的同时，还可保证患者膀胱部分切除术后的尿控及膀胱容量无显著损失。其相对禁忌证包括位于膀胱三角区和膀胱颈部的病变；需要输尿管再植术并非绝对禁忌。
- e 三联保膀胱治疗通过联合 TURBT 与放化疗以期达到对膀胱和引流淋巴结的控瘤效果。接受这一治疗的患者需进行严格筛选，最佳适应证是 T2 期肿瘤和非原位癌。广泛的原位癌和膀胱功能差是严格禁忌证。TURBT 须尽可能将肿瘤清除，达到根治性电切效果。三联保膀胱治疗需要依托紧密的多学科合作及较高的患者依从性，保持长期的积极监测与随访，以便应对保膀胱治疗后可能出现的肿瘤复发^[17-19]。
- f 对于伴有年老体弱、抵抗力较差，长期营养不良等状况的无法耐受铂类化疗的患者，可考虑进行单纯膀胱切除术。
- g 绝大部分患者无法从单纯的 TURBT 中获益。TURBT 多作为多模态保膀胱策略的一个组成部分来使用。
- h 对于局部进展性肿瘤（T4b），因侵袭盆壁和腹壁，易伴随出血、疼痛、排尿困难、尿路梗阻等并发症，可考虑使用姑息性膀胱切除术加尿流改道以缓解症状。但其术后合并症较多，须谨慎使用。
- i 单纯放疗可取得 40% 以上 CR 率，25% 左右的长期生存率，同步化放疗疗效优于放疗，完全缓

解率为 60%~80%，5 年生存率在 50%~60%，局部控制率 60%~80%，50%~80% 的病例可保存正常膀胱功能^[20-24]。

j 见姑息性放疗部分。

参考文献

- [1] 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 (2): 202-205.
- [2] 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 (9): 859-866.
- [3] AUDENET F, SFAKIANOS JP, WAINGANKAR N, et al. A delay \geq 8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging. Urol Oncol, 2019, 37 (2): 116-122.
- [4] 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 (10139): 2525-2536.
- [5] 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.
- [6] 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 (4): 465-471.
- [7] STEIN JP, SKINNER DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 2006, 24 (3): 296-304.
- [8] HAUTMANN RE, ABOL-ENEIN H, HAFEZ K, et al. Urinary diversion. *Urology*, 2007, 69 (1 Suppl): 17-49.
- [9] HAUTMANN RE, VOLKMER BG, SCHUMACHER MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006, 24 (3): 305-314.
- [10] HERR HW, FAULKNER JR, GROSSMAN HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (14): 2781-2789.
- [11] LEISSNER J, HOHENFELLNER R, THÜROFF JW, et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int*, 2000, 85 (7): 817-823.
- [12] 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 (3): 1295-1298.
- [13] 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 (3): 946-950.

- [14] 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 (11): 2401-2408.
- [15] 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 (4): 604-611.
- [16] MUILWIJK T, AKAND M, GEVAERT T, et al. 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 (Suppl 1): S112-S115.
- [17] 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 (1): 120-137.
- [18] 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 (6): 952-960.
- [19] 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 (4): 705-711.

- [20] 刘跃平. 膀胱癌. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 1323-1340.
- [21] SAUER R, BIRKENHAKE S, KÜHN R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40 (1): 121-127.
- [22] 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 (11): 2901-2907.
- [23] JAMES ND, HUSSAIN SA, HALL E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366 (16): 1477-1488.
- [24] 高俊俊, 刘跃平, 寿建忠, 等. 膀胱癌放疗疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27 (8): 740-743.

3.2.2 肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的术后辅助治疗

分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
T1, G3 N0-Nx, M0 (经尿道膀胱肿瘤切除术后)			辅助性放化疗 (3类) ^a
T2-4a N0-Nx, M0 (经尿道膀胱肿瘤切除术后)	辅助性放化疗 (1A类) ^b		
T3-4a 或者 N+, M0 (标准膀胱癌根治术后)		辅助免疫治疗 纳武利尤单抗 (1A类)	
ypT2-4a 或者 ypN+, M0 (新辅助治疗后标准膀胱癌根治术后)		辅助免疫治疗 纳武利尤单抗 (1A类)	
T4b N0-Nx, M0 (标准膀胱癌根治术后)			辅助性放疗 (2B类) ^c
Tx N0-Nx, M0, R1/R2 (标准膀胱癌根治术后)			辅助性放疗 (2B类)

【注释】

- a 黏膜表浅病变经过保留膀胱的保守治疗后仍有较高的概率出现复发，回顾性分析结果显示，初诊患者经尿道膀胱肿瘤切除术联合术后同步放化疗后可取得良好的预后和膀胱保留率^[1]。
- b Meta 分析结果显示，对于肌层浸润的膀胱癌患者，经尿道膀胱肿瘤切除术联合术后放化疗的综合治疗方案可获得与标准膀胱癌根治术相似的 10 年生存率和无进展生存率，同时综合治疗方案的术后早期并发症发生率相对较低^[2]，可作为不适宜或拒绝行全膀胱切除术患者的治疗选择。建议行三维适形或适形调强技术放疗，术后放疗靶区包括全膀胱及盆腔淋巴结引流区，给予处方剂量为 45~50.4Gy，肿瘤床区可考虑给予补量放疗，处方剂量为 54~60Gy；建议以顺铂为基础的同步化疗方案。
- c 标准膀胱癌根治术后多出现远处转移，有病例对照研究结果显示，对于手术切缘不净、局部病变较晚，仅行姑息手术的患者，术后放疗有可能提高局部控制率^[3]。

对于 pT3/4 和 / 或淋巴结阳性，且无远处转移（M0）的患者，根治性膀胱切除术后行辅助化疗仍有争议^[4, 5]。

目前支持常规术后辅助化疗的随机Ⅲ期临床研究证据有限^[5-11]。对早年 6 项辅助化疗随机对照试验中的生存数据进行荟萃分析^[12-16]，包括 491 例患者（分析中包括来自 Otto 等的未公布数据）。所纳入试验都存在一定的方法学缺陷，包括样本量小、统计方法不当和设计缺陷等^[2]。在这些试验中使用的方案，包括使用 3~4 个周期的 CMV（卡铂、甲氨蝶呤和长春新碱）、CISCA（顺铂、环磷酰胺和多柔比星）、MVA（E）C（甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星或表柔比星、顺铂）、

CM(顺铂和甲氨蝶呤)^[17], 顺铂单药治疗^[15]。这项荟萃分析结果不能为辅助化疗提供有力依据。

2014年这项荟萃分析^[7]又增加了3项研究^[8-10], 总共纳入945例患者, 但是9项研究中所有患者数据均未完全纳入^[7], 其中一项研究只有一个摘要可用^[9]。在所有的单个临床研究中, 辅助化疗的生存获益均为阴性的结果。其中2项研究使用了更新的化疗方案^[8-9], 包括吉西他滨/顺铂+紫杉醇/吉西他滨+顺铂。当纳入所有9项试验时, OS存在获益趋势(HR=0.77), 同时DFS获益更明显(HR=0.66; 95% CI 0.48~0.92)。由于研究之间结果的异质性, 对淋巴结阳性率进行分层分析后DFS获益更明显(HR=0.64; 95% CI 0.45~0.91)。在基于顺铂的辅助化疗研究中, 淋巴结受累程度较高的研究中, DFS的HR为0.39(95% CI 0.28~0.54), 而淋巴结受累程度较轻的研究中, 其DFS的HR为0.89(95% CI 0.69~1.15)。

一项回顾性队列分析包括3974例膀胱切除和淋巴结转移的患者, 显示高危亚组患者(局部分期晚和淋巴结受累)OS存在获益(HR=0.75, 95% CI 0.62~0.90)^[18]。迄今为止, 最大的RCT(EORTC 30994)研究, 尽管研究尚未结束, 但现有数据显示与延迟治疗相比, 术后即刻治疗组的PFS有显著改善(HR=0.54, 95% CI 0.4~0.73, $P<0.0001$), 但是没有显著的OS获益^[19]。

此外, 2003—2006年一项大规模观察性研究比较术后辅助化疗和单纯观察组的疗效。研究入组了5653例病理T3-4和/或淋巴结阳性的膀胱癌患者, 23%的患者接受了辅助化疗, 结果辅助治疗组的5年OS为37%(HR=0.70, 95% CI 0.64~0.76), 而观察组为29.1%^[20]。

从目前可获得的证据来看, 尚不清楚立即辅助化疗比复发时化疗是否更好, 或者两种方法在OS终点方面是否等效。淋巴结转移且体能状况良好的患者中, 以顺铂为主的联合化疗可改

善 DFS，甚至在转移的患者中结果也一样^[21-23]。在最近的荟萃分析中，辅助化疗对膀胱癌的积极作用得到了加强。然而，证据水平仍然很低^[7, 24]。

CheckMate 274 研究中高危肌层浸润性尿路上皮癌（MIUC）患者根治性手术后纳武利尤单抗对比安慰剂辅助治疗，结果显示 ITT 人群中，NIVO 组相较于 PBO 组的 DFS 有显著延长（21.0 个月 vs 10.9 个月，HR 0.70， $P < 0.001$ ）。PD-L1 $\geq 1\%$ 患者中，也同样达到 DFS 主要终点（NR vs 10.8 个月，HR 0.53， $P < 0.001$ ）。这些结果支持纳武利尤单抗作为 MIUC 辅助治疗的新标准，尤其是新辅助化疗后仍有残存病灶的高危患者或不适合铂类化疗的患者。

参考文献

- [1] SAUER R, BIRKENHAKE S, KÜHN R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platinum derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40 (1): 121-127.
- [2] VASHISTHA V, WANG H, MAZZONE A, et al. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97 (5): 1002-1020.
- [3] BAYOUMI Y, HEIKAL T, DARWEISH H, et al. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer Manag Res*, 2014, 6 (1): 459-465.

- [4] COHEN SM, GOEL A, PHILLIPS J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist*, 2006, 11 (6): 630-640.
- [5] SYLVESTER R, STERNBERG C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000, 11 (7): 851-856.
- [6] 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 (2): 189-199; discussion 199-201.
- [7] 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 (1): 42-54.
- [8] COGNETTI F, RUGGERI EM, FELICI A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2012, 23 (3): 695-700.
- [9] PAZ-ARES LG, SOLSONA E, ESTEBAN E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18 Suppl): LBA4518.
- [10] STADLER WM, LERNER SP, GROSHEN S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*, 2011,

29 (25): 3443-3449.

- [11] LEHMANN J, FRANZARING L, THÜROFF 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 (1): 42-47.
- [12] RAMANI VA, MADDINENI SB, GREY BR, et al. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol*, 2010, 57 (6): 1058-1063.
- [13] FREIHA F, REESE J, TORTI FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 1996, 155 (2): 495-500.
- [14] STÖCKLE M, MEYENBURG W, WELLEK S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 1995, 153 (1): 47-52.
- [15] STUDER UE, BACCHI M, BIEDERMANN C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 1994, 152 (1): 81-84.
- [16] SKINNER DG, DANIELS JR, RUSSELL CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990, 8 (4): 279-284.
- [17] LEHMANN J, RETZ M, WIEMERS C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized,

- multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005, 23 (22): 4963-4974.
- [18] SVATEK RS, SHARIAT SF, LASKY RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (17): 4461-4467.
- [19] STERNBERG CN, SKONECZNA I, KERST JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (1): 76-86.
- [20] GALSKY MD, STENSLAND KD, MOSHIER E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (8): 825-832.
- [21] STADLER WM, HAYDEN A, VON DER MAASE H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol*, 2002, 7 (4): 153-157.
- [22] 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 (21): 4602-4608.
- [23] STERNBERG CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol*, 2007, 34 (2): 122-128.
- [24] Dean F. Bajorin, Johannes Alfred Witjes, Jürgen Gschwend, et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 6; abstr 391)。

3.2.3 随访

3.2.3.1 肌层浸润性膀胱癌 - 膀胱根治性切除术后随访

	随访内容	随访频次
膀胱根治性 切除术后	膀胱镜检查	N/A 不适用
	影像学检查： CT 尿路造影 / 磁共振泌尿系水成像 (上尿路成像 + 腹部 / 盆腔轴位成像) 胸部 CT 或全身 PET/CT (2B 类, 仅在临床可疑远处转移时检查)	术后 2 年内, 3~6 个月 / 次; 术后 3~5 年内, 1 年 / 次; 术后 5~10 年内改行肾脏超声, 1 年 / 次; 术后 >10 年, 根据临床需要, 严密随诊
	血液学检查： 肾功能检查 (电解质和肌酐) 肝功能检查 血常规、血生化全项	术后 2 年内, 3~6 个月 / 次; 术后 3~5 年内, 1 年 / 次; 术后 >5 年, 仅查维生素 B ₁₂ 为 1 年 / 次
	尿液检查： 尿液脱落细胞学 尿道冲洗细胞学	术后 2 年内 6~12 个月 / 次; 术后 >2 年, 根据临床需要, 严密随诊

【注释】

所有推荐建议均属 2A 类证据（特殊说明者除外）。

并无适合所有患者的单一随访计划。

此随访计划表意义在于提供常规指导，应根据肿瘤部位、肿瘤生物学特性以及治疗持续时间等不同，进行个体化调整。

对于出现新发或恶化的肿瘤相关症状或体征的患者，无论先前检查的时间间隔如何，都应重新评估肿瘤的活性。

需要进一步的研究来确定最佳的随访持续时间。

- （1）肾脏超声主要在于判断有无合并肾积水。
- （2）肝功能检查通常包括丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆红素、碱性磷酸酶。
- （3）如果是原位新膀胱，应在膀胱镜检查时行尿液脱落细胞学检查。
- （4）建议有高危因素患者行尿道冲洗细胞学检查，高危因素包括切缘阳性、合并多灶性原位癌、前列腺尿道受侵犯。

3.2.3.2 肌层浸润性膀胱癌 - 保留膀胱治疗（膀胱部分切除 / 同步放化疗）随访

	随访内容	随访频次
膀胱部分切除 / 最大程度TURBT+ 同步放化疗后	膀胱镜检查	术后2年内, 3个月/次; 术后3~5年内, 6个月/次; 术后5~10年内1年/次; 术后>10年, 根据临床需要, 严密随诊
	影像学检查: CT 尿路造影 / 磁共振泌尿系水成像 (上尿路成像 + 腹部 / 盆腔轴位成像) 胸部 CT 或全身 PET/CT (2B 类, 仅在临床可疑远处转移时检查)	术后2年内 3~6个月/次; 术后3~5年内 1年/次; 术后5~10年内, 根据临床需要, 严密随诊
	血液学检查: 肾功能检查 (电解质和肌酐) 肝功能检查 ^a 血常规、血生化全项	术后2年内, 3~6个月/次; 术后>2年, 根据临床需要, 严密随诊
	尿液检查: 尿液脱落细胞学 尿道冲洗细胞学	术后2年内, 6~12个月/次; 术后>2年, 根据临床需要, 严密随诊

【注释】

a 肝功能通常包括丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆红素、碱性磷酸酶。所有推荐建议均属 2A 类证据（特殊说明者除外）。

并无适合所有患者的单一随访计划。

此随访计划表意义在于提供常规指导，应根据肿瘤部位、肿瘤生物学特性以及治疗持续时间等不同进行个体化调整。

对于出现新发或恶化的肿瘤相关症状或体征的患者，无论先前检查的时间间隔如何，都应重新评估肿瘤的活性。

需要进一步的研究来确定最佳的随访持续时间。

参考文献

-
- [1] HORWICH A, BABJUK M, BELLMUNT J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol*, 2019, 30 (11): 1697-1727.
- [2] WITJES JA, BABJUK M, BELLMUNT J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol*, 2019, 77 (2): 223-250.

- [3] MALKOWICZ SB, VANK PH, MICKISCH G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 2007, 69 (1 Suppl): 3-16.
- [4] KARAKIEWICZ P, SHARIAT SF, PALAPATTU GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2006, 176 (4 Pt 1): 1354-1362.
- [5] VOLKMER BG, KUEFER R, BARTSCH GC Jr, et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit ? *J Urol*, 2009, 181 (4): 1587-1593; discussion 1593.
- [6] GIANNARINI G, KESSLER TM, THOENY HC, et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution ? *Eur Urol*, 2010, 58 (4): 486-494.
- [7] SOUKUP V, BABJUK M, BELLMUNT J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012, 62 (2): 290-302.
- [8] GHONEIM MA, ABDEL-LATIF M, EL-MEKRESH M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2, 720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008, 180 (1): 121-127.
- [9] MATHERS MJ, ZUMBE J, WYLER S, et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer ? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008, 26 (3): 251-256.
- [10] VROOMAN OP, WITJES JA. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol*, 2010, 20 (5): 437-442.

- [11] FAHMY O, KHAIRUL-ASRI MG, SCHUBERT T, et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2018, 36 (2): 54-59.
- [12] 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 (6): 2046-2054.
- [13] GAKIS G, BLACK PC, BOCHNER BH, et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. *Eur Urol*, 2017, 71 (4): 545-557.
- [14] SANDERSON KM, CAI J, MIRANDA G, et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1, 069 patients with 10-year followup. *J Urol*, 2007, 177 (6): 2088-2094.
- [15] STEWART-MERRILL SB, BOORJIAN SA, THOMPSON RH, et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. *Urol Oncol*, 2015, 33 (8): 339. e1-e8.
- [16] GUPTA A, ATORIA CL, EHDAIE B, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (29): 3291-3298.

3.3 晚期膀胱尿路上皮癌的治疗原则

3.3.1 转移性膀胱尿路上皮癌的一线治疗策略

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
可耐受顺铂	吉西他滨 + 顺铂 (1A 类) ^a DD-MVAC (G-CSF 支持) (1A 类)	吉西他滨 + 紫杉醇 + 顺铂 (2A 类) ^a	
不可耐受顺铂 ^b	吉西他滨 + 卡铂 (1B 类)	吉西他滨 + 紫杉醇 (2A 类) 吉西他滨 (2A 类)	帕博利珠单抗 (2A 类) ^c 阿替利珠单抗 (2A 类) ^c

【注释】

- a 对于肾功能处于边界范围或轻度异常情况下 (eGFR 为 40~60ml/min), 顺铂可以考虑分次给药进行 (如 35mg/m²d1, d2 或 d1, d8)。
- b 符合以下一条或一条以上标准: ①肾功能不全, eGFR ≥ 30ml/min 且 eGFR < 60ml/min; ②一般

情况 ECOG 评分为 2；③听力下降或周围神经病变 2 级或 2 级以上。

- c. 帕博利珠单抗以及阿替利珠单抗尚未在国内获得晚期尿路上皮癌治疗适应证，其仅适用于 PD-L1 表达的患者，或不能耐受任何铂类化疗的患者。

转移性膀胱尿路上皮癌的一线治疗解析

晚期尿路上皮癌对于铂类为主方案的化疗较为敏感，有效率可达到 50% 左右，但部分患者无法耐受顺铂为主的化疗。对于晚期尿路上皮癌的治疗，根据铂类耐受情况分为两类人群，总体来说对于非顺铂方案化疗，其疗效有所下降。因此，对于能够耐受顺铂治疗情况下，不推荐任何不含顺铂的化疗方案或其他治疗。

1. 可耐受顺铂人群的治疗选择

(1) 吉西他滨联合顺铂

一项吉西他滨联合顺铂方案（GC 方案）与甲氨蝶呤 + 长春碱 + 多柔比星 + 顺铂方案（MVAC 方案）对照用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机对照 III 期临床研究显示，GC 方案与 MVAC 方案的疗效相当，两组的客观有效率为 49.4% 与 45.7%，中位无进展生存时间为 7.7 个月与 8.3 个月，中位总生存时间为 14.0 个月与 15.2 个月，但 GC 方案治疗导致的中性粒细胞减少性发热、中性粒细胞减少脓毒症和黏膜炎显著低于 MVAC 对照组^[1, 2]。

推荐用法：吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8, d15，顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$ d1 或 d2，每 28 天为一周期。或者，吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8，顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$ d1 或 d2，每 21 天为一周期。

(2) G-CSF 支持下的剂量密集性 MVAC 方案

一项 G-CSF 支持下的 DD-MVAC 方案与传统 MVAC 方案对照用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机 III 期临床研究 (EORTC3024) 显示两组的客观有效率分别为 62% 与 50%，中位无进展生存时间为 9.1 个月与 8.2 个月，中位总生存时间为 15.1 个月与 14.9 个月，虽然疗效差异无统计学意义，但 DD-MVAC 方案更有利，且不良反应方面，耐受性更好^[3, 4]。

推荐用法：甲氨蝶呤 $30\text{mg}/\text{m}^2$ d1+ 长春碱 $3\text{mg}/\text{m}^2$ d1+ 多柔比星 $30\text{mg}/\text{m}^2$ d1+ 顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$ d1。要求水化和 G-CSF 支持。

(3) 紫杉醇 + 吉西他滨 + 顺铂 (TGP)

一项紫杉醇 + 顺铂 + 吉西他滨方案 (PCG 方案) 与吉西他滨联合顺铂用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机对照 III 期临床研究 (EORTC30987) 显示两组的客观有效率分别为 55.5% 与 43.6%，中位无进展生存时间为 8.3 个月与 7.6 个月，中位总生存时间为 15.8 个月与 12.7 个月。统计分析显示 PCG 方案的有效率显著高于 GC 方案，但作为主要研究终点方面，虽然也有利于 PCG 方案组，但未达到统计学差异性^[5]。

推荐用法：紫杉醇 $80\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8, 顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$ d1 或 d2, 吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8, 每 21 天为一周期。

2. 不可耐受顺铂人群治疗的选择

(1) 吉西他滨联合卡铂

一项评估吉西他滨联合卡铂与 MCV 方案 (甲氨蝶呤 + 卡铂 + 长春碱) 的随机对照 II / III 期临床

研究 (EORTC30986) 显示两组客观有效率分别为 41.2% 与 30.3%，中位无进展生存时间为 5.8 个月与 4.2 个月，中位生存时间分别为 9.3 个月与 8.1 个月，整体数据更有利于吉西他滨联合卡铂治疗组^[6, 7]。

推荐用法：吉西他滨 1 000mg/m² d1, 8, 卡铂按照 AUC=4-5 计算 d1, 每 21 天为一周期。

(2) 吉西他滨联合紫杉醇

紫杉类药物由于主要依靠肝脏代谢，因此对于肾功能不全的晚期尿路上皮癌可以作为选择，意大利一项 II 期多中心临床研究入组了 ECOG 评分为 2 分或 eGFR<60ml/min 的部分患者，结果显示双周给药方案客观有效率可以达到 37%，中位无进展生存时间为 5.8 个月，中位生存时间为 13.2 个月^[8]。推荐用法：吉西他滨 1 000mg/m² d1, 8, 紫杉醇 80mg/m² d1, d8, 每 21 天为一周期。

(3) 单药吉西他滨

吉西他滨作为晚期尿路上皮癌化疗敏感药物之一，其单独使用用于晚期尿路上皮癌的一线治疗，数项 II 期研究结果显示其客观有效率为 24%~44%，其中完全缓解率为 8%~17%，中位总生存时间为 8~13.5 个月^[9]。由于为单药治疗，因此可以用于不能耐受铂类化疗的患者。

推荐用法：吉西他滨 1 250mg/m² d1, d8, d15, 每 28 天为一周期。或者：吉西他滨 1 000mg/m² d1, d8, 每 21 天为一周期。

(4) 免疫治疗

以 PD-1/L1 单抗为代表的免疫检查点抑制剂显著提高了晚期尿路上皮癌的二线治疗疗效，对于不能耐受铂类化疗的晚期尿路上皮癌患者，一线治疗可以尝试免疫治疗。

阿替利珠单抗首先开展一项 2 期单臂临床研究，针对不能耐受铂类化疗的晚期尿路上皮癌患

者（一线）（IMvigor 210 研究），结果显示客观有效率为 23%，其中上尿路尿路上皮癌患者有效率为 44%，中位无进展生存时间为 2.7 个月，中位总生存时间为 15.9 个月。PD-L1 高表达（PD-L1 IC2/3）的患者中，客观有效率达到 28%，中位总生存时间为 12.3 个月^[10]

一项帕博利珠单抗用于不能耐受顺铂化疗的晚期尿路上皮癌一线治疗的 II 期单臂临床研究（KEYNOTE-052 研究）证实帕博利珠单抗治疗的客观有效率为 28.6%，其中上尿路尿路上皮癌为 26%，58% 的患者出现肿瘤缩小，中位疗效持续时间为 30.1 个月，中位无进展生存时间为 2.2 个月，中位总生存时间为 11.3 个月。PD-L1 高表达人群（CPS \geq 10）的患者中，客观有效率达到 47.3%，中位总生存时间为 18.5 个月^[11, 12]。

阿替利珠单抗联合化疗用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机对照 III 期临床试验（IMvigor130 研究）结果显示单独阿替利珠单抗治疗组与单独化疗组中 PD-L1 IC0/1 患者的中位总生存时间为 13.5 个月与 12.9 个月，统计学分析显示有利于单独化疗组（HR=1.07），而对于 PD-L1 IC2/3 患者，统计学分析显示有利于单独阿替利珠单抗治疗（HR=0.68）^[13]。另外帕博利珠单抗联合化疗用于晚期尿路上皮癌一线治疗的 KEYNOTE361 研究的中期分析结果类似，因此阿替利珠单抗与帕博利珠单抗对于能够耐受卡铂化疗的人群，仅适用于 PD-L1 阳性表达患者，而不能耐受任何铂类化疗的患者，则不受限于 PD-L1 表达情况。

3.3.2 转移性膀胱尿路上皮癌的一线化疗后的维持治疗策略

适合人群	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线化疗 4~6 周期后获得疾病稳定或客观有效	临床研究	阿维鲁单抗（1A 类） ^a	帕博利珠单抗（2A 类） ^b

【注释】

- a 阿维鲁单抗尚未在国内上市。
- b 帕博利珠单抗尚未在国内获得晚期尿路上皮癌治疗适应证。

转移性膀胱尿路上皮癌的一线化疗后的维持治疗解析

晚期尿路上皮癌对于铂类为主方案的化疗较为敏感，中位无进展生存时间为 6~9 个月，因此化疗后客观有效或稳定的患者容易出现再次进展，而 PD-1/L1 单抗为代表的免疫治疗可以延缓复发与改善总生存。

（1）阿维鲁单抗

一项阿维鲁单抗与安慰剂对照用于晚期尿路上皮癌一线化疗后疾病稳定或缓解后维持治疗的 III 期随机临床研究，结果显示阿维鲁单抗联合最佳支持治疗（BSC）相比 BSC 对照组可显著延长患者

的总生存，两组中位总生存时间分别为 21.4 个月与 14.3 个月 ($P<0.001$)，亚组分析结果显示，在总人群、年龄、ECOG PS 评分、PD-L1 状态等亚组中，接受阿维鲁单抗联合最佳支持治疗患者的生存获益均优于单独 BSC 对照组，在无进展生存方面，同样观察到阿维鲁单抗联合最佳支持治疗相比单独 BSC 治疗可明显改善患者的无进展生存时间，两者分别为 3.7 个月与 2.0 个月^[14]。推荐用法：阿维鲁单抗每次 10mg/kg，每 2 周给药一次。

(2) 帕博利珠单抗

一项帕博利珠单抗与安慰剂对照用于晚期尿路上皮癌化疗控制后维持治疗的随机双盲 II 期临床研究 (HCRN GU14-182 研究) 显示帕博利珠单抗维持治疗较安慰剂组显著延长无进展生存时间，两组分别为 5.4 个月与 3.0 个月，客观有效率分别为 23% 与 10%，总生存时间差异无统计学意义，两组中位总生存时间为 22 个月与 18.7 个月^[15]。

推荐用法：帕博利珠单抗每次 200mg 每 3 周给药一次。

3.3.3 转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗策略

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
免疫治疗 ^a	临床研究	替雷利珠单抗（2A 类） ^b 特瑞普利单抗（2A 类） ^c 帕博利珠单抗（1A 类） ^c	纳武利尤单抗（2A 类） ^c 阿维鲁单抗（2A 类） ^c
化疗	临床研究	多西他赛（2A 类） 紫杉醇（2A 类） 白蛋白紫杉醇（2A 类）	长春氟宁（1A 类） 培美曲塞（2B 类） 吉西他滨 + 紫杉醇（2B 类）
靶向治疗	临床研究	临床研究	厄达替尼（2A 类） ^d 纬迪西妥单抗（2A 类） ^e

【注释】

- 膀胱尿路上皮癌的二线治疗优先考虑免疫治疗。
- 仅适用于 PD-L1 高表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。
- 特瑞普利单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿维鲁单抗在国内尚未获得晚期尿路上皮癌的治疗适应证。

- d 厄达替尼尚未在国内批准上市，仅适用于合并 FGFR2/3 基因变异的晚期尿路上皮癌。
- e 纬迪西妥单抗适用于既往化疗失败后 HER2 表达阳性转移性尿路上皮癌。

转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗解析

PD-1/L1 单抗为主的免疫治疗较传统化疗显著改善了晚期尿路上皮癌的二线治疗客观有效率，开启了晚期尿路上皮癌二线治疗的新篇章，特别是帕博利珠单抗与化疗对照的随机对照 III 期临床研究（KEYNOTE045）显示免疫治疗改善了总生存，奠定了免疫治疗在晚期尿路上皮癌二线治疗地位。另外 FGFR 突变抑制剂的问世，晚期尿路上皮癌的靶向治疗也获得突破，目前晚期尿路上皮癌的二线治疗呈现百花齐放的局面。

1. 免疫治疗

（1）替雷利珠单抗

2019 年欧洲肿瘤内科大会报道了替雷利珠单抗用于 PD-L1 阳性（TC 或 IC \geq 25%）的晚期尿路上皮癌常规治疗失败后人群治疗的 II 期注册临床研究，结果显示其客观有效率为 23.1%，中位无进展生存时间为 2.1 个月，中位总生存时间为 9.8 个月^[16]。基于该临床研究数据，2020 年 4 月国家药品监督管理局（NMPA）批准替雷利珠单抗用于治疗含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性 PD-L1 高表达的尿路上皮癌患者。

推荐用法：替雷利珠单抗每次 200mg，每 3 周给药一次。

(2) 特瑞普利单抗

2020年美国ASCO会议公布了一项特瑞普利单抗用于既往治疗失败后的晚期尿路上皮癌的Ⅱ期注册临床研究的结果，入组为所有化疗失败、不筛选PD-L1表达人群，结果显示其客观有效率为25.2%，其中PD-L1阳性患者的客观有效率达到39.6%，中位无进展生存时间为2.3个月，预估中位OS为20.7个月^[17]。

推荐用法：特瑞普利单抗每次3mg/kg，每2周给药一次。

(3) 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗与化疗（紫杉醇、多西他赛或长春氟宁）对照用于铂类化疗后进展的晚期尿路上皮癌患者的随机Ⅲ期临床研究（KEYNOTE-045研究）证实了帕博利珠单抗较化疗组显著改善总生存时间，两组分别为10.3个月与7.4个月，其他疗效终点：客观有效率分别为21.1%与11.4%，中位无进展生存时间为2.1个月与3.3个月^[18]。

推荐用法：帕博利珠单抗200mg，每3周一一次。

(4) 其他PD-1/L1单抗

阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗及阿维鲁单抗均在国外开展了晚期尿路上皮癌二线治疗的临床研究，其客观有效率分别为15.0%，24.4%，17.8%和17.0%，均高于传统二线化疗具有更高的客观反应率，免疫治疗的优势通常表现为有效的患者疗效维持时间长，阿替利珠单抗和纳武利尤单抗的中位缓解持续时间分别为15.9个月和20.3个月^[19-22]。

2. 化疗

帕博利珠单抗与化疗对照用于晚期尿路上皮癌二线治疗的 III 期临床研究 (KEYNOTE-045 研究), 对照组采用了紫杉醇、多西紫杉醇以及长春氟宁等化疗药物, 这是目前晚期尿路上皮癌二线化疗药物的主要选择。这项 III 期临床研究证实了化疗用于晚期尿路上皮癌二线治疗的总体客观有效率为 11.4%, 中位无进展生存时间为 3.3 个月, 总生存时间为 7.4 个月^[18]。单独涉及多西他赛及长春氟宁两个药物均有相应 III 期临床研究, 一项多西他赛联合雷莫芦单抗用于晚期尿路上皮癌二线治疗的随机对照 III 期研究结果显示多西他赛联合雷莫芦单抗与多西他赛联合安慰剂比较, 可以显著改善无进展生存时间, 其中作为多西他赛对照组的客观有效率为 14%, 中位无进展生存时间为 2.76 个月, 中位生存时间分别为 7.9 个月^[23]。另外一项长春氟宁与安慰剂对照用于晚期尿路上皮癌二线治疗的随机对照 III 期研究结果显示长春氟宁治疗组较安慰剂显著改善了总生存 (6.9 个月 vs 4.3 个月), 客观有效率为 8.6%, 中位无进展生存时间为 3.0 个月^[24]。

其他药物方面, 白蛋白紫杉醇与培美曲塞均可以作为晚期尿路上皮癌二线化疗的药物选择, 其中白蛋白紫杉醇单药用于晚期尿路上皮癌二线治疗的 II 期临床研究数据证实其客观有效率为 27.7%, 中位无进展生存时间为 6.0 个月, 中位生存时间为 8.0 个月^[25]。一项培美曲塞用于晚期尿路上皮癌二线治疗的 II 期临床研究结果显示其客观有效率同样为 27.7%, 中位无进展生存时间为 2.9 个月, 中位总生存时间为 9.6 个月^[26]。推荐用法:

多西他赛 75mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

紫杉醇 135~175mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

白蛋白紫杉醇 260mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

长春氟宁 320mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

培美曲塞 500mg/m² d1, 每 21 天为一周期

吉西他滨联合紫杉醇: 吉西他滨 1 000mg/m² d1, d8, 紫杉醇 80mg/m² d1, d8, 每 21 天为一周期。

3. 靶向治疗

(1) 厄达替尼

厄达替尼是一种口服的泛 FGFR 抑制剂 (FGFR1~4 抑制剂), 国外已经批准用于有 *FGFR3* 或 *FGFR2* 基因突变在铂类化疗期间或化疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌 (包括新辅助或辅助铂类化疗 12 个月内) 的患者。BLC2001 研究是一项厄达替尼用于晚期尿路上皮癌靶向治疗的单臂 II 期临床研究, 入组了 99 例合并 FGFR 变异、既往化疗失败 (包括新辅助或辅助铂类化疗 12 个月内进展) 的患者。79% 的患者合并内脏转移, 43% 的患者既往接受过至少两次治疗, 2019 年 BLC2001 研究公布了厄达替尼疗效及安全性的最终数据, 独立评估的客观有效率为 40%, 其中 CR 率为 3%, 疾病控制率为 79%, 中位无进展生存时间为 5.5 个月, 中位生存时间为 13.8 个月^[27]。

推荐用法: 厄达替尼片: 10mg, 每日一次, d1~7, 其后休一周, 之后重复, 每 28 天为一周期。

(2) 纬迪西妥单抗

纬迪西妥单抗 (RC48) 是一款抗 HER2 抗体药物偶联物 (ADC), 一项将其用于既往常规治疗失败的 HER2 阳性表达的晚期尿路上皮癌 2 期临床研究, 入组了 43 例二线及多线尿路上皮癌受试者中, 确证客观缓解率 (cORR) 高达 51.2%, 疾病控制率 (DCR) 高达 90.7%, 中位无进展生存时间

为 6.9 个月，中位生存时间为 13.9 个月^[28]。

推荐用法：维迪西妥单抗：2mg/kg，每 2 周一次。

3.3.4 转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗策略

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
既往铂类化疗及免疫治疗失败后	临床研究	临床研究	厄达替尼（2A 类） ^a Enfortumab Vedotin（2A 类） ^b 维迪西妥单抗（2A 类） ^b
既往未接受过免疫治疗	临床研究	替雷利珠单抗（2A 类） ^c 特瑞普利单抗（2A 类） ^d 帕博利珠单抗（1A 类） ^d	纳武利尤单抗（2A 类） ^d 阿维鲁单抗（2A 类） ^d

【注释】

- a Enfortumab Vedotin 尚未在国内批准上市。
b 厄达替尼尚未在国内批准上市，仅适用于合并 *FGFR2/3* 基因变异的晚期尿路上皮癌维迪西妥

- 单抗适用于既往化疗后失败 HER2 表达阳性转移性尿路上皮癌
- c 仅适用于 PD-L1 高表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。
 - d 特瑞普利单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿维鲁单抗在国内尚未获得晚期尿路上皮癌的治疗适应证。

转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗解析

晚期尿路上皮癌的治疗选择越来越多，对于既往未接受过免疫治疗的患者，PD-1/L1 单抗免疫治疗是较为合适的治疗选择，相应临床研究均入组了三线治疗患者。而合并 FGFR2/3 突变的患者，厄达替尼在免疫治疗失败后患者的客观有效率高达 59%，因此可以选择厄达替尼作为治疗选择^[27]。

抗体偶联药物近年来获得快速发展，Enfortumab Vedotin (EV) 由晚期尿路上皮癌肿瘤细胞表面分子 Nectin-4 的单克隆抗体和微管破坏剂 MMAE 组成。2019 年 12 月 18 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 EV 用于既往含顺铂方案及免疫治疗失败后 mUC 患者的三线治疗。一项 EV 与常规化疗对照用于既往接受过铂类与免疫治疗失败后晚期尿路上皮癌随机对照 III 期临床研究 (EV-301 研究)，研究的主要终点为中位总生存时间，结果显示 EV 的总生存时间长于化疗组 (12.88 个月 vs 8.97 个月；HR=0.70, $P=0.001$)，EV 组的无进展生存时间也比化疗组长 (5.55 个月 vs 3.71 个月，HR=0.62, $P<0.001$)，客观有效率为 40.6% 与 17.9%^[29]。

推荐用法：Enfortumab Vedotin 注射剂：1.25mg/kg, d1, d8, d15, 每 28 天为一周期。

参考文献

- [1] 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 (17): 3068-3077.
- [2] 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 (21): 4602-4608.
- [3] 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 (10): 2638-2646.
- [4] 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 (1): 50-54.
- [5] 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 (10): 1107-1113.
- [6] 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 (33): 5634-5639.
- [7] 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 (2): 191-199.
- [8] CALABR9. 30 (2): Clin atin and G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*, 2009, 115 (12): 2652-2659.
- [9] VON DER MAASE H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2003, 3 (1): 11-19.
- [10] BALAR AV, GALSKEY 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 (10064): 67-76.
- [11] 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 (11): 1483-1492.
- [12] 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 (23): 2658-2666.
- [13] GALSKY MD, JÁA A, BAMIAS A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020, 395 (10236): 1547-1557.
- [14] POWLES T, PARK SH, VOOG E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (11) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): Javelin bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (18 Suppl): LBA1-LBA1.
- [15] GALSKY MD, MORTAZAVI A, MILOWSKY MI, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (16): 1797-1806.
- [16] YE D, LIU J, ZHOU A, et al. First report of efficacy and safety from a phase II trial of tislelizumab, an anti-pd-1 antibody, for the treatment of pd-L1 locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) in asian patients. *Ann Oncol*, 2019, 30 (5 Suppl): v367.
- [17] SHENG X, CHEN H, HU B, et al. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody tori-

- palimab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Results of an open-label phase II clinical study Polaris-03. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15S): 5040.
- [18] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (11): 1015-1026.
- [19] 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 (10031): 1909-1920.
- [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 (3): 312-322.
- [21] 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 (19): 2117-2124.
- [22] 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 (9): e172411.
- [23] PETRYLAK DP, DE WIT R, CHI KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based

therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (1): 105-120.

- [24] BELLMUNT J, TH ODORE 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 (27): 4454-4461.
- [25] KO YJ, CANIL CM, MUKHERJEE SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (8): 769-776.
- [26] SWEENEY CJ, ROTH BJ, KABBINAVAR FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (21): 3451-3457.
- [27] LORIOT Y, NECCHI A, PARK SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2019, 381 (4): 338-348.
- [28] SHENG X, YAN X, WANG L, et al. Open-label, Multicenter, phase II Study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (1): 43-51.
- [29] POWLES T, ROSENBERG JE, SONPAVDE GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (12): 1125-1135.

3.4 膀胱尿路上皮癌的姑息性放疗

适应证	放疗方案
<ul style="list-style-type: none"> • 有血尿、排尿困难、膀胱刺激等症状 • 高龄或身体虚弱或合并症或病期晚不能耐受根治性治疗 	<ul style="list-style-type: none"> • 总剂量 60~66Gy, 1.8~2Gy/次; 55Gy/20次^a • 35Gy/10次或 21Gy/3次^b • 同步接受化疗^c

【注释】

- 预期寿命长选择总剂量 60~66Gy, 1.8~2Gy/次或 55Gy/20次放疗方案。
- 预期寿命短选择 35Gy/10次或 21Gy/3次放疗方案, 68% 的患者症状可缓解^[1]。
- 在患者耐受的前提下, 可以同步化疗^[2]。对于单次剂量 >3Gy 时, 不推荐同步化疗。

参考文献

- [1] DUCHESNE GM, BOLGER JJ, GRIFFITHS GO, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council

trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47 (2): 379-388.

- [2] 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 (6): 733-738.

中国医药出版社
中国医药出版社
中国医药出版社

4 上尿路尿路上皮癌的治疗

4.1 上尿路尿路上皮癌的治疗及随访

4.1.1 非转移性上尿路尿路上皮癌的治疗

4.1.1.1 非转移性上尿路尿路上皮癌的危险分层

上尿路尿路上皮癌危险分层	
低危 ^a	高危 ^b
单发肿瘤 肿瘤直径 <2cm 脱落细胞学或者输尿管镜检低级别肿瘤 CTU 显示为非浸润性肿瘤	肾脏积水 肿瘤直径 >2cm 尿脱落细胞学或者输尿管镜检高级别肿瘤 多发肿瘤 既往有高级别膀胱癌行根治性膀胱切除术病史 活检病理有其他组织成分 ^c

【注释】

- a 需要满足下列所有条件。
- b 仅需满足下列任意 1 个条件。
- c 其他组织成分：包括鳞状细胞癌、腺癌、微乳头状癌、肉瘤样癌和淋巴上皮瘤等^[1, 2]。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (1): 7-34.
- [2] ROUPRÊT M, COLIN P, YATES DR, et al. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*, 2014, 66 (2): 181-183.

4.1.1.2 非转移性上尿路尿路上皮癌的治疗

类型	肿瘤位置	危险分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
肾盂癌	肾盏	低危	根治性肾输尿管切除术 ^a 术后单次膀胱灌注化疗 ^b (2A类)	输尿管镜手术(3类) ^c 经皮肾镜手术(3类) ^d	
		高危	根治性肾输尿管切除术 (2A类) ^e 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b		新辅助化疗 ^f 局部放疗 ^g
	肾盂	低危	根治性肾输尿管切除术 ^a 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b	输尿管镜手术(3类) ^c 经皮肾镜手术(3类) ^d	
		高危	根治性肾输尿管切除术 (2A类) ^e 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b		新辅助化疗 ^f 局部放疗 ^g

非转移性上尿路尿路上皮癌的治疗 (续表)

类型	肿瘤位置	危险分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
输尿管癌	中上段 输尿管	低危	根治性肾输尿管切除术 ^a 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b	输尿管镜手术(3类) ^c 输尿管节段切除吻合术(3类) ^h 输尿管全长切除+肾造瘘术(3类) ^h	
		高危	根治性肾输尿管切除术 (2A类) ^e 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b	肾功能不全者(3类) ⁱ ; 输尿管节段切除吻合术(3类) 输尿管全长切除+肾造瘘术(3类)	新辅助化疗 ^f 局部放疗 ^g
	下段输 尿管	低危	根治性肾输尿管切除术 ^a 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b	输尿管镜手术(3类) ^c 输尿管下段切除+输尿管膀胱再植术 (3类) ^h	
		高危	根治性肾输尿管切除术 (2A类) ^e 术后单次膀胱灌注化疗 (2A类) ^b	肾功能不全者(3类) ⁱ ; 输尿管下段切除+输尿管膀胱再植术 (3类)	新辅助化疗 ^f 局部放疗 ^g

【注释】

- a 针对低危上尿路尿路上皮癌（UTUC），虽然已有 3 级证据提示内镜治疗可获得与根治性手术（RNU）类似的生存数据，但鉴于证据等级、术后同侧输尿管高复发风险、挽救性 RNU 的比例以及国内技术条件和不同中心技术水平的差异，RNU 仍推荐作为低风险 UTUC 的首选治疗。
- b 术后膀胱灌注应避免用于输尿管壁内段处理不可靠，存在漏尿风险的患者。UTUC 术后膀胱肿瘤复发风险为 20%~47%，有数项 RCT 研究证实，术后单次膀胱内灌注化疗药物可降低术后膀胱内肿瘤复发风险^[1-3]。
- c 对于已经存在肾功能不全等需要保留肾功能的低危患者可以优先推荐使用输尿管软镜处理肿瘤。对于其他低危患者需与患者充分沟通后谨慎选择。
- d 对于肾下盏内低危 UTUC，若输尿管软镜难以处理，则可推荐行经皮肾镜手术^[4, 5]。经皮肾镜手术可能会有肿瘤种植转移的风险^[6]。
- e 可以通过开放性手术、腹腔镜手术或机器人手术等途径开展，手术方式对于肿瘤控制效果无明显差异^[7-11]。对于临床考虑 T2 期及以上或者 N+ 患者推荐进行区域淋巴结清扫术；而对于 T3/T4 或淋巴结明显肿大患者推荐行开放式根治性肾输尿管切除术和淋巴结清扫^[12-14]。肾盂肿瘤应考虑清扫同侧肾门、主动脉旁或腔静脉旁淋巴结^[15]。
- f 一些 RCT 研究正在进行，目的是评估接受根治性肾输尿管切除术前新辅助化疗的作用。尽管一级证据尚不可用，但在高危患者中，与单纯根治性肾输尿管切除术相比，多模式治疗可显著降低手术分期，最终提高生存率^[16-18]。最近的一项研究表明，术前新辅助治疗的获益人群

主要是针对局部晚期的上尿路尿路上皮癌患者^[19]。

- g 仅限于无法耐受手术患者。UTUC 由于所处部位毗邻复杂，限制了放疗剂量的提高，无法达到根治尿路上皮癌所需放疗剂量，单纯的局部放疗或同步放化疗难以控制肿瘤，临床较少应用^[20, 21]。
- h 内镜下不能完全切除的输尿管下段低危肿瘤，或需要保留肾功能而行保留肾脏手术的高危肿瘤，可推荐行输尿管节段切除再吻合或者输尿管末段切除 + 输尿管膀胱再植术^[22-25]。
- i 对于高危 UTUC 患者，若存在严重肾功能不全或孤立肾，可以考虑行保留肾脏手术^[26-28]。

参考文献

- [1] FANG D, LI XS, XIONG GY, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013, 91 (3): 291-296.
- [2] 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 (4): 703-710.
- [3] 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 (11): 1422-1427.
- [4] CUTRESS, ML, STEWART GD, ZAKIKHANI P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 2012, 110 (5): 614-628.
 - [5] CUTRESS ML, STEWART GD, WELLS-COLE S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012, 110 (11): 1608-1617.
 - [6] VEMANA G, KIM EH, BHAYANI SB, et al. Survival comparison between endoscopic and surgical management for patients with upper tract urothelial cancer: a matched propensity score analysis using surveillance, epidemiology and end results-medicare data. *Urology*, 2016, 95: 115-120.
 - [7] FAVARETTO RL, SHARIAT SF, CHADE DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique ? *Eur Urol*, 2010, 58 (5): 645-651.
 - [8] NI S, TAO W, CHEN Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2012, 61 (6): 1142-1153.
 - [9] WALTON, TJ, NOVARA G, MATSUMOTO K, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int*, 2011, 108 (3): 406-412.
 - [10] ARIANE MM, COLIN P, OUZZANE A, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs):

- results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (1): 301-308.
- [11] 杨昆霖,姚林,张争,等. IUPU 完全腹膜后镜肾输尿管全长切除术治疗上尿路上皮癌. *泌尿外科杂志 (电子版)*, 2015, 7 (03): 13-15.
- [12] FAJKOVIC H, CHA EK, JELDRES C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012, 187 (3): 845-851.
- [13] 朱再生,叶敏,施红旗,等. 肾盂输尿管癌区域淋巴结清扫的临床意义. *中华泌尿外科杂志*, 2013, 34 (12): 916-920.
- [14] DONG F, XU T, WANG X, et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24 (3): 296-305.
- [15] MATIN SF, SFAKIANOS JP, ESPIRITU PN, et al. Patterns of lymphatic metastases in upper tract urothelial carcinoma and proposed dissection templates. *J Urol*, 2015, 194 (6): 1567-1574.
- [16] MATIN SF, MARGULIS V, KAMAT A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2010, 116 (13): 3127-3134.
- [17] LIAO RS, GUPTA M, SCHWEN ZR, et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2018, 200 (1): 68-73.

- [18] PORTEN S, SIEFKER-RADTKE AO, XIAO L, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*, 2014, 120 (12): 1794-1799.
- [19] KUBOTA Y, HATAKEYAMA S, TANAKA T, et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. *Oncotarget*, 2017, 8 (60): 101500-101508.
- [20] CHEN B, ZENG ZC, WANG GM, et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. *BMC Cancer*, 2011, 11: 297.
- [21] EVANS JD, HANSEN CC, TOLLEFSON MK, et al. Stereotactic body radiation therapy for medically inoperable, clinically localized, urothelial carcinoma of the renal pelvis: A case report. *Adv Radiat Oncol*, 2018, 3 (1): 57-61.
- [22] JELDRES C, LUGHEZZANI G, SUN M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*, 2010, 183 (4): 1324-1329.
- [23] COLIN P, OUZZANE A, PIGNOT G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 2012, 110 (8): 1134-1141.
- [24] OU YC, HU CY, CHENG HL, et al. Long-term outcomes of total ureterectomy with ileal-ureteral substitution treatment for ureteral cancer: a single-center experience. *BMC Urol*, 2018, 18 (1): 73-83.

- [25] 黄吉炜,王艳青,陈勇辉,等.腹腔镜下段输尿管切除膀胱再植术治疗下段输尿管癌 8 例报告.临床泌尿外科杂志,2016,31(03):235-238.
- [26] 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 (6): 1052-1068.
- [27] 姚立欣,刘军,童强,等.保留肾脏手术治疗原发性输尿管癌 27 例分析.临床泌尿外科杂志,2014,29(11):993-996.
- [28] 苏晓鸿,方冬,张雷,等.孤立肾上尿路尿路上皮癌 61 例临床诊疗分析.临床泌尿外科杂志,2016,31(12):1078-1082+1087.

4.1.2 术后辅助治疗

分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
I 期 (pT1N0M0)	随访观察 (2A 类)		
T3-4a 或者 N+, M0 (标准根治术后)	吉西他滨 + 铂类 (1A 类) a, b	辅助免疫治疗 纳武利尤单抗 (1A 类)	
ypT2-4a 或者 ypN+, M0 (新辅助治疗后标准膀胱癌根治术后)	吉西他滨 + 铂类 (1A 类) a, b	辅助免疫治疗 纳武利尤单抗 (1A 类)	
T4b N0-Nx, M0 (标准膀胱癌根治术后)	吉西他滨 + 铂类 (1A 类) a, b		

【注释】

- a 既往研究显示上尿路尿路上皮癌术后辅助化疗生存获益存在争议。^[14]

EORTC 30994 显示术后辅助化疗相比于延迟 (至复发时) 化疗并未显著改善 OS。POUT 研究将 56 个中心 261 例 pT2-4N0-3M0 分期的 UTUC 术后患者随机分配至辅助化疗组和观察组,

- 辅助化疗方案包括 GP 方案（要求 eGFR>50ml/min）或 GC 方案（eGFR: 30~49ml/min），术后辅助化疗 4 周期，主要研究终点是 DFS。2021ASCO-GU 最新结果显示化疗组和观察组 DFS 比较的 HR 值为 0.51（95% CI: 0.35~0.76； $P=0.0006$ ），达到预设终点，3 年 OS 率分别为 79%（95% CI 71%~86%）和 67%（95% CI 58%~75%），而 5 年 OS 率分别为 65%（95% CI 54%~74%）和 57%（95% CI 46%~66%）。辅助化疗组死亡风险较观察组降低了 30%，但差异无统计学意义（HR = 0.70, 95% CI 0.46~1.06； $P=0.09$ ），POUT 研究在一定程度上体现了 UTUC 术后辅助化疗的价值。
- b 最新随机试验显示，术后 90 天内接受吉西他滨联合铂类的辅助化疗（4 周期）对进展期上尿路尿路上皮癌有生存获益。若 eGFR<50ml/min，可使用卡铂（AUC=4.5/5）代替顺铂。^[5]
 - c 在对患者进行全面分期确保排除远处转移后，再遵循辅助化疗的建议。

参考文献

- [1] GOLDBERG H, KLAASSEN Z, CHANDRASEKAR T, et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma ? A population based analysis. *Oncotarget*, 2018, 9 (27): 18797-18810.
- [2] 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 Col-

laboration. *BJU Int*, 2018, 121 (2): 252-259.

- [3] FUJITA K, TANEISHI K, INAMOTO T, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. *BMC Urol*, 2017, 17 (1): 110.
- [4] SEISEN T, KRASNOW RE, BELLMUNT J, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (8): 852-860.
- [5] 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 (10232): 1268-1277.

4.1.3 随访

人群分层		随访内容	随访频次
根治性肾 输尿管切 除手术 ^c	低危 UTUC ^a	膀胱镜检查	术后 3 个月, 9 个月; 以后每年 1 次, 持续 5 年
	高危 UTUC ^b	膀胱镜检查 尿脱落细胞学 CT 尿路造影 胸部 CT	①术后每隔 3 个月行膀胱镜和尿脱落细胞学检查, 持续 2 年; 此后每隔 6 个月检查, 持续 5 年; 然后每年 1 次 ②每 6 个月行 CT 尿路造影和胸部 CT, 持续 2 年, 然后每年 1 次
保留肾脏 手术 ^d	低危 UTUC ^a	膀胱镜检查 CT 尿路造影 输尿管镜检查	①术后 3 个月和 6 个月进行膀胱镜检查 and CT 尿路造影, 然后每年 1 次, 持续 5 年 ②每 3 个月行输尿管镜检查
	高危 UTUC ^b	膀胱镜检查 尿脱落细胞学 CT 尿路造影 胸部 CT 输尿管镜检查	①分别在术后 3 个月和 6 个月进行膀胱镜检查、尿脱落细胞学检查、CT 尿路造影和胸部 CT 检查, 然后每年检查 1 次 ②原位癌患者在术后 3 个月和 6 个月行输尿管镜检查和尿脱落细胞学检查

【注释】

- a 满足以下所有危险因素：肿瘤为单发，肿瘤直径 <2cm，细胞学为低级别，输尿管镜活检病理为低级别，CT 提示为非肌层浸润。
- b 满足以下任一危险因素：肾积水，肿瘤直径 >2cm，细胞学为高级别，输尿管镜活检病理为高级别，肿瘤为多发，既往因膀胱癌行根治性膀胱切除，组织学肿瘤成分多样。
- c 患侧肾、输尿管全长及膀胱袖状切除。
- d 输尿管软镜、输尿管节段切除、经皮肾镜术式。

参考文献

- [1] COSENTINO M, PALOU J, GAYA JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013, 31 (1): 141-145.
- [2] XYLINAS E, RINK M, MARGULIS V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol*, 2012, 61 (5): 1069-1070.
- [3] LI WM, SHEN JT, LI CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2010, 57 (6): 963-969.

- [4] SEISEN T, GRANGER B, COLIN P, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2015, 67 (6): 1122-1133.
- [5] CORNU JN, ROUPRÊT M, CARPENTIER X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol*, 2010, 28 (2): 151-156.
- [6] VILLA L, CLOUTIER J, LETENDRE J, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*, 2016, 34 (9): 1201-1206.
- [7] PLOUSSARD G, XYLINAS E, LOTAN Y, et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol*, 2015, 67 (4): 803-812.
- [8] SHIGETA K, KIKUCHI E, HAGIWARA M, et al. The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2017, 198 (6): 1278-1285.
- [9] MANDALAPU RS, REMZI M, DE REIJKJE 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 (3): 355-365.
- [10] BAGLEY DH, GRASSO M 3RD. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol*, 2010, 28 (2): 143-149.

4.2 转移性上尿路尿路上皮癌的治疗^a

4.2.1 转移性上尿路尿路上皮癌的一线治疗策略

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
可耐受顺铂	①吉西他滨 + 顺铂 (1A 类) ^a ② DD-MVAC (G-CSF 支持) (1A 类)	吉西他滨 + 紫杉醇 + 顺铂 (2A 类) ^a	
不可耐受顺铂 ^b	吉西他滨 + 卡铂 (1B 类)	①吉西他滨 + 紫杉醇 (2A 类) ②吉西他滨 (2A 类)	① 帕博利珠单抗 (2A 类) ^c ② 阿替利珠单抗 (2A 类) ^c

【注释】

a 肾功能处于边界范围或轻度异常情况时 (eGFR 为 40~60ml/min), 顺铂可以考虑分次给药进行

(如 $35\text{mg}/\text{m}^2$, d1、d2 或 d1、d8)。

- b 符合以下一条或一条以上标准：①肾功能不全， $\text{eGFR}>30\text{ml}/\text{min}$ 且 $\text{eGFR}<60\text{ml}/\text{min}$ ；②体能状况 ECOG 评分为 2；③听力下降或周围神经病变 2 级或 2 级以上。
- c 帕博利珠单抗以及阿替利珠单抗尚未在国内获得晚期尿路上皮癌治疗适应证，其仅适用于 PD-L1 阳性表达的患者，或不能耐受任何铂类化疗的患者。

转移性上尿路尿路上皮癌的一线治疗解析

转移性上尿路尿路上皮癌的相关治疗方案主要来源于转移性尿路上皮癌含膀胱癌的相关研究，晚期尿路上皮癌对于铂类为主方案的化疗较为敏感，有效率可达到 50% 左右，但部分患者无法耐受顺铂为主的化疗。因此对于晚期尿路上皮癌的治疗，根据铂类耐受情况分为两类人群，总体来说对于非顺铂方案化疗，其疗效有所下降。因此，对于能够耐受顺铂治疗情况下，不推荐任何不含顺铂的化疗方案或其他治疗。

1. 可耐受顺铂人群的治疗选择

(1) 吉西他滨联合顺铂

一项吉西他滨联合顺铂方案 (GC 方案) 化疗与甲氨蝶呤 + 长春碱 + 多柔比星 + 顺铂方案 (MVAC 方案) 对照用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机对照 III 期临床研究显示 GC 方案与 MVAC 方案的疗效数据相当，两组的客观有效率为 49.4% 与 45.7%，中位无进展生存时间为 7.7 个月与 8.3 个月，中位总生存时间为 14.0 个月与 15.2 个月，但 GC 方案治疗导致的中性粒细胞减少性发热、中性粒细胞

减少脓毒症和黏膜炎显著低于 MVAC 对照组^[1, 2]。

推荐用法: 吉西他滨 1 000mg/m² d1, d8, d15, 顺铂 70mg/m² d1 或 d2, 每 28 天为一周期。或者: 吉西他滨 1 000mg/m² d1, d8, 顺铂 70mg/m² d1 或 d2, 每 21 天为一周期。

(2) G-CSF 支持下的剂量密集性 MVAC 方案

一项 G-CSF 支持下的 DD-MVAC 方案与传统 MVAC 方案对照用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机 III 期临床研究 (EORTC3024) 显示两组的客观有效率分别为 62% 与 50%, 中位无进展生存时间为 9.1 个月与 8.2 个月, 中位总生存时间为 15.1 个月与 14.9 个月, 虽然疗效差异并无统计学意义, 但 DD-MVAC 方案更有利, 且不良反应方面, 耐受性更好^[3, 4]。

推荐用法: 甲氨蝶呤 30mg/m² d1+ 长春碱 3mg/m² d1+ 多柔比星 30mg/m² d1+ 顺铂 70mg/m² d1。要求水化和 G-CSF 支持。

(3) 紫杉醇 + 吉西他滨 + 顺铂 (TGP)

一项紫杉醇 + 顺铂 + 吉西他滨方案 (PCG 方案) 与吉西他滨联合顺铂用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机对照 III 期临床研究 (EORTC30987) 显示两组的客观有效率分别为 55.5% 与 43.6%, 中位无进展生存时间为 8.3 个月与 7.6 个月, 中位总生存时间为 15.8 个月与 12.7 个月。统计分析显示 PCG 方案的有效率显著高于 GC 方案, 但作为主要研究终点方面, 虽然也有利于 PCG 方案组, 但差异无统计学意义^[5]。

推荐用法: 紫杉醇 80mg/m² d1, d8, 顺铂 70mg/m² d1 或 d2, 吉西他滨 1 000mg/m² d1, d8, 每 21 天为一周期。

2. 不可耐受顺铂人群治疗的选择

(1) 吉西他滨联合卡铂

一项评估吉西他滨联合卡铂与 MCV 方案（甲氨蝶呤 + 卡铂 + 长春碱）的随机对照 II / III 期临床研究（EORTC30986）显示两组客观有效率分别为 41.2% 与 30.3%，中位无进展生存时间为 5.8 个月与 4.2 个月，中位生存时间分别为 9.3 个月与 8.1 个月，整体数据更有利于吉西他滨联合卡铂治疗组^[6, 7]。

推荐用法：吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ d1, 8, 卡铂按照 $\text{AUC}=4.5$ 计算 d1, 每 21 天为一周期。

(2) 吉西他滨联合紫杉醇

紫杉类药物由于主要依靠肝脏代谢，因此对于肾功能不全的晚期尿路上皮癌可以作为选择，意大利一项 II 期多中心临床研究入组了 ECOG 评分为 2 分或 $\text{eGFR}<60\text{ml}/\text{min}$ 的部分患者，结果显示双周方案给药客观有效率可以达到 37%，中位无进展生存时间为 5.8 个月，中位生存时间为 13.2 个月^[8]。

推荐用法：吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ d1, 8, 紫杉醇 $80\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8, 每 21 天为一周期。

(3) 单药吉西他滨

吉西他滨作为晚期尿路上皮癌化疗敏感药物之一，其单独使用用于晚期尿路上皮癌的一线治疗，数项 II 期研究结果显示其客观有效率为 24%~44%，其中完全缓解率为 8%~17%，中位总生存时间为 8~13.5 个月^[9]。由于为单药治疗，因此可以用于不能耐受铂类化疗的患者。

推荐用法：吉西他滨 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8, d15, 每 28 天为一周期；或吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ d1, d8, 每 21 天为一周期。

（4）免疫治疗

以 PD-1/L1 单抗为代表的免疫检查点抑制剂显著提高了晚期尿路上皮癌的二线治疗疗效，对于不能耐受铂类化疗的晚期尿路上皮癌患者，一线治疗可以尝试免疫治疗。

阿替利珠单抗首先开展用于不能耐受铂类化疗的晚期尿路上皮癌一线治疗的 II 期单臂临床研究（IMvigor210 研究），结果显示客观有效率为 23%，其中上尿路尿路上皮癌患者有效率为 44%，中位无进展生存时间为 2.7 个月，中位总生存时间为 15.9 个月。PD-L1 高表达人群（PD-L1 IC23）中，客观有效率达到 28%，中位总生存时间为 12.3 个月^[10]

一项帕博利珠单抗用于不能耐受顺铂的晚期尿路上皮癌一线治疗的 II 期单臂临床研究（KEYNOTE-052 研究）证实帕博利珠单抗治疗的客观有效率为 28.6%，其中上尿路尿路上皮癌为 26%，58% 的患者出现肿瘤缩小，中位疗效持续时间为 30.1 个月，中位无进展生存时间为 2.2 个月，中位总生存时间为 11.3 个月。PD-L1 高表达人群（CPS ≥ 10 ）的患者中，客观有效率达到 47.3%，中位总生存时间为 18.5 个月^[11, 12]。

阿替利珠单抗联合化疗用于晚期尿路上皮癌一线治疗的随机对照 III 期临床试验（IMvigor130 研究）结果显示单独阿替利珠单抗治疗组与单独化疗组中 PD-L1 IC0/1 患者的中位总生存期为 13.5 个月与 12.9 个月，统计学分析显示有利于单独化疗组（HR=1.07），而对于 PD-L1 IC2/3 患者，统计学分析显示有利于单独阿替利珠单抗治疗（HR=0.68）^[13]。另外帕博利珠单抗联合化疗用于晚期尿路上皮癌一线治疗的 KEYNOTE361 研究的中期分析结果类似，因此阿替利珠单抗与帕博利珠单抗对于能够耐受卡铂化疗的人群，仅适用于 PD-L1 阳性表达患者，而不能耐受任何铂类化疗的患者，则

不受限于 PD-L1 表达情况。

4.2.2 转移性上尿路尿路上皮癌一线化疗后的维持治疗策略

适合人群	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线化疗 4~6 周期后获得疾病稳定或客观有效	临床研究	阿维鲁单抗 (1A 类) ^a	帕博利珠单抗 (2A 类) ^b

【注释】

- a 阿维鲁单抗尚未在国内上市。
- b 帕博利珠单抗尚未在国内获得晚期尿路上皮癌治疗适应证。

转移性上尿路尿路上皮癌的一线化疗后的维持治疗解析

晚期尿路上皮癌对于铂类为主方案的化疗较为敏感，中位无进展生存时间为 6~9 个月，因此化疗后客观有效或稳定的患者容易出现再次进展，而 PD-1/L1 单抗为代表的免疫治疗可以延缓复发与改善总生存。

(1) 阿维鲁单抗

一项阿维鲁单抗与安慰剂对照用于晚期尿路上皮癌一线化疗后疾病稳定或缓解后维持治疗的Ⅲ期随机临床研究，结果显示阿维鲁单抗联合最佳支持治疗（BSC）相比 BSC 对照组可显著延长患者的总生存，两组中位总生存时间分别为 21.4 个月与 14.3 个月（ $P<0.001$ ），亚组分析结果显示，在总人群、年龄、ECOG PS 评分、PD-L1 状态等亚组中，接受阿维鲁单抗联合最佳支持治疗患者的生存获益均优于单独 BSC 对照组，在无进展生存方面，同样观察到阿维鲁单抗联合最佳支持治疗相比单独 BSC 治疗可明显改善患者的无进展生存时间，两者分别为 3.7 个月与 2.0 个月^[14]。

推荐用法：阿维鲁单抗每次 10mg/kg 每 2 周给药一次。

(2) 帕博利珠单抗

一项帕博利珠单抗与安慰剂对照用于晚期尿路上皮癌化疗控制后维持治疗的随机双盲Ⅱ期临床研究（HCRN GU14-182 研究）显示帕博利珠单抗维持治疗较安慰剂组显著延长无进展生存时间，两组分别为 5.4 个月与 3.0 个月，客观有效率分别为 23% 与 10%，总生存时间差异无统计学意义，两组中位总生存为 22 个月与 18.7 个月^[15]。

推荐用法：帕博利珠单抗每次 200mg，每 3 周给药一次。

4.2.3 转移性上尿路尿路上皮癌的二线治疗策略

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
免疫治疗 ^a	临床研究	替雷利珠单抗（2A 类） ^b 特瑞普利单抗（2A 类） ^d 帕博利珠单抗（1A 类） ^d	纳武利尤单抗（2A 类） ^d 阿维鲁单抗（2A 类） ^d
化疗	临床研究	多西他赛（2A 类） 紫杉醇（2A 类） 白蛋白紫杉醇（2A 类）	长春氟宁（1A 类）培美曲塞（2A 类） 吉西他滨 + 紫杉醇（2B 类）
靶向治疗	临床研究	临床研究	厄达替尼（2A 类） ^e 纬迪西妥单抗（2A 类） ^e

【注释】

- 上尿路尿路上皮癌的二线治疗优先考虑免疫治疗。
- 仅适用于 PD-L1 高表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。
- 厄达替尼尚未在国内批准上市，仅适用于合并 FGFR2/3 基因变异的晚期尿路上皮癌。

- d 帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗在国内尚未获得晚期尿路上皮癌的治疗适应证。
- e 纬迪西妥单抗适用于既往化疗失败后 HER2 表达阳性转移性尿路上皮癌。

转移性上尿路尿路上皮癌的二线治疗解析

PD-1/L1 单抗为主的免疫治疗较传统化疗显著改善了晚期尿路上皮癌的二线治疗客观有效率，开启了晚期尿路上皮癌二线治疗的新篇章，特别是帕博利珠单抗与化疗对照的随机对照 III 期临床研究（KEYNOTE045）显示免疫治疗改善了总生存，奠定了免疫治疗在晚期尿路上皮癌二线治疗地位。另外 FGFR 突变抑制剂的问世，晚期尿路上皮癌的靶向治疗也获得突破，目前晚期尿路上皮癌的二线治疗呈现百花齐放的局面。

1. 免疫治疗

（1）替雷利珠单抗

2019 年欧洲肿瘤内科大会报道了替雷利珠单抗用于 PD-L1 阳性（TC 或 IC $\geq 25\%$ ）的晚期尿路上皮癌常规治疗失败后人群治疗的 II 期注册临床研究，结果显示其客观有效率为 23.1%，中位无进展生存时间为 2.1 个月，中位总生存时间为 9.8 个月^[16]。基于该临床研究数据，2020 年 4 月国家药品监督管理局（NMPA）批准替雷利珠单抗用于治疗含铂化疗失败（包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展）的局部晚期或转移性 PD-L1 高表达的尿路上皮癌患者。

推荐用法：替雷利珠单抗每次 200mg，每 3 周给药一次。

(2) 特瑞普利单抗

2020年美国ASCO会议公布了一项特瑞普利单抗用于既往治疗失败后的晚期尿路上皮癌的Ⅱ期注册临床研究的结果，入组为所有化疗失败、不筛选PD-L1表达人群，结果显示其客观有效率为25.2%，其中PD-L1阳性患者的客观有效率达到39.6%，中位无进展生存时间为2.3个月，预估中位OS为20.7个月^[17]。

推荐用法：特瑞普利单抗每次3mg/kg，每2周给药一次。

(3) 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗与化疗（紫杉醇、或多西他赛、或长春氟宁）对照用于铂类化疗后进展的晚期尿路上皮癌患者的随机Ⅲ期临床研究（KEYNOTE-045研究）显示证实了帕博利珠单抗较化疗对照组改善总生存，两组分别为10.3个月与7.4个月，其他疗效终点：客观有效率分别为21.1%与11.4%，中位无进展生存时间为2.1个月与3.3个月^[18]。

推荐用法：帕博利珠单抗200mg，每3周一一次。

(4) 其他PD-1/L1单抗

阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗及阿维鲁单抗均在国外获得晚期尿路上皮癌二线治疗适应证，其客观有效率分别为15.0%、24.4%、17.8%和17.0%，均高于传统二线化疗具有更高的客观反应率，免疫治疗的优势通常表现为有效的患者疗效维持时间长，阿替利珠单抗和纳武利尤单抗的中位缓解持续时间分别为15.9个月和20.3个月^[19-22]。

2. 化疗

帕博利珠单抗与化疗对照用于晚期尿路上皮癌二线治疗的Ⅲ期临床研究（KEYNOTE-045研

究), 对照组采用了紫杉醇、多西紫杉醇以及长春氟宁等化疗药物, 这是目前晚期尿路上皮癌二线化疗药物的主要选择, 这项 III 期临床研究证实了化疗用于晚期尿路上皮癌二线治疗的总体客观有效率为 11.4%, 中位无进展生存时间为 3.3 个月, 总生存时间为 7.4 个月^[18]。单独涉及多西他赛及长春氟宁两个药物均有相应 III 期临床研究, 一项多西他赛联合雷莫芦单抗用于晚期尿路上皮癌二线治疗的随机对照 III 期研究结果显示多西他赛联合雷莫芦单抗与多西他赛联合安慰剂比较, 可以显著改善无进展生存时间, 其中作为多西他赛对照组的客观有效率为 14%, 中位无进展生存时间为 2.76 个月, 中位生存时间分别为 7.9 个月^[23]。另外一项长春氟宁与安慰剂对照用于晚期尿路上皮癌二线治疗的随机对照 III 期研究结果显示长春氟宁治疗组较安慰剂显著改善了总生存 (6.9 个月 vs 4.3 个月), 客观有效率为 8.6%, 中位无进展生存时间为 3.0 个月^[24]。

其他药物方面, 白蛋白紫杉醇与培美曲塞均可以作为晚期尿路上皮癌二线化疗的药物选择, 其中白蛋白紫杉醇单药用于晚期尿路上皮癌二线治疗的 II 期临床研究数据证实其客观有效率为 27.7%, 中位无进展生存时间为 6.0 个月, 中位生存时间为 8.0 个月^[25]。一项培美曲塞用于晚期尿路上皮癌二线治疗的 II 期临床研究结果显示其客观有效率同样为 27.7%, 中位无进展生存时间为 2.9 个月, 中位总生存时间为 9.6 个月^[26]。

推荐用法:

多西他赛 75mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

紫杉醇 135~175mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

白蛋白紫杉醇 260mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

长春氟宁 320mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

培美曲塞 500mg/m² d1, 每 21 天为一周期。

吉西他滨联合紫杉醇: 吉西他滨 1 000mg/m² d1, d8, 紫杉醇 80mg/m² d1, d8, 每 21 天为一周期。

3. 靶向治疗

(1) 厄达替尼是一种口服的泛 FGFR 抑制剂 (FGFR1~4 抑制剂), 国外已经批准用于存在 *FGFR3* 或 *FGFR2* 基因突变在铂类化疗期间或化疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌 (包括新辅助或辅助铂类化疗 12 个月内进展) 的患者。BLC2001 研究是一项厄达替尼用于晚期尿路上皮癌靶向治疗的单臂 II 期临床研究, 入组了 99 例合并 *FGFR* 变异、既往化疗失败 (包括新辅助或辅助铂类化疗 12 个月内进展) 的患者。79% 的患者合并内脏转移, 43% 的患者既往接受过至少两次治疗, 2019 年 BLC2001 研究公布了厄达替尼疗效及安全性的最终数据, 独立评估的客观有效率为 40%, 其中 CR 率为 3%, 疾病控制率为 79%, 中位无进展生存时间为 5.5 个月, 中位生存时间为 13.8 个月^[27]。

推荐用法: 厄达替尼片 10mg, 每日一次, d1~7, 其后休一周, 之后重复, 每 28 天为一周期。

(2) 纬迪西妥单抗

纬迪西妥单抗 (RC48) 是一款抗 HER2 抗体药物偶联物 (ADC), 一项将其用于既往常规治疗失败的 HER2 阳性表达的晚期尿路上皮癌 2 期临床研究, 入组了 43 例二线及多线尿路上皮癌受试者中, 确证客观缓解率 (cORR) 高达 51.2%, 疾病控制率 (DCR) 高达 90.7%, 中位无进展生存时间为 6.9 个月, 中位生存时间为 13.9 个月^[30]。

推荐用法: 纬迪西妥单抗: 2mg/kg, 每 2 周一次。

4.2.4 转移性上尿路尿路上皮癌的三线治疗策略

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
既往铂类化疗及免疫治疗失败后	临床研究	临床研究	厄达替尼 (2A 类) ^a Enfortumab Vedotin (2A 类) ^b 纬迪西妥单抗 (2A 类) ^b
既往未接受过免疫治疗	临床研究	替雷利珠单抗 (2A 类) ^c 特瑞普利单抗 (2A 类) ^d 帕博利珠单抗 (1A 类) ^d	纳武利尤单抗 (2A 类) ^d 阿维鲁单抗 (2A 类) ^d

【注释】

- 厄达替尼尚未在国内批准上市，仅适用于合并 *FGFR2/3* 基因变异的晚期尿路上皮癌。
- Enfortumab Vedotin 尚未在国内批准上市仅适用于 PD-L1 高表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。纬迪西妥单抗适用于既往化疗失败后 HER2 表达阳性转移性尿路上皮癌。
- 仅适用于 PD-L1 高表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。
- 帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗在国内尚未获得晚期尿路上皮癌的治疗适应证。

转移性上尿路尿路上皮癌的三线治疗解析

晚期尿路上皮癌的治疗选择越来越多，对于既往未接受过免疫治疗的患者，PD-1/L1 单抗免疫治疗是较为合适治疗选择，相应临床研究均入组了三线治疗患者。厄达替尼在合并 *FGFR2/3* 突变的免疫治疗失败患者的客观有效率高达 59%，因此可以选择厄达替尼作为治疗选择^[27]。

抗体偶联药物近年来获得快速发展，Enfortumab Vedotin (EV) 由晚期尿路上皮癌肿瘤细胞表面分子 Nectin-4 的单克隆抗体和微管破坏剂 MMAE 组成。一项将其用于晚期尿路上皮癌常规治疗失败后的 I 期临床研究 (EV-101 研究) 结果显示客观有效率为 43%，缓解持续时间为 7.4 个月。中位 OS 为 12.3 月，1 年的 OS 率为 51.8%^[28]。另外一项 EV 用于既往接受过含顺铂方案化疗和 CPI 治疗的转移性尿路上皮癌患者的 II 期临床试验 (EV-201 研究)，结果显示客观有效率为 44%，中位无进展生存时间为 5.8 月，中位生存时间为 11.7 月^[29]。基于该临床研究结果，2019 年 12 月 18 日美国 FDA 批准 EV 用于既往含顺铂方案及免疫治疗失败后 mUC 患者的三线治疗。

推荐用法：

Enfortumab Vedotin 注射剂 1.25mg/kg d1, d8, d15, 每 28 天为一周期。

参考文献

- [1] VON DER MAASE H, HANSEN SW, ROBERTS JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus metho-

- trexate, 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 (17): 3068-3077.
- [2] 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 (21): 4602-4608.
- [3] 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 (10): 2638-2646.
- [4] 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 (1): 50-54.
- [5] 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 (10): 1107-1113.
- [6] 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 (33): 5634-5639.
- [7] 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 (2): 191-199.
- [8] ÒF, LORUSSO V, ROSATI G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*, 2009, 115 (12): 2652-2659.
- [9] VON DER MAASE H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2003, 3 (1): 11-19.
- [10] 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, multi-centre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017, 389 (10064): 67-76.
- [11] 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 (11): 1483-1492.
- [12] 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 (23): 2658-2666.
- [13] GALSKY MD, ARIJA JÁA, BAMIAS A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020, 395 (10236): 1547-1557.
- [14] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (11) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): Javelin bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (18 Suppl): LBA1-LBA1.
- [15] GALSKY MD, MORTAZAVI A, MILOWSKY MI, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (16): 1797-1806.
- [16] YE D, LIU J, ZHOU A, et al. First report of efficacy and safety from a phase II trial of tislelizumab, an anti-pd-1 antibody, for the treatment of PD-L1+ locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (uc) in asian patients. *Annals of Oncology*, 2019, 30 (5 Suppl): v367.
- [17] SHENG X, CHEN H, HU B, et al. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody toripalimab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Results of an open-label phase II clinical study Polaris-03. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15S): 5040-5040.
- [18] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (11): 1015-1026.

- [19] 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 (10031): 1909-1920.
- [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 (3): 312-322.
- [21] 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 I b study. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (19): 2117-2124.
- [22] 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 (9): e172411.
- [23] PETRYLAK DP, DE WIT R, CHI KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (1): 105-120.
- [24] BELLMUNT J, THÉODORE 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 transionalell carcinoma of the urothelial tract published correction appears in J Clin Oncol, 2010, 28 (1): 182.
- [25] KO YJ, CANIL CM, MUKHERJEE SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (8): 769-776.
- [26] SWEENEY CJ, ROTH BJ, KABBINAVAR FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (21): 3451-3457.
- [27] LORIOT Y, NECCHI A, PARK SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019, 381 (4): 338-348.
- [28] 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 (10): 1041-1049.
- [29] 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 (29): 2592-2600.
- [30] SHENG X, YAN X, WANG L, et al. Open-label, Multicenter, phase II Study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021,27(1):43-51.

4.3 上尿路尿路上皮癌的放疗

4.3.1 辅助性放疗

手术	分期及分级	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
根治性肾输尿管膀胱切除术	T3-4/N+	-	-	辅助性放疗 (2B类) ^a

【注释】

- a 对于上尿路尿路上皮癌的术后辅助放疗仍有争议，病例对照研究结果显示，对于 pT3-4/N+ 患者，行根治术后放疗可提高局部控制率，改善生存^[1-3]，放疗靶区需包括肿瘤床及相应淋巴结引流区，建议处方剂量为 45~50.4Gy（如为 R1/R2 切除且无法再次行根治性手术，则根据正常组织耐受量适当给予瘤床区加量至 54~60Gy）。

参考文献

- [1] JWA E, KIM YS, AHN H, et al. Adjuvant radiotherapy for stage III / IV urothelial carcinoma of the upper trac. Anticancer Res, 2014, 34 (1): 333-338.
- [2] CHEN B, ZENG ZC, WANG GM, et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. BMC Cancer, 2011, Jul 14, 11: 297.
- [3] 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 (4 Pt 1): 1271-1275.

4.3.2 姑息性放疗

适应证	放疗方案
<ul style="list-style-type: none"> • 高龄或身体虚弱或合并症或病期晚不能耐受手术治疗^a • 有临床症状的转移或复发灶 	<ul style="list-style-type: none"> • 总剂量 60~66Gy, 1.8~2Gy/ 次 • 部分立体定向消融推量放射治疗 (P-SABR)^b • 同步化疗^c

【注释】

- a 文献极少，原发灶的放疗推荐借鉴膀胱癌。
- b P-SABR 是将大分割放疗与常规分割放疗结合起来的一种新型放疗模式。大分割放疗：6~8Gy/次，共3~4次，常规分割放疗：2Gy/次。肿瘤边缘剂量应 $\geq 60\text{Gy}$ 。单中心回顾性研究显示2年局部控制率达83%。
- c 同步化疗有可能提高疗效。

5 随访原则

5.1 膀胱尿路上皮癌随访原则

目的	I 级推荐 ^a		II 级推荐 ^a	
	随访内容	频次	随访内容	频次
非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌膀胱切除术后	①病史 ②体格检查 ③实验室检查（血、尿常规，血电解质，肝肾功能，维生素 B ₁₂ ） ④影像学检查（CTU 或 MRU，腹部/盆腔 CT 或 MRI）	开始前 1 年第 3、12 个月各 1 次，然后每年 1 次至术后 5 年	腹部 B 超 ^d 静脉尿路造影 逆行肾盂造影 输尿管镜检查 头颅 CT 或 MRI 胸部 X 线或 CT 骨扫描 全身 PET/CT	依据临床需要
	⑤尿细胞学检查（尿脱落细胞 ^b ，尿道冲洗细胞 ^c ）	开始前 2 年每 6 个月 1 次，然后依据临床需要		
肌层浸润性膀胱尿路上皮癌膀胱切除术后	①病史 ②体格检查 ③实验室检查（血尿常规，血电解质，肝肾功能，维生素 B ₁₂ ） ④影像学检查（CTU 或 MRU，胸部 X 线或 CT，腹部/盆腔 CT 或 MRI）	开始前 2 年每 3 个月 1 次，然后每年 1 次至术后 5 年	腹部 B 超 ^d 静脉尿路造影 逆行肾盂造影 输尿管镜检查 头颅 CT 或 MRI 骨扫描 全身 PET/CT	依据临床需要
	⑤尿细胞学检查（尿脱落细胞 ^b ，尿道冲洗细胞 ^c ）	开始前 2 年每 6 个月 1 次，然后依据临床需要		

膀胱尿路上皮癌随访原则（续表）

目的	I 级推荐 ^a		II 级推荐 ^a	
	随访内容	频次	随访内容	频次
保留膀胱治疗	①病史	开始前2年每3个月1次，然后每6个月1次至术后5年，然后每年1次至术后10年	腹部B超 静脉尿路造影 逆行肾盂造影 输尿管镜检查 骨扫描 头颅CT或MRI 全身PET/CT ^e	依据临床需要
	②体格检查			
	③膀胱镜检查			
	④实验室检查（血、尿常规，血电解质，肝、肾功能，维生素B ₁₂ ）	开始前1年每3个月1次，然后每年1次至术后10年		
	⑤影像学检查（CTU或MRU，胸部X线或CT，腹部/盆腔CT或MRI）	开始前2年每6个月1次，然后每年1次至术后5年		
	⑥尿细胞学检查（尿脱落细胞 ^b ）	开始前2年每6个月1次，然后依据临床需要		

【注释】

- a 随访的主要目的是及时发现肿瘤的复发或进展，并及时进行干预处理，以提高患者的生存率及改善生活质量。具体随访方案需建立在该指导方案的基础上进行个体化调整，进而确定最佳的随访方案^[1-8]。
- b 如果是膀胱原位癌，在膀胱镜检查时进行细胞学检查。
- c 高危患者行尿道冲洗细胞学检查。高危包括尿道切缘阳性、多灶性原位癌、尿道前列腺部受侵犯。

- d 术后 5 年以上，患者每年需复查腹部 B 超，了解是否有肾积水。
- e PET/CT 检查仅推荐用于临床怀疑复发或转移，不推荐用于非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌保留膀胱治疗的随访。

5.2 上尿路尿路上皮癌随访原则

目的	I 级推荐 ^a		II 级推荐 ^a	
	随访内容	频次	随访内容	频次
根治性肾盂输尿管切除术 (低风险上尿路尿路上皮癌 ^b)	①病史 ②体格检查 ③实验室检查(尿脱落细胞、血、尿常规，肝、肾功能) ④影像学检查(CTU 或 MRU) ⑤膀胱镜检查	开始前 1 年第 3、9 个月各 1 次，然后每年 1 次，至术后 5 年	肺部 CT 平扫 头颅 CT 或 MRI ^d 盆腔 CT 或 MRI ^d 骨扫描 全身 PET/CT ^d	依据临床需要

上尿路尿路上皮癌随访原则（续表）

目的	I 级推荐 ^a		II 级推荐 ^a	
	随访内容	频次	随访内容	频次
根治性肾盂输尿管切除术后（高风险上尿路尿路上皮癌 ^c ）	①病史 ②体格检查 ③实验室检查（尿脱落细胞，血、尿常规，肝、肾功能） ④膀胱镜检查 ⑤影像学检查（CTU 或者 MRU，肺部 CT 平扫）	开始前 2 年每 3 个月 1 次，然后每 6 个月 1 次，至术后 5 年，然后每年 1 次 开始前 2 年每 6 个月 1 次，然后每年 1 次	头颅 CT 或 MRI ^d 盆腔 CT 或 MRI ^d 骨扫描 全身 PET/CT ^d	依据临床需要
保留肾脏手术后（低风险上尿路尿路上皮癌 ^b ）	①病史 ②体格检查 ③实验室检查（尿脱落细胞，血、尿常规，肝、肾功能） ④影像学检查（CTU 或者 MRU） ⑤输尿管镜检查	开始前 1 年第 3、6 个月各 1 次，然后每 6 个月 1 次，至术后 2 年。以后每年 1 次，至术后 5 年 术后每 3 个月 1 次	泌尿系造影 肺部 CT 平扫 头颅 CT 或 MRI ^d 盆腔 CT 或 MRI ^d 骨扫描 全身 PET/CT ^d	依据临床需要

上尿路尿路上皮癌随访原则（续表）

目的	I 级推荐 ^a		II 级推荐 ^a	
	随访内容	频次	随访内容	频次
保留肾脏手术后(高风险上尿路尿路上皮癌 ^c)	①病史 ②体格检查 ③实验室检查(尿脱落细胞,血、尿常规,肝、肾功能) ④膀胱镜 ⑤影像学检查(CTU 或者 MRU,肺部 CT 平扫) ⑥输尿管镜检查	开始前 1 年第 3、6 个月各 1 次,然后每 6 个月 1 次,至术后 2 年。以后每年 1 次,至术后 5 年 术后第 3、6 个月各 1 次	泌尿系造影 肺部 CT 平扫 头颅 CT 或 MRI ^d 盆腔 CT 或 MRI ^d 骨扫描 全身 PET/CT ^d	依据临床需要

【注释】

- a 随访的主要目的是及时发现肿瘤的复发或进展,并及时进行干预处理,以提高患者的生存率及改善生活质量。具体随访方案需建立在该指导方案的基础上进行个体化调整,进而确定最佳的随访方案^[9-18]。
- b 低风险上尿路尿路上皮癌:①单病灶;②肿瘤直径 <2cm;③细胞学检查低级别肿瘤;④输尿

- 管镜穿刺活检低级别肿瘤；⑤ CTU 检查肿瘤无浸润性生长。需满足所有条件。
- c 高风险上尿路尿路上皮癌：①肾盂积水；②肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$ ；③细胞学检查高级别肿瘤；④输尿管镜穿刺活检高级别肿瘤；⑤多病灶；⑥膀胱肿瘤根治术病史；⑦组织学异型性。满足任一条件即可。
- d 头颅 CT 或 MRI 检查推荐于脑转移的患者；盆腔 CT 或 MRI 检查推荐于盆腔转移的患者；PET/CT 检查仅推荐用于怀疑复发或转移的患者。

参考文献

- [1] MANNION L, BOSCO C, NAIR R, et al. Overall survival, disease-specific survival and local recurrence outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy and brachytherapy: a systematic review. *BJU Int*, 2020, 125 (6): 780-791.
- [2] BABJUK M, BURGER M, COMPERAT EM, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *Eur Urol*, 2019, 76 (5): 639-657.
- [3] ZUIVERLOON TCM, VAN KESSEL KEM, BIVALACQUA TJ, et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: A consensus by the international bladder cancer network. *Urol Oncol*, 2018, 36 (9): 423-431.

- [4] OLBERT P, GOEBELL PJ, HEGELE A. Follow-up of bladder cancer: The right examinations at the right time. *Urologe A*, 2018, 57 (6): 693-701.
- [5] Stewart-Merrill SB, Alahdab F, Benkhadra K, et al. Oncologic surveillance in bladder cancer following radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2016, 34 (5): 236. e13-e21.
- [6] KARTHA GK, SANFRANCESCO J, UDOJI E, et al. Long-term survival from muscle-invasive bladder cancer with initial presentation of symptomatic cerebellar lesion: The role of selective surgical extirpation of the primary and metastatic lesion. *Rev Urol*, 2015, 17 (2): 106-109.
- [7] SOUKUP V, BABJUK M, BELLMUNT J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012, 62 (2): 290-302.
- [8] VAN DEN BOSCH S, ALFRED WITJES J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011, 60 (3): 493-500.
- [9] HASAN MN, ROUPRET M, KEELEY F, et al. Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of risk stratification: long-term results and follow-up. *World J Urol*, 2019, 37 (11): 2289-2296.
- [10] MARCHIONI M, PRIMICERI G, CINDOLO L, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2017, 120 (3): 313-319.
- [11] SEISEN T, GRANGER B, COLIN P, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopatho-

logic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2015, 67 (6): 1122-1133.

- [12] COLIN P, NEUZILLET Y, PIGNOT G, et al. Follow-up of urothelial carcinoma: Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology. *Prog Urol*, 2015, 25 (10): 616-624.
- [13] TERRITO A, FOERSTER B, SHARIAT SF, et al. Diagnosis and kidney-sparing treatments for upper tract urothelial carcinoma: state of the art. *Minerva Urol Nefrol*, 2018, 70 (3): 242-251.
- [14] BAARD J, DE BRUIN DM, ZONDERVAN PJ, et al. Diagnostic dilemmas in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*, 2017, 14 (3): 181-191.
- [15] ROUPRÊT M, COLIN P, XYLINAS E, et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on upper tract tumors. *Prog Urol*, 2016, 27 (1 Suppl): S55-S66.
- [16] PIGNOT G, COLIN P, ROUPRÊT M, et al. Conservative management of urothelial carcinomas of the upper tract: systematic review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol*, 2014, 24 (15): 1011-1020.
- [17] CUTRESS ML, STEWART GD, ZAKIKHANI P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU international*, 2012, 110 (5):614-628.
- [18] VILLA L, CLOUTIER J, LETENDRE J, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World journal of urology*, 2016, 34 (9): 1201-1206.

