

# 膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作专家共识(2024版)

中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组

通信作者:叶定伟,复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032, Email: dwyeli@163.com

**【摘要】** 膀胱癌是泌尿外科常见的恶性肿瘤之一。据统计,2022年全世界有613 791例膀胱癌新发病例,中国膀胱癌新发病例数约为92 900例,约占全世界膀胱癌新发病例的15%,位居中国恶性肿瘤发病谱第11位,其中男性新发病例约为73 200例,位居男性恶性肿瘤发病谱第8位。膀胱尿路上皮癌约占所有膀胱恶性肿瘤的90%,根据其是否侵犯膀胱肌层可分为非肌层浸润性膀胱癌和肌层浸润性膀胱癌。根治性膀胱切除术是肌层浸润性膀胱癌和卡介苗治疗无应答的高危非肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方法。自身基础疾病以及手术可能导致患者生活质量下降,许多患者不适合或拒绝根治性膀胱切除术,寻找根治性膀胱切除术以外能够达到治愈、保留膀胱的治疗方案就显得极为重要。保膀胱治疗在一定程度上平衡了肿瘤控制和生活质量,是根治性膀胱切除术的替代及补充。共识在2022版《中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识》基础上,根据国内外最新循证医学证据,结合目前国内保膀胱的临床实践与应用经验,以多学科诊疗模式为基础,探讨保膀胱多学科诊疗的组织架构和工作流程,对保膀胱治疗的患者选择、治疗方案、疗效评估方式、治疗后随访监测、保膀胱治疗发后的管理进行细化和更新,以期当前国内膀胱癌的保膀胱多学科诊治提供一定指导意见。

**【关键词】** 膀胱肿瘤; 保留膀胱; 多学科治疗; 专家共识

## Expert consensus of multi-disciplinary collaboration on bladder-preserving treatment for bladder cancer (2024 edition)

*Urological Chinese Oncology Group*

*Corresponding author: Ye Dingwei, Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: dwyeli@163.com*

**【Abstract】** Bladder cancer is one of the common malignant tumors in urology. According to statistics, there were 613 791 new cases of bladder cancer in the world in 2022, and the number of new cases of bladder cancer in China was approximately 92 900, accounting for approximately 15% of new cases of bladder cancer in the world, ranking 11th in the spectrum of malignant tumors in China, among which there are approximately 73 200 new cases in males, ranking 8th in the spectrum of male malignant tumors. Bladder urothelial cancer accounts for approximately 90% of all bladder malignant tumors. It can be divided into non-muscle-invasive bladder cancer and muscle-invasive bladder cancer according to whether it invades the bladder muscle layer. Radical cystectomy is the standard treatment for muscle invasive bladder cancer patients and bacillus calmette-guerin (BCG) unresponsive high-risk non-muscle invasive bladder cancer patients. Nevertheless, due to the patient's underlying diseases and the deterioration of the quality of life caused by surgery, many patients refused or are not suitable for radical cystectomy. Therefore, it is vital to find a bladder-preserving treatment that can achieve cure other than radical cystectomy. Bladder-preserving therapy that balances tumor control and quality of life serves as an alternative

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240602-00231

收稿日期 2024-06-02 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组.膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作专家共识(2024版)[J].

中华肿瘤杂志,2024,46(12):1136-1155. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240602-00231.



and supplement to radical cystectomy. This consensus is based on contemporary evidence-based medicine, combined with native clinical practice and experiences of bladder preservation in a multidisciplinary treatment manner. To some extent, this consensus serves as a guidance for bladder preservation of bladder cancer in China. The consensus aims to discuss issues including organizational structure and workflow of multidisciplinary treatment, the selection of patients for bladder-preserving therapy, treatment options and regimens, efficacy evaluation, follow-up, as well as regimen choices of recurrence after bladder-preserving therapy.

**【Key words】** Bladder neoplasms; Bladder preservation; Multi-disciplinary treatment; Expert consensus

膀胱癌是泌尿外科常见的恶性肿瘤之一。据统计,2022 年全世界有 613 791 例膀胱癌新发病例<sup>[1]</sup>。2022 年中国膀胱癌新发病例数约为 92 900 例,约占全世界膀胱癌新发病例的 15%,位居中国恶性肿瘤发病谱第 11 位,其中男性新发病例约为 73 200 例,位居男性恶性肿瘤发病谱第 8 位,已成为威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤之一<sup>[2]</sup>。膀胱尿路上皮癌约占所有膀胱恶性肿瘤的 90%<sup>[3]</sup>,根据其是否侵犯膀胱肌层可分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)。根治性膀胱切除术是 MIBC 以及高危 NMIBC 接受卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)膀胱灌注治疗失败后的标准治疗方案。根治性膀胱切除术虽然能够消除肿瘤原发灶,但是根治性膀胱切除术围术期以及远期并发症、根治术后的尿流改道会极大程度降低患者的生活质量。尽管近年来机器人手术以及原位新膀胱手术的开展在一定程度上减小了根治手术对患者生活质量的不利影响,但从长期来看,接受手术患者的生活质量仍不尽如人意<sup>[4]</sup>。真实世界中,由于患者自身基础疾病以及手术导致的生活质量下降,许多患者不适合或拒绝根治性膀胱切除术,因此,寻找根治性膀胱切除术以外能够达到治愈的保留膀胱的治疗方案就显得极为重要。目前,国内外指南推荐保膀胱治疗作为除根治手术外的替代治疗选择用于治疗不能耐受或拒绝手术的局限性膀胱癌患者。然而,国内保膀胱治疗的应用比例仍不高,保膀胱的最佳治疗模式仍然缺乏统一的标准,在保膀胱诊疗以及随访过程中需要多个临床和辅助科室共同参与,这也对保膀胱诊疗的规范化提出了更高的要求。本共识在 2022 版《中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识》的基础上,根据既往国内外循证医学证据以及近年来保膀胱治疗的前沿研究进展,结合目前国内保膀胱的临床实践与应用经验,以多学科诊疗

模式(multi-disciplinary treatment, MDT)为基础,为保膀胱治疗过程中患者选择、诊疗方案、随访方式以及 MDT 的规范化开展提供一定参考意见。

保膀胱治疗在一定程度上平衡了肿瘤控制和生活质量,是根治性膀胱切除术的替代及补充。从国内外保膀胱的应用现状来看,国内 MIBC 保膀胱比例要明显低于国外。美国国家癌症数据库显示,28 691 例 MIBC 患者的治疗选择包括根治性膀胱切除术、膀胱部分切除术、放疗或化疗,约 41% 的患者接受了根治性膀胱切除术手术,约 49% 的患者接受了保膀胱治疗,膀胱部分切除术占比 3.7%,单纯放疗占比 2.3%,保膀胱三联治疗(trimodality therapy, TMT)占比 5.3%,化疗占比 10%,观察随访占比 25.9%<sup>[5]</sup>。2007—2012 年中国膀胱癌联盟的数据显示,MIBC 接受根治性膀胱切除术的比例达 64.1%,为国外的 1.5 倍,35.9% 的患者选择了包括经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)、膀胱部分切除术、化疗、放疗或观察随访在内的保膀胱治疗<sup>[6-7]</sup>。

从疗效来看,保膀胱治疗的效果并不劣于根治性膀胱切除术。大型荟萃分析( $n=30\ 293$ )显示,TMT 患者的长期疗效与根治性膀胱切除术相当,TMT 和根治性膀胱切除术患者的 10 年总生存率分别为 30.9% 和 35.1% ( $P=0.32$ ),10 年疾病特异性生存率分别为 50.9% 和 57.8% ( $P=0.26$ )<sup>[8-9]</sup>。另一项大样本多中心回顾性研究中,学者通过倾向性评分匹配和加权分析比较根治性膀胱切除术与 TMT 治疗 MIBC 的疗效差异,结果显示,根治性膀胱切除术与 TMT 的 5 年无转移生存率分别为 74% 和 75% ( $P=0.4$ ),5 年肿瘤特异性生存率分别为 81% 和 84% ( $P=0.071$ ),均未见显著性差异<sup>[10]</sup>。国内一项回顾性临床研究同样显示,TMT 与根治性膀胱切除术治疗 MIBC 患者总生存期无显著差异,总生存率均达到 80% ( $P=0.488$ )<sup>[11]</sup>。

从生活质量来看,TMT 治疗存在一定优势。



BC2001 研究表明,接受放化疗 MIBC 患者的生活质量在治疗过程中会降低,但在治疗后 6 个月又会恢复到治疗前水平<sup>[12]</sup>。相比 TMT 而言,根治性膀胱切除术患者的精神、心理、社会功能会进行性下降<sup>[12]</sup>,同时,相对于机器人辅助膀胱癌根治术以及回肠原位新膀胱术,TMT 治疗在生活质量上的优势仍然明显<sup>[4]</sup>。

从成本-效果分析来看,TMT 较根治性膀胱切除术更优。一项使用 Markov 模型模拟临床分期为 T2~4aNOMO 期的 MIBC 患者应用 TMT 对比根治性膀胱切除术或根治性膀胱切除术联合新辅助化疗结局的研究显示,尽管该模型显示出两者具有相同的生存时间,但 TMT 治疗患者的质量调整寿命年(7.83 年)比根治性膀胱切除术(7.24 年)增加 0.59 年<sup>[13]</sup>。

虽然 TMT 相比根治性膀胱切除术在生活质量、成本-效果比方面有一定优势,但在临床实践中面临诸多挑战和争议,如缺乏 TMT 与根治性膀胱切除术进行头对头比较的大样本随机对照研究的证据,临床实际操作层面未按照标准的保膀胱诊治路径实施,缺乏多学科 MDT 团队的紧密协作和转诊以及患者对保膀胱治疗认知不足,治疗的依从性不佳等<sup>[14-15]</sup>。

### 一、MDT 在保膀胱治疗中的应用

#### (一)膀胱癌保膀胱 MDT 组织架构

膀胱癌保膀胱 MDT 的学科组成包括泌尿外科、肿瘤内科、放射治疗科、病理科、放射诊断科、超声科、核医学科、介入科、康复科、护理部、心理学专家、营养支持及社会工作者(临终关怀)等。

1. 首席专家:首席专家对保膀胱治疗患者的评估和讨论全权负责,当讨论意见不一致时,负责以投票制或其他形式决定意见的形成,最终总结并形成建议,审核医疗记录并签名负责。

2. 成员:医学领域成员包括泌尿外科医师、肿瘤内科医师、放射治疗科医师、放射诊断科医师、组织病理学医师以及其他专业医师(如细胞病理学医师、核医学科医师、介入科医师)。泌尿外科医师推荐由专业从事膀胱癌临床诊治的泌尿肿瘤外科医师担任。所有参与 MDT 讨论的医学领域成员应具有高年资主治医师及以上职称,有膀胱癌独立诊治的经验,具有一定学术水平,对膀胱癌的临床诊治特别是保膀胱治疗较为熟悉。

3. 相关领域成员:相关领域成员包括康复科专家、护理专家,MDT 秘书、心理学专家、营养支持及

社会工作者等。所有 MDT 参与人员应进行相应职能分配。

#### (二)膀胱癌保膀胱 MDT 工作流程

保膀胱 MDT 评估和讨论包含以下流程:预约准备,病情汇报,病情分析,专家讨论,决定方案,方案实施和随访评估。

患者通过泌尿肿瘤相关专家或泌尿肿瘤专科门诊预约,也可以通过其他医院转诊。在 MDT 讨论前,患者需要尽可能完成必要的实验室、影像学、膀胱镜及病理检查,经由高年资主治医师及以上职称医师的审核,报请 MDT 会诊秘书统一安排。会诊秘书可提前将当次 MDT 讨论需求通过电子邮件、微信或院内 MDT 信息系统等发送给 MDT 专家成员,以便提前准备。MDT 讨论当天,由会诊秘书汇报患者的病历资料。放射诊断科、病理科、核医学科、超声科等医师现场分析资料,解答临床其他科室医师的疑问,并提出各自诊断意见。在 MDT 首席专家的主持下,由泌尿外科、放疗科、肿瘤内科专家提出各自学科的治疗策略,阐述保膀胱治疗对该患者是否合适,并评估治疗方案、预期疗效以及可能的并发症和风险。MDT 首席专家结合患者的个体情况,综合 MDT 的讨论意见,最终确定患者的保膀胱治疗方案,并交由相关的专科或特定的专家及医疗机构实施。治疗期间,MDT 成员发现疾病进展或治疗不良反应等情况,需要及时反馈,必要时再次提请 MDT 讨论,修正治疗方案。保膀胱 MDT 治疗方案实施完成后,首席专家组织专人定期对患者随访,向 MDT 成员反馈治疗效果<sup>[16]</sup>。

#### (三)膀胱癌保膀胱 MDT 工作实施

1. 病理诊断和临床分期:对于保膀胱治疗的患者,准确的病理诊断和临床分期尤为重要。患者需要进行的检查包括超声、胸部平扫 CT 和腹部及盆腔增强 CT、尿液脱落细胞学检查、膀胱镜检查以及膀胱镜活检或 TURBT 的组织病理学诊断。膀胱 MRI、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)对明确临床分期有帮助。诊断重点包括:(1)明确膀胱肿瘤病理类型是否为尿路上皮癌,是否有尿路上皮癌特殊变异类型,如腺样分化、鳞状分化、巢状分化、微乳头样分化、神经内分泌分化等,以及变异类型中尿路上皮癌是否占主要类型(>50%);(2)明确肿瘤数量和分期,包括局部侵犯深度、有无区域淋巴结及远处转移;(3)明确肿瘤组织分子标志物表达情况,如人表皮生长因子受体 2、细胞程序性死亡

配体 1 等,为后续治疗决策提供参考;(4)是否需要进一步检查来辅助诊断和明确分期。

2. 治疗策略和方案制定:泌尿外科、放疗科、肿瘤内科等专家共同商议,经充分 MDT 讨论后,决定患者是否适合保膀胱治疗,并制定详细的治疗计划,由泌尿外科医师进行最大化的 TURBT,尽可能切除肉眼可见的全部肿瘤,部分患者因肿瘤体积较大 TURBT 切除有困难的,可采用膀胱部分切除术<sup>[17]</sup>。放疗科医师和肿瘤内科专家协同制定具体放疗计划及放疗期间的同步化疗方案。此外,保膀胱治疗方案还要讨论是否需要手术或放疗前后进行辅助治疗和新辅助治疗,包括化疗、免疫治疗等。考虑到目前保膀胱治疗方案仍处于不断的探索和发展过程中,对于有意愿进行保膀胱的患者可结合诊疗中心情况,进入保膀胱临床研究,接受规律治疗以及监测。

3. 临床疗效的评判:保膀胱治疗临床疗效的评判目前尚缺乏统一标准。临床医师可以根据实际情况采取以下方式对患者进行随访评估,包括 CT、MRI 等影像学检查,尿液脱落细胞检查和膀胱镜检查。膀胱内组织活检根据情况而定,如膀胱镜下有异常发现建议进行组织活检,有条件的情况下可以采用液态活检、膀胱多参数 MRI 和 PET-CT 进行辅助判断。盆腔多参数 MRI 推荐在平扫后立即动态增强,以利于肿瘤分期与疗效判断,如果患者无法接受 MRI 检查,增强 CT 仍是备选检查方式<sup>[18]</sup>。PET-CT 检查对于远处转移灶的诊断有着重要价值。在保膀胱治疗疗效评估与治疗后的随访过程中,若患者经济条件允许,可采取 PET-CT 检查以及时发现远处转移病灶<sup>[19]</sup>。

(四)膀胱癌保膀胱 MDT 的平台建设和转诊机制

1. 平台建设:随着互联网技术的进步,网络线

上形式的 MDT 会诊已逐渐成为常规,并由此产生了 MDT 会诊平台即中国泌尿肿瘤 MDT 会诊平台(mdt.urocancer.org)。借助 MDT 会诊平台,膀胱癌保膀胱诊治的患者可以在本地通过专业医疗机构申请国内顶级水平的 MDT 会诊。各级医疗机构也可以通过此互联网平台方便地申请或承接保膀胱 MDT 会诊服务。作为泌尿肿瘤患者和专业 MDT 团队服务的桥梁,中国泌尿肿瘤 MDT 会诊平台使保膀胱 MDT 诊治服务的可获得性大大增强,使广大膀胱癌保膀胱患者在本地就能接受国内顶级水平的 MDT 会诊服务,也为 MDT 服务的开展提供了极大便利,从而有效改善我国区域间医疗水平不平衡的问题,全面提高各地区膀胱癌患者的保膀胱诊治水平。

2. 转诊机制:在临床实践中,即使有适合保膀胱的患者,65%的医师基于目前临床路径和医院现有条件,无法实施保膀胱治疗,最终只能由泌尿外科医师进行根治性膀胱切除术<sup>[20]</sup>。因此,制定合理的转诊制度,将合适的患者转诊至合适的医院治疗,是提高患者保膀胱率的重要方面。

## 二、MIBC 的保膀胱治疗

### (一)患者选择

MIBC 保膀胱治疗的患者选择,需要综合考虑两方面因素,即患者因素及肿瘤因素,具体见表 1<sup>[21-24]</sup>。

既往研究显示,非优势人群若采取保膀胱治疗其疗效无法达到最佳,根治性膀胱切除术仍为首选推荐<sup>[22-23]</sup>。而在近期的一项真实世界回顾性研究中,纳入了 163 例接受了根治性膀胱切除术或根治性放疗的淋巴结转 MIBC 患者,其中, T3 及以上患者占 53.4%,研究结果显示,接受根治性膀胱切除术以及接受放疗的患者生存时间差异无统计学意义<sup>[25]</sup>。MIBC 保膀胱治疗优势和非优势人群均为相

表 1 肌层浸润性膀胱癌保膀胱治疗的患者选择

患者类型	患者因素	肿瘤因素
优势患者	(1)良好的依从性,可接受长期的密切随访; (2)膀胱功能和容量良好	(1)T2 期,无区域淋巴结转移,无远处转移; (2)最大化 TURBT 彻底切除肿瘤; (3)无肿瘤原因导致的中重度肾积水; (4)无广泛多发原位癌; (5)单发肿瘤病灶
非优势患者	(1)依从性不佳; (2)膀胱功能不佳	(1)T3~4 期,区域淋巴结转移; (2)最大化 TURBT 未能彻底切除肿瘤; (3)肿瘤原因导致的中重度肾积水; (4)广泛多发原位癌; (5)多发肿瘤病灶

注:TURBT 为经尿道膀胱肿瘤切除术

对而言,在临床实际诊疗过程中,需要根据患者自身意愿以及实际情况,通过MDT讨论综合评估以制定后续治疗决策。

## (二)MIBC保膀胱治疗方案

1. TMT:包含最大化TURBT、系统化疗以及局部放疗的TMT是现阶段循证医学证据最充分的保膀胱治疗方案。

最大化TURBT是TMT治疗的关键组分,手术的首要目的是在保证安全的情况下,尽可能彻底地切除肿瘤组织,其次在于评估患者是否适合保留膀胱。目前指南对于最大化TURBT的切除深度无明确的定义,既往研究显示,最大化TURBT切除的深度可达到膀胱周围脂肪层<sup>[26-28]</sup>。美国放射肿瘤协作组多中心研究显示,最大化切除肿瘤可以提高20%的局部控制率,并提高术后同步放疗的效果<sup>[29]</sup>。TURBT手术也包括前列腺尿道的活检以评估是否存在前列腺间质浸润以及是否合并前列腺尿道原位癌。另外,手术也应包括膀胱内任何可疑黏膜的活检,以评估是否存在原位癌<sup>[30]</sup>。

部分患者因肿瘤体积较大TURBT切除有困难的,可考虑采用膀胱部分切除术,但只建议在部分患者中实施,如肿瘤部位可进行膀胱部分切除术(非膀胱三角区和膀胱颈部)、单发肿瘤、T2期、不伴原位癌、无肾积水的患者。膀胱部分切除术手术中可行常规范范围的盆腔淋巴结清扫,对明确淋巴结分期有一定帮助。膀胱部分切除术亦可在最大化TURBT和低剂量的诱导同步放疗后进行<sup>[31]</sup>。膀胱部分切除术中需要特别注意尿液外溢导致肿瘤播散的可能。

标准的放疗方案为体外放疗(external beam radiation therapy, EBRT),放疗的范围需包括全膀胱伴或不伴盆腔淋巴结<sup>[32]</sup>。起始剂量为全膀胱伴或不伴盆腔淋巴结放疗39.6~50.4 Gy,随后全膀胱或部分膀胱可推量至60~66 Gy<sup>[29,33-44]</sup>。对于无淋巴结转移的患者,需要综合评估患者合并症情况以及邻近重要组织结构损伤风险以决定是否采用盆腔淋巴结放疗。对于存在盆腔淋巴结转移的患者,建议保持周围正常组织安全的情况下,转移淋巴结合理推量。单独的EBRT可使70%的MIBC患者达到完全缓解(complete response, CR),但是超过50%的患者会发生转移,5年生存率仅20%~30%,因此,放疗需要联合系统治疗手段<sup>[32]</sup>。

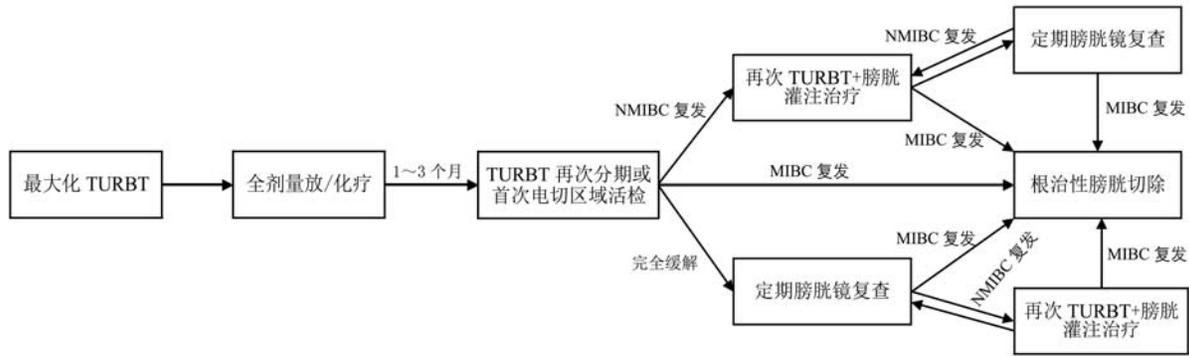
化疗的作用包括增加肿瘤局部控制和减少远处转移<sup>[32]</sup>。一项回顾性研究比较了同步放化疗与

非同步放化疗用于MIBC保膀胱治疗的疗效,结果显示,同步放化疗与非同步放化疗局部复发率差异无统计学意义,但非同步放化疗组远处转移发生率显著高于同步放化疗组,同步放化疗组生存时间相较非同步放化疗组显著延长<sup>[45]</sup>。化疗方案可使用以下几种:(1)以顺铂为基础的方案,如35~40 mg/m<sup>2</sup>单周方案或者75~100 mg/m<sup>2</sup>3周方案,但不适用于肾功能不全的患者(肾小球滤过率≤60 ml/min);(2)肾功能不全患者可考虑氟尿嘧啶联合丝裂霉素C方案;(3)吉西他滨也可作为放疗增敏剂在方案中使用<sup>[27]</sup>。

TMT治疗不会导致患者的生活质量明显降低,75%的患者可以维持正常的膀胱功能,大多数男性患者可以保留性功能,约89%的女性患者可以维持良好的控尿功能<sup>[46]</sup>。但在临床应用中需要注意以下问题:(1)TMT对患者的依从性要求高;(2)医院需要有成熟的保膀胱MDT治疗体系和经验。目前TMT具体的治疗流程有2种模式(图1、2),区别在于放疗是连续进行还是分阶段进行,前者是进行全剂量的同步放化疗,在治疗结束后1~3个月进行TURBT再分期。后者是在诱导剂量的同步放化疗后(一般40 Gy)即进行TURBT再分期,只要没有T1期及以上的肿瘤残留或复发,就继续进行巩固放化疗,目前无对比两种模式的随机对照研究。近年来放疗技术的发展可能改变未来TMT中的放疗策略,在一项荟萃分析综合了BC2001以及BCON两项随机对照Ⅲ临床研究的数据,比较了大分割放疗(55 Gy,分割次数20次)与常规放疗方案(64 Gy,分割次数32次)的疗效,研究结果显示,采用短时间高强度大分割放疗相较常规放疗出现局部肌层浸润性肿瘤复发的风险降低了29%,而不良反应发生率差异无统计学意义<sup>[47]</sup>。另一项Ⅱ期临床研究中,学者们探索了自适应放疗用于MIBC的安全性。自适应放疗通过在每次放疗前根据实际情况重新制定放疗计划,进一步调整放疗的合适范围,从而避免了靶器官周围正常组织的损伤。在这项研究中,接受自适应放疗的患者3级以上泌尿生殖系统不良反应发生率仅为6%,3个月的肿瘤控制率为88%<sup>[48]</sup>。

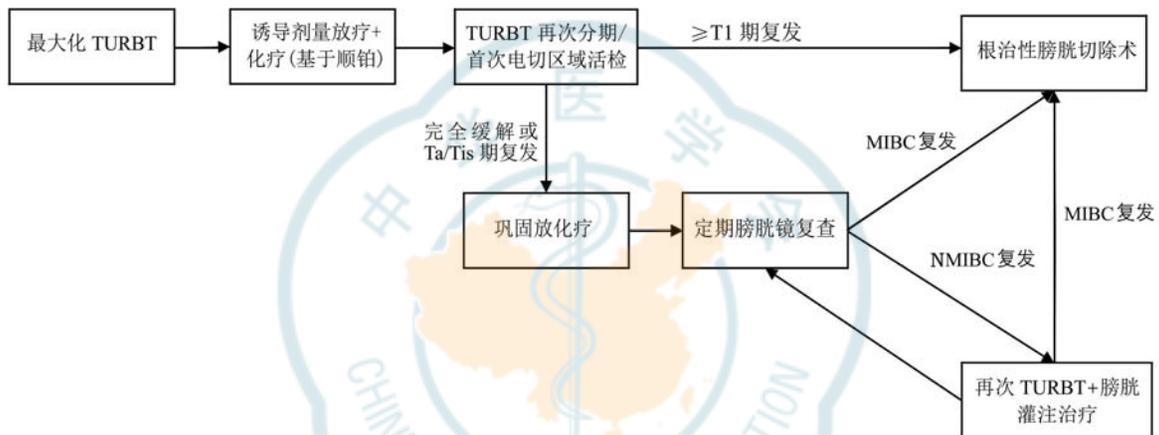
2. 改良TMT治疗模式:随着近年来对于保膀胱治疗认知的逐渐深入以及膀胱癌治疗药物的选择增多,国内外多项研究开始探索如何在传统TMT治疗模式的基础上优化治疗方案,提高保膀胱治疗的成功率。





注: TURBT 为经尿道膀胱肿瘤电切术; NMIBC 为非肌层浸润性膀胱癌; MIBC 为肌层浸润性膀胱癌

图1 保膀胱三联治疗方案的连续模式



注: TURBT 为经尿道膀胱肿瘤电切术; NMIBC 为非肌层浸润性膀胱癌; MIBC 为肌层浸润性膀胱癌

图2 保膀胱三联治疗方案的分阶段模式

传统 TMT 治疗模式的治疗基本原理是通过最大化 TURBT 和放疗实现膀胱和周围淋巴结的局灶肿瘤控制并通过化疗增强放疗的治疗作用。传统 TMT 治疗模式虽然能够在实现肿瘤控制的同时,维持膀胱功能和患者的生活质量,但在临床实际应用过程中仍存在许多局限:(1)最大化 TURBT 未能彻底切除肿瘤病灶、肿瘤分期 T3 ~ T4 期、存在淋巴结转移等非优势患者接受保膀胱治疗后复发风险高<sup>[23]</sup>;(2)同步放化疗的治疗强度大,部分患者对治疗的耐受程度低<sup>[49]</sup>;(3)TMT 治疗后,近 25% 的患者会出现膀胱肿瘤局部复发或远处转移<sup>[10]</sup>, 10% ~ 15% 的患者需要接受挽救性膀胱切除手术<sup>[23,32,50]</sup>。为增加 TMT 治疗的保膀胱成功率,可在保膀胱治疗前给予新辅助治疗,缩小局部肿瘤病灶以及微转移灶,在近期的一项前瞻性临床研究中,研究者探索了 TMT 治疗前通过新辅助程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1) 单抗联合吉西他滨顺铂方案化疗从而使非优势保膀胱患者转化为优势患者的疗效,研究中对新辅助治疗后达到疾病

控制的患者给予放疗联合免疫保膀胱治疗,入组患者中 82% 的患者为 T3 ~ T4 期,71.4% 存在淋巴结转移,接受放疗后患者均实现肿瘤 CR, 87.5% 的患者达到 cT0, 1 年膀胱完整无病生存率为 100%<sup>[51]</sup>。在另一项放疗前给予维西妥单抗(RC48)联合替利珠单抗用于保膀胱研究中,保膀胱治疗后首次评估临床 CR 率达到了 100%<sup>[52]</sup>。此外,免疫检查点抑制剂与放化疗的协同作用为传统 TMT 治疗方案的优化提供了更多可能。多项研究正在探索免疫治疗与 TMT 的优化治疗组合模式,包括免疫联合同步 TMT 以强化 TMT 治疗抗肿瘤作用、TMT 后免疫辅助治疗以降低肿瘤复发风险、免疫联合放疗以避免化疗的潜在不良反应等,初步研究结果显示了积极的疗效<sup>[53-55]</sup>。在一项帕博利珠单抗联合同步放化疗后帕博利珠单抗免疫维持的 II 期保膀胱临床研究中,治疗后 CR 率达到 88%, 2 年无远处转移生存率达到 78%<sup>[55]</sup>。在另一项度伐利尤单抗联合放疗辅助免疫维持治疗的研究中,放疗后 CR 率为 62.5%, 1 年无进展生存率为 71.5%<sup>[53]</sup>。国内的一项

II 期临床研究显示, TMT 治疗后帕博利珠单抗维持治疗 1 年用于 cT2 ~ 4N0M0 期 MIBC 保膀胱治疗的 1 年无进展生存率为 78%, 1 年总生存率为 94.4%<sup>[56]</sup>。目前有两项全球多中心的 III 期随机对照研究正在进行 (KEYNOTE 992 以及 SWOG/NRG 1806), 2 项研究均旨在探索 TMT 联合免疫辅以免疫维持治疗是否能够进一步提高 TMT 治疗的疗效, 降低 TMT 治疗后肿瘤复发的风险<sup>[57-58]</sup>。

3. 新辅助治疗达到临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 后选择性保膀胱治疗方案: 新辅助化疗联合根治性膀胱切除术是 MIBC 患者的标准治疗, 可提升患者 5% ~ 10% 的生存率, 降低 16% ~ 33% 的死亡风险<sup>[59]</sup>。新辅助治疗后病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 与更好的预后相关, 新辅助化疗后分期达到 pT0 期的患者的 5 年生存率可达 90%<sup>[59]</sup>。对于这部分患者是否必须接受根治性膀胱切除术是目前临床上颇具争议的话题<sup>[60]</sup>。临床经验和研究数据表明, 通过严格的患者筛选和新辅助治疗完成后的肿瘤综合再评估, 达到 cCR 的患者可在保证生存的前提下, 有效保留膀胱<sup>[61-63]</sup>。以此方案为基础的一项最新荟萃分析纳入了 10 个研究共 266 例患者, 接受 TURBT 联合中位 3 个周期的化疗后进行保膀胱治疗, 经评估总人群的 5 年预估生存率可达 72%<sup>[28]</sup>。国内的一项回顾性临床研究同样显示, 在最大化 TURBT 联合吉西他滨顺铂方案化疗后对治疗后分期达到  $\leq$  pT1 期进行保膀胱治疗, 保留膀胱成功率为 90.9%, 5 年总生存率为 86.1%<sup>[64]</sup>。需要注意的是, 通过新辅助治疗达到 cCR 后进行保膀胱治疗的模式中, cCR 前的系统治疗是否仍能被定义为新辅助治疗目前仍存在争议, 但鉴于该治疗模式仍是基于新辅助治疗联合根治性膀胱切除术这一标准治疗方案, 保膀胱治疗仅作为新辅助治疗后部分患者除根治性膀胱切除术之外的额外治疗选择, 因而下文仍以“新辅助治疗”指代该阶段的系统治疗。

基于新辅助治疗进行保膀胱治疗的优势患者为器官局限性 (cT2) 的 MIBC, 病灶孤立且  $< 5$  cm, 肉眼下肿瘤可通过最大化 TURBT 彻底切除, 切除后组织学病理验证为 R0; 少数大体积但窄柄的肿瘤亦可考虑; 需要通过 CT 或 MRI 显示膀胱壁无弥漫增强, 无膀胱腔外及淋巴结转移证据, 并排除明显的肾积水患者。

在新辅助治疗方案的选择上, 国内外指南推荐对能够耐受顺铂的患者给予以顺铂为基础的联合

化疗方案, 常用的治疗方案包括剂量密集型 MVAC 方案 (甲氨喋呤+长春碱+阿霉素+顺铂) 以及吉西他滨联合顺铂方案, 术后 pT0 率可分别达到 42% 和 36%<sup>[65]</sup>。此外, 免疫检查点抑制剂可能与化疗产生协同作用, 进一步提高新辅助治疗的病理缓解率。在国内开展的一项多中心前瞻性临床研究中, 新辅助替雷利珠单抗联合吉西他滨顺铂方案化疗术后 pT0 率达到 50.9%<sup>[66]</sup>。虽然免疫联合化疗新辅助治疗的疗效与单纯化疗缺乏前瞻性头对头比较, 但一项多中心回顾性真实世界临床研究显示, 与单纯化疗相比, 新辅助免疫联合化疗 pCR 率显著提升<sup>[67]</sup>, 初步显示了这一治疗方案的潜在应用价值。在另一项探索新辅助免疫联合化疗结合 TMT 保膀胱治疗模式的 ReBirth 研究中, 根据新辅助 PD-1 单抗联合吉西他滨和顺铂方案化疗的疗效对患者进行分层, 对达到 cCR 的患者给予 PD-1 单抗免疫维持治疗, 对未达到 cCR 的患者给予同步放化疗联合免疫治疗, 研究中将治疗后 cT0 以及 cTa 定义为 cCR, 初步结果显示, 73.68% 的患者在新辅助免疫联合化疗后达到 cCR, 可评估患者在 1 年内均实现了膀胱完整无病生存<sup>[68]</sup>。对于顺铂不耐受患者, 既往缺乏有效的新辅助治疗方式。卡铂方案新辅助化疗术后 pT0 率仅为 9.4%<sup>[59]</sup>, 因而国内外指南并未将新辅助卡铂方案化疗列入治疗推荐。分割剂量顺铂方案通过分次给予顺铂降低了对肾功能的损伤, 可能成为肾小球滤过率为 40 ~ 60 ml/min 患者的治疗选择<sup>[69-70]</sup>。免疫检查点抑制剂单药或双免联合用于新辅助治疗的 pT0 率可达到 31% ~ 46%, 同样具有一定的应用前景<sup>[71-72]</sup>。此外, 包括维恩妥尤单抗 (Enfortumab Vedotin, EV)、RC48、戈沙妥珠单抗 (Sacituzumab Govitecan, SG) 等在内多种抗体偶联药物的出现也为新辅助治疗带来了更多的治疗选择。不同新辅助治疗方案的疗效仍缺乏大样本前瞻性临床研究头对头比较, 临床实践中可通过综合评估患者一般情况、生物标志物的表达水平、治疗耐受程度选择合适的治疗方案。

新辅助治疗后 cCR 主要评判方式包括膀胱镜检查、CT/MRI 影像学检查、尿液细胞学检查, 一般将 TURBT 显示无肿瘤残留、盆腔 CT/MRI 显示无局部肿瘤病灶、无淋巴结或远处转移证据、尿液细胞学检查未发现肿瘤细胞定义为 cCR<sup>[73]</sup>。然而, 在新辅助转化保膀胱治疗模式下, 由于无法完全获取全部膀胱及区域淋巴结的组织标本, 不能明确肿瘤治疗后的病理分期, 对于 cCR 与 pCR 的评价一致性仍

存在争议<sup>[74]</sup>。既往研究显示,通过新辅助达到 cCR 的患者中有 40% 的患者被低估了肿瘤分期,因而对于新辅助治疗后肿瘤的评估仍然需要更敏感、更准确的检查方式<sup>[5,75]</sup>。近年来,包括多参数 MRI、液态活检等新兴检查方式的使用可能提高膀胱癌新辅助治疗后肿瘤评估的灵敏度和特异度,从而进一步筛选保膀胱治疗的优势患者,精准制定后续治疗策略。多参数 MRI 突破了以往传统 MRI 因治疗后炎症反应、膀胱壁不规则增厚带来的限制,诊断的特异度和准确度可达到 93% 和 81%<sup>[18]</sup>。以多参数 MRI 为基础的膀胱癌影像报告与数据系统(vesical imaging-reporting and data system, VI-RADS)已进入临床用于膀胱癌的影像学诊断和分期。在一项研究中评估了 VI-RADS 评分在预测新辅助治疗后 pCR 率中的应用价值,结果显示,新辅助治疗后 VI-RADS 评分 0~3 分预测 NMIBC 的曲线下面积达到 0.9<sup>[76]</sup>。另一方面,包括血浆循环肿瘤 DNA 和尿液肿瘤 DNA(urinary tumor DNA, utDNA)在内液态活检技术也在初步探索阶段,可能有助于诊断膀胱镜检查 and 影像学检查无法发现的残留肿瘤病灶<sup>[18]</sup>。已有小样本研究探索液态活检在新辅助治疗后疗效评估中的价值<sup>[77]</sup>,在一项探索 PD-1 单抗联合吉西他滨顺铂方案新辅助治疗后对 utDNA 阴性 MIBC 患者进行保膀胱治疗的前瞻性临床研究中,cCR 患者 1 年的膀胱保留无病生存率达到 100%<sup>[78]</sup>。此外,其他检测技术如循环肿瘤细胞以及 PET/MRI 在肿瘤病灶的诊断和保膀胱治疗的疗效评估中可能存在一定的应用价值<sup>[79-80]</sup>。考虑到对于新辅助治疗后疗效的判断仍缺乏统一的评估方式,推荐综合使用多种检查方式来评估肿瘤残留状态,从而指导新辅助治疗后治疗策略的选择。

新辅助治疗达到 cCR 的患者后续保留膀胱的方案选择包括密切随访、免疫维持治疗等<sup>[81-84]</sup>。采用密切随访的患者 5 年生存率为 75%~86%<sup>[28,81]</sup>。然而,一项研究显示,43% 的患者在后续随访中出现膀胱肿瘤复发,其中 NMIBC 复发占 65%,MIBC 复发占 35%<sup>[85]</sup>。为了降低新辅助转化保膀胱治疗后肿瘤复发的风险,可考虑对这部分患者给予免疫维持治疗,在一项新辅助转化保膀胱前瞻性临床研究中,纳入 cT2~4 期 MIBC 患者,接受 4 周期顺铂联合吉西他滨及纳武利尤单抗治疗后,该研究中的 cCR 包括了 cT0 以及 cTa,研究结果 cCR 达 43%;这些患者继续接受 PD-1 单抗维持治疗,中位随访 27 个月时,cCR 患者 2 年生存率为 100%,2 年无转

移生存率为 96.6%,2 年膀胱完整生存率为 72.2%<sup>[86]</sup>。对于新辅助治疗后未达到 cCR 的患者,根治性膀胱切除手术是首选的治疗方式。若患者拒绝手术要求保留膀胱,需在经过充分的 MDT 评估和讨论后,可考虑其他的保膀胱治疗方式。若新辅助治疗后出现肿瘤远处转移,则需给予系统治疗。

目前,除了传统 TMT 保膀胱治疗模式外,多种保膀胱治疗模式的出现给患者带来了更多的治疗选择,鉴于新兴保膀胱治疗方案均为小样本探索性研究,在临床实际工作中,需要 MDT 团队共同参与(图 3),综合评估患者情况,充分告知不同保膀胱治疗模式下的获益和风险,选择合适的保膀胱治疗方案。

**推荐意见 1:**对于不适合行根治性膀胱切除术或有意愿保膀胱治疗的 MIBC 患者,在充分了解相关风险和可能获益的情况下,建议经由 MDT 团队讨论后制定保膀胱治疗方案并负责实施。

**推荐意见 2:**保膀胱治疗的优势患者包括:(1)T2 期,无区域淋巴结转移,无远处转移;(2)最大化 TURBT 彻底切除肿瘤;(3)无肿瘤原因导致的中重度肾积水;(4)无广泛多发原位癌;(5)单发肿瘤病灶。对非优势患者建议结合患者意愿并综合 MDT 评估结果以制定保膀胱治疗决策。

**推荐意见 3:**根据目前的研究证据和相关实践经验,MIBC 患者保膀胱治疗在临床中最常应用的方案包括:(1)基于最大化 TURBT 和同步放化疗的传统 TMT 方案;(2)基于 TMT 联合免疫的改良 TMT 治疗方案;(3)新辅助治疗达到 cCR 后选择性保膀胱治疗方案。除了传统 TMT 方案外,免疫治疗已成为保膀胱治疗新模式的重要组成部分。

**推荐意见 4:**cCR 的疗效评估主要通过膀胱镜检查、尿液细胞学检查以及 CT/MRI 影像学检查,在有条件情况下可根据液态活检、多参数 MRI 等技术,辅助 cCR 的疗效评判。

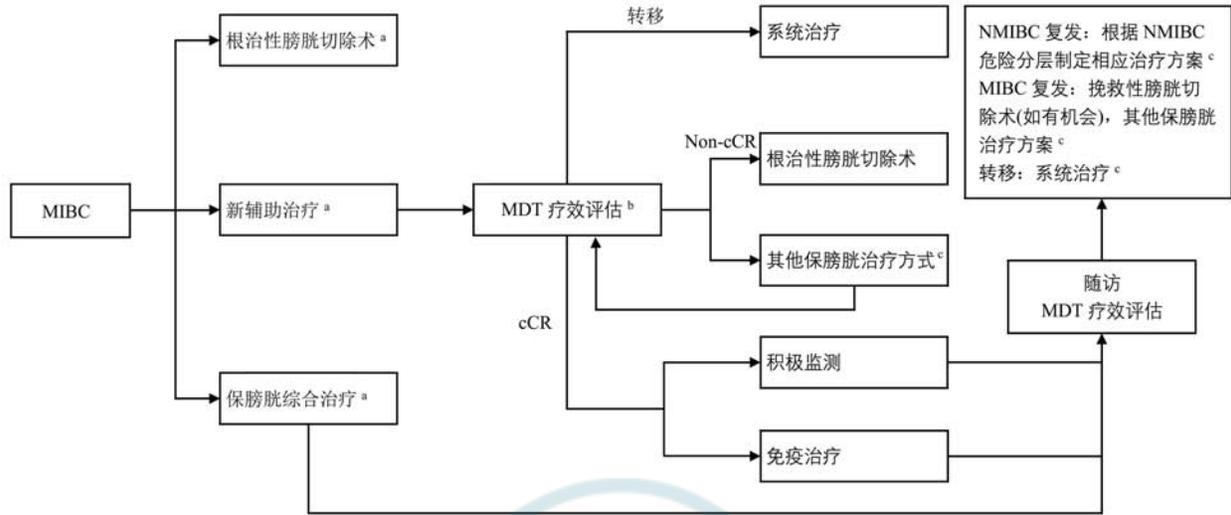
保膀胱治疗方案各有利弊,在患者选择、疗效评估等方面尚存在一定争议,因此需根据患者个体情况由 MDT 团队讨论后决定。

### (三)随访与监测

#### 1. 肿瘤的评估和监测

接受保膀胱治疗的患者均需要密切随访。TMT 治疗达到 CR 患者总体复发率为 26%~43%,淋巴结转移率 12%~15%,远处转移率 31%~35%,82% 的复发在治疗后 5 年内复发,30% 的患者以局





注:MIBC为肌层浸润性膀胱癌;MDT为多学科诊疗模式;cCR为临床完全缓解;Non-cCR为未达到临床完全缓解;NMIBC为非肌层浸润性膀胱癌;\*MDT筛选优势人群、制定治疗方案;<sup>b</sup>包含影像学检查+尿脱落细胞检查+膀胱镜检查等;<sup>c</sup>MDT重新评估、制定治疗方案

图3 MIBC治疗路径

部复发为主,中位复发时间2年左右<sup>[87]</sup>。因此保膀胱治疗患者在治疗期间以及治疗结束后需要根据治疗方案制定相应随访策略,包括复查膀胱镜、尿液细胞检查以及影像学检查(超声、CT、MRI等)<sup>[27]</sup>,对有骨相关症状、碱性磷酸酶升高怀疑骨转移的患者可行骨扫描检查。随访方案需根据实际情况进行个体化制定,表2的随访计划表可用于参考,对于存在可疑肿瘤复发病状的患者,需要及时重新评估,以免延误治疗时机。

### 2. 新型药物治疗相关的安全性随访

目前的保膀胱治疗方案多样,不同的治疗药物的不良反应谱存在一定的差异,尤其是随着免疫检

查点抑制剂以及抗体偶联药物等新型抗肿瘤药物在治疗过程中的使用逐渐普及,药物特有的不良反应谱特征在疾病治疗和随访管理过程中需要特别关注。保膀胱治疗的过程中应根据治疗方案的选择以及不同药物的不良反应谱特征进行相应的评估和随访,从而及时发现治疗相关的不良反应。以下简要介绍了免疫检查点抑制剂以及抗体偶联药物在使用过程中的安全性管理注意事项。

(1)免疫检查点抑制剂相关安全性随访:免疫相关不良反应的发生机制仍不明确,可能与活化T细胞攻击自身组织、自身抗体水平增加等因素相关<sup>[88]</sup>。免疫相关不良反应可能发生于全身多个器

表2 肌层浸润性膀胱癌患者保膀胱治疗后随访计划表

检查项目	第1年	第2年	第3年	第4年	第5年	第6~10年	第10年后
膀胱镜检查	每3个月1次	每3个月1次	每6个月1次	每6个月1次	每年1次	每年1次	临床出现可疑症状时
影像学检查	(1)每3~6个月1次CTU或MRU; (2)每3~6个月1次胸部X片或胸部CT; (3)怀疑转移时可予全身FDG PET-CT	(1)每3~6个月1次CTU或MRU; (2)每3~6个月1次胸部X片或胸部CT; (3)怀疑转移时可予全身FDG PET-CT	(1)每年1次腹部/盆腔CT或MRI; (2)每年1次胸部X片或胸部CT; (3)怀疑转移时可予全身PET-CT	(1)每年1次腹部/盆腔CT或MRI; (2)每年1次胸部X片或胸部CT; (3)怀疑转移时可予全身PET-CT	(1)每年1次腹部/盆腔CT或MRI; (2)每年1次胸部X片或胸部CT; (3)怀疑转移时可予全身PET-CT	根据临床需要进行影像学检查	根据临床需要进行影像学检查
血液检测	每3~6个月1次血肝功能、肾功能、电解质、血常规	根据临床需要进行血肝功能、肾功能、电解质和血常规检查	根据临床需要进行血肝功能、肾功能、电解质和血常规检查	根据临床需要进行血肝功能、肾功能、电解质和血常规检查	根据临床需要进行血肝功能、肾功能、电解质和血常规检查	根据临床需要进行血肝功能、肾功能、电解质和血常规检查	根据临床需要进行血肝功能、肾功能、电解质和血常规检查
尿液细胞学检测	每6~12个月1次	每6~12个月1次	根据临床需要	根据临床需要	根据临床需要	根据临床需要	根据临床需要

注:CTU为螺旋CT尿路造影;MRU为核磁共振水成像;FDG为氟脱氧葡萄糖;PET-CT为正电子发射计算机断层扫描

官系统,因而在使用免疫检查点抑制剂的过程中需要进行定期随访(表3)。

(2)抗体偶联药物相关安全性随访:抗体偶联药物相关的不良反应可能与抗体的脱靶效应以及有效载荷药物的细胞毒性等因素相关。国内外获批用于治疗尿路上皮癌的抗体偶联药物包括EV、RC48以及SG。3种药物由于使用的抗体、连接子以及携带的细胞毒药物不同,因而3种药物的不良反应谱存在差异。抗体偶联药物相关的不良反应可能累及皮肤黏膜、消化、血液、神经等全身多个器官系统,常见的不良反应见表4。目前,抗体偶联药物使用过程中的随访监测仍缺乏统一的规范,建议可基于不同药物的不良反应谱特点进行有针对性的随访。

EV靶向的nectin-4分子是一种黏附分子,除了肿瘤组织外,在皮肤和角膜中也有正常的表达,因而在使用EV时需要关注皮肤以及眼部的不良反应。SG使用过程中骨髓抑制以及消化系统不良反应的发生率较高。此外EV以及RC48有效载荷分

子为一甲基澳瑞他汀E,需要注意周围神经病变等神经系统相关不良反应。

(四)保膀胱治疗复发后的治疗选择

MIBC保膀胱治疗后,对于NMIBC复发的患者,TURBT+膀胱灌注仍是可选择的治疗手段。据报道,大约26%~31%的患者会出现NMIBC复发,中位复发时间为1.8年<sup>[92]</sup>。NMIBC复发患者10年疾病特异性生存率(72.1%)要略低于无复发患者(78.4%, $P=0.002$ )<sup>[92]</sup>。鉴于目前对于保膀胱治疗后NMIBC复发患者的管理缺乏大样本临床研究数据,本共识推荐参考NMIBC危险分层制定对应治疗策略,对极高危NMIBC复发患者(BCG无应答、变异组织类型、血管淋巴管侵犯、前列腺尿道侵犯)首选挽救性膀胱切除术,对非极高危复发患者,可给予TURBT或TURBT联合膀胱灌注化疗或膀胱灌注BCG<sup>[92]</sup>。

保膀胱治疗后MIBC复发的患者,可根据既往保膀胱治疗方式选择不同挽救性治疗方案。对于既往接受过放疗的患者,挽救性根治性膀胱切除术

表3 免疫相关不良反应监测随访表

随访项目	免疫治疗前评估内容	监测频率	异常症状评估
一般情况	体格检查;自身免疫性疾病、内分泌疾病病史;神经系统检查;排便习惯;感染性疾病监测(艾滋病病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒)	每次随访评估一般情况以及不良反应症状	基于症状给予对应检测
影像学检查	胸、腹、盆腔等CT检查;根据症状体征,行头颅MRI	根据症状和体征,定期进行影像学检查	基于影像学检查结果行特定部位检测
一般血液学检查	血常规,生生化	免疫治疗期间每次治疗前或每4周复查,然后根据指征每6~12周复查1次	血糖升高情况下需评估糖化血红蛋白
皮肤检查	既往自身免疫性皮肤病病史患者需检查皮肤和黏膜	基于症状复查皮肤、黏膜情况	如有异常,建议皮肤科会诊,评估病变部位和类型,根据指征可进行皮肤活检
胰腺	不要求基线检查	如无症状无需常规监测	若可疑胰腺炎,及时行淀粉酶、脂肪酶检测以及辅助增强CT或磁共振胰胆管成像检查
甲状腺	促甲状腺激素,游离甲状腺素	免疫治疗期间每4~6周复查1次,然后根据指征每12周复查1次	可考虑行抗甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体、促甲状腺激素受体抗体、促甲状腺素受体刺激性抗体检测
垂体/肾上腺	可考虑行早晨8点血浆皮质醇检测	免疫治疗期间每4~6周复查1次,然后根据指征12周复查1次	根据临床指征检查早晨血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、游离甲状腺素、黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮、雌激素等
肺	活动和静息时血氧饱和度;对于高危患者(如间质性肺病、慢性阻塞性肺病以及既往怀疑治疗相关肺不良反应病史患者)可考虑肺功能检查;既往影像学检查缺失患者,考虑胸部X线检查	根据症状复查血氧饱和度	胸部增强CT检查以评估肺炎,必要时可行活检或纤维支气管镜检查
心血管	考虑基线心电图检查;根据指征心内科会诊以个体化评估	对于基线异常以及出现症状的患者考虑定期监测	根据指征在心内科指导下个体化随访
骨骼肌	对有既往病史患者予关节检查以及功能评估	如无症状无需常规监测	考虑风湿科转诊,根据指征考虑C反应蛋白、红细胞沉降率或肌酸肌酶检测

表 4 膀胱癌患者使用不同抗体偶联药物的相关不良反应发生率(%)

不良反应	SG		EV		RC48	
	所有等级 不良反应	≥3级 不良反应	所有等级 不良反应	≥3级 不良反应	所有等级 不良反应	≥3级 不良反应
消化系统						
恶心	60.0	4.0	22.6	1.0	20.9	0.0
腹泻	65.0	9.0	24.3	3.4	-	-
呕吐	30.0	1.0	-	-	14.0	2.3
血液系统						
中性粒细胞减少	46.0	34.0	10.1	6.1	41.9	14.0
贫血	33.0	14.0	11.5	2.7	25.6	2.3
皮肤黏膜						
皮疹	6.0	0.0	16.2	7.4	-	-
瘙痒	-	-	32.1	1.4	16.3	0.0
脱发	47.0	0.0	45.3	0.0	55.8	2.3
神经系统						
疲劳	52.0	4.0	31.1	6.4	-	-
食欲减退	36.0	3.0	30.7	3.0	34.9	0.0
周围神经病变	4.0	0.0	33.8	3.0	14.0	2.3
感觉迟钝	-	-	-	-	60.5	23.3
味觉障碍	-	-	24.3	0	-	-

注:SG为戈沙妥珠单抗;EV为维恩妥尤单抗;RC48为维迪西妥单抗;以上数据来源于TROPHY-U-01研究、EV-301研究以及RC48-C006研究<sup>[89-91]</sup>; -为无数据

仍是首选方案。挽救性根治性膀胱切除术的5年和10年疾病特异性生存率分别为58%~60%和44%~47%,90d的围手术期死亡率为2.2%,挽救性根治性膀胱切除术相比初治根治性膀胱切除术后并发症发生率略高<sup>[22]</sup>。而在另一项回顾性研究中,纳入265例膀胱切除手术的患者,研究结果显示,TMT后接受挽救性膀胱切除手术的患者与接受根治性膀胱切除术的患者疾病特异性生存期以及总生存期差异均无统计学意义;安全性方面,两组患者术中以及术后早期并发症的发生率也未见明显差异,而术后90d出现晚期并发症的发生率方面,挽救性膀胱切除手术组高于根治性膀胱切除术组<sup>[93]</sup>。针对挽救性手术尿流改道的方式,有报道显示,由于放疗导致的盆腔组织损伤,采用原位新膀胱术可能增加术后出现尿失禁等并发症风险,因此对于既往接受放疗的患者大多数情况下尿流改道首选回肠膀胱术等方式<sup>[94-96]</sup>。对于既往未接受过放疗的患者,仍可考虑给予同步放化疗。对于拒绝挽救性根治性膀胱切除术以及同步放化疗的患者,可考虑给予系统化疗、姑息性TURBT术或支持治疗<sup>[97]</sup>。对于出现肿瘤转移的患者,按不可手术或转移性疾病进行系统治疗。保膀胱治疗阶段接受了免疫治疗后续出现MIBC复发的患者再次使用免疫

治疗方案的疗效仍不明确。

**推荐意见 5:**保膀胱治疗患者需要接受密切随访,评估肿瘤复发状态。随访计划制定时需结合不同治疗方案的不良反应谱特征进行个体化制定。

**推荐意见 6:**对于NMIBC复发的患者,可根据复发后NMIBC危险分层,制定相应治疗方案。对于极高危NMIBC复发患者,首选挽救性膀胱切除手术;对于非极高危NMIBC复发患者,可选择TURBT联合膀胱灌注化疗或膀胱灌注BCG。

**推荐意见 7:**对于MIBC复发患者,应首选挽救性根治性膀胱切除术;对于拒绝挽救性根治性膀胱切除术患者可根据既往保膀胱治疗方案选择后续治疗方式。既往未接受过放疗的患者,可选择同步放化疗;对于拒绝或无法耐受挽救性根治性膀胱切除术和同步放化疗的患者,可选择系统化疗,姑息性TURBT或支持治疗。

**推荐意见 8:**对于出现肿瘤转移的患者,按不可手术或转移性疾病进行系统治疗。

### 三、NMIBC的保膀胱治疗

#### (一)患者选择

NMIBC根据肿瘤浸润深度、肿瘤大小、病理级别、肿瘤数量的不同具有不同的复发进展风险和预后,目前国内外对于NMIBC的危险分层标准略有

差异, 以下为中国临床肿瘤学会尿路上皮癌诊疗指南中的 NMIBC 分层标准(表 5), 对于不同危险分层的患者, 需要制定不同的术后辅助治疗策略(表 6)。

高危和极高危 NMIBC 患者在治疗过程中可能面临着需要接受根治性膀胱切除术的风险。高危 NMIBC 在 TURBT 术后的标准治疗是 BCG 膀胱灌注, 然而, 近 50% 的患者在 BCG 治疗后 5 年内出现肿瘤复发或在接受 2 个疗程的 BCG 灌注治疗后出现 BCG 无应答<sup>[98-100]</sup>。极高危 NMIBC, 包括 BCG 无应答、血管淋巴管侵犯、变异组织类型、前列腺尿道侵犯患者应首选根治性膀胱切除术。目前, 临床研究中常用的 BCG 无应答定义是患者接受足疗程的 BCG 治疗后(6 次诱导灌注治疗中至少 5 次以及再诱导灌注治疗 3 次中至少 2 次或维持灌注治疗后)出现以下情况<sup>[101]</sup>: (1) 12 个月内出现持续或复发性原位癌, 伴或不伴 Ta/T1 期肿瘤复发; (2) 6 个月内复发的 Ta/T1 期高级别肿瘤或 BCG 足疗程诱导治疗后第 1 次评估出现 T1 期高级别肿瘤复发。实际临床工作中由于 BCG 不可及、BCG 不耐受以及因肿瘤多发 TURBT 无法切除等因素, 部分高危

和极高危患者虽未满足严格意义上的 BCG 无应答定义, 但仍需要接受根治性膀胱切除术。若患者不适合或拒绝根治性膀胱切除术, 可以选择保膀胱治疗<sup>[102]</sup>。

### (二) NMIBC 保膀胱治疗方案

目前 NMIBC 保膀胱治疗相关研究主要针对的是 BCG 无应答的 NMIBC 患者, 若选择保膀胱治疗, TURBT 仍是主要的手术治疗措施, 术后可参与临床研究或进行辅助治疗以降低复发和进展风险(图 4)。

1. 膀胱灌注化疗: 膀胱灌注化疗是常用的辅助治疗方案, 常用的药物有吉西他滨、多西他赛等化疗药物, 研究显示, 吉西他滨和多西他赛治疗 1 年无复发生存率分别为 27% 和 40%<sup>[103-104]</sup>。除了常规膀胱灌注之外, 热灌注疗法和电化学灌注疗法也有初步的研究结果。丝裂霉素膀胱热灌注治疗 BCG 治疗失败的 NMIBC 患者在早期的回顾性研究中显示出积极的疗效, 1 年的无病生存率可达到 85%<sup>[105]</sup>, 但在之后开展的一项比较丝裂霉素膀胱热灌注与 BCG 再灌注或机构选择的治疗方案治疗 BCG 治疗

表 5 非肌层浸润性膀胱癌危险分层

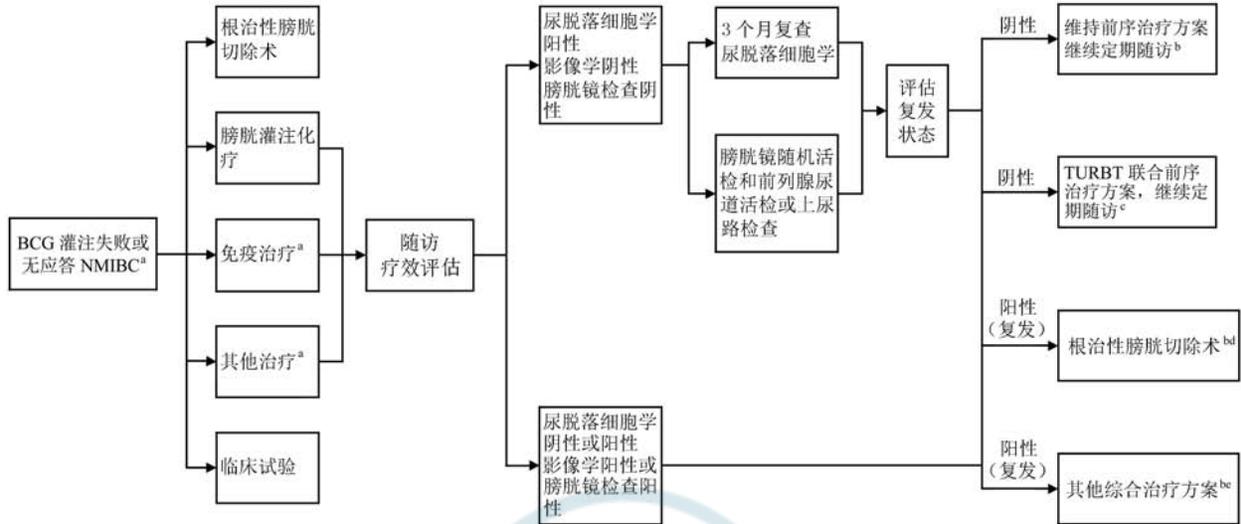
危险分层	定义
低危	低恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤 或者同时满足: 单发, 低级别, Ta 期, 长径 ≤ 3 cm
中危	所有不包含在相邻类别定义中的肿瘤(介于低危和高危之间)
高危	满足以下任意 1 项: T1 期肿瘤; G3(高级别)肿瘤; 原位癌; 多发、复发、长径 > 3 cm 的 Ta G1 G2/低级别肿瘤
极高危	满足以下任意 1 项: BCG 难治性; 变异组织类型; 淋巴血管侵犯; 前列腺尿道侵犯

注: BCG 为卡介苗

表 6 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 <sup>a</sup> ; 表柔比星; 吡柔比星; 吉西他滨; 丝裂霉素; 羟基喜树碱	-	-
中危	SI+全剂量 BCG 灌注 <sup>b</sup> 1 年(优先) SI+膀胱灌注化疗 <sup>c</sup>	SI+化疗、BCG 联合灌注	SI+BCG 减量灌注 1 年(BCG 不可及或短缺时)
高危	SI+全剂量 BCG 灌注 3 年	SI+化疗、BCG 联合灌注 SI+膀胱灌注化疗	根治性膀胱切除术 SI+BCG 减量灌注 3 年(BCG 不可及或短缺时) 帕博利珠单抗(BCG 难治性膀胱癌可选)
极高危 (未经 BCG 治疗)	SI+全剂量 BCG 灌注 3 年(优先) 根治性膀胱全切	-	-
极高危 (BCG 难治性)	根治性膀胱全切(优先) 膀胱灌注化疗 帕博利珠单抗	-	-

注: BCG 为卡介苗; <sup>a</sup>SI 为即刻单次膀胱灌注化疗, 术后 24 h 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 次或欧洲癌症研究与治疗组织复发分数 ≥ 5 分的患者不能获益; <sup>b</sup>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); <sup>c</sup>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); - 为无数据



注:BCG 为卡介苗; NMIBC 为非肌层浸润性膀胱癌; TURBT 为经尿道膀胱肿瘤电切术; <sup>a</sup>多学科诊疗模式(MDT)筛选优势人群、制定治疗方案; <sup>b</sup>定期随访评估, 复发患者进入 MDT 流程制定后续方案; <sup>c</sup>低级别癌复发; <sup>d</sup>高级别癌或 T1 期以上复发; <sup>e</sup>转移

图 4 BCG 灌注失败或无应答 NMIBC 治疗路径

后中高危 NMIBC 复发患者的前瞻性 III 期临床研究中, 丝裂霉素膀胱热灌注相较于对照组未能改善原位癌患者 3 个月 CR 率以及所有患者的无病生存时间, 研究因中期分析时疗效未达到预期而提前终止, 该疗法在 NMIBC 保膀胱治疗的疗效仍有待进一步探索<sup>[106]</sup>。在另一项探索电化学序贯 BCG 和丝裂霉素治疗 BCG 治疗失败的高危 NMIBC 患者的回顾性研究中, 3 个月 CR 率达到 95.5%, 研究中位随访时间 28.8 个月, 仅 27% 患者出现高级别肿瘤复发<sup>[107]</sup>。

2. 免疫治疗: 除了膀胱灌注治疗, 免疫检查点抑制剂也已成为 BCG 无应答 NMIBC 患者保膀胱策略的治疗选择。PD-1 抑制剂单药用于 BCG 无应答的 NMIBC 患者已有研究结果, 帕博利珠单抗用于 BCG 无应答含原位癌的高危 NMIBC 患者, 3 个月的 CR 率为 41%, 中位有效时间为 16.2 个月<sup>[108]</sup>。基于该研究, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准帕博利珠单抗用于 BCG 无应答 (伴有或不伴有乳头状病灶) 的原位癌且不适合或拒绝根治性膀胱切除术的 NMIBC 患者。国内也有多项研究探索免疫联合方案用于 NMIBC 保膀胱治疗的疗效。在一项小样本前瞻性研究中, PD-1 抑制剂联合白蛋白紫杉醇治疗手术无法切除的高危 NMIBC 患者 CR 率达到 55%, 1 年膀胱保留率为 62.68%<sup>[109]</sup>。在另一项免疫联合放疗用于治疗 BCG 无应答高危 NMIBC 患者的前瞻性研究中, 初步结果显示, 12 个月无病生存率可达到 80%<sup>[109-110]</sup>。目前 PD-1/PD-L1 抗体联合 BCG 治疗

BCG 初治或复发的高危 NMIBC 患者的相关研究正在进行中 (KEYNOTE-676 研究、POTOMAC 研究、ALBAN 研究和 CREST 研究), 最终结果或许将改变未来 NMIBC 保膀胱治疗的格局。

3. 其他疗法: 近年来, 基因治疗、细胞因子治疗 (ALT-803)、溶瘤病毒疗法 (CG0070) 等新型药物通过膀胱灌注也取得了一定疗效。在一项探索基因治疗治疗 BCG 无应答 NMIBC 患者的 III 期临床研究中, 原位癌队列 12 个月 CR 率为 24%, 高级别 Ta/T1 队列 12 个月无病生存率为 44%<sup>[111]</sup>。在另一项前瞻性研究中, ALT-803 联合 BCG 治疗 BCG 无应答原位癌患者 12 个月 CR 率为 37%, BCG 无应答高级别 Ta/T1 人群中 12 个月无病生存率为 55.4%<sup>[112]</sup>。目前以上两种疗法已通过 FDA 批准用于治疗 BCG 无应答含有原位癌的高危 NMIBC 患者。CG0070 用于治疗 BCG 无应答含有原位癌的高危 NMIBC 患者 CR 率为 75.2%, 83% 的缓解患者在治疗 12 个月时仍有持续缓解, 可能成为 BCG 无应答患者的未来潜在治疗选择<sup>[113]</sup>。

除此以外, 光动力疗法也是目前 NMIBC 患者的保膀胱治疗选择之一。光动力疗法是指在有氧条件下, 利用光敏剂在特定波长的光照射下, 激发光化学反应, 从而杀伤肿瘤细胞的技术。在一项前瞻性小样本单臂研究中, 探索了光动力疗法用于治疗 BCG 治疗失败或 BCG 不耐受高级别 NMIBC 患者, 研究结果显示, 12 个月无复发生存率达到 90.9%, 24 个月的无复发生存率为 64.4%<sup>[114]</sup>。我国光动力疗法也已进入临床探索, 一项回顾性研究中

光动力疗法用于治疗 BCG 治疗后 NMIBC 复发患者的疗效,结果显示,1 年内无复发生存率为 78.9%,1 年内膀胱保留率 94.7%<sup>[115]</sup>。

### (三)随访与监测

BCG 灌注失败或无应答的高危 NMIBC 患者由于肿瘤复发风险高,需要密切随访。保膀胱治疗期间应根据治疗方案定期复查血液学指标、膀胱镜、尿细胞学以及影像学检查(超声、CT 和 MRI 等)。保膀胱治疗结束后同样需要继续密切随访,表 7 随访可参考。若患者出现尿液细胞学阳性,而膀胱镜检查、影像学均阴性,应在 3 个月内进一步复查细胞学。若反复阳性,应进行膀胱内随机活检、尿道前列腺活检以及上尿路的检查。若患者膀胱镜检查可见肿瘤复发,可根据 NMIBC 危险分层对肿瘤进行重新评估,并制定对应治疗策略。

**推荐意见 9:**对于 BCG 灌注失败或无应答的高危 NMIBC 患者,应根据患者个体情况综合考虑选择根治性膀胱切除术或保膀胱治疗。对于有意愿保膀胱治疗的 NMIBC 患者,在充分了解相关风险和可能获益的情况下,建议经由 MDT 团队讨论后制定保膀胱治疗方案并负责实施。

**推荐意见 10:**TURBT 仍是保膀胱方案的主要手术治疗措施,辅助药物治疗目前有相关临床证据的可选方案包括:(1)膀胱内灌注化疗;(2)PD-1/PD-L1 单抗为基础的免疫单药或联合治疗;(3)包括膀胱灌注新型药物、光动力疗法在内的其他治疗;(4)参与临床研究。

**推荐意见 11:**患者保膀胱治疗期间以及治疗后应注意密切随访。

### (四)NMIBC 复发后治疗方案的选择

BCG 灌注失败或无应答的 NMIBC 患者在保膀胱治疗后可根据膀胱镜检查、影像学检查、尿液细胞学检查结果,明确是否存在膀胱肿瘤复发。若出现低级别癌复发,可考虑 TURBT 后膀胱灌注化疗或继续进行当前治疗。若出现高级别或原位癌复发,首选根治性膀胱切除术治疗。对于不适合或者拒绝手术患者可推荐既往未使用过的 NMIBC 保膀胱治疗方案、参加临床研究,或者参考 MIBC 保膀胱

策略进行治疗。

对于 NMIBC 复发进展为 MIBC 的患者,首选根治性膀胱切除术治疗。若存在远处转移,则应进行系统性治疗。若患者无法耐受手术,或仍拒绝手术,可考虑参加临床研究,或参考上述 MIBC 保膀胱策略进行治疗。

**推荐意见 12:**对于低级别复发患者,可考虑膀胱灌注化疗或继续当前治疗。

**推荐意见 13:**对于高级别或原位癌复发患者,首选根治性膀胱切除术;若患者不适合或拒绝根治性膀胱切除术,则考虑推荐参加临床研究、既往未使用过的 NMIBC 保膀胱治疗方案或参考 MIBC 保膀胱策略。

**推荐意见 14:**对于 NMIBC 复发进展为 MIBC 的患者,首选根治性膀胱切除术;若患者不适合或拒绝根治性膀胱切除术,则考虑推荐参加临床研究或参考 MIBC 保膀胱策略。

**推荐意见 15:**对于复发且有转移的患者,按不可手术或转移性疾病进行系统治疗。

### 四、患者教育与全程管理

保膀胱治疗的患者,需要有良好的治疗依从性,并能做到定期随访复查。通过 MDT 的方式对于患者进行全程管理,可以加强患者对病情以及保膀胱治疗过程的认知,进而提高保膀胱治疗的成功率。在这个过程中,患者教育尤为重要,需要让患者理解保膀胱治疗的优势以及风险,促进患者对保膀胱治疗的认知,一方面可以提高患者保膀胱治疗的接受率,也可提高患者的依从性。另一方面会增加患者的个体化治疗感知,增加患者对医师和院方的信任,提高对随访的重视程度。

### 五、总结

保膀胱治疗对于不适合或拒绝根治性膀胱切除术的患者而言,是必要的补充治疗选择。对于符合优势人群标准的 MIBC 患者,保膀胱治疗可降低患者生活质量,获得与根治性膀胱切除术相似的远期预后。对于 BCG 灌注无应答的患者,保膀胱治疗也已显示一定前景。保膀胱治疗涉及多学科 MDT 的研究与协作,我们需要不断优化方法和技

表 7 非肌层浸润性膀胱癌患者保膀胱治疗随访计划

检查项目	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年	第 6 ~ 10 年	第 10 年后
膀胱镜检查	每 3 个月 1 次	每 3 个月 1 次	每半年 1 次	每半年 1 次	每半年 1 次	每年 1 次	临床可疑症状
上尿路影像学检查	第 12 个月	每 1 ~ 2 年 1 次	每 1 ~ 2 年 1 次	每 1 ~ 2 年 1 次	每 1 ~ 2 年 1 次	每 1 ~ 2 年 1 次	根据临床需要进行影像学检查
尿液细胞学检查	每 3 个月 1 次	每 3 个月 1 次	每半年 1 次	每半年 1 次	每半年 1 次	每年 1 次	出现临床可疑症状时



术,寻找更多新型药物和预测指标以提高膀胱癌保膀胱的治疗效果。

**共识专家组顾问** 叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、何志嵩(北京大学第一医院泌尿外科)、李长岭(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院泌尿外科)、刘卓炜(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科)、魏少忠(湖北省肿瘤医院泌尿外科)、姚欣(天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科)、史本康(山东大学齐鲁医院泌尿外科)、邢念增(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院泌尿外科)

**编写核心组专家(按姓氏汉语拼音字母排序)** 陈俊星(中山大学附属第一医院泌尿外科)、何立儒(中山大学肿瘤防治中心放疗科)、胡海龙(天津医科大学第二医院泌尿外科)、马学军(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、沈亚丽(四川大学华西医院肿瘤中心放射肿瘤科)、沈益君(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、盛锡楠(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、张崔建(北京大学第一医院泌尿外科)、张朋(四川大学华西医院泌尿外科)、朱一平(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)

**参与本共识讨论和审定的专家(按姓氏汉语拼音字母排序)** 边家盛(山东第一医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、陈辉(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、陈惠庆(山西省肿瘤医院泌尿外科)、陈立军(解放军总医院第五医学中心泌尿外科)、陈鹏(新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、崔殿生(湖北省肿瘤医院泌尿外科)、付成(辽宁省肿瘤医院泌尿外科)、韩惟青(湖南省肿瘤医院泌尿外科)、何朝宏(河南省肿瘤医院泌尿外科)、何志嵩(北京大学第一医院泌尿外科)、胡滨(辽宁省肿瘤医院泌尿外科)、胡志全(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科)、贾本忠(贵州医科大学附属医院泌尿外科)、居正华(福建省肿瘤医院泌尿外科)、李军(甘肃省肿瘤医院泌尿外科)、李鑫(包头市肿瘤医院泌尿外科)、李毅宁(福建医科大学附属第二医院泌尿外科)、李长福(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、李长岭(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院泌尿外科)、廖洪(四川省肿瘤医院泌尿外科)、刘明(北京医院泌尿外科)、刘南(重庆大学附属肿瘤医院泌尿外科)、蒙清贵(广西医科大学附属肿瘤医院泌尿外科)、齐隽(上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科)、史本康(山东大学齐鲁医院泌尿外科)、涂新华(江西省肿瘤医院泌尿外科)、王东文(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院泌尿外科)、王小林(南通市肿瘤医院泌尿外科)、魏少忠(湖北省肿瘤医院泌尿外科)、肖峻(中国科技大学附属第一医院泌尿外科)、邢金春(厦门大学附属第一医院泌尿外科)、杨勇(北京大学肿瘤医院泌尿外科)、姚欣(天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科)、叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、张爱莉(河北医科大学第四医院泌尿外科)、张奇夫(吉林省肿瘤医院泌尿外科)、朱刚(北京和睦家医院泌尿外科)、朱绍兴(福建医科大学附属协和医院泌尿外科)、邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)

**执笔专家** 沈益君(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer

statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[3] Chen XS, Wahafu W, Shen YJ, et al. CACA guidelines for holistic integrative management of urothelial carcinoma [J]. *Holist Integ Oncol*, 2024, 3(9). DOI: <https://doi.org/10.1007/s44178-024-00075-y>.

[4] Grobet-Jeandin E, Pinar U, Parra J, et al. Health-related quality of life after curative treatment for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2023, 20(5): 279-293. DOI:10.1038/s41585-022-00693-z.

[5] Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the national cancer data base[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(5): 823-829. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.015.

[6] Li KW, Lin TX, Chinese Bladder Cancer Consortium, et al. Current status of diagnosis and treatment of bladder cancer in China-analyses of Chinese bladder cancer consortium database[J]. *Asian J Urol*, 2015, 2(2): 63-69. DOI:10.1016/j.ajur.2015.04.016.

[7] Williams SB, Huo JH, Chamie K, et al. Underutilization of radical cystectomy among patients diagnosed with clinical stage T2 muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2017, 3(2-3): 258-264. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.008.

[8] Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95(3): 387-396. DOI:10.1016/j.critrevonc.2015.04.006.

[9] Royce TJ, Liu Y, Milowsky MI, et al. Trimodality therapy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2021, 19(4):362-368. DOI:10.1016/j.clgc.2021.03.007.

[10] Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6):669-681. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00170-5.

[11] 袁方, 蒋勇, 杜佳, 等. 浸润性膀胱癌三联保留膀胱综合治疗的安全性和疗效[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2022, 43(6):416-422. DOI:10.3760/cma.j.cn112330-20220407-00177.

[12] Huddart RA, Hall E, Lewis R, et al. Patient-reported quality of life outcomes in patients treated for muscle-invasive bladder cancer with radiotherapy ± chemotherapy in the BC2001 phase III randomised controlled trial[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2): 260-268. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.001.

[13] Royce TJ, Feldman AS, Mossanen M, et al. Comparative effectiveness of bladder-preserving tri-modality therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(1): 23-31. e3. DOI:10.1016/j.clgc.2018.09.023.

[14] Hussain M, Theodorescu D. Bladder cancer: bladder preservation--learning what we don't know[J]. *Nat Rev Urol*,



- 2014, 11(6):310-312. DOI:10.1038/nrurol.2014.102.
- [15] Solanki AA, Martin B, Korpics M, et al. Bladder-preserving therapy patterns of care: a survey of US radiation oncologists[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2): 383-387. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.04.009.
- [16] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会前列腺癌专家委员会, 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组, 等. 泌尿男生殖系统肿瘤多学科团队诊治组织与实施规范中国专家共识(2020年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4): 313-320. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.012.
- [17] Russell CM, Lebastchi AH, Borza T, et al. The role of transurethral resection in trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Bladder Cancer*, 2016, 2(4):381-394. DOI:10.3233/BLC-160076.
- [18] Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (vesical imaging-reporting and data system) [J]. *Eur Urol*, 2018, 74(3): 294-306. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.029.
- [19] Voskuilen CS, van Gennep EJ, Einerhand SMH, et al. Staging <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography changes treatment recommendation in invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(3): 366-369. DOI:10.1016/j.euo.2021.01.005.
- [20] Gehenne L, Christophe V, Eveno C, et al. Creating scripted video-vignettes in an experimental study on two empathic processes in oncology: reflections on our experience[J]. *Patient Educ Couns*, 2021, 104(3):654-662. DOI:10.1016/j.pec.2020.08.041.
- [21] Hamad J, McCloskey H, Milowsky MI, et al. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review[J]. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(2): 169-184. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.01.
- [22] El-Achkar A, Souhami L, Kassouf W. Bladder preservation therapy: review of literature and future directions of trimodal therapy[J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(12): 108. DOI:10.1007/s11934-018-0859-z.
- [23] 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[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(6): 952-960. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.
- [24] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(1): 120-137. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.038.
- [25] Swinton M, Mariam NBG, Tan JL, et al. Bladder-sparing treatment with radical dose radiotherapy is an effective alternative to radical cystectomy in patients with clinically node-positive nonmetastatic bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(27):4406-4415. DOI:10.1200/JCO.23.00725.
- [26] Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1):89-93. DOI:10.1200/JCO.2001.19.1.89.
- [27] Khalil MI, Alliston JT, Bauer-Erickson JJ, et al. Organ-sparing procedures in GU cancer: part 3-organ-sparing procedures in urothelial cancer of upper tract, bladder and urethra[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(11):1903-1911. DOI:10.1007/s11255-019-02232-z.
- [28] Moran GW, Li G, Robins DJ, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of chemotherapy with transurethral resection of bladder tumors as definitive therapy for muscle invasive bladder cancer[J]. *Bladder Cancer*, 2017, 3(4):245-258. DOI:10.3233/BLC-170134.
- [29] Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I - II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy[J]. *Urology*, 2009, 73(4):833-837. DOI:10.1016/j.urology.2008.09.036.
- [30] Feldman AS, Kulkarni GS, Bivalacqua TJ, et al. Surgical challenges and considerations in tri-modal therapy for muscle invasive bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(10):442-450. DOI:10.1016/j.urolonc.2021.01.013.
- [31] Kijima T, Tanaka H, Koga F, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients[J]. *BJU Int*, 2019, 124(2): 242-250. DOI: 10.1111/bju.14736.
- [32] James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(16):1477-1488. DOI:10.1056/NEJMoa1106106.
- [33] Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of radiation therapy oncology group 89-03[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(11):3576-3583. DOI:10.1200/JCO.1998.16.11.3576.
- [34] Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I / II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response[J]. *Oncologist*, 2000, 5(6):471-476. DOI:10.1634/theoncologist.5-6-471.
- [35] Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I - II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(3): 665-672. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00718-1.
- [36] Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 863-872. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70255-9.
- [37] Dahl DM, Karrison TG, Michaelson MD, et al. Long-term outcomes of chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer in noncystectomy candidates. Final results of NRG

- oncology RTOG 0524-A phase 1/2 trial of paclitaxel + trastuzumab with daily radiation or paclitaxel alone with daily irradiation[J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(1):83-90. DOI: 10.1016/j.euo.2023.05.013.
- [38] Lagrange JL, Bascoul-Mollevi C, Geoffrois L, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(1): 172-178. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.038.
- [39] Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25(5): 783-790. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90306-g.
- [40] Russell KJ, Boileau MA, Higano C, et al. Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19(3):693-699. DOI:10.1016/0360-3016(90)90498-9.
- [41] Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of radiation therapy oncology group phase II trial 8802 [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1):119-126. DOI:10.1200/JCO.1996.14.1.119.
- [42] Fellin G, Graffer U, Bolner A, et al. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study [J]. *Br J Urol*, 1997, 80(1): 44-49. DOI:10.1046/j.1464-410x.1997.00221.x.
- [43] Tuomikoski L, Collan J, Keyriläinen J, et al. Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer--an effective method to reduce the irradiated bowel volume [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(1): 61-66. DOI:10.1016/j.radonc.2011.02.011.
- [44] Langsenlehner T, Döller C, Quehenberger F, et al. Treatment results of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Strahlenther Onkol*, 2010, 186(4): 203-209. DOI:10.1007/s00066-010-2053-1.
- [45] 仲思锦, 高俊俊, 唐平, 等. 不可手术局部浸润性膀胱癌保膀胱综合治疗疗效分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(2):175-181. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220714-00490.
- [46] Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors [J]. *J Urol*, 2003, 170(5): 1772-1776. DOI: 10.1097/01.ju.0000093721.23249.c3.
- [47] Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 246-255. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0.
- [48] Huddart R, Hafeez S, Lewis R, et al. Clinical outcomes of a randomized trial of adaptive plan-of-the-day treatment in patients receiving ultra-hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(2): 412-424. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.068.
- [49] Mignot F, Fabiano E, Xylinas E, et al. Clinical outcomes of adapted hypofractionated radiotherapy for bladder cancer in elderly patients [J]. *BJU Int*, 2023, 132(1):56-64. DOI:10.1111/bju.15983.
- [50] Kulkarni GS, Hermanns T, Wei YL, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20): 2299-2305. DOI:10.1200/JCO.2016.69.2327.
- [51] Wen F, Lin TH, Zhang P, et al. A phase 2, open-label study of neoadjuvant chemotherapy plus tislelizumab followed by radiotherapy-based, bladder-preserving treatment for high risk/locally advanced muscle invasive urothelial bladder cancer (HOPE-02) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 6):516. DOI:10.1200/JCO.2023.41.6\_suppl.516.
- [52] Wen F, Lin TH, Zhang P, et al. RC48-ADC combined with tislelizumab as neoadjuvant treatment in patients with HER2-positive locally advanced muscle-invasive urothelial bladder cancer: a multi-center phase I b/II study (HOPE-03) [J]. *Front Oncol*, 2024, 13:1233196. DOI: 10.3389/fonc.2023.1233196.
- [53] Joshi M, Tuanquin L, Zhu JJ, et al. Concurrent durvalumab and radiation therapy (DUART) followed by adjuvant durvalumab in patients with localized urothelial cancer of bladder: results from phase II study, BTCRC-GU 15-023 [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e006551. DOI:10.1136/jitc-2022-006551.
- [54] Muro XGd, Valderrama BP, Medina A, et al. Phase II trial of durvalumab plus tremelimumab with concurrent radiotherapy (RT) in patients (pts) with localized muscle invasive bladder cancer (MIBC) treated with a selective bladder preservation approach: IMMUNOPRESERVE-SOGUG trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):4505. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4505.
- [55] Weickhardt A, Foroudi F, Lawrentschuk N, et al. Pembrolizumab with chemoradiation as treatment for muscle-invasive bladder cancer: analysis of safety and efficacy of the PCR-MIB phase 2 clinical trial (ANZUP 1502) [J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(3): 469-477. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.011.
- [56] Qin SB, Yu W, He ZS, et al. 2376P Pembrolizumab monotherapy following tri-modality treatment for selected patients with muscle-invasive bladder cancer [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S1210. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1025.
- [57] Balar AV, James ND, Shariat SF, et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) plus chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone for patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): KEYNOTE-992 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15):TPS5093. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.TPS5093.
- [58] Singh P, Efstathiou JA, Tangen C, et al. INTACT (S/N1806) phase III randomized trial of concurrent chemoradiotherapy with or without atezolizumab in localized muscle-invasive bladder cancer: safety update on first 73 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 6):428. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.428.
- [59] Peyton CC, Tang D, Reich RR, et al. Downstaging and survival outcomes associated with neoadjuvant chemotherapy regimens among patients treated with cystectomy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1535-1542. DOI: 10.1001/jamaoncol.



- 2018.3542.
- [60] Cahn DB, Handorf EA, Smaldone MC. Bladder extirpation vs preservation: the treatment debate[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(10): 889-890. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1674.
- [61] Robins D, Matulay J, Lipsky M, et al. Outcomes following clinical complete response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder in patients refusing radical cystectomy[J]. *Urology*, 2018, 111:116-121. DOI:10.1016/j.urology.2017.09.003.
- [62] Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(1): 126-132. DOI:10.1016/j.eururo.2007.12.031.
- [63] Solsona E, Climent MA, Iborra I, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(4): 911-919. DOI:10.1016/j.eururo.2008.08.027.
- [64] 关有彦, 毕新刚, 田军, 等. 最大限度 TURBT 联合全身化疗后明显降期的 MIBC 保留膀胱综合治疗长期疗效和安全性[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2022, 43(6): 411-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20220524-00308.
- [65] Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(18):2013-2022. DOI:10.1200/JCO.21.02051.
- [66] Lin TX, Li KW, Fan JH, et al. Final analysis results from a multicenter clinical study of tislelizumab combined with gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant therapy in patients with cT2-T4aN0M0 MIBC[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16): 4585. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4585.
- [67] Hu J, Chen JB, Ou ZY, et al. Neoadjuvant immunotherapy, chemotherapy, and combination therapy in muscle-invasive bladder cancer: a multi-center real-world retrospective study[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(11):100785. DOI:10.1016/j.xcrm.2022.100785.
- [68] Shen YJ, Lu XL, Ma XJ, et al. Preliminary efficacy and safety results from ReBirth: a phase II study of risk-based bladder-sparing therapy for MIBC[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 4):615. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.615.
- [69] Iyer G, Tully CM, Zabor EC, et al. Neoadjuvant gemcitabine-cisplatin plus radical cystectomy-pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: a 12-year experience[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(5):387-394. DOI:10.1016/j.clgc.2020.02.014.
- [70] Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(4): 855-859. DOI:10.3892/ol.2012.563.
- [71] Szabados B, Kockx M, Assaf ZJ, et al. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(2): 212-222. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.013.
- [72] van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12):1839-1844. DOI:10.1038/s41591-020-1085-z.
- [73] Herr H. Urologic principles define the standards for successful bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(4): 630-631. DOI:10.1016/j.euf.2019.12.003.
- [74] Lee HW, Kwon WA, Nguyen NT, et al. Approaches to clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: possibilities and limitations[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4):1323. DOI:10.3390/cancers15041323.
- [75] Gray PJ, Lin CC, Jemal A, et al. Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: results from the national cancer data base[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5): 1048-1056. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.01.001.
- [76] Necchi A, Basile G, Gibb EA, et al. Vesical imaging-reporting and data system use predicting the outcome of neoadjuvant pembrolizumab in muscle-invasive bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2024, 133(2):214-222. DOI:10.1111/bju.16191.
- [77] Zhang RY, Zang JY, Jin D, et al. Urinary tumor DNA MRD analysis to identify responders to neoadjuvant immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(20):4040-4046. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0513.
- [78] Luo C, Huang B, Wang Z, et al. 2377P Interim results from a phase II clinical study of tislelizumab combined with gemcitabine and cisplatin as a bladder-sparing therapy for urine tumor DNA (utDNA) defined clinical complete response (cCR) MIBC patients[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1210-S1211. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1026.
- [79] Soave A, Riethdorf S, Dahlem R, et al. A nonrandomized, prospective, clinical study on the impact of circulating tumor cells on outcomes of urothelial carcinoma of the bladder patients treated with radical cystectomy with or without adjuvant chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2):381-389. DOI:10.1002/ijc.30445.
- [80] Rosenkrantz AB, Friedman KP, Ponzio F, et al. Prospective pilot study to evaluate the incremental value of PET information in patients with bladder cancer undergoing 18F-FDG simultaneous PET/MRI[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1):e8-e15. DOI:10.1097/RLU.0000000000001432.
- [81] Mazza P, Moran GW, Li G, et al. Conservative management following complete clinical response to neoadjuvant chemotherapy of muscle invasive bladder cancer: contemporary outcomes of a multi-institutional cohort study[J]. *J Urol*, 2018, 200(5): 1005-1013. DOI:10.1016/j.juro.2018.05.078.
- [82] Shi HZ, Zhang W, Bi XG, et al. Neoadjuvant chemotherapy-guided bladder-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot phase II study[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(4): 1156-1165. DOI:10.4143/crt.2020.1356.
- [83] Galsky MD, Daneshmand S, Chan KG, et al. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus nivolumab with selective



- bladder sparing in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): HCRN GU 16-257[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):4503. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4503.
- [84] Hussain SA, Porta N, Hall E, et al. Outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by (chemo) radiotherapy in the BC2001 trial[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2):307-315. DOI:10.1016/j.eururo.2020.11.036.
- [85] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(2):43-53. DOI:10.1016/j.urolonc.2017.10.002.
- [86] Galsky MD, Daneshmand S, Izadmehr S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11):2825-2834. DOI:10.1038/s41591-023-02568-1.
- [87] Khalil MI, Alliston JT, Bauer-Erickson JJ, et al. Organ-sparing procedures in GU cancer: part 3-organ-sparing procedures in urothelial cancer of upper tract, bladder and urethra[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(11):1903-1911. DOI:10.1007/s11255-019-02232-z.
- [88] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [89] 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. DOI:10.1056/NEJMoa2035807.
- [90] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22):2474-2485. DOI:10.1200/JCO.20.03489.
- [91] Sheng XN, Yan XQ, 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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2488.
- [92] Sanchez A, Wszolek MF, Niemierko A, et al. Incidence, clinicopathological risk factors, management and outcomes of nonmuscle invasive recurrence after complete response to trimodality therapy for muscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol*, 2018, 199(2):407-415. DOI:10.1016/j.juro.2017.08.106.
- [93] Pieretti A, Krasnow R, Drumm M, et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy[J]. *J Urol*, 2021, 206(1):29-36. DOI: 10.1097/JU.0000000000001696.
- [94] Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure[J]. *J Urol*, 1998, 160(1):29-33.
- [95] Schuettfort VM, Pradere B, Quhal F, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Urol*, 2021, 39(6):1757-1768. DOI:10.1007/s00345-020-03436-0.
- [96] Nieuwenhuijzen JA, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2004, 94(6):793-797. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05034.x.
- [97] Grobet-Jeandin E, Lenfant L, Mir C, et al. A systematic review of oncological outcomes associated with bladder-sparing strategies in patients achieving complete clinical response to initial systemic treatment for localized muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2023, 6(3):251-262. DOI:10.1016/j.euo.2023.02.008.
- [98] 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]. *J Urol*, 2000, 163(4):1124-1129.
- [99] Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34):5680-5684. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6901.
- [100] 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[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(3):462-472. DOI:10.1016/j.eururo.2012.10.039.
- [101] Roumiguié M, Kamat AM, Bivalacqua TJ, et al. International bladder cancer group consensus statement on clinical trial design for patients with bacillus calmette-guérin-exposed high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(1):34-46. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.005.
- [102] Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1):75-94. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
- [103] Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin[J]. *J Urol*, 2013, 190(4):1200-1204. DOI:10.1016/j.juro.2013.04.031.
- [104] Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy[J]. *J Urol*, 2013, 189(3):834-839. DOI:10.1016/j.juro.2012.10.068.
- [105] Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin[J]. *J Urol*, 2009, 182(4):1313-1317. DOI:10.1016/j.juro.2009.06.017.
- [106] Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect versus a second course of Bacillus Calmette-Guérin or institutional standard in patients with recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer following induction or maintenance Bacillus



- Calmette-Guérin therapy (HYMN): a phase III, open-label, randomised controlled trial[J]. Eur Urol, 2019, 75(1): 63-71. DOI:10.1016/j.eururo.2018.09.005.
- [107] Sanz Gómez I, Huguet J, Bravo A, et al. Sequential treatment with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and mitomycin C administered with electromotive drug administration (EMDA) in patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer after BCG failure[J]. Clin Genitourin Cancer, 2023, 21(4): e286-e290. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.03.002.
- [108] Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7):919-930. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9.
- [109] Wang HT, Hu HL, Niu YJ, et al. TRUCE-02: an open label, single-arm, phase II study of tislelizumab combined with nab-paclitaxel for high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(Suppl 16):4507. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.4507.
- [110] Li ZY, He LR, Li XD, et al. Preliminary results from a phase II study of tislelizumab combined with radiotherapy as bladder-preserving treatment for patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 6):510. DOI:10.1200/JCO.2023.41.6\_suppl.510.
- [111] Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1):107-117. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30540-4.
- [112] Chamie K, Chang SS, Kramolowsky E, et al. IL-15 superagonist NAI in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer[J]. NEJM Evid, 2023, 2(1):EVIDoa2200167. DOI:10.1056/EVIDoa2200167.
- [113] Tyson MD, Uchio E, Nam JK, et al. P2-02 pivotal results from bond-003: a phase 3, single-arm study of intravesical cretostimogene grenadenorepvec for the treatment of high risk, bcg-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer with carcinoma in situ[J]. J Urol, 2024, 211(5S2): e1. DOI: 10.1097/01. JU. 0001015816. 87470.c9.02.
- [114] Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy[J]. J Urol, 2013, 190(4): 1192-1199. DOI:10.1016/j.juro.2013. 04.077.
- [115] 胡林军, 白红松, 陈永海, 等. 非肌层浸润性膀胱癌卡介苗治疗复发后增加膀胱内血卟啉灌注光动力治疗预防复发的初步研究结果[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2023, 15(6): 325-329. DOI:10.3870/j.issn.1674-4624.2023.06.002.

·读者·作者·编者·

## 中华医学会系列杂志对作者署名的要求

作者排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,在投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

原则上 1 位作者仅能标注 1 个单位(著录个人隶属的行政机构)。如果作者隶属的行政机构与完成课题选题、研究方案设计、进行研究工作和提供研究条件的机构不一致,或作者隶属不同机构时,以提供研究条件和完成研究工作的机构为作者单位。确需标注多个单位的,需在投稿介绍信加盖所有著录单位公章(所有公章盖在同一张纸上),且第一作者单位必须为资料来源单位。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性

理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章于题名下列署名单位,于文末列整理者姓名,并须明确该文的主要责任者,在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位,由投稿者确定。如需注明学组(协作组、专家组)成员,则于文末参考文献前列出其成员的姓名及单位。

本刊编辑部