

Upper Urinary Tract Urothelial Cancer Management Guideline

上泌尿道尿路上皮癌治療指引

臨床分期	主要療法	輔助療法	追蹤
cTa, Low grade	觀察(暫無意願或不適合手術病患) 或 根治性腎臟輸尿管切除(主要治療) 或 腎臟保留手術(雷射腫瘤汽化手術, 部分腎盂切除, 部分輸尿管切除, 輸尿管全切除合併自體腎臟移植)*	腎臟保留手術患者, 可考慮上泌尿道化學藥物灌注治療。**	●術後第三個月執行膀胱鏡追蹤, 視情況增加追蹤時間。 ●膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤, 追蹤時間為術後兩年每三到六個月, 然後延長追蹤時間為六個月或一年。
cTa, high grade			
cT1			
Any Tis		追蹤 或 術後執行上泌尿道卡介苗灌注 (induction +/- maintenance) **	

*腎臟保留手術目前文獻等級為各機構的回溯性病例回顧整理, 建議使用於特殊族群例如單一腎臟, 腎功能不全, 強烈排斥腎臟透析治療之病患。

**目前文獻等級為各機構的回溯性病例回顧成功案例整理, 但是預防上泌尿道腫瘤復發目前大型臨床試驗仍發展中。

臨床分期	主要療法	輔助療法	追蹤
cT2/3N-	根除性腎臟輸尿管切除 and/or 前導性全身性化學治療/放射治療/免疫治療* 或 腎臟保留手術（部分腎盂切除，部分輸尿管切除，輸尿管全切除合併自體腎臟移植）**	可以針對高風險患者（病理報告為T3/4，陽性淋巴結，手術邊界陽性等等）於討論後給予輔助性化學治療或免疫治療或放射治療***	●術後第三個月執行膀胱鏡追蹤，視情況增加追蹤時間。 ●膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤，追蹤時間為術後兩年每三到六個月，然後延長追蹤時間為六個月或一年。 ●電腦斷層追蹤五年。
cT2/3N+(同cT4N+)			

化學/放射/免疫治療的使用，依照臨床情形醫師必須考慮病患身體狀況，藥物毒性，藥物反應率及病人意願的共同決策。

*上泌尿道尿路上皮癌的前導性輔助治療策略由於疾病罕見，因此主要文獻來自於參考膀胱癌治療及回溯性上泌尿道尿路上皮癌文獻

→前導性化學治療(N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):859-66.及 J Clin Oncol 2001;19:2638-2646. Eur Urol 2005;48:202-205.)

→前導性放射治療(膀胱癌病患以 CCRT 以增加膀胱保留率，但較不建議於適合直接手術之病患或是保留腎盂癌的上泌尿道尿路上皮癌病患，放射治療會造成直接的腎元失能，但在特殊情形欲增加局部疾病控制率或是暫時不適合手術的特殊情形病人可以考慮)

→前導性免疫治療的使用(Pure01 trial: J Clin Oncol. 2018 Oct 20;JCO1801148. 及 Atezolizumab ABACUS trial: Nat Med. 2019 Nov;25(11):1706-1714.)

**腎臟保留手術文獻等級為各機構的回溯性病例回顧整理，建議使用於特殊族群如單一腎臟，腎功能不全，排斥腎臟透析治療之病患。

***上泌尿道尿路上皮癌術後輔助治療策略由於疾病相對罕見，因此主要文獻來自於參考膀胱癌治療及回溯性上泌尿道尿路上皮癌文獻

→術後輔助性化學治療(J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):825-32.)

→術後輔助性放射治療(各機構的回溯型文獻)

臨床分期	進一步處理	主要療法	追蹤
cT4N-		化學治療*/放射治療**/ 免疫治療*** 或 根治性腎臟輸尿管切除 (可切除乾淨的特殊情形)	
cT4N+	淋巴切片→切片陰性 →切片陽性	化學治療*/放射治療**/ 免疫治療***	
Metastasis	僅淋巴轉移(同 cT4N+) 多處轉移	姑息性腎臟輸尿管切除 (適用持續無法控制之症狀的病患)	

局部侵犯型或是轉移型的上泌尿道尿路上皮癌治療方式同膀胱尿路上皮癌

*手術周邊化學治療建議使用 ddMVAC X 3-4 cycles(J Clin Oncol

2001;19:2638-2646.)或是 GC X 4 cycles (J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.)

**放射治療於尿路上皮癌的實證醫學證據相對不足，對於可以接受化學治療或是免疫治療的病患，不建議單用放射治療，但是腎功能不佳或是無法負擔最新自費醫療者可酌情使用。

***對於腎功能不全患者可以考慮第一線的免疫治療參考 Keynote 052 trial(N Engl J Med 2018;376:1015-1026.) / IMvigor 210 trial(Lancet 2018; 387:1909-1920.)

**免疫治療可以考慮於化學治療二線使用參考 Keynote 045 trial(N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.) / IMvigor 211 trial 因試驗設計未達主要試驗指標但是對於 ITT(不分 PD-L1 表現量)的族群有臨床效益

尿路上皮癌全身性療法治療準則

手術前導性或術後輔助性(Neoadjuvant or adjuvant)化學治療
建議治療方案 •DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3 or 4 cycles ^{1,2} •Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles ^{3,4}
替代治療方案 • CMV (cisplatin, methotrexate, and vinblastine) for 3 cycles ⁵
手術前導性(Neoadjuvant)免疫治療
建議治療方案 Atezolizumab ⁶ Pembrolizumab ⁷

1. Grossman HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-866.
2. Sternberg CN, et al. Randomized phase III trial of high-dose- intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-2646.
3. Dash A, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477.
4. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
5. Griffiths G, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-2177.
6. Powles T, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med. 2019 Nov;25(11):1706-1714.)
7. Necchi A, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol. 2018; 20:JCO1801148.

第一線針對局部侵犯型及轉移型尿路上皮癌全身性治療	
Cisplatin eligible	建議治療方案 •DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support¹ •Gemcitabine and cisplatin² 替代治療方案(建議適用臨床諮詢時不適合或不願意接受化學治療之患者，對於 low PDL1 expression 的病患需密切注意是否有 immediate progression 的情形出現，適時給予化學治療) •Atezolizumab combine platinum/gemcitabine³ •Atezolizumab⁴• Pembrolizumab⁵
Cisplatin ineligible	建議治療方案 •Gemcitabine and carboplatin⁶ • Atezolizumab⁴ (不適合含 cisplatin 療法且 PD-L1 表現$\geq$5%，或不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量) • Pembrolizumab⁵ (不適合接受含 cisplatin 化學療法且其經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(CPS$\geq$10)，或是不適合接受任何含鉑化學治療(不論 PD-L1 狀態為何)) *免疫療法 PD-L1 生物標記: 在檢測可取得的情況下，建議在第一線治療前進行 PD-L1 檢測，包含 Ventana SP142 與 Dako 22C3 替代治療方案 • Gemcitabine⁷ • Gemcitabine and paclitaxel⁸

1. Sternberg CN, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42:50-54.
2. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
3. Grande E, et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma 2019 ESMO LBA14
4. Balar AV, 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 2018;389:67-76.
5. Balar AV, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin- ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study

population [abstract]. J Clin Oncol 2018;6S:Abstract 284.

6. De Santis M, 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 Clinl Oncol 2012;30:191-199.
7. Stadler WM, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15:3394-3398.
8. Calabro F, et al: Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer 2009;115:2652-2659.

第二線針對局部侵犯型及轉移型尿路上皮癌全身性治療(已接受過化療患者)	
建議治療方案 • Pembrolizumab ¹	
替代治療方案 • 加入新的臨床試驗 • Atezolizumab ^{2,3,4} • Nivolumab ⁵ • Durvalumab ⁶ • Avelumab ⁷ *免疫療法 PD-L1 生物標記：第二線臨床證據顯示不論 PD-L1 高低皆有臨床效益，故不需進行 PD-L1 檢測	
第二線針對局部侵犯型及轉移型尿路上皮癌全身性治療(尚未接受過化療患者)	
Cisplatin eligible	•DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support ⁶ •Gemcitabine and cisplatin ⁹
Cisplatin ineligible	•Gemcitabine/carboplatin ¹⁰

1. Bellmunt, de Wit R, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2018;376:1015-1026.
2. Rosenberg JE, 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 2018; 387:1909-1920.
3. Powles T et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 748–57
4. Sternberg CN, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. Eur Urol. 2019 Jul;76(1):73-81
5. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018.
6. Powles T, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [abstract]. J Clin Oncol 2018;35: Abstract 286.
7. Apolo AB, 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* 2018; Apr 4.

8. Sternberg CN, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54.
9. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.
10. De Santis M, 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 Clinl Oncol* 2012;30:191-199.

尿路上皮癌影像檢查及追蹤準則

非肌肉侵犯行尿路上皮癌 Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)

- 胸部檢查
 - 胸部 X 光並不需要規則追蹤。
- 腹部檢查
 - CT urography (CTU) 於腎功能正常的病患建議使用。
 - MR urography (MRU) 可以使用於腎功能不全的病患，但須注意 eGFR 要大於 30 且不能有急性腎衰竭患者。
 - 超音波，逆行性尿路攝影或是輸尿管鏡可以針對疑似上泌尿道合併癌症或是上泌尿道無法接受顯影劑檢查的慢性腎病患者。
 - 追蹤檢查，必須有治療前的基本腹部檢查，針對高危險族群(明顯致癌物暴露及好發地區的病患)之後至少第一年再追蹤一次腹部相關檢查已排除上泌尿道腫瘤復發，而之後每 1-2 年再重複追蹤至 10 年。
- 骨骼檢查
 - 並不建議，除非臨床症狀懷疑。
- 腦部檢查
 - 並不建議，除非臨床症狀懷疑。

肌肉侵犯行尿路上皮癌 Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC)

- 胸部檢查
 - 建議規則追蹤胸部 X 光，電腦斷層則是針對胸部 X 光異常的病人做檢查，
- 腹部檢查
 - CT urography (CTU) 於腎功能正常的病患建議使用。
 - MR urography (MRU) 可以使用於腎功能不全的病患，但須注意 eGFR 要大於 30 且不能有急性腎衰竭患者。
 - 超音波，逆行性尿路攝影或是輸尿管鏡可以針對疑似上泌尿道合併癌症或是上泌尿道無法接受顯影劑檢查的慢性腎病患者。
 - 追蹤檢查，必須有治療前的基本腹部檢查，每三到六個月追蹤兩年，之後則是每年一次，高危險族群(明顯致癌物暴露及好發地區的病患)甚至必須追蹤至十年。
- 骨骼檢查
 - 臨床有症狀及檢驗報告顯示 Bone marker 上升的病人
- 腦部檢查
 - 臨床有症狀或是相對高風險病患(small cell bladder cancer)，使用 Brain MRI 優於 Brain CT(保留給 cardiac pacer or foreign body implant)

上泌尿道尿路上皮癌 Upper urinary tract urothelial carcinoma

- Tis, Ta, T1 同 NMIBC，但是執行腎臟保留手術病患追蹤同 MIBC
- T2, T3, T4 同 MIBC

攝護腺或尿道尿路上皮癌 Urothelial carcinoma of prostate and urethra

- 胸部檢查
 - 建議規則追蹤胸部 X 光，電腦斷層則是針對胸部 X 光異常的病人做檢查，
- 腹部檢查
 - CT urography (CTU) 於腎功能正常的病患建議使用。
 - MR urography (MRU) 可以使用於腎功能不全的病患，但須注意 eGFR 要大於 30 且不能有急性腎衰竭患者。
 - 超音波，逆行性尿路攝影或是輸尿管鏡可以針對疑似上泌尿道合併癌症或是上泌尿道無法接受顯影劑檢查的慢性腎病患者。
- 對於尿道尿路上皮癌需針對可觸摸到的腹股溝淋巴結切片
- Tis, Ta, T1 同 NMIBC
- T2, T3, T4 同 MIBC

尿路上皮癌手術準則

經尿道膀胱腫瘤刮除 TURBT

- 需要肌肉層切片
 - 病理確診之 low grade Ta 可以不需要肌肉層切片
 - 懷疑原位癌 CIS 需於腫瘤附近甚至攝護腺及尿道執行切片
- 柵狀腫瘤 papillary tumor(傾向非肌肉侵犯型腫瘤)
 - 以下情形，需早期重複執行 TURBT(六週內)
 - ✧ 不完全刮除
 - ✧ High grade 腫瘤沒有肌肉層檢體
 - ✧ 大於三公分的腫瘤或是多發性的腫瘤
 - ✧ T1 腫瘤
- 浸潤型腫瘤 sessile tumor(傾向肌肉侵犯型腫瘤)
 - 以下情形，需早期重複執行 TURBT(六週內)
 - ✧ 不完全刮除
 - ✧ High grade 腫瘤沒有肌肉層檢體
 - ✧ 大於三公分的腫瘤或是多發性的腫瘤
 - ✧ T1 腫瘤
 - ✧ 欲執行膀胱保留的放射治療
- 特殊顯影膀胱鏡 (blue light and narrow band imaging) 有潛在偵測膀胱腫瘤

的優勢

- 術後 24 小時針對沒有膀胱破裂疑慮患者給予膀胱內化學藥物灌注治療
- Maximal TURBT 指的是為了執行化學治療及放射治療錢的內視鏡膀胱腫瘤刮除至肉眼不可見為止，建議執行病人為單一膀胱腫瘤，無淋巴結轉移，無原位癌，無腫瘤相關腎水腫，膀胱功能正常

經尿道攝護腺刮除 TURP

- 攝護腺尿道部尿路上皮癌的第一線治療準則
- 針對 tumor bed 再執行
- 建議術後膀胱灌注 BCG

經尿道腫瘤刮除 TUR of urethral tumor

- 尿道尿路上皮癌 Tis, Ta, T1 的第一線治療準則
- 之前曾經接受膀胱切除患者建議手術切除尿道
- 建議術後尿道灌注治療

部分膀胱切除 Partial cystectomy

- 建議於 T2 膀胱腫瘤病人，可選擇性於膀胱憩室或拒絕膀胱切除病患使用
- 執行前於適合全身性治療的病患給予全身性治療增加腫瘤局限性
- 執行時建議至少患側甚至雙側淋巴廓清手術，廓清範圍包括總髂(common iliac)，內髂(internal iliac)，外髂(external iliac)，閉孔(obturator)淋巴結

根除性膀胱全切除或根除性膀胱攝護腺全切除 Radical cystectomy or radical cystoprostatectomy

- 非肌肉侵犯型膀胱癌，反覆復發多發性或無法刮除的 T1
- 若沒有進一步治療，建議三個月內執行
- T2, T3, T4a, T4b(對於術前全身性治療反應佳者)
- 執行前於適合化學治療的病患給予化學治療增加腫瘤局限性(Phase III trial)，免疫療法也可考慮(Phase II trial)
- 執行時建議雙側淋巴廓清手術，廓清範圍包括總髂(common iliac)，內髂(internal iliac)，外髂(external iliac)，閉孔(obturator)淋巴結

根除腎臟輸尿管及膀胱袖口切除 Radical nephroureterectomy with bladder cuff excision

- 上泌尿道尿路上皮癌的標準治療
- 建議術後 24 小時內給予膀胱內化學藥物灌注治療
- 參考膀胱癌治療，可考慮針對臨床上 T2 以上或是腎臟保留需求或是不適合手術的上泌尿道尿路上皮癌病患給予術前化學治療或是免疫治療

尿道切除 Urethrectomy

- 術前給予化學治療或是化學治療合併放射治療
- 尿道切除時再疑似轉移或高風險病患執行雙側腹股溝淋巴廓清
- 男性 T2 以上的尿道尿路上皮癌，若是位於球狀尿道部，可考慮根除性膀胱攝護腺全切除
- 男性 T2 以上陰莖尿道部尿路上皮癌建議執行部分或陰莖全切除，部分切除後又復發的尿道尿路上皮癌則建議陰莖全切除
- 女性 T2 以上尿道尿路上皮癌建議尿道及膀胱全切除手術

局部淋巴廓清 Regional lymphadenectomy

- 建議執行於 high grade 上泌尿道尿路上皮癌
- 左側中段輸尿管以上尿路上皮癌
 - 淋巴廓清至少須包括 paraaortic lymph nodes from the renal hilum to the aortic bifurcation
 - 中段輸尿管淋巴廓清可增加 common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric lymph nodes
- 右側中段輸尿管以上尿路上皮癌
 - 淋巴廓清至少須包括 paracaval lymph nodes from the renal hilum to the aortic bifurcation.
 - 中段輸尿管淋巴廓清可增加 common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric lymph nodes
- 遠段輸尿管尿路上皮癌
 - 淋巴廓清至少須包括 common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric lymph nodes

上泌尿道尿路上皮癌腎臟保留手術治療 Nephron sparing surgery for upper urinary tract urothelial carcinoma

- Favorable clinical and pathologic criteria 須符合以下條件執行內視鏡腎臟保留手術會有較佳的腫瘤預後
 - 低惡性度(Low-grade tumor based on cytology and biopsy)
 - 柵狀腫瘤(Papillary architecture)
 - 腫瘤小於 1.5 公分
 - 單一腫瘤
 - Cross-sectional 影像顯示非侵犯性腫瘤
- 建議保留腎臟執行腎臟保留手術的適應症
 - 雙側上泌尿道尿路上皮癌
 - 單一腎臟
 - 慢性腎病
 - 遺傳性多發癌症疾病(eg, hereditary nonpolyposis colon cancer [HNPCC])

- 無法以內視鏡處理的上泌尿道尿路上皮癌，欲執行腎臟保留手術的手術選項
 - 部分輸尿管切除
 - 部分腎盂切除
 - 全段輸尿管切除合併迴腸尿路重建或是自體腎移植
- 腎臟保留手術的後續治療，可以考慮與膀胱癌相同的灌注治療