

膀胱癌診察與藥物治療 2026

臨床實務手冊

前言：

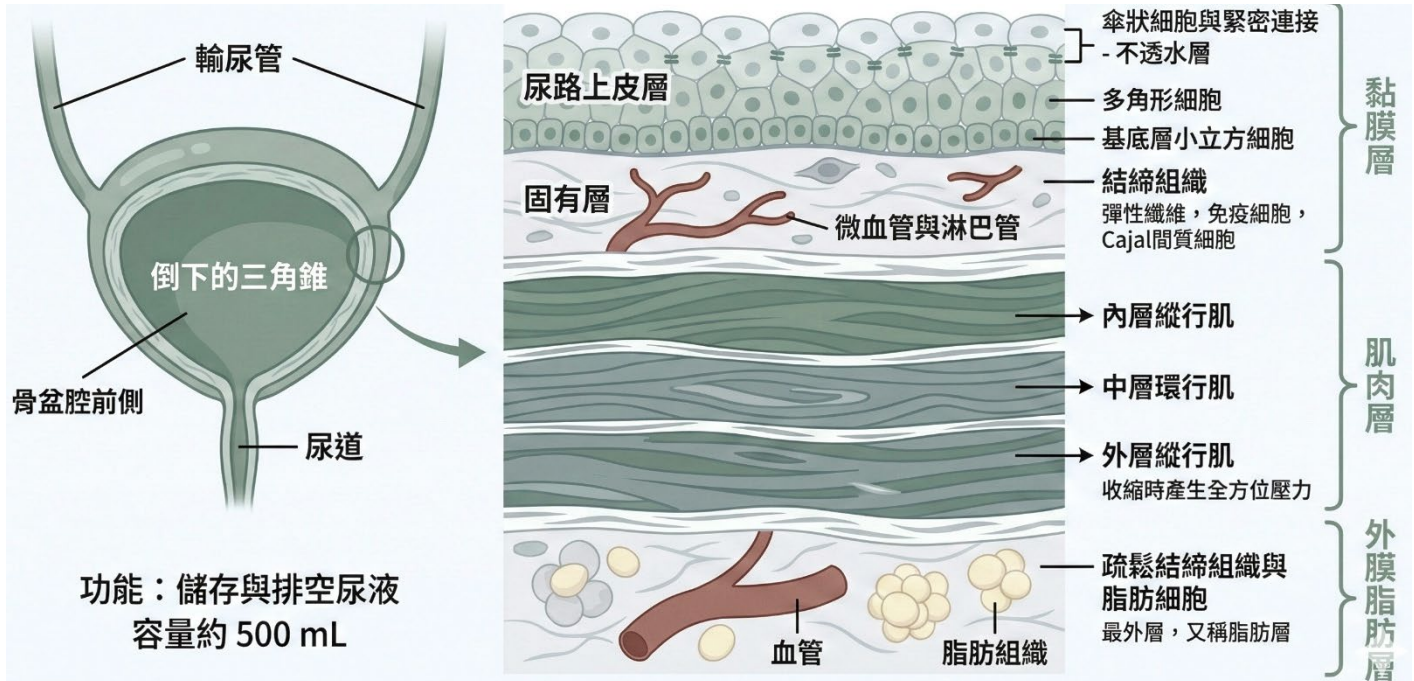
膀胱癌是泌尿系統中極具挑戰性的惡性腫瘤，其臨床分期從非肌肉侵犯性 (NMIBC)、肌肉侵犯性 (MIBC) 到轉移性病程 (MUC)，各階段治療正經歷從傳統手術與化療，轉向精準醫療與免疫標靶併用的重大變革。本指引更詳盡匯集了關鍵臨床試驗數據以及 ADC 藥物與 FGFR 標靶治療的應用建議，為醫療人員提供完整的膀胱癌診治架構。

目錄：

第一章、膀胱癌總覽與流行病學	2
第二章、膀胱癌的臨床檢查與分期	7
第三章、非肌肉侵襲性泌尿道上皮膀胱癌 (NMIBC)	16
第四章、NMIBC 監測追蹤與復發後之治療	28
第五章、肌肉侵犯型膀胱癌 (MIBC) 的療法介紹	31
第六章、MIBC 的治療分期建議與復發之追蹤	44
第七章、轉移性尿路上皮膀胱癌 (Stage IVB) 的一線治療	47
第八章、轉移性膀胱癌の後線治療	52
第九章、非尿路上皮膀胱癌	57
總結與展望	59

第一章、膀胱癌總覽與流行病學

1.1 膀胱的解剖構造^[1]



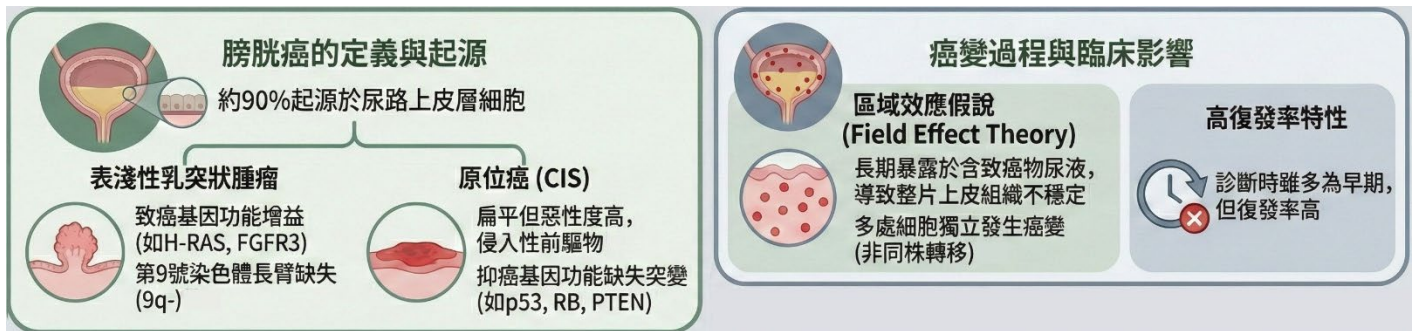
- 膀胱位於骨盆腔前方，是一個中空的儲尿器官，在排空狀態下外觀近似倒置的三角錐形。左右兩側的輸尿管自上方進入膀胱，而尿道則由膀胱底部向下延伸，負責將尿液排出體外。膀胱的主要功能為尿液的儲存與定時排空，健康成人的膀胱容量約為 500 mL。
- 組織學構造。膀胱具有高度特化的組織架構，膀胱壁由內而外可分為以下四層：
 - 尿路上皮層 (Lining epithelium/Urothelium)，此層存在於輸尿管、膀胱及近端尿道，屬於特化的偽複層上皮。其結構可再分為三層：最表層為單層傘狀細胞，並以緻密的 tight junctions 形成不透水屏障；中間層由多角形細胞組成；基底層則由小立方細胞構成，負責細胞再生與分化。
 - 結締組織層 (Lamina propria)：位於尿路上皮與下方肌層之間，屬於亞上皮層結構。此層富含微血管與淋巴管，並包含彈性纖維、免疫細胞、纖維細胞、脂肪細胞以及 Cajal 間質細胞 (interstitial cells of Cajal, ICC)，在腫瘤侵犯與免疫反應中扮演重要角色。
 - 肌肉層 (Muscularis propria / Detrusor muscle)：即逼尿肌，由內層縱行肌、中層環行肌與外層縱行肌三層子結構組成。此種排列方式使膀胱在收縮時能產生均勻而全面的壓力，而非僅侷限於單一方向。
 - 外膜脂肪層 (Adventitia)：為最外層的疏鬆結締組織，主要由纖維細胞與脂肪細胞

組成，提供膀胱與周圍器官之間的緩衝與支撐，因此亦常被稱為脂肪層。

1.2 膀胱癌的定義與臨床分類

膀胱癌細胞約有 90%起源於尿路上皮層細胞發生癌變。

1.2.1 膀胱癌的起源^[2]



膀胱癌的早期與晚期階段分別對應著不同的基因型與表型模式。早期的表淺性疾病似乎可區分為兩大主要致癌路徑：

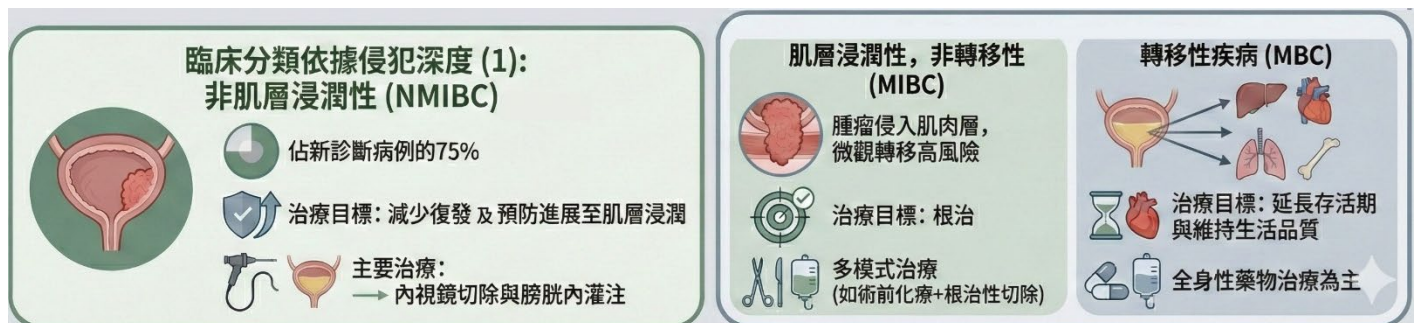
- **表淺性乳突狀膀胱腫瘤 (Superficial papillary tumors)**
其分子特徵為致癌基因 (如 H-RAS、FGFR3 與 PI3K) 功能增益突變，並常合併第 9 號染色體長臂 (9q) 缺失。
- **原位癌 (Carcinoma in situ, CIS)**
屬於扁平但高度惡性的病灶，被視為侵犯性膀胱癌的前驅病變。其特徵為抑癌基因 (如 p53、RB 與 PTEN) 發生功能缺失型突變。

癌變過程與臨床影響：

- **區域效應假說 (Field effect theory)**
膀胱為尿液的儲存器官，當膀胱黏膜長期暴露於含致癌物質的尿液中，可能使整個尿路上皮處於基因不穩定狀態，導致多處細胞獨立發生癌變。多項研究顯示，不同病灶之間的基因異變並不完全相同，支持其為多發原發癌變，而非單一腫瘤轉移所致。^[3]
- **高復發率特性**
由於整體黏膜處於不穩定狀態，即使在早期診斷並完成手術切除後，仍極易於不同部位再次復發。
- **膀胱內藥物灌注治療之必要性**
基於區域癌化效應的概念，治療早期膀胱癌時，除需手術切除肉眼可見病灶外，尚須輔

以膀胱內藥物灌注治療，針對整個膀胱受損的上皮進行局部處置，以降低異位復發的風險

1.2.2 膀胱癌的臨床三大分類^[4]



膀胱癌的治療邏輯依據其侵犯深度分為三大類：

- **非肌肉侵犯性膀胱癌 (Non-muscle-invasive Bladder Cancer, NMIBC)**：佔新診斷病例的 75%。治療目標是減少復發及預防進展至肌肉侵犯。主要治療手段為內視鏡切除與膀胱內灌注。
- **肌肉侵犯性、非轉移性疾病 (Muscle-invasive, non-metastatic, MIBC)**：腫瘤已侵入膀胱肌肉層，具有微觀轉移的高風險。治療目標是根治，通常需要多模式治療 (如術前化療+根治性切除)。
- **轉移性疾病 (Metastatic, MBC)**：治療目標轉為延長存活期與維持生活品質，以全身性藥物治療為主。

1.3 膀胱癌的風險因子^[5]



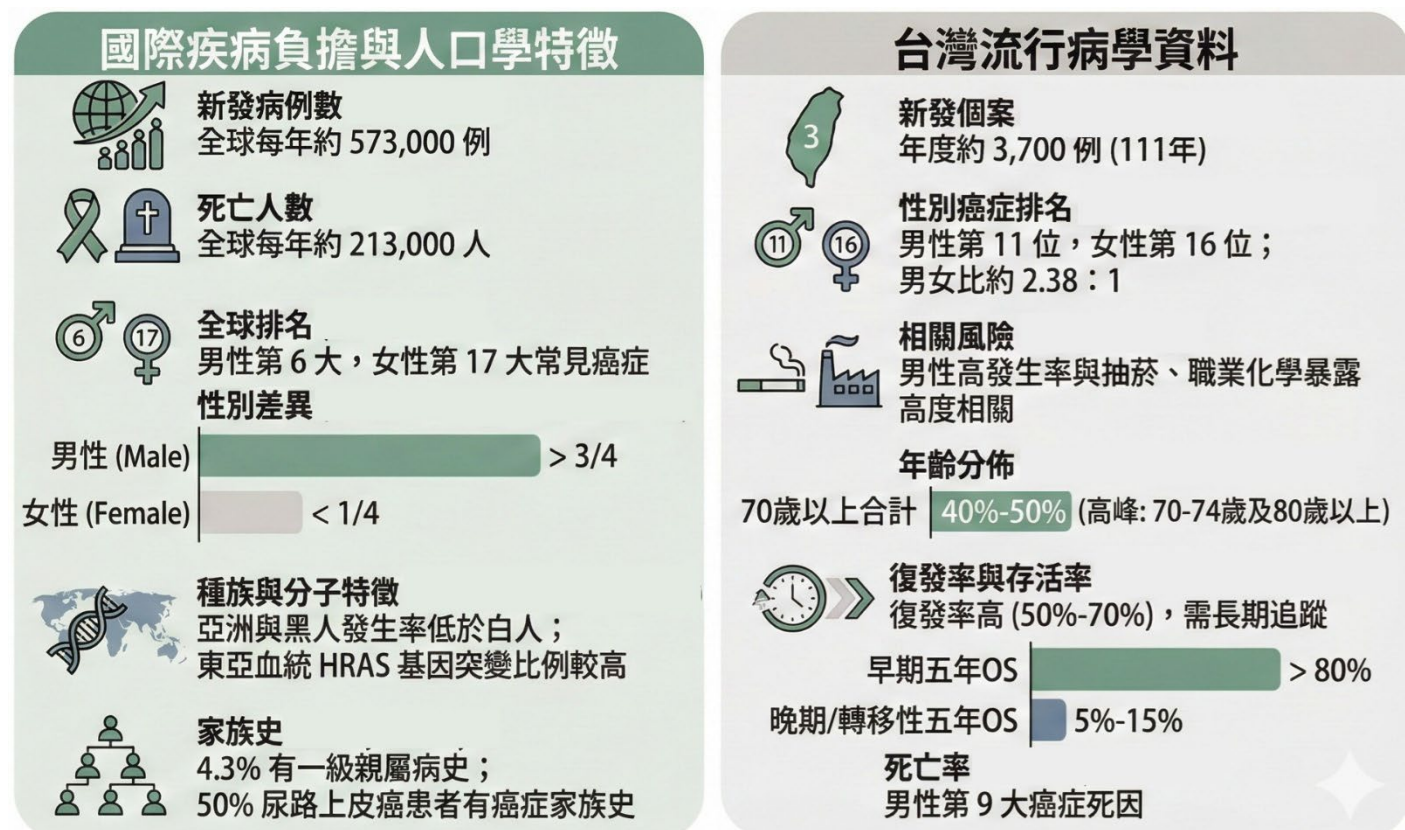
- **吸菸**：是最強且最常見的致癌因子。根據一項含 52 項的統合分析顯示：膀胱癌風險與抽菸強度成正比，每日 10 支的風險比為 2.52；每日 20 支的風險比為 3.27。另外，膀胱癌風險隨抽菸年資增加而持續攀升。即使確診後戒菸，仍有助於降低復發風險及提升治療效果。故鼓勵患者戒菸或進入戒菸療程是必要措施。
- **環境化學物質暴露**：此為第二常見的風險因子。接觸芳香胺類 (如：染料、橡膠、皮革工業) 及其他化學物質將增加膀胱癌風險。



- 慢性發炎：長期導尿管的留置、結石刺激或血吸蟲感染 (主要導致鱗狀細胞癌)。
- 治療用化療藥物暴露：Cyclophosphamide 與 Ifosphamide 會產生膀胱毒性代謝物 acrolein，增加膀胱癌風險。此風險與 Cyclophosphamide 的劑量累積有關。^[6]
- 遺傳疾病：約 50%的膀胱癌患者具有遺傳性家族病史。Lynch 症候群 (遺傳性非息肉大腸直腸癌) 患者發生上泌尿道及膀胱尿路上皮癌的風險較高。對於年輕發病或有家族史的患者，應詢問家族史並考慮轉介遺傳諮詢。

1.4 膀胱癌的流行病學

1.4.1 國際疾病負擔與人口學特徵 (GLOBOCAN 2020 數據)^[5]



- 新發病例數：全球每年約有 573,000 例新診斷膀胱癌病例。
- 死亡人數：全球每年約有 213,000 人死於膀胱癌。
- 全球排名：在男性中膀胱癌是全球第 6 大常見癌症；在女性中則排名第 17 位。

- **非肌肉侵犯性膀胱癌 (NMIBC)：**約佔所有病例的 75%，表示早期膀胱癌較常見。
- **肌肉侵犯性膀胱癌 (MIBC)：**約佔 25%，通常需要更積極的治療如化療、免疫治療或根治性手術。
- **性別差異：**超過 3/4 的新病例發生在男性身上。
- **種族差異：**亞洲與黑人族群的標準化發生率低於白人族群。
- **分子特徵：**東亞血統的患者在 HRAS 基因突變的比例上，顯著高於歐洲血統的患者。
- **家族史：**4.3%膀胱癌患者有第一級親屬病史；50%尿路上皮癌患者有癌症家族史。

1.4.2 台灣流行病學資料^[7]

- **發生率：**根據 111 年癌症登記報告，膀胱惡性腫瘤年度新發個案數約為 3,700 例。
- **性別癌症排名：**男性為第 11 位，女性為第 16 位；男女比例：約為 2.38:1。男性發生率較高與抽菸習慣、職業環境中的化學物暴露 (化學染料、皮革業) 具高度相關。
- **年齡分布：**好發於中老年人的癌症。以 70-74 歲及 80 歲以上為最高峰。70 歲以上個案合計佔總數約 40%-50%。
- **診斷期別分布：**診斷時多屬早期。第 0 期：約佔 34.78%；第 I 期：佔 34.16%。第 II-IV 期佔約 30%。但其特點是復發率高 (50%-70%)，需長期密切追蹤。
- **死亡率：**為台灣男性第 9 大癌症死因。早期發現者五年 OS 可達 80%以上；若進展至晚期或轉移性膀胱癌，五年 OS 則降至 5%-15%。

第二章、膀胱癌的臨床檢查與分期

2.1 膀胱癌的臨床表現^[8]

1. 臨床表現與警訊

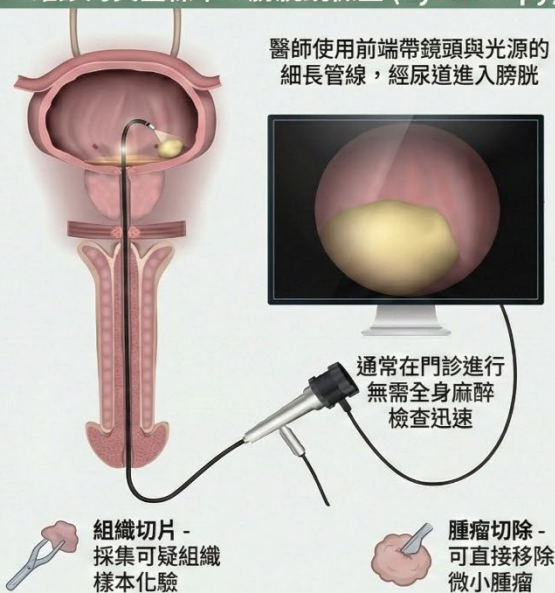


無痛性血尿
- 最典型症狀，應立即檢查



頻尿、急尿
常誤診為感染，需警覺原位癌(CIS)

2. 確診的黃金標準：膀胱鏡檢查 (Cystoscopy)



醫師使用前端帶鏡頭與光源的細長管線，經尿道進入膀胱

通常在門診進行
無需全身麻醉
檢查迅速

組織切片 - 採集可疑組織樣本化驗

腫瘤切除 - 可直接移除微小腫瘤

3. 提升偵測率：增強型膀胱鏡技術

傳統白光膀胱鏡 (WLC)
- 10-20% 漏診率，易遺漏扁平原位癌

A. 藍光膀胱鏡 (Blue Light Cystoscopy, BLC)



光敏感劑

原理：術前灌入光敏感劑，惡性細胞優先攝取。藍光下腫瘤發出鮮紅色螢光，對比強烈。

優勢：顯著發現白光下看不見的原位癌，降低復發

B. 窄波影像 (Narrow-Band Imaging, NBI)



415nm (藍); 540nm (綠)

原理：利用特定波長光線，凸顯表層血管構造。腫瘤血管豐富，呈現深棕色或綠色。

優勢：隨時切換模式，提高偵測率，適合門診追蹤

- **肉眼可見的血尿：**無痛性血尿是膀胱癌最典型的症狀。出現此症狀即應進行膀胱鏡檢查及上泌尿道影像檢查，即可早期診斷膀胱癌或順利排除。
- **頻尿、急尿：**此類下泌尿道症狀也可能是原位癌 (CIS) 的唯一表現，常被誤診為泌尿道感染。對於治療無效的泌尿道感染，特別是老年人，務必警覺膀胱癌的可能性。

2.2 膀胱癌的診斷與泌尿道檢查^[9]

2.2.1 膀胱鏡檢查 (Cystoscopy)

- **膀胱鏡為確診膀胱癌的必要檢查：**醫師會使用前端配備攝影鏡頭與光源的細長內視鏡，經由尿道進入膀胱進行檢查。此檢查可於門診或診所進行，操作時間通常僅需數分鐘，且多半不需全身麻醉。檢查後不適感輕微，患者一般可直接返家。
- **膀胱切片與腫瘤切除：**若於檢查過程中發現可疑病灶，可利用膀胱鏡上的微型器械採集少量組織樣本進行病理檢查。若腫瘤體積極小，醫師可於檢查當下直接移除；若腫瘤較大，則需另行安排於手術室中進行完整切除。

2.2.2 增強型膀胱鏡檢查 (Enhanced Cystoscopy)^[4]

- **傳統白光膀胱鏡 (White Light Cystoscopy, WLC)** 對於隆起的乳突狀腫瘤具有良好的偵測能力，但對於扁平的原位癌或微小衛星病灶，漏診率可高達 10–20%。因此，在設備

與條件許可下，建議使用**增強型膀胱鏡檢查（如藍光或窄波影像）**，以彌補標準白光膀胱鏡對扁平病灶辨識不足的限制。

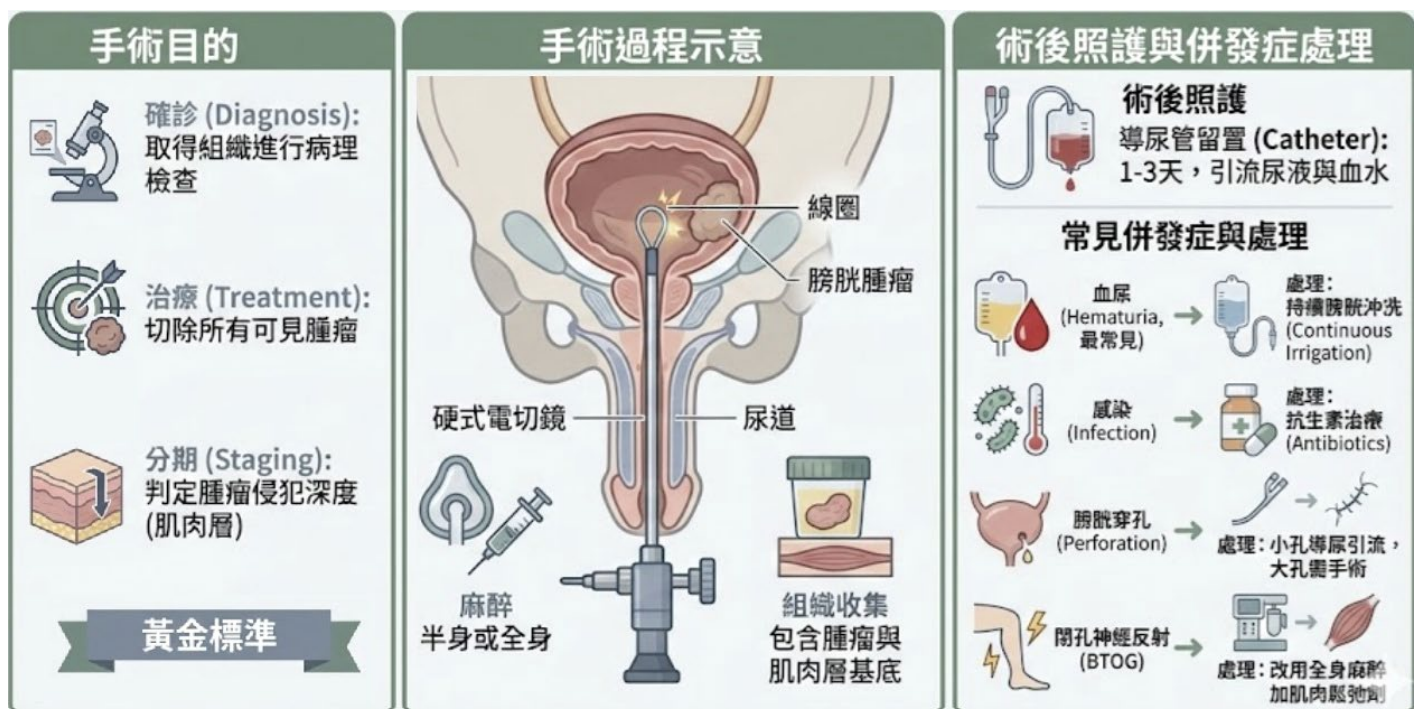
藍光膀胱鏡 (Blue Light Cystoscopy, BLC)

- **原理**：於檢查前約一小時，將光敏感劑（如 hexyl-aminolevulinate, HAL）灌注至膀胱內。由於惡性細胞代謝旺盛，會優先攝取並累積光敏物質，在藍光照射下，腫瘤細胞會發出鮮紅色螢光，與藍色的正常黏膜背景形成強烈對比。
- **數據支持**：多項研究證實，BLC 能顯著發現白光下看不見的原位癌。透過更徹底的切除，BLC 引導的 TURBT 能顯著降低早期復發率。
- **限制**：需特殊設備及藥物準備，且發炎組織可能呈現偽陽性。

窄波影像 (Narrow-Band Imaging, NBI)

- **原理**：NBI 無需額外注射染色劑，而是透過特定波長的光線來強化黏膜表層血管的顯示。該技術僅保留 415 nm（藍光）與 540 nm（綠光）兩種波長，因其易被血紅素吸收，能清楚呈現黏膜表層的微血管結構。由於腫瘤組織血管新生豐富，在 NBI 下常呈現深棕色或綠色，與周圍正常組織形成高度對比。
- **臨床優勢**：只需切換內視鏡模式，隨時可用。**非適合用於門診軟式膀胱鏡追蹤。**
- **數據支持**：大型隨機試驗顯示，NBI 能提高腫瘤偵測率並降低低風險腫瘤的復發率。

2.2.3 經尿道膀胱腫瘤切除術 (TURBT) ^[9]

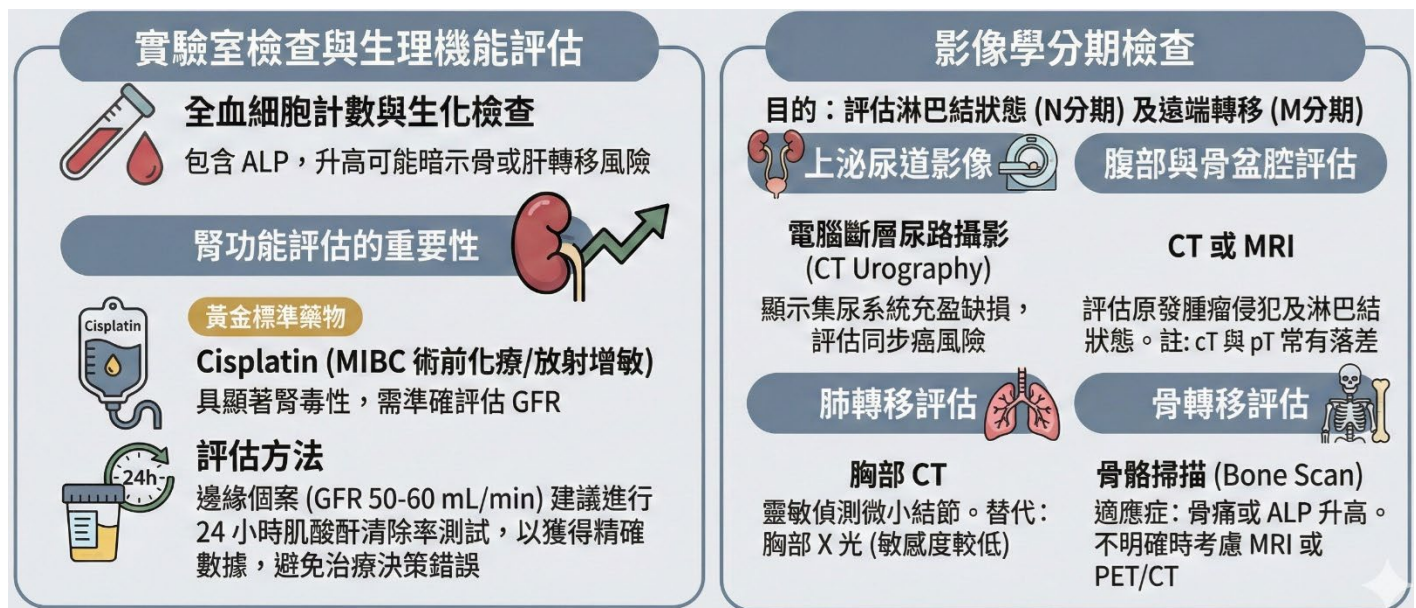


- TURBT (transurethral resection of bladder tumor) 為經由尿道置入手術器械以移除

膀胱腫瘤之術式，無須於腹部進行任何切口。此手術不僅是取得腫瘤組織以確立病理診斷的標準方式，同時也是非肌肉侵犯性膀胱癌（NMIBC）的主要治療手段之一。為有效降低復發率，TURBT 必須完整切除所有可見腫瘤，且切除標本中需包含逼尿肌組織。

- **TURBT 過程**：術前患者會接受全身麻醉或半身麻醉，以確保下半身無疼痛感。手術時，醫師將一支配備微型切割裝置的電切鏡經由尿道引導進入膀胱，透過光學鏡頭仔細檢查膀胱內壁。隨後利用電燒迴路，以高溫精準地將腫瘤自膀胱壁上灼燒並切除。
- **電切鏡 (Resectoscope)**：為長直型金屬硬式儀器，可在切除過程中提供良好的穩定性與槓桿支點，同時整合多項手術所需管路系統，包括光學鏡頭、電燒迴路及雙向灌流系統。
- **術後膀胱內灌注 (Intravesical injection)**：若診斷為 NMIBC，建議於 TURBT 術後 24 小時內進行一次性的膀胱內化療藥物灌注（如 Mitomycin-C 或 Epirubicin）。此作法可殺死手術後殘留於膀胱內的游離腫瘤細胞，顯著降低種植性復發的風險，進而減少復發率（詳見第五章）。
- **術後照護**：在術後的 2 到 4 週內可能會有排尿疼痛或灼熱感、以及血尿等症狀。建議術後 2 週內多喝水（每日約 2000 c.c.）。並於術後 1 個月內避免提重物或進行劇烈運動。

2.3 膀胱癌的綜合檢查項目 [4]



2.3.1 實驗室檢查與生理機能評估

- **全血細胞計數與生化檢查**：包括 ALP，其升高可能暗示骨轉移或肝轉移的風險。
- 腎功能評估的重要性：

- **Cisplatin 的適用性：**Cisplatin 是目前 MIBC 術前輔助化療及放射增敏治療的黃金標準藥物。然而，Cisplatin 具有顯著的腎毒性。因此，準確評估 GFR 至關重要。
- **評估方法：**對於 GFR 數值處於邊緣 50-60 mL/min 的病人，單靠血清 Creatinine 估算可能不夠準確。建議進行計時尿液收集 (如 24 小時肌酸酐清除率測試)，以獲得更精確的 GFR 數據。這能避免因低估腎功能而剝奪病人接受標準治療的機會，或因高估腎功能而導致治療後的永久性腎損傷。

2.3.2 影像學分期檢查

影像學檢查的目的在於評估淋巴結狀態 (N 分期) 及遠端轉移 (M 分期)。

- **上泌尿道影像-電腦斷層尿路攝影 (CT urography)：**可清楚顯示集尿系統內的充盈缺損 (filling defect)。由於尿路上皮分布於整個泌尿道，膀胱癌患者具有同步發生腎盂或輸尿管尿路上皮癌的風險，因此此項檢查具有重要的篩檢價值。
- **腹部與骨盆腔評估-CT 或 MRI。**用於評估原發腫瘤是否侵犯周邊器官 (如攝護腺、子宮、陰道或骨盆腔)，以及骨盆腔與腹膜後淋巴結的受累情形。然而，現有影像技術對於判斷肌肉層侵犯深度仍存在侷限，因此臨床分期 (cT) 與病理分期 (pT) 之間常可見差異。
- **肺轉移評估-胸部 CT。**相較於傳統 X 光，胸部 CT 能更靈敏地偵測微小的肺部結節或縱膈腔淋巴結腫大。這對於排除 M1a 或 M1b 期別至關重要。
替代療法：若無法進行 CT，可考慮胸部 X 光 (PA + Lateral)，但其敏感度較低。
- **骨轉移評估-骨骼掃描 (Bone Scan)。**
 - 適應症：當病人出現骨痛症狀，或鹼性磷酸酶異常升高時，必須進行骨掃描。
 - 進階檢查：若骨掃描結果不明確 (equivocal) 但臨床高度懷疑，建議進一步安排 MRI 或 FDG-PET/CT 以確認是否存在骨轉移。

2.4 膀胱癌的病理學型態 (Pathology)

概論

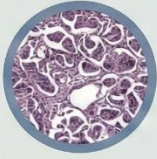
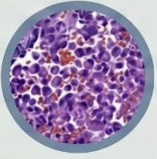
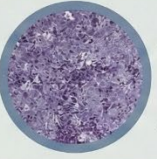
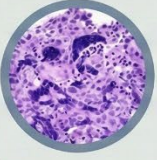
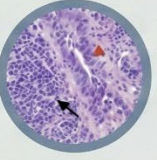


■ 傳統尿路上皮癌 (>90%)
■ 亞型 (Subtypes) (<10%)

亞型具有獨特生物學表現與預後，病理實務以型態學亞型為主。

- 超過 90% 的膀胱癌為傳統的尿路上皮癌 (Urothelial Carcinoma)。若病理報告出現亞型，則代表截然不同的生物學表現與預後。
- 2022 年 WHO 將以往的變型 (Variant) 概念，取代為亞型 (Subtypes)；並提出了根據分子生物學的亞型。然而病理實務報告上仍以型態學上的亞型為主。^{[10][11]}

亞型與臨床表現預後：

 微乳頭狀 (Micropapillary) 特徵：細胞形成乳頭狀小簇，侵略性強。 臨床意義：易早期淋巴轉移。BCG常無效，建議早期根治性切除。	 漿細胞樣 (Plasmacytoid) 特徵：類似漿細胞，瀰漫性浸潤，似皮革胃。 臨床意義：易腹腔內擴散，預後極差，需積極多模式治療。	 肉瘤樣 (Sarcomatoid) 特徵：含上皮與間質成分，生長快速。 臨床意義：放化療反應差，進展快，需積極手術。
 鱗狀細胞癌 (Squamous Cell Carcinoma) 特徵：與長期慢性刺激(如導尿管、結石、血吸蟲)高度相關。 臨床意義：侵襲性較低，對Cisplatin基礎化療反應不佳。	 腺體癌 (Glandular subtype) 特徵：形成腺體結構。 臨床意義：侵襲性較低。	 小細胞癌 (Small Cell Carcinoma) 特徵：神經內分泌腫瘤，極度惡性，早期遠處轉移。 臨床意義：似小細胞肺癌，系統性化療(如Etoposide+Cisplatin)是基石，常先化療。

- **微乳頭狀 (Micropapillary)：**
 - 特徵：細胞形成類似乳頭狀的小簇，極具侵略性。
 - 臨床意義：極易早期淋巴轉移。對於 T1 期的微乳頭狀癌，常規的 BCG 灌注往往無效且可能延誤病情，許多專家建議**早期實施根治性膀胱切除**。
- **漿細胞樣 (Plasmacytoid)**
 - 特徵：細胞類似漿細胞，常沿著腹膜或組織間隙瀰漫性浸潤，類似胃癌的皮革胃。
 - 臨床意義：容易在腹腔內擴散，手術邊界難以拿捏，預後極差。發現此亞型應考慮積極的多模式治療。
- **肉瘤樣 (Sarcomatoid)**
 - 特徵：含有上皮與間質成分，生長快速。
 - 臨床意義：對放化療反應差，進展迅速，需積極手術。
- **鱗狀細胞癌 (Squamous Cell Carcinoma)**
 - 特徵：與長期慢性刺激 (如留置導尿管、結石) 或血吸蟲感染高度相關。
 - 臨床意義：侵襲性較低但，對 Cisplatin 為基礎的化療反應不佳。
- **腺體癌 (Glandular subtype)**
 - 臨床意義：侵襲性較低。
- **小細胞癌 (Small Cell Carcinoma)**
 - 特徵：神經內分泌腫瘤，極度惡性，早期即會發生遠處轉移。
 - 臨床意義：治療邏輯類似小細胞肺癌。**系統性化療** (如 Etoposide + Cisplatin) 是治療基石，通常先化療再考慮手術或放療。

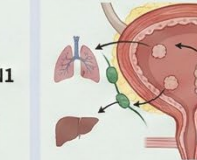
2.5 膀胱癌的 AJCC TNM 分期^[12]

AJCC 第八版定義了膀胱癌的 TNM 分期。

- **T**：以腫瘤侵犯組織層的**深度**作為衡量標準，T1, T2 以肌肉層為關鍵分界。
- **N**：由近而遠的擴散路徑淋巴結的狀態決定了疾病擴散程度。N1 至 N2：癌細胞還待在骨盆腔內 (如膀胱周圍、髂內外淋巴結)。單顆轉移為 N1，多顆則為 N2。N3：癌細胞已到達較高位置的髂總淋巴結，這通常被視為局部晚期的指標。
- **M**：M1a 僅限於遠端淋巴結，而 M1b 則是轉移到了肝、肺或骨頭等其他器官。

表 2.5 膀胱癌的 AJCC TNM 分期

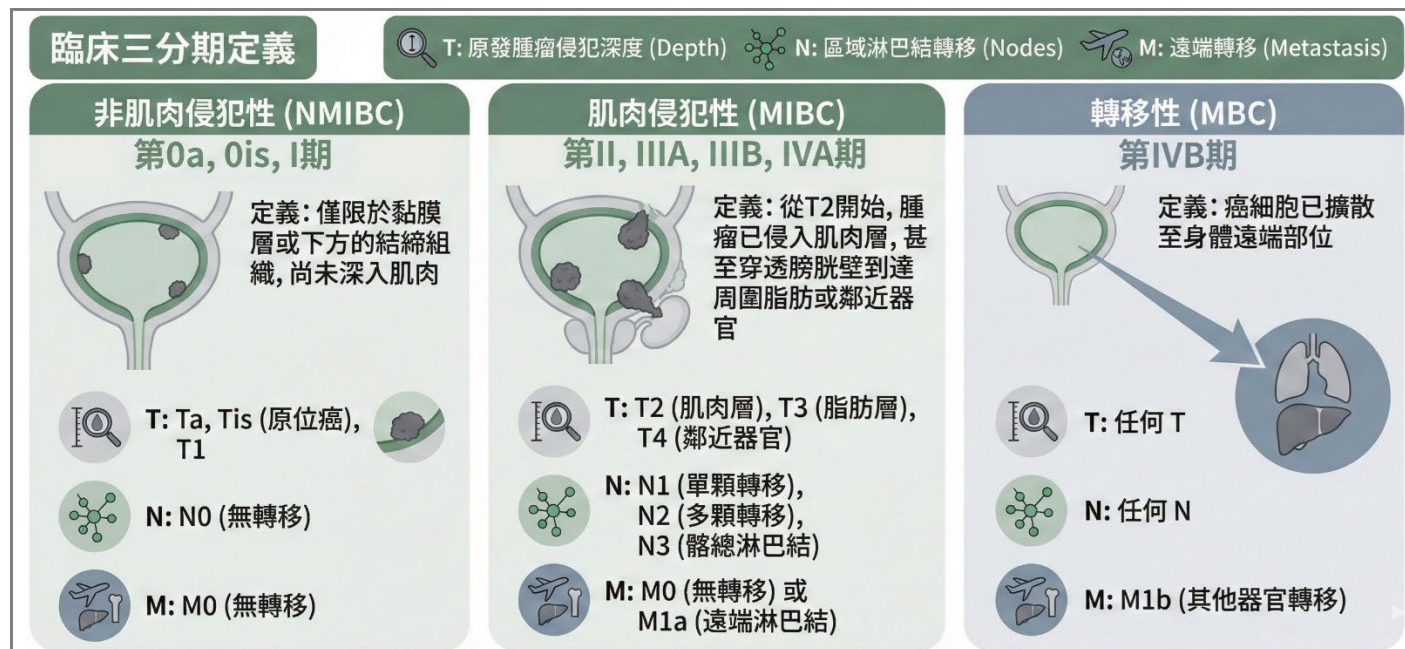
T 原發腫瘤		N 區域淋巴結	
TX	原發腫瘤無法評估	NX	區域淋巴結無法評估
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Ta	非侵襲性乳突癌	N1	骨盆腔內單個淋巴結轉移 (含膀胱周圍、閉孔、髂內、髂外或薦骨淋巴結任一)
CIS Tis	泌尿道上皮原位癌 (扁平型)	N2	骨盆腔內多個淋巴結轉移 (含膀胱周圍、閉孔、髂內、髂外或薦骨淋巴結)
T1	侵犯固有層或皮下結締組織	N3	髂總淋巴結轉移
T2	腫瘤侵犯肌肉層	M 遠端轉移	
pT2a	侵犯淺肌肉層 內側一半	M0	無遠端轉移
pT2b	侵犯深肌肉層 外側一半	M1	遠端轉移
T3	侵犯膀胱周圍組織	M1a	遠端轉移僅限於髂總淋巴結以外的淋巴結
pT3a	顯微鏡下可見侵犯	M1b	非淋巴結的遠端轉移
pT3b	肉眼可見侵犯或膀胱外腫塊	[組織學分級] 針對泌尿道上皮癌： LG 低惡性度 HG 高惡性度 針對鱗狀細胞癌與腺癌： GX 分級無法評估 G1 分化良好 G2 中度分化 G3 分化不良	
T4	直接侵犯前列腺間質 精囊 子宮 陰道 盆腔壁 腹壁		
T4a	侵犯前列腺間質 精囊 子宮 陰道		
T4b	腫瘤侵犯盆腔壁 腹壁		
膀胱癌 AJCC 分期與臨床分期			

第0期 (Stage 0)	第I期 (Stage 1)	第II期 (Stage 2)	第III期 (Stage 3)	第IV期 (Stage 4)
 定義: 僅在內層 (尿路上皮層) 分期: Ta, Tis Ta: 非侵襲性乳突癌 Tis: 原發性原位癌 N0: 無淋巴結轉移 M0: 無遠端轉移 [組織學分級] LG HG LG HG	 定義: 侵犯膀胱壁的結締組織 T1: 侵犯固有層或皮下結締組織 N0: 無淋巴結轉移 M0: 無遠端轉移	 定義: 侵犯膀胱壁肌肉層 T2: 腫瘤侵犯肌肉層 pT2a: 淺肌肉層 pT2b: 深肌肉層 N0: 無淋巴結轉移 M0: 無遠端轉移	 定義: 侵犯膀胱周圍脂肪層或淋巴結 T3: 侵犯膀胱周圍組織 T4a: 侵犯鄰近器官 (如前列腺, 子宮) N1: 骨盆腔單顆淋巴結 N2: 骨盆腔多顆淋巴結 M0: 無遠端轉移 第IIIA期 T3a-T4a, N0/N1, M0 第IIIB期 T1-T4a, N2/N3, M0	 定義: 穿透膀胱壁, 擴散至骨盆腔、腹壁或遠端器官 T4b: 侵犯盆腔壁/腹壁; 任何T N3: 髂總淋巴結轉移; 任何N M1a: 遠端淋巴結轉移 M1b: 遠端器官轉移 第IVA期 T4b, 任何N, M0 任何T, 任何N, M1a 第IVB期 任何T, 任何N, M1b T (原發腫瘤): 侵犯深度 (肌肉層分界) N (區域淋巴結): 擴散程度 (骨盆腔內/髂總) M (遠端轉移): 遠處擴散 (淋巴結/器官)

預後分期	原發腫瘤 T	區域淋巴結 N	遠端轉移 M	臨床三分期
第 0a 期	Ta	N0	M0	NMIBC
第 0is 期	Tis	N0	M0	
第 I 期	T1	N0	M0	
第 II 期	T2a, T2b	N0	M0	MIBC
第 IIIA 期	T3a, T3b, T4a T1-T4a	N0 N1	M0 M0	
第 IIIB 期	T1-T4a	N2, N3	M0	
第 IVA 期	T4b 任何 T	任何 N 任何 N	M0 M1a	
第 IVB 期	任何 T	任何 N	M1b	MBC

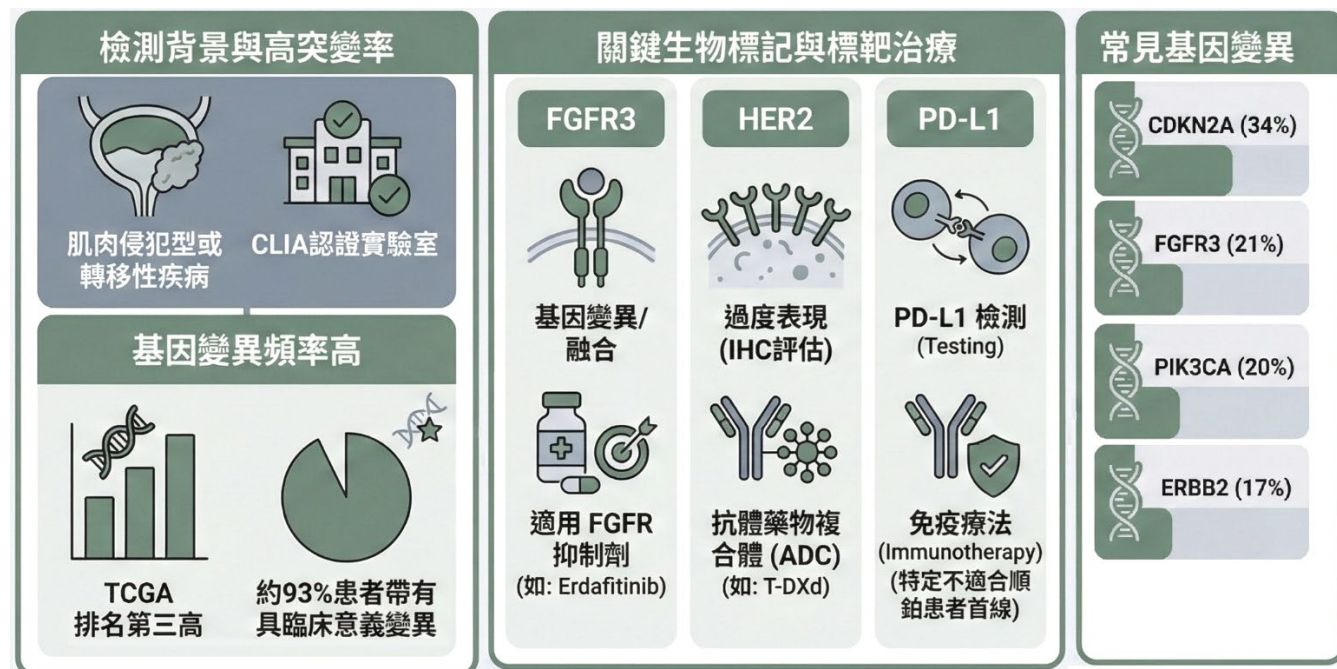
重要臨床三分期

- **Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC):** 包含 Cis, T0, T1。僅限於黏膜層或下方的結締組織，尚未深入肌肉。
- **Muscle invasive bladder cancer (MIBC):** 包含 Stage II-Stage IVa。從 T2 開始，腫瘤已侵入肌肉層，甚至穿透膀胱壁到達周圍脂肪 (T3) 或鄰近器官 (T4)。
- **Metastatic bladder cancer (MBC):** 以達到 Stage IVB (M1b)。



2.6 分子與基因檢測 (Molecular/Genomic Testing)

建議對於肌肉侵犯型或轉移性疾病進行分子檢測。這些檢測應在經 CLIA 認證的實驗室進行，為後續的標靶治療提供依據。^[4]



- **FGFR3 基因變異**：檢測是否存在易感性 FGFR3 基因突變或融合，這決定了病人是否適用 FGFR 抑制劑 (如 Erdafitinib)。
- **HER2 過度表現**：透過 IHC 評估 HER2 狀態 (IHC 3+ 或 IHC 2+/ISH+)。這對於評估是否使用抗 HER2 的抗體藥物複合體 (如：T-DXd) 至關重要。
- **PD-L1 檢測**：針對不適合使用順鉑 Cisplatin 的特定患者，若考慮首線使用免疫檢查點

抑制需參考此結果。

基因變異檢測：膀胱癌以基因變異頻率高而著稱。根據癌症基因圖譜 (TCGA) 的數據，膀胱癌的突變率在所有癌症中排名第三高。約 93% 膀胱癌患者帶有至少一個具臨床意義的基因變異。常見的基因變異如下：

- CDKN2A (34%)
- FGFR3 (21%)
- PIK3CA (20%)
- ERBB2 (17%)

第三章、非肌肉侵襲性泌尿道上皮膀胱癌 (NMIBC)

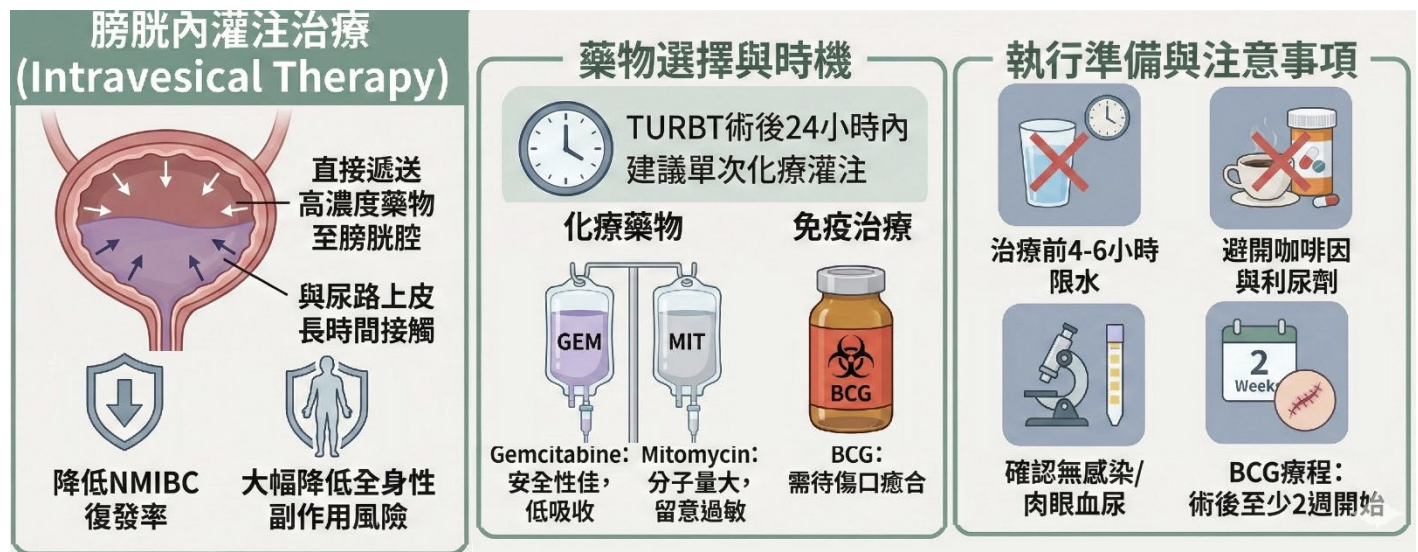
● 非肌肉侵襲性膀胱癌 (Non-Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer, NMIBC)

NMIBC 過去常被稱為表淺性 (superficial) 膀胱癌。其治療方式主要包括膀胱內藥物灌注治療；而對於具有特別高風險特徵的患者，則可能需要考慮進行膀胱切除術。^[4]

- 治療目標：避免疾病進展為肌肉侵犯性膀胱癌 (MIBC)，並同時降低腫瘤復發率。

3.1 膀胱內灌注治療 (Intravesical Therapy) 原則

- 膀胱內灌注治療是降低 NMIBC 復發率的核心策略。此治療模式直接將高濃度的藥物遞送至膀胱腔內，與尿路上皮長時間接觸，進而發揮局部細胞毒殺或免疫調節作用，同時大幅降低全身性副作用的風險。



3.1.1 理論基礎與藥物選擇

對於疑似低惡性度或中度風險的 NMIBC 患者，應在 TURBT 術後 24 小時內 (理想狀況為 6 小時內) 進行單次膀胱內化學藥物灌注。此策略已被證實能顯著降低復發率，但對於降低腫瘤進展或死亡率的助益則較不明顯。

- **Gemcitabine**：由於其優異的安全性、較低的化學性膀胱炎風險及良好的耐受性，目前已被提升為 **Category 1** 的首選藥物。相較於傳統藥物，Gemcitabine 的系統性吸收極低，且對傷口癒合的影響較小。^[4]
- **Mitomycin**：傳統上常用藥物，亦為 Category 1 推薦。其分子量較大不易被膀胱黏膜吸收，且須注意可能的嚴重過敏反應 (如手掌/腳底紅腫脫皮) 及化學性膀胱炎副作用。

3.1.2 膀胱內灌注執行方式：

● 膀胱內灌注治療前準備^[13]

- **液體限制**：患者應在治療前 4 至 6 小時減少水分攝取，並在當天避開咖啡因與利尿劑，以確保藥物不會因尿液稀釋而降低濃度。
- **感染篩檢**：治療前必須確認患者無尿路感染或肉眼可見的血尿。臨床上通常會於當日進行尿液分析，若結果呈陽性，應延後治療並先給予適當的抗生素治療。
- **術後時間限制**：若為 BCG 療程，通常須在 TURBT 後至少 2 週 (待傷口癒合) 方可開始，以防止藥物進入血液造成全身性感染。

● 臨床執行步驟：

- **無菌操作**：醫護人員需穿戴手套與防護裝備，使用無菌技術清潔生殖器區域。
- **排空**：將局部麻醉凝膠注入尿道後，插入細小的導尿管將膀胱內殘尿完全排空。
- **藥物灌注**：將預先稀釋的藥物 (如 50 mL 生理食鹽水稀釋的 BCG 或化療藥物) 透過重力或注射器緩慢注入膀胱。
- **移除管路**：灌注完成後，通常會立即移除導尿管。

● 藥物留存與姿勢要求：

- **留存時間**：藥物需在膀胱內停留 1 至 2 小時。
- **姿勢變換**：建議存留期間每 15 分鐘變換一次體位 (左側臥、右側臥、平躺、站立)，以確保藥物均勻塗佈於整個膀胱壁。

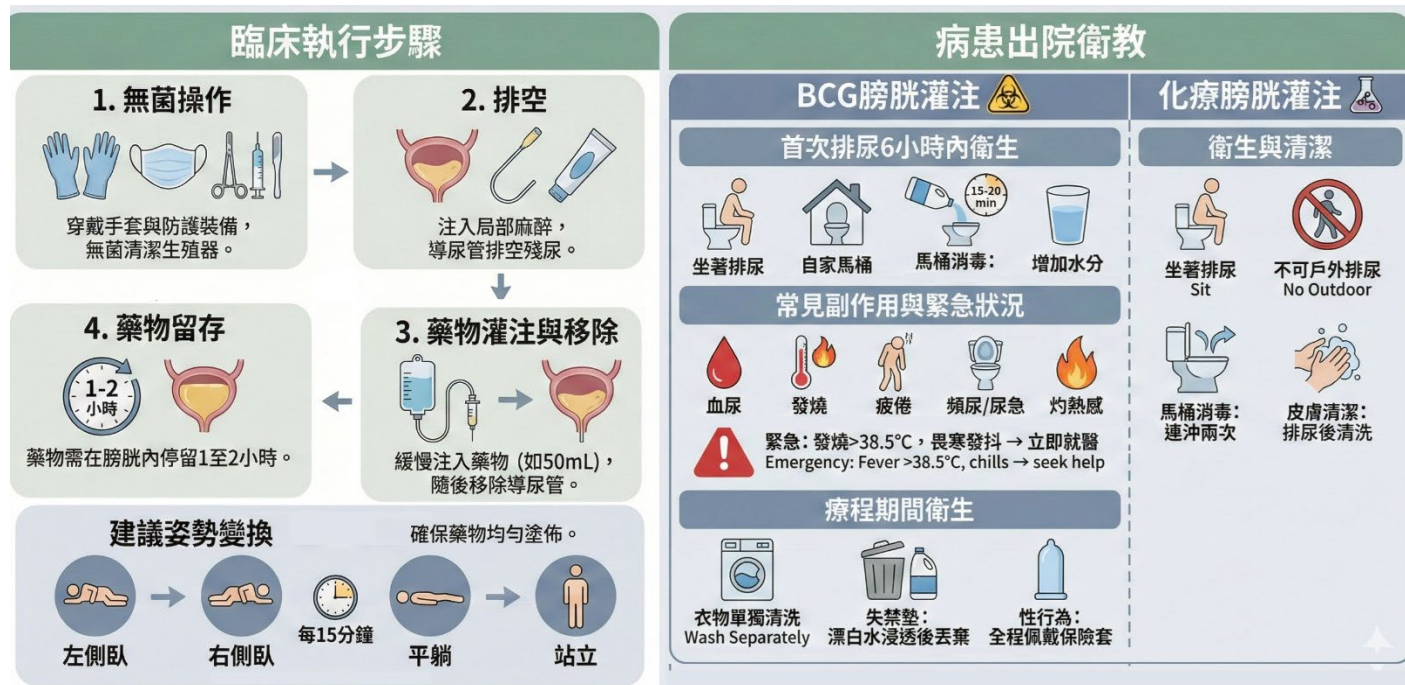


表 3.1 膀胱內灌注出院衛教

病患出院衛教 (BCG 膀胱灌注)

病患出院衛教 (化療膀胱灌注)

膀胱灌注藥品 (BCG) 具有潛在感染性，請務必遵從以下衛生措施：

治療及首次排尿 6 小時內衛生措施：

- **排尿姿勢：**請務必坐著排尿以避免尿液噴濺
- **場域限制：**請使用自家馬桶，勿使用公共廁所，不可在戶外排尿。
- **馬桶消毒：**每次排尿後，向馬桶內倒入 2 杯未稀釋的漂白水，蓋上馬桶蓋靜置 15-20 分鐘後再沖水。此後的 6 小時內，每次排尿皆須重複此步驟。
- **補充水分：**治療結束後的第一次排尿後，請開始增加水分攝取以稀釋尿液。
- **常見副作用 (24 小時內)：**可能出現血尿、輕微發燒、疲倦、頻尿、尿急、排尿灼熱感，以及肌肉或關節痠痛。若有需要，醫師會開立泌尿道或止痛藥物來緩解症狀。
- **緊急狀況：**若發燒超過 38.5°C、出現畏寒或嚴重發抖，請立即聯絡醫療人員。

療程期間衛生管理：

- **尿失禁處理：**若衣物沾染尿液，請立即單獨使用洗衣機清洗，不可與其他衣物混洗。
- **失禁墊處理：**請在墊子上倒入漂白水讓其浸透後，裝入塑膠袋中並丟棄至垃圾桶。
- **性行為：**在整個療程期間皆須佩戴保險套。

- **排尿姿勢：**請務必坐著排尿以避免尿液噴濺
- **場域限制：**不可在戶外排尿。
- **馬桶消毒：**治療後的第一次排尿，請將馬桶連續沖水兩次。
- **皮膚清潔：**排尿後請清洗會陰部或龜頭，以減少化學藥物殘留造成的皮膚刺激。

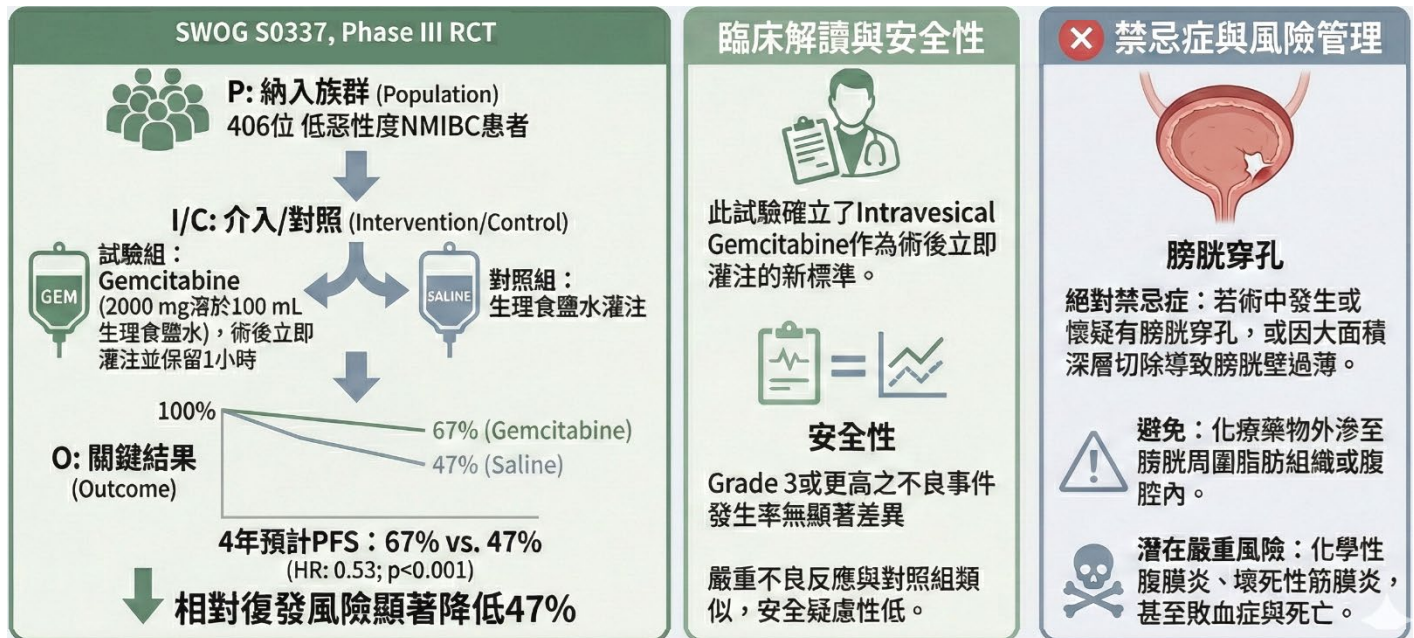
3.1.3 Intravesical Gemcitabine

- SWOG S0337 試驗於低惡性度 NMIBC 患者比較了於 TURBT 術後立即膀胱灌注 Gemcitabine 或生理實驗水的效果。結果顯示 Gemcitabine 組別能顯著降低 47% 相對復發風險。且嚴重不良反應與對照組類似，證實其於 NMIBC 的優異效果與安全性。^[14]

3.1.4 Gemcitabine 灌注之禁忌症與風險管理

- **禁忌症：**若術中發生或懷疑有膀胱穿孔，或因大面積深層切除導致膀胱壁過薄，則絕對

不應進行術後立即灌注。這是為了避免化療藥物外滲至膀胱周圍脂肪組織或腹腔內，可能導致嚴重的化學性腹膜炎、壞死性筋膜炎，甚至敗血症與死亡。



3.2 卡介苗免疫治療 (Intravesical BCG)



- 卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) 是一種減毒的牛分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 活菌疫苗。自 1976 年引入以來，依然為 NMIBC 治療史上最成功的療法。
- 免疫機制：牛分枝桿菌透過纖維連接蛋白附著於膀胱尿路上皮細胞及腫瘤細胞表面，被癌細胞內吞後誘發強烈的局部免疫反應。這包括抗原呈現，以及細胞激素 (如 IL-2, IL-12, IFN- γ) 的釋放。

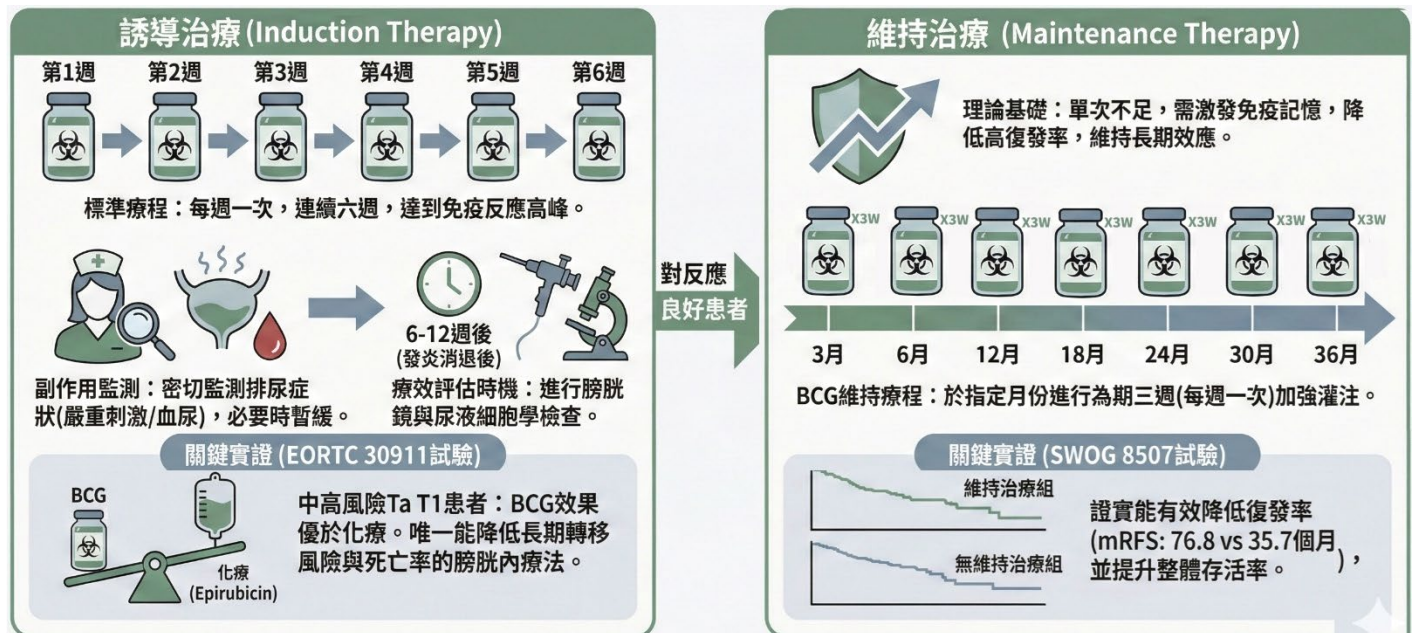
IFN-gamma) 的釋放，會導致巨噬細胞、T 細胞及 NK 細胞被吸引至膀胱壁，進而辨識並毒殺殘存的癌細胞。[15]

- **適應症：**高風險 NMIBC 及原位癌 (CIS) 的黃金標準，其療效優於任何目前的膀胱內化療藥物。

卡介苗免疫治療的歷史起源與發展 [16]

- **首創突破：**50 多年前，1976 年加拿大泌尿科醫師 Alvaro Morales 基於動物實驗中觀察到的免疫反應，首度發表將卡介苗用於治療表淺性膀胱癌之構思。
- **BCG 療程：**Morales 醫師為了確保三週以上的時間來誘發人體的延遲性過敏反應，且發現而副作用大多不會超過一週。隨後制定了每週一次、持續六週的 120 mg 灌注療法。
- **實證結果：**最初的臨床試驗在 7 位患者中取得顯著成功，所有人的病灶均被清除且無復發。隨後兩項大型隨機對照試驗證實，BCG 的成效遠優於單純的經尿道手術切除。

3.2.1 誘導治療 (Induction Therapy)



標準的 BCG 誘導療程為**每週一次，連續六週**，以達到對抗腫瘤的免疫反應高峰。

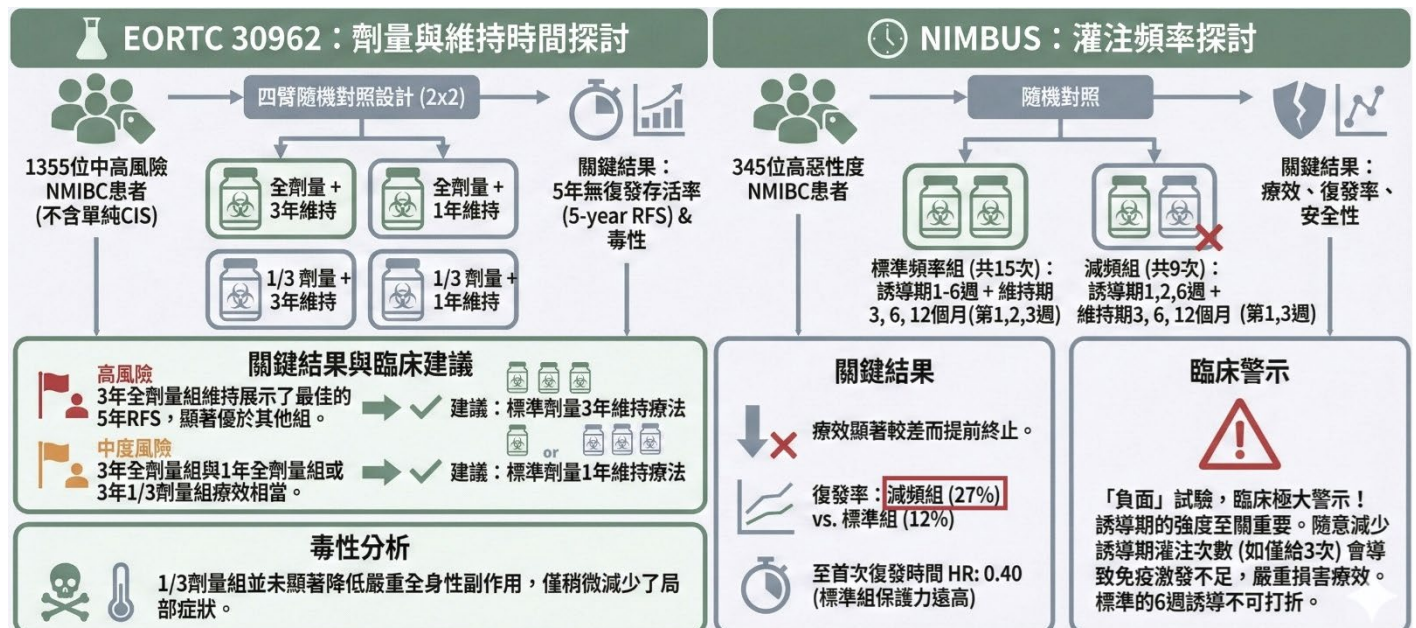
- **副作用監測：**在誘導治療期間，護理師需密切監測患者的排尿症狀。若出現嚴重的膀胱刺激症狀或血尿，可能需要暫緩灌注或給予症狀治療。
- **療效評估時機：**誘導治療結束後約 6 至 12 週 (讓發炎反應消退後)，應進行膀胱鏡與尿液細胞學檢查以評估療效。
- **膀胱內灌注 BCG 與化療之比較：**EORTC 30911 試驗證實於中度風險與高風險的 Ta T1 尿路上皮癌患者，使用膀胱灌注的 BCG 效果優於膀胱灌注化療。且 BCG 是唯一能降低長期轉移風險與死亡率的膀胱內療法。[17]

3.2.2 維持治療 (Maintenance Therapy)

雖然單次誘導療程能清除部分腫瘤，但長期數據顯示，若未進行維持治療，復發率仍居高不下。因此 NCCN 指引建議在誘導治療後，對反應良好的患者進行維持治療。

- **BCG 維持治療療程**：在第 3、6、12、18、24、30 及 36 個月時，進行為期三週 (每週一次) 的加強灌注能再次激發免疫記憶，維持長期的抗腫瘤效應。^[18]
- **SWOG 8507 試驗**證實上述維持療程能有效降低復發率，並提升存活率。

3.2.3 BCG 維持治療劑量與時程的最佳化



- 因應 BCG 全球短缺問題，多項大型跨國試驗探討了減量或縮短療程的可行性。
- **EORTC 30962 試驗**：本試驗旨在探討，是否可透過較低的 BCG 劑量或縮短維持治療時間，仍能達到與標準治療相當的療效。結果顯示，在高風險 NMIBC 患者中，「全劑量 + 3 年維持治療」可達到最佳治療效果；而在中度風險患者中，則以「全劑量 + 1 年維持治療」的療效最佳。^[19]
- **分層治療**：上述試驗結果提供了明確的風險分層治療依據。對於高風險患者，建議採用標準劑量並持續 3 年的維持治療；而中度風險患者，則建議使用標準劑量並維持治療 1 年。

3.2.4 BCG 灌注頻率

- **NIMBUS 試驗**：本試驗旨在評估，降低誘導期與維持期的 BCG 灌注頻率 (次數)，是否能在維持療效的同時降低治療毒性。試驗納入高惡性度 NMIBC 患者，比較標準 BCG 療程與減少灌注次數方案之療效差異。^[20]

- 試驗結果顯示，減少誘導期灌注次數（例如僅給予 3 次）會導致免疫激發不足，並嚴重損害治療效果。這是一項極具臨床警示意義的「負面試驗」，清楚指出誘導期治療強度的重要性。臨床上不應為節省藥物而採用 NIMBUS 試驗中的減頻模式，因為任意減少誘導期灌注次數（如僅給予 3 次）將顯著影響療效，標準的 6 週誘導療程不可打折。

表 3.2 膀胱灌注療法相關重要試驗結果

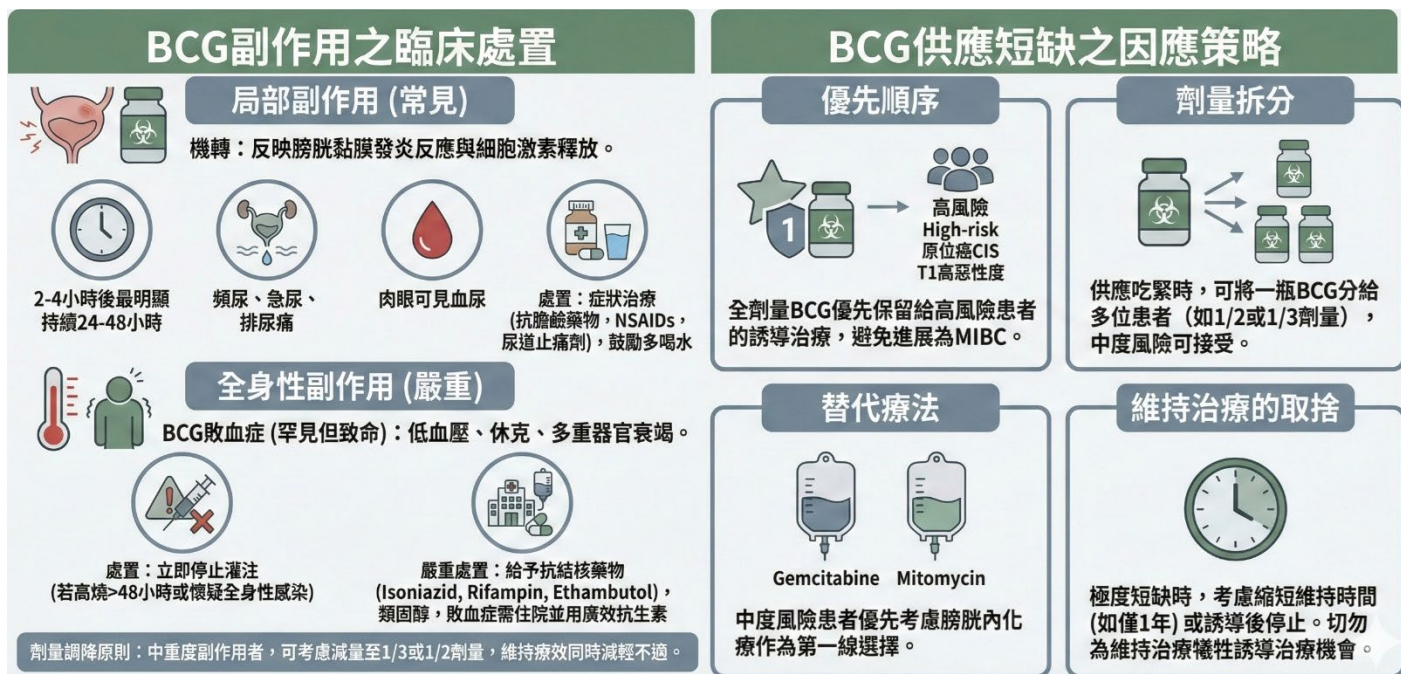
試驗組/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
TURBT 術後立即膀胱灌注 Gemcitabine (2000 mg/100 mL) vs. NS 膀胱灌注	SWOG S0337, phase III RCT ^[14]	406 位低惡性度 NMIBC 患者	4 年 ePFS: 67% vs. 47% (HR: 0.53; p<0.001) Grade 3 或更高之不良事件發生率無顯著差異
Epirubicin 膀胱內灌注 vs. BCG 膀胱內灌注 vs. BCG 膀胱內灌注 + Isoniazid	EORTC 30911, phase III RCT ^[17]	837 位中度風險與高風險的 Ta T1 尿路上皮癌患者	9.2 年復發率: 52.7% vs. 38.2% (p<0.001) OS: 62% vs. 69.2% (p=0.023) Isoniazid 組未降低副作用
BCG 維持療法 (第 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 個月進行為期三週，每週一次灌注) vs. 無維持療法	SWOG 8507, phase III RCT ^[18]	550 位完成誘導期 BCG 灌注之原位膀胱癌患者	預期 mRFS 為 76.8 vs. 35.7 個月 (p<0.0001) 5 年 OS: 83% vs. 78%
BCG 全劑量 + 3 年維持 BCG 全劑量 + 1 年維持 BCG1/3 劑量 + 3 年維持 BCG1/3 劑量 + 1 年維持	EORTC 30962, phase III RCT ^[19]	1355 位中高風險 NMIBC 患者 (不含單純 CIS)	5 年 DFR: 54.5 vs. 58.8 vs. 62.6 vs. 64.2 個月 高風險族群: 組 1 最佳 中度風險則: 組 1/2/3 相當
BCG 誘導期 6 週+維持期每月 3 次共 15 次 vs. BCG 誘導期 3 次+維持期每月 2 次共 9 次	NIMBUS, phase III RCT ^[20]	345 位高惡性度 NMIBC 患者	復發率: 12% vs. 27% (HR: 0.40)

3.2.5 BCG 副作用之臨床處置

BCG 治療雖然有效，但伴隨顯著的副作用，這常是導致病人中斷治療的主因。護理師與藥師在衛教與管理上扮演關鍵角色。

- 局部副作用 (常見):

- **症狀**：頻尿、急尿、排尿痛、肉眼可見血尿。這些症狀通常在灌注後 2-4 小時內最明顯，持續約 24-48 小時。
- **機轉**：反映了膀胱黏膜的發炎反應與細胞激素釋放。
- **處置**：給予症狀治療，如抗膽鹼藥物 (Anticholinergics)、Phenazopyridine (尿道止痛劑) 及非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs)。鼓勵多喝水以稀釋尿液。
- **全身性副作用 (嚴重)**：
 - **症狀**：高燒 ($>38.5^{\circ}\text{C}$)、寒顫、關節痛、倦怠。
 - **BCG 敗血症 (BCG Sepsis)**：極罕見但致命，表現為低血壓、休克、多重器官衰竭。
 - **處置**：若出現持續高燒 (>48 小時) 或懷疑全身性感染，應**立即停止灌注**，並考慮給予抗結核藥物 (如 Isoniazid, Rifampin, Ethambutol) 及類固醇 (Prednisolone)。對於 BCG 敗血症，需立即住院並使用廣效抗生素合併抗結核藥物治療。
- **BCG 劑量調降原則**：對於出現中重度副作用但不願放棄治療的患者，可依據 EORTC 30962 的數據，考慮減量至 1/3 或 1/2 劑量。這在維持療效的同時，可能減輕部分病人的不適感。^[19]



3.2.6 BCG 供應短缺之因應策略

全球性的 BCG 供應鏈不穩定已成為常態。資源受限時的優先分配原則：

- **優先順序**：將全劑量 BCG 優先保留給**高風險 (High-risk)**、患者的誘導治療，特別是原位癌及 T1 高惡性度患者。這些患者若無 BCG 治療，進展為 MIBC 的風險極高。
- **劑量拆分**：若供應吃緊，可將一瓶 BCG 分給多位患者使用 (如 1/2 或 1/3 劑量)。這在

中度風險患者中是可接受的權衡。

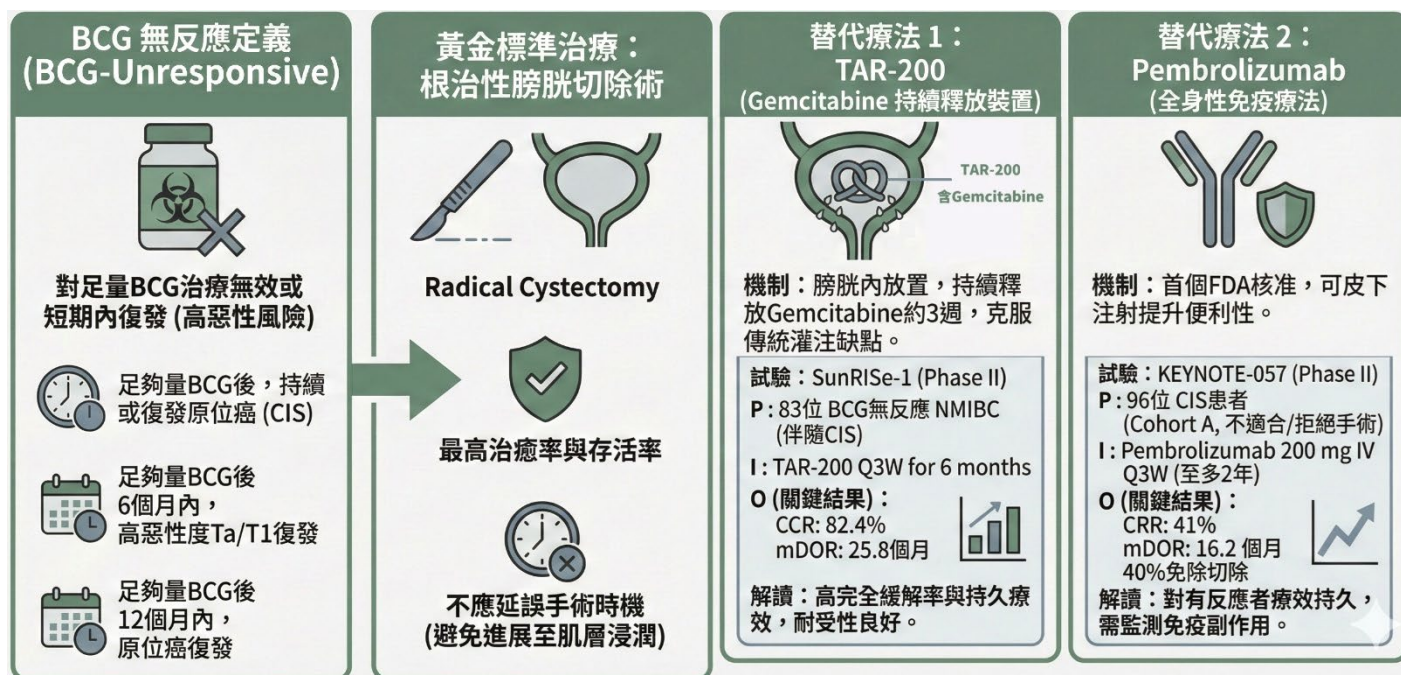
- **替代療法**：對於**中度風險**患者，應優先考慮使用膀胱內化療 (如 Gemcitabine 或 Mitomycin) 作為第一線選擇，以保留珍貴的 BCG 給高風險族群。
- **維持治療的取舍**：若 BCG 極度短缺，可考慮縮短維持治療的時間 (如僅維持 1 年)，或在誘導治療後即停止 (雖非最佳，但優於完全不給予誘導)。切勿為了維持治療而犧牲其他高風險病人的誘導治療機會。

3.3 BCG 無反應或不耐受之 NMIBC 治療

BCG 無反應 (BCG-Unresponsive) 之定義。當患者在接受足量的 BCG 治療後仍無法獲得有效控制，或於達到緩解後在短期內復發，即被視為進入 BCG 無反應階段。此類患者具有極高的疾病惡化與進展風險。

依據美國食品藥物管理局 (FDA) 與美國國家綜合癌症網絡 (NCCN) 的嚴格定義，符合以下任一條件者，即可歸類為 BCG 無反應：

- 在接受**足夠量 BCG** (定義為至少 5 次誘導 + 2 次維持或第二次誘導) 後，仍有持續性或復發性的原位癌。
- 在接受足夠量 BCG 後 **6 個月內**，出現高惡性度 Ta/T1 腫瘤復發。
- 在接受足夠量 BCG 後 **12 個月內**，原位癌再次復發。



3.3.1 根治性膀胱切除術 (Radical Cystectomy)

- **根治性膀胱切除術**，是 BCG 無反應患者的**黃金標準治療**。對於手術風險可接受的患者，及早進行膀胱切除能提供最高的治癒率與存活率。不應為了嘗試療效不明確的藥物而延誤手術時機，因為一旦腫瘤進展至肌肉侵犯，存活率將顯著下降。**(第五章詳細介紹)**

3.3.2 Gemcitabine 膀胱內持續釋放裝置：TAR-200

- **適合對象**：適用於不願接受膀胱切除術，或因身體狀況不適合進行手術治療的患者。^[21]
- **機制**：TAR-200 一種創新的藥物釋放裝置，原外觀為一條細小的管子，經膀胱鏡通入尿道，再置入膀胱內後，**可蜷曲成蝴蝶餅形狀**以避免掉落。該裝置會在膀胱內保留較長的時間(約 3 週)，並利用滲透壓機制持續釋放 Gemcitabine。其總裝藥量僅為傳統灌注劑量的十分之一(225 mg)，釋放結束後再以膀胱鏡方式取出裝置。
- **優點**：此系統能確保持續的藥物濃度暴露，對抗頑強的腫瘤細胞。克服了傳統膀胱灌注藥物會隨尿液排空、實際接觸時間短(僅 1-2 小時)的缺點。
- **適應症**：適用於 BCG 無反應之非肌肉侵襲性膀胱癌(NMIBC)，且合併原位癌(CIS)的患者，不論是否同時存在乳突狀腫瘤。根據 SunRISe-1 第二期臨床試驗結果，TAR-200 在 BCG 無反應 NMIBC 患者中展現出良好的耐受性，並具有極高的完全緩解率及持久的治療效果。此項適應症已於 2025 年 9 月獲美國食品藥物管理局(FDA)核准。^[22]

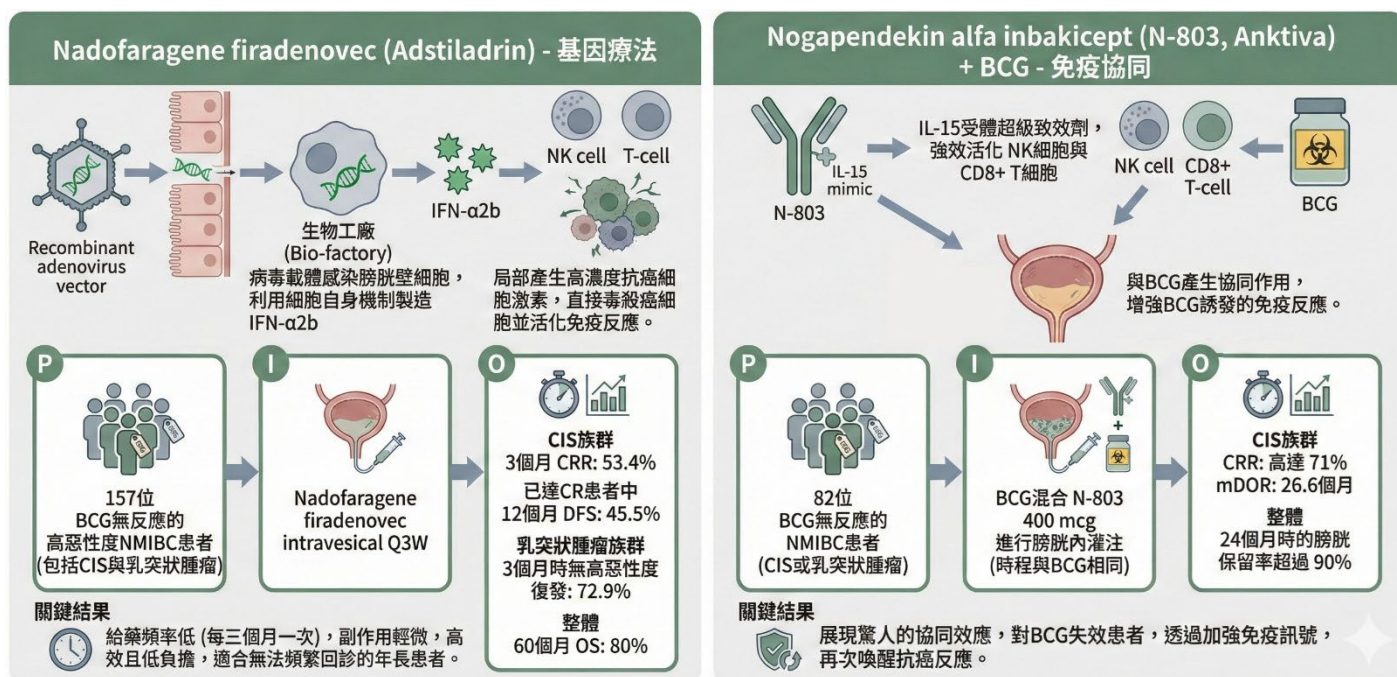
3.3.3 Pembrolizumab (Keytruda)

- **Pembrolizumab 為首個被 FDA 核准用於 BCG 無反應原位癌患者的全身性免疫療法**。
- **皮下給藥途徑**：除了傳統的靜脈注射外，**皮下注射劑型**現已被列為替代選項。這大幅提升了給藥的便利性，縮短病人滯留醫院的時間。
- **試驗結果**：KEYNOTE-057 二期試驗證實於 BCG 無反應的高風險 NMIBC 患者中，pembrolizumab 仍有部分效果，且對於有反應的患者，療效相當持久。^[23]

3.3.4 Nadofaragene firadenovec (Adstiladrin)

這是一種非複製型的腺病毒載體基因療法，攜帶 IFN- α 2b 的基因。

- **機制**：病毒載體感染膀胱壁細胞後，會利用宿主細胞自身的轉錄與轉譯機制，大量製造干擾素 IFN- α 2b 蛋白。此過程可將膀胱壁轉化為一座「生物工廠」，在局部持續產生高濃度的抗癌細胞激素，直接毒殺腫瘤細胞，並同步活化局部免疫反應。
- **關鍵試驗結果**：其第三期臨床試驗顯示，每三個月一次的給藥頻率不僅提升病人治療便利性，且整體副作用表現輕微。此療法提供一種兼具療效與低治療負擔的選擇，特別適合無法頻繁回診的年長患者。^[24]



3.3.5 Nogapendekin alfa inbakicept (N-803, Anktiva) 聯合 BCG

這是一種 IL-15 受體的超級致效劑 (Superagonist)，能與 BCG 產生顯著的協同作用。

- **機制：**N-803 模擬 IL-15 的生物學功能，但具有更長的半衰期，能強效活化自然殺手細胞 (NK cells) 與 CD8⁺ T 細胞。當與 BCG 併用時，可進一步放大 BCG 所誘發的免疫反應，增強抗腫瘤免疫活性。
- **關鍵臨床試驗：**二期 QUILT-3.032 試驗證實，N-803 與 BCG 的組合展現出顯著且令人矚目的協同效應。雖然該試驗並非頭對頭比較，但其完全緩解率 (CRR) 高達 71%。對於 BCG 治療失效的患者，透過加強免疫訊號傳遞，有機會再次喚醒有效的抗癌免疫反應。[25]

表 3.3 BCG 無反應或不耐受之 NMIBC 治療關鍵試驗結果

試驗組 / 對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
TAR-200 Q3W 持續 6 個月	SunRISe-1, phase II trial (Cohort 2) [21]	83 位 BCG 無反應的 NMIBC 且伴隨有原位癌的患者	CCR: 82.4% mDOR: 25.8 個月 3 級以上 TRAEs: 12.9%
Pembrolizumab 200 mg IV Q3W 至多 2 年	KEYNOTE-057 Phase II trial, single-arm [23]	96 位 BCG 無反應 NMIBC 且伴隨有原位癌患者 不適合或拒	CRR: 41% mDOR: 16.2 個月 40% 患者能免除膀胱切除

		絕接受 RC	3 級以上 TRAEs: 13%
Nadofaragene firadenovec intravesical Q3W	NCT02773849, Phase III trial [24]	BCG 無反應的高惡性度 NMIBC 患者 (包括 CIS 與乳突狀腫瘤)	3 個月 CRR: 53.4% 達 CR 者 12 個月 DFS: 45.5% 乳突狀腫瘤族群：60 個月 OS: 80%
BCG 混合 N-803 400 mcg 膀胱內灌注 (時程與 BCG 相同)	QUILT-3.032, phase II trial (cohort A) [25]	82 位 BCG 無反應的 NMIBC 患者 (CIS 或乳突狀腫瘤)	[CIS 族群] CRR 高達 71% ; mDOR: 26.6 個月 24 個月時的膀胱保留率超過 90%

CIS: carcinoma in situ; CRR: complete remission rate; DFR: disease-free survival; mDOR: median duration of response; NMIBC: non-muscle-invasive bladder cancer; OS: overall survival; TRAEs: treatment-rated adverse events.

3.4 NMIBC 的風險分層與治療建議

NMIBC 患者根據 **AUA 風險分層** 可分為低、中、高三種風險類別，並據此制定治療策略。[26]

表 3.4 NMIBC 之風險分層治療建議[26]

風險分組	臨床定義與特徵	治療建議	備註/特殊考量
低風險 NMIBC	單發 <3 cm 低惡性度 Ta 低惡性度潛能乳突狀腫瘤	術後 24 小時內給予單劑量立即膀胱內化療 (Gemcitabine 或 Mitomycin)	不需進行後續誘導或維持治療；追蹤頻率較低
中度風險 NMIBC	復發/多發 >3 cm 低惡性度 Ta、低惡性度 T1 <3cm 單發之高惡性度 Ta	接受膀胱內誘導治療 (BCG 或化療)；反應良好者:1 年維持治療	BCG 短缺時優先考慮化療組合 (如 Docetaxel/ Gemcitabine)
高/極高風險 NMIBC	高惡性度 T1 復發或多發 >3 cm 之高風險 Ta 原位癌 (CIS) BCG 無反應 具變異組織型態	6 週 BCG 誘導 + 3 年 BCG 維持；若不適合則考慮根治性膀胱切除術	極高風險者 (如淋巴血管侵犯、變異型態) 應考慮根治性膀胱切除術

CIS: carcinoma in situ; NMIBC: non-muscle-invasive bladder cancer.

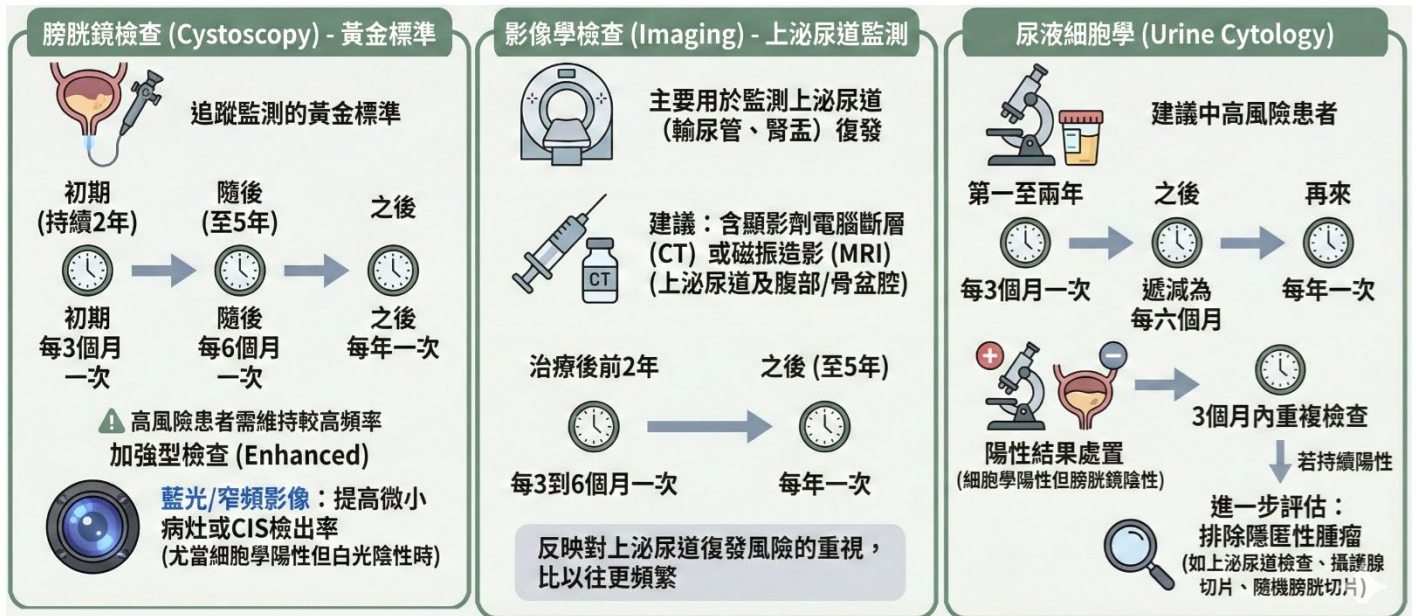
第四章、NMIBC 監測追蹤與復發後之治療

治療後的監測對於及早發現復發至關重要，但追蹤頻率時長非絕對性建議，須按照風險與治療時長總和評估。且一旦患者出現新徵兆或症狀，應重新評估疾病活動度。[26]

4.1 膀胱鏡檢查 (Cystoscopy)

這是追蹤監測膀胱癌的黃金標準。

- **追蹤頻率：**治療初期通常建議每 3 個月檢查一次（持續 2 年），之後調整為每 6 個月一次（至第 5 年），其後則可改為每年一次。對於高風險患者，則需維持較高頻率的追蹤監測。
- **加強型膀胱鏡：**在設備條件允許下，建議使用藍光膀胱鏡或窄頻影像（NBI），以提高微小病灶或原位癌（CIS）的檢出率。當尿液細胞學呈陽性而白光膀胱鏡檢查結果為陰性時，加強型膀胱鏡的使用尤為重要。



4.2 影像學檢查

主要用於監測上泌尿道 (輸尿管、腎盂) 是否復發。

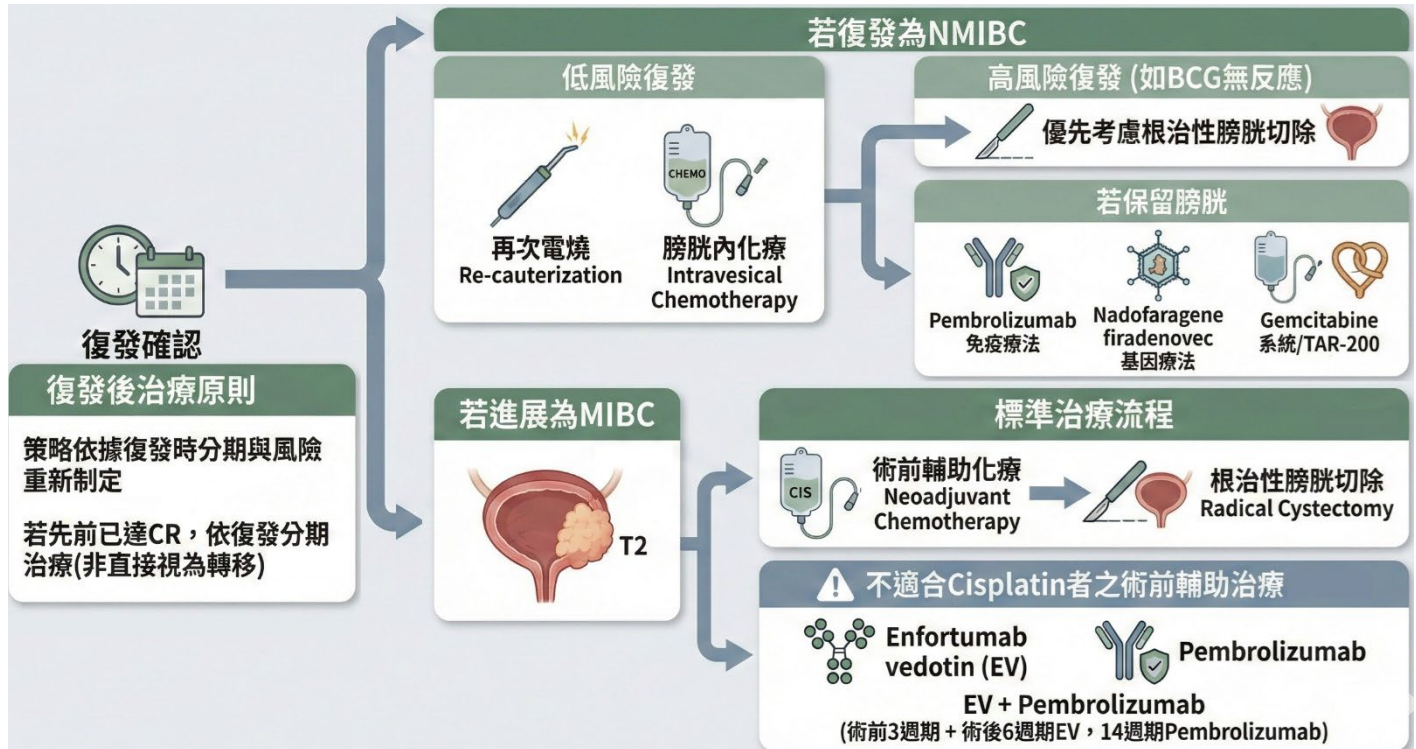
- **建議：**追蹤影像檢查應涵蓋上泌尿道以及腹部 / 骨盆腔，可選擇含顯影劑之電腦斷層（CT）或磁振造影（MRI）。
- **追蹤頻率：**治療後前 2 年，建議每 3 至 6 個月進行一次影像評估；其後調整為每年一次，持續至第 5 年，之後則依臨床狀況與風險評估決定追蹤方式與頻率。

4.3 尿液細胞學 (Urine Cytology)

- **追蹤頻率：**建議中高風險患者於治療後前 1 至 2 年，每 3 個月追蹤一次；其後逐步遞減為每 6 個月一次，最終改為每年追蹤。
- **陽性結果處置：**若尿液細胞學檢查結果為陽性，但膀胱鏡檢查未發現病灶，指引建議於 3 個月內重複檢查。若結果仍持續呈陽性，則需進一步評估，包括上泌尿道檢查、攝護腺切片，或隨機膀胱切片，以排除隱匿性腫瘤的可能。

4.4 NMIBC 復發後之治療

當疾病在治療後復發，治療策略需依據復發時的分期與風險重新制定。



- **復發後治療原則：**若患者先前已達到 CR，隨後的復發應依據復發時的疾病分期進行治療。而非直接視為轉移性疾病處理，除非證實有遠端轉移。
- **若復發為 NMIBC：**
 - **低風險復發：**可考慮再次電燒或給予膀胱內化療。
 - **高風險復發 (如 BCG 無反應)：**這代表疾病具有侵襲性。應依據前述第 5 節的策略，優先考慮根治性膀胱切除。若保留膀胱，則選擇 Pembrolizumab, Nadofaragene firadenovec, 或 TAR-200 等新療法。
- **若進展為 MIBC：**
 - 這代表病情惡化，應立即進入 MIBC 的治療流程。標準治療為術前輔助化療隨後進行根治性膀胱切除。

- **術前輔助治療**：對於不適合 Cisplatin 的 MIBC 患者，建議 **Enfortumab vedotin (EV) + Pembrolizumab** 作為圍手術期的選擇 (術前 3 週期 + 術後 6 週期 EV，14 週期 Pembrolizumab)。

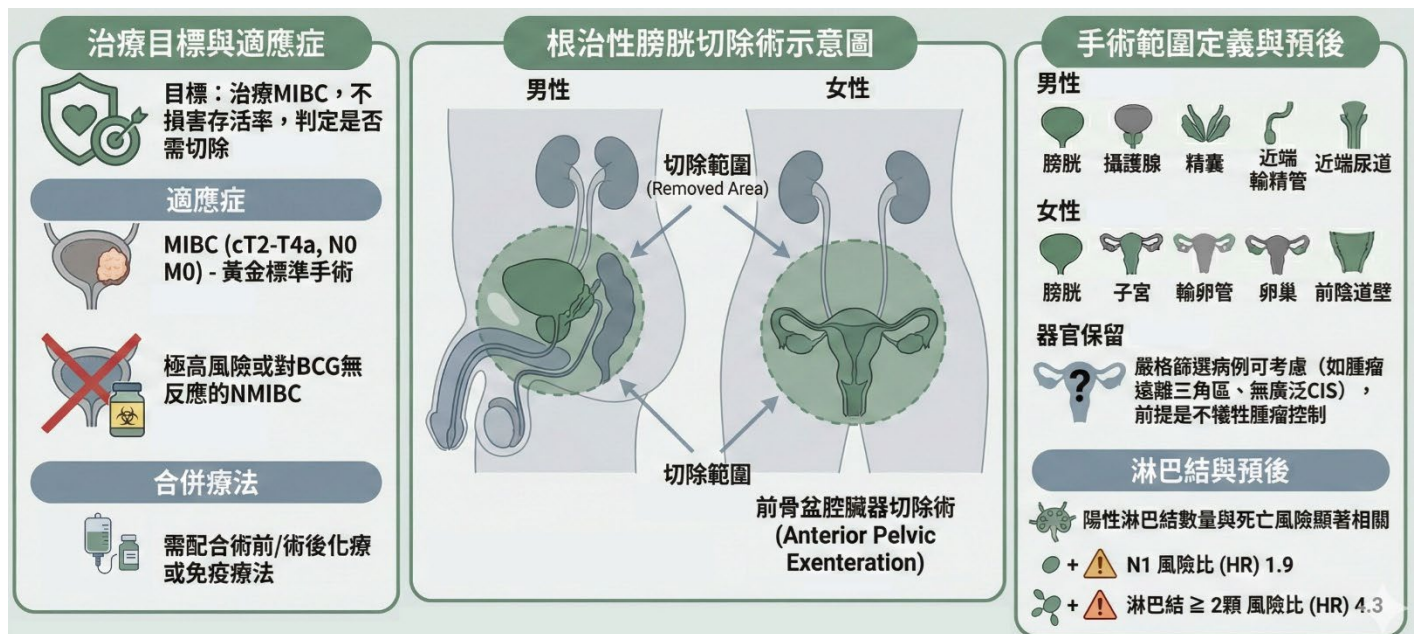
第五章、肌肉侵犯型膀胱癌 (MIBC) 的療法介紹

5.1 MIBC 手術治療

- **MIBC 治療目標：**肌肉侵犯型膀胱癌 (Muscle-invasive bladder cancer, MIBC) 的治療，核心在於於不損害整體存活率的前提下，評估是否需進行**根治性膀胱切除術**；同時必須判斷原發腫瘤是否可單獨獲得良好控制，或患者是否具有遠端轉移的高風險。^[4]
- **淋巴結與預後：**病理檢查中，陽性淋巴結的數量與癌症特異性死亡風險呈顯著正相關。相較於無淋巴結轉移者，N1 疾病患者的風險比 (HR) 為 1.9；當陽性淋巴結數量 ≥ 2 顆時，其風險比 (HR) 則進一步升高至 4.3。

5.1.1 根治性膀胱切除術 (Radical Cystectomy)

- **手術定位：**根治性膀胱切除術 (Radical Cystectomy, RC) 合併雙側骨盆腔淋巴結清除術 (Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection, PLND)，為目前治療肌肉侵犯型膀胱癌 (MIBC；包含 cT2-T4a、N0、M0) 的黃金標準手術方式。手術前後亦需依個別情況搭配術前或術後之化學治療或免疫治療。
- **NMIBC 適用對象：**極高風險或對 BCG 無反應的非肌肉侵襲性膀胱癌 (NMIBC)，也建議進行 RC 加 PLND。



手術範圍與定義：

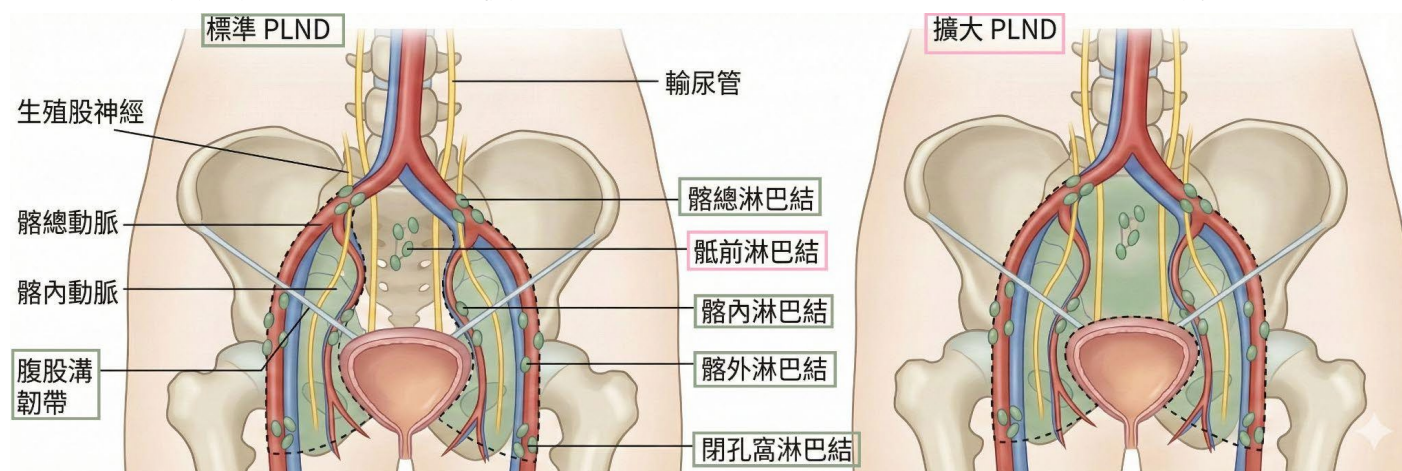
- **男性：**標準術式包括切除膀胱、攝護腺、精囊、近端輸精管及近端尿道 (Cystoprostatectomy)。
- **女性：**標準術式稱為前骨盆腔臟器切除術 (Anterior Pelvic Exenteration)，包括切除膀

胱、子宮、輸卵管、卵巢及前陰道壁。

- **器官保留手術**：在經過嚴格篩選的病例中（例如腫瘤位置遠離膀胱三角區，且未合併廣泛性原位癌），可考慮採用保留性功能或生殖器官的手術方式（如保留神經、保留陰道或子宮）。惟其前提為不得犧牲腫瘤控制的完整性與治療效果。

5.1.2 骨盆淋巴結清除術 (Pelvic Lymph Node Dissection, PLND)

- PLND 具有分期意義與治療價值。清除潛在的微小淋巴轉移可能帶來治癒機會。^[27]



- **淋巴結清除術必要性**：在進行根治性膀胱切除術的 MIBC 患者中，約有 25% 可發現病理性淋巴結轉移。轉移病灶最常見於閉孔窩區域，但最遠亦可能分布至主動脈與下腔靜脈之間的區域。
- **標準 PLND 範圍**：標準骨盆腔淋巴結清除術的範圍包括髂內、髂外及閉孔淋巴結，上界為雙側髂總動脈分叉處，下界至雙側閉孔窩，並保留髂骨前淋巴結。
- **擴大 PLND (Extended PLND) 範圍**：擴大骨盆腔淋巴結清除術的範圍可向上延伸至主動脈分叉處，甚至更高的下腔靜脈旁或主動脈旁區域。雖然回顧性研究顯示，擴大清除範圍可能與存活率改善相關，但前瞻性隨機對照試驗（如 SWOG S1011 試驗）尚未證實，相較於標準清除範圍，擴大 PLND 在整體存活率（OS）上具有統計學上的顯著優勢。儘管如此，徹底的淋巴結清除仍被視為降低復發風險的重要指標，並可提供更為準確的病理分期資訊。^[28]

5.1.3 部分膀胱切除術 (Partial Cystectomy)

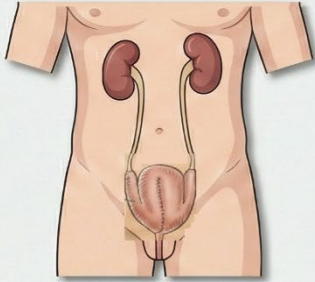
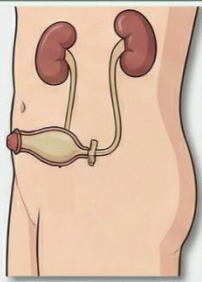
部分膀胱切除術僅適用於極少數 (<5%) 經過嚴格篩選的 MIBC 病人。

- **適應症**：腫瘤為單一病灶，位於膀胱頂部或側壁且邊界清晰，未合併原位癌，且患者膀胱功能良好。
- **優勢**：可保留膀胱的儲尿與排尿功能，並有助於維持性功能。

- **風險：**局部復發率較高，術後需進行終身且密切的膀胱鏡追蹤監測。

5.2 尿路重建術 (Urinary Diversion)

- 由於根治性膀胱切除術會完整移除整個膀胱，原本暫存於膀胱的尿液需要以其他方式排出體外。故在膀胱切除術後，需要接續進行尿路重建術。^{[10][29]}

迴腸導管造口 (Ileal Conduit - Ostomy)	人工膀胱 (Neobladder)	可控式皮膚造口 (Continent Cutaneous Diversion - - Indiana Pouch)
		
 日常護理： 每2-4小時排空集尿袋	 特色： 尿液經原有路徑排出，無需造口或集尿袋	 特色： 內部儲尿袋，有單向閘門防止尿液自行流出
 使用方式： 無需取下袋子，直接排入馬桶	 護理： 初期頻繁排尿，需訓練骨盆底肌，可能需定期導尿輔助排空	 護理： 每日數次經造口插入導尿管排出尿液，造口以紗布覆蓋
 造口護理： 佩戴拋棄式集尿袋隨時有尿液滴出	 副作用： 可能出現尿失禁，尤其睡眠時	 優點： 無需外掛集尿袋，改善身體形象，造口可隱藏

5.2.1 迴腸導管造口 (Ileal Conduit)

- **手術方式：**在此手術中，醫師會截取一段回腸作為輸尿管的導管使用。隨後於腹壁上建立一個小開口，稱為造口。導管的一端連接左右兩側輸尿管，另一端則連接至腹壁造口。
- **造口護理：**尿液會持續自造口排出，因此需在腹部外側黏貼一個拋棄式集尿袋 (ostomy bag)。集尿袋透過防水的黏貼環 (底座) 固定於皮膚表面，以確保密合與防漏。
- **日常使用方式：**多數患者需每 2 至 4 小時排空一次集尿袋 (視飲水量而定)。集尿袋底部設有可開關的出口，可直接將尿液排入馬桶，無須取下整個集尿袋。

5.2.2 人工膀胱 (Neobladder)

- **手術方式：**利用一段小腸組織重建一個功能上類似膀胱的儲尿容器，稱為人工膀胱 (neobladder)。此人造膀胱的一端連接左右兩側輸尿管，另一端則與原有尿道相接。
- **特色：**由於尿液仍經由原本的生理路徑排出，因此不需建立造口，也不需要外掛集尿袋。

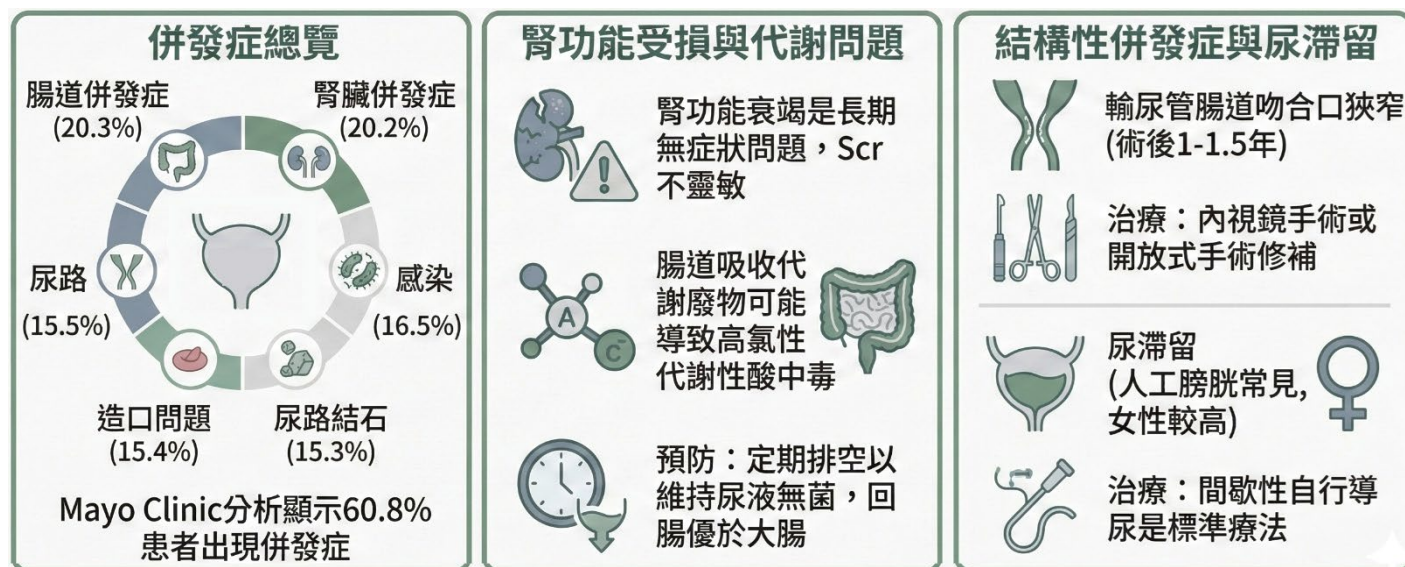
- **護理：** 初期患者需要頻繁排尿 (每 1 至 3 小時一次)。透過時間和訓練 (如骨盆底肌肉運動)，可以更好地控制排尿，需注意有時新膀胱難以完全排空，部分患者可能需要定期經由尿道插入導尿管來輔助排尿。
- **副作用：** 可能會出現尿失禁，尤其是在睡眠時。

5.2.3 可控式皮膚造口 (Continent cutaneous diversion, Indiana Pouch)

- **取名由來：** 由印第安納大學的醫師研發，故亦稱為印第安納袋 (Indiana Pouch)。
- **手術方式：** 利用一段大腸建立內部儲尿袋，並以一段小腸連接儲尿袋與腹壁造口。腸道組織會被重塑為單向閥門結構，以防止尿液自行從造口流出。
- **造口護理：** 造口可以用簡單的小紗布或繃帶覆蓋，患者必須每天數次將導尿管插入造口，通過閥門進入儲尿袋來排出尿液。
- **優點：** 不需外掛集尿袋，對於重視身體形象或擔心集尿袋鬆脫、滲漏的患者而言極具吸引力。在部分情況下，造口可隱藏於臍部 (肚臍)，使外觀更加不明顯。

5.2.4 尿路重建術的併發症

併發症種類： Mayo Clinic 大型回顧分析納入 1,057 名患者，結果顯示 60.8% 的患者直接歸因於尿流轉向術的併發症。最常見併發症為腸道併發症 (20.3%) 與腎臟併發症 (20.2%)。次常見為感染 (16.5%)、造口問題 (15.4%) 與尿路結石 (15.3%)。[29]



- **腎功能受損：**
 - 腎功能衰竭是尿流轉向術後最令人擔憂的長期問題，且通常是無症狀的。指標的侷限性：Scr 並非靈敏指標，通常在 GFR 下降 50% 以上時才會異常。
- **代謝廢物再吸收：**

- **原因：**用來暫存尿液的腸道黏膜會吸收尿液中的代謝廢物 (如質子、銨離子)，增加身體的酸負荷，可能導致高氯性代謝性酸中毒。
- **腸段選擇：**回腸 (Ileum) 在代謝上優於大腸，因為大腸對氯離子的吸收與碳酸氫根的排泄更為顯著，更容易引發酸中毒。
- **預防方式：**定期且徹底地排空 (減少尿液與腸壁接觸時間) 以維持尿液無菌。
- **輸尿管腸道吻合口狹窄 (Ureteroenteric Stenosis)**
 - 此為導致腎功能惡化的直接物理原因，通常發生在術後 1 至 1.5 年。
 - **發生率：**回腸導管約為 10%，而採取直接端對側吻合的人工膀胱則較低 (約 2.7%)。
 - **治療：**約半數的短狹窄可透過內視鏡手術 (如支架置入、氣囊擴張) 解決，但仍有部分患者需進行開放式手術修補。
- **尿滯留 (Urinary Retention)：**
 - **人工膀胱的挑戰：**尿滯留為此類患者最常遇到的挫折。
 - **成因分析：**新膀胱在腹腔內位置偏移，容易造成尿道吻合處摺疊；尿道殘端神經支配受損。
 - **性別差異：**女性發生率顯著高於男性。
 - **治療：**間歇性自行導尿是標準療法，甲型阻斷劑通常無效。

5.3 術前輔助化學治療 (Neoadjuvant Chemotherapy)

術前輔助化療是的理論基礎在於：

- 早期消滅微小轉移病灶
- 縮小原發腫瘤，提高手術切除乾淨 (R0 Resection) 的機率
- 評估腫瘤對化療的敏感性。

術前輔助化學治療 (Neoadjuvant Chemotherapy)

理論基礎



早期消滅微小轉移病灶

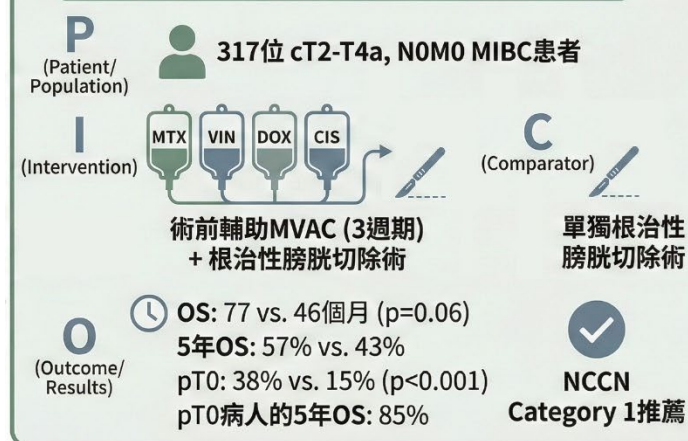


縮小原發腫瘤
提高R0切除率

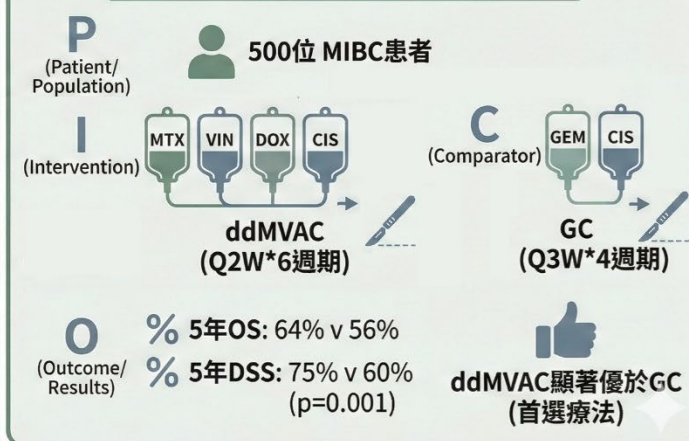


評估腫瘤對化療的敏感性

SWOG 8710: MVAC vs. 單獨手術



VESPER: ddMVAC vs. GC



5.3.1 Neoadjuvant MVAC 療法

● MVAC 療法歷史：

- 1980 年代以前，晚期膀胱癌只有單一藥物-Cisplatin 可用，ORR 僅約 20%。
- 1985 年，MSKCC 團隊發明了 MVAC 組合療法，將 ORR 提升至 70%，成為當代晚期膀胱癌的一線療法。^[30]
- 2000 年後 Gemcitabine 問世，合併 Cisplatin 的療法-GC 被證實與 MVAC 療效相當，且毒性較低，取代了 MVAC 的第一線地位。^[31]
- 2003 年 MVAC 作為以快速縮小腫瘤為目的的術前輔助治療，顯示出良好的治療效果，可顯著提高膀胱切除術後達到病理完全緩解 (pT0) 的比例。至今仍被 NCCN 指引列為建議的術前輔助療法之一。^[32]
- 2020 年 VESPER 試驗比較了術前輔助療法 Dose-dense MVAC 與 GC 兩者的效果。數據顯示 ddMVAC 能達到顯著更高的局部控制效果，且其安全性較 MVAC 為佳。^[33]

● MVAC 療法 (28 天一療程)：術前強效輔助療法，共進行三療程後再銜接手術。

- MTX 30 mg/m² on D1, D15, D22
- Vinblastine 3 mg/m² on D2, D15, D22
- Doxorubicin 30 mg/m² on D2
- Cisplatin 70 mg/m² on D2

● SWOG 8710 試驗結果證實了術前輔助化療，對於長期追蹤證實了生存獲益。雖然統計

學上的 p 值處於邊緣，但被視為長期存活的重要替代指標 pT0 是有顯著差異的。此試驗奠定了含 Cisplatin 術前輔助化療的標準地位。[32]

- **NCCN 指引建議：**含 Cisplatin 的術前輔助化療為 Category 1 推薦。

5.3.2 ddMVAC 療法的優勢確立

- **Dose-dense MVAC (ddMVAC)。**傳統 MVAC 療法毒性大且療程長，而 ddMVAC 配合 G-CSF 支持，旨在提高劑量強度並縮短療程。以下療程每兩週一次，共 6 療程。
 - MTX 30 mg/m² on D1,
 - Vinblastine 3 mg/m² on D2,
 - Doxorubicin 30 mg/m² on D2,
 - Cisplatin 70 mg/m² on D2,
 - G-CSF D3-D9
- **第三期 VESPER 試驗**直接比較了 ddMVAC 與另一常用療法 Gemcitabine + Cisplatin (GC)。數據顯示術前 ddMVAC 療法於疾病存活上顯著優於標準 GC 療法。因此，對於體能狀況良好且腎功能正常的病人，ddMVAC 應被視為首選的術前輔助療法。GC 仍是有效的替代療法，特別是對於無法耐受高強度化療的病人。[33]

5.3.3 Enfortumab vedotin (EV) + Pembrolizumab

- 約有 50% 的 MIBC 患者因腎功能不全 (GFR < 60 mL/min)、聽力受損、心臟衰竭，或體能狀態不佳 (PS ≥ 2)，而不適合接受 Cisplatin 治療 (即 Galsky criteria)。在過去，這類患者的治療選擇相當有限，多僅能直接接受手術治療。
- **針對不適用 Cisplatin 患者：**Enfortumab vedotin (1.25 mg/kg IV D1, D8 Q3W) + Pembrolizumab (200 mg IV Q3W) 的三明治療法為首選術前輔助療法 (Category 1)。
 - **Enfortumab vedotin:** 為一種靶向 Nectin-4 的抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC)。其所攜帶的毒素 payload 為 MMAE，一種微管蛋白抑制劑。當 Enfortumab vedotin 與表現 Nectin-4 的膀胱癌上皮細胞結合後，可將 MMAE 遞送至癌細胞內，導致細胞分裂停滯並引發細胞凋亡。

術前輔助免疫療法
Neoadjuvant EV + P

適用族群



約50% MIBC病人不適合Cisplatin (Galsky Criteria):
腎功能不全，聽力受損，心臟衰竭，體能差



EV + Pembrolizumab為
首選術前輔助療法 (Category 1)

KEYNOTE-905/EV-303試驗：EV + Pembrolizumab vs. 單獨手術

PICO/STUDY DESIGN			
P (Patient/Population)	I (Intervention)	C (Comparator)	O (Outcome/Results)
 344位 MIBC患者 (cT2-T4aN0M0 or cT1-T4aN1M0)	 EV (Enfortumab vedotin) Pembro (Pembrolizumab) 術前3週期EV+Pembro + 根治性膀胱切除術 (RC) + 淋巴結清掃 (PLND) + 術後EV(6週期)+Pembro(14週期)	 單獨 RC + PLND	 mEFS: NR vs. 15.7個月 (HR: 0.40; p<.001) mOS: NR vs. 41.7個月 (HR: 0.50; p<.001) pCR rate: 57.1% vs. 8.6% 3級以上TRAEs: 71.3% vs. 45.9% 具有協同效應，顯著提高腫瘤 反應率，延長無復發存活

- 術前&術後輔助療法：給予 3 個週期的 EV + Pembrolizumab。根治性膀胱切除術後繼續給予 6 個週期的 EV 和 14 個週期的 Pembrolizumab。
- KEYNOTE-905/EV-303 試驗顯示，圍術期使用兩者結合具有協同效應，能顯著提高腫瘤反應率，並顯著延長無復發存活。^[34]

表 5.3 術前輔助治療 (Neoadjuvant Therapy) 之關鍵研究結果

試驗組 / 對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
術前輔助 MVAC (3 週期) + RC vs. 單獨 RC	SWOG 8710, phase III RCT ^[32]	317 位 cT2-T4a, N0M0 MIBC 患者	OS : 77 vs. 46 個月 (p=0.06) 5 年 OS: 57% vs. 43% pT0: 38% vs. 15% (p<0.001) pT0 患者 5 年 OS: 85%
ddMVAC (Q2W · 6 週期) vs. GC (Q3W · 4 週期)	VESPER, phase III RCT ^[33]	500 位 MIBC 患者	5 年 OS: 64% vs. 56% (HR: 0.79, 95%CI: 0.59-1.05) 5 年 DSS: 75% vs. 60% (HR: 0.56, p=0.001)*
EV + pembro (術前 3 術後 14 週期) + RC + PLND vs. RC + PLND	KEYNOTE- 905/EV-303, phase III RCT ^[34]	344 位 MIBC 患者 (cT2-T4aN0M0 或 cT1-T4aN1M0)	mEFS: NR vs. 15.7 個月 (HR: 0.40, p<0.001)* mOS: NR vs. 41.7 個月 (HR: 0.50, p<0.001)* pCR rate: 57.1% vs. 8.6% 3 級以上 TRAEs: 71.3% vs. 45.9%

CIS: carcinoma in situ; DSS: disease-specific survival; EFR: event-free survival; HR: hazard ratio; mDOR: median duration of response; NR: not reached. MIBC: muscle-

invasive bladder cancer; OS: overall survival; RC: radical cystectomy. TRAEs: treatment-rated adverse events.

5.4 術後輔助性治療 (Adjuvant Therapy)

膀胱癌的術後輔助治療為術後才決定給予的全身性治療，按病理分期風險主要針對兩族群：

- 未接受術前輔助化療，但術後病理發現為高風險 (pT3/T4 或 pN+)。
- 已接受術前輔助化療，但術後病理顯示仍有殘留腫瘤 (ypT2-4a 或 ypN+)。

術後輔助免疫療法 Adjuvant Immunotherapy

適用族群

術後高復發
風險病人

未接受術前
輔助化療 術後病理高風險
(pT3/T4 或 pN+)

已接受術前
輔助化療 術後仍有殘留腫瘤
(ypT2-4a 或 ypN+)

首選標準療法: Nivolumab (CheckMate 274試驗)

Nivolumab (Category 1)

P 709位高風險MIUC病人 (含膀胱、輸尿管、腎盂)，允許接受過術前化療

I Nivolumab (抗體IV，至多1年)

C 安慰劑 (Placebo)

O mDFS: 22.0 vs. 10.9個月 (HR: 0.71)*
 mOS: 69.5 vs. 50.1個月 (HR: 0.76)*
 PD-L1 ≥ 1%亞組
mDFS: 74.5 vs. 55.7個月 (HR: 0.55)*

*唯一證實對術前化療後無病理完全緩解者有效

其他試驗

Atezolizumab (IMvigor010試驗):
未能證實顯著效果

P 809位高風險MIUC病人

I Atezolizumab (抗體)

C 觀察

O mDFS: 19.4 vs 16.6個月 (p=0.24)

ctDNA的預後價值

ctDNA下降比率能預測Atezolizumab療效

- 下降100% (OS: 60個月)
- 下降50-99% (OS: 43.4個月)
- 下降不到50% (OS: 19.9個月)

5.4.1 術後輔助免疫療法 (Adjuvant Immunotherapy)

- 對於術後高復發風險的病人，輔助治療首選為 Nivolumab。
- 關鍵試驗結果：CheckMate 274 試驗確立了術後輔助免疫治療 Nivolumab 的標準治療地位。特別是在已接受術前輔助化療但未達病理完全緩解的患者族群中，Nivolumab 為目前唯一被證實具有療效的術後輔助治療選擇 (Category 1)。^[35]
- Atezolizumab 在第三期 IMvigor010 試驗中，未能證實其輔助免疫療法之顯著效果，因此目前不建議使用。^[36]
- ctDNA 的預後價值：IMvigor010 試驗的後續分析顯示，依據患者 ctDNA 下降幅度分為三組後，各組之整體存活期 (OS) 呈現顯著差異。OS 分別為：ctDNA 下降 100%、下降 50–99%、以及下降未達 50% 的患者，分別為 60、43.4 與 19.9 個月。此結果顯示，ctDNA 的下降幅度可作為預測 Atezolizumab 免疫治療療效的重要生物標記。

5.4.2 術後輔助化學治療 (Adjuvant Chemotherapy)

- **適用族群與治療原則：**若患者於術前未接受術前輔助化療，且術後病理顯示為 pT3 / pT4 或淋巴結陽性 (pN+)，在身體狀況允許使用 Cisplatin 的前提下，建議給與含 Cisplatin 的術後輔助化學治療。此建議基於多項統合分析顯示，術後輔助化療可帶來約 5–10% 的絕對存活率獲益。
- **整合分析證據：**一項納入 9 項臨床試驗的整合分析顯示，術後輔助化學治療可降低死亡風險約 23% (HR = 0.77 ; p = 0.049)，並同時改善無疾病存活期 (DFS)。其中，淋巴結陽性的患者，其 DFS 獲益尤為顯著。 [37]
- **建議之輔助療法：**VESPER 試驗的次族群分析結果顯示，術後輔助治療採用 6 療程的 dose-dense MVAC (ddMVAC)，其 3 年無惡化存活期 (PFS) 優於 4 療程的 GC 療法。因此，首選的術後輔助化學治療方案為 6 療程 ddMVAC。 [33]

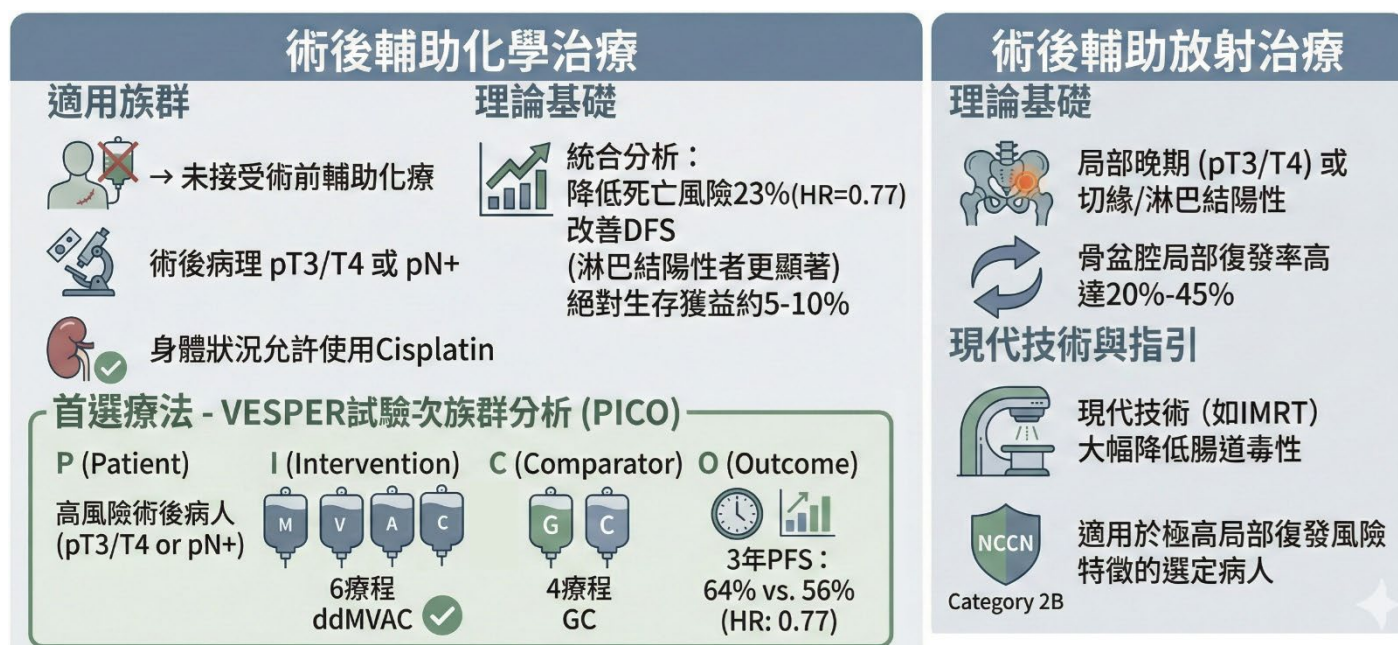


表 5.4 術後輔助療法之關鍵試驗結果

試驗組 / 對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Nivolumab (240 mg Q2W 或 480 mg Q4W) vs. 安慰劑	CheckMate 274, phase III RCT [35]	709 位高風險 MIUC 病人(包括膀 胱 輸尿管 腎盂)允 許接受過術前輔助 化療	mDFS: 22.0 vs. 10.9 個月 (HR: 0.71, 95%CI: 0.58-0.86)* mOS: 69.5 vs. 50.1 個月 (HR: 0.76 95%CI: 0.61-0.96)* PD-L1 ≥ 1% 亞組 mDFS: 74.5 vs. 55.7 個月
Atezolizumab	IMvigor010	809 位高風險	mDFS: 19.4 vs. 16.6 個月 (HR:

vs. 觀察	[36]	MIUC 病人	0.89, p=0.24)
含 Cisplatin 的輔助化療 vs. 觀察 / 未接受治療	9 項試驗之整合分析 [37]	術前未接受輔助化療 且術後病理證實為 pT3/T4 或淋巴結陽性 (pN+) 的病人	降低死亡風險 23% (HR=0.77) ; 約 5-10%絕對生存獲益 DFS 得到改善
ddMVAC (6 療程) vs. GC (4 療程)	VESPER 試驗次族群分析 [33]	術後接受輔助治療的病人	3 年 PFS: 64% vs. 56% (HR: 0.77, p=0.066) 首選化療建議為 6 療程 ddMVAC

HR: hazard ratio; mDFS: median disease-free survival; NR: not reached. MIUC: muscle-invasive urothelial carcinoma; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

5.4.3 術後輔助放射治療 (Adjuvant Radiation)

- **臨床背景與風險**：長期以來，輔助放射治療因對腸道毒性的顧慮而較少使用。然而，對於局部晚期 (pT3 / pT4)、手術切緣陽性，或合併淋巴結轉移的患者，其骨盆腔局部復發率可高達 20%–45%。 [4]
- **現代放射治療的角色**：現代放射技術 (如 IMRT) 已大幅降低毒性。NCCN 指引將其列為 **Category 2B** 選項，適用於具有極高局部復發風險特徵的選定病人。

5.5 保留膀胱治療 (Bladder Preservation Therapy, BPT)

- **治療定位與策略**：對於不願或不適合接受根治性膀胱切除術的患者，保留膀胱治療 (Bladder Preservation Therapy, BPT) 為提供了治癒機會，同時保留器官功能。目前的標準策略是三合一治療，合併 CCRT 與 TURBT。 [38]
- **適用族群的限制**：然而，並非所有 MIBC 患者皆適合接受 BPT。其主要限制在於殘存膀胱及周邊正常組織 (如小腸、大腸) 對放射治療的耐受度，進而限制可給予的放射劑量 (約 50–65 Gy)。若劑量過高，可能導致剩餘膀胱功能喪失或顯著的腸胃道副作用。因此，腫瘤 T 分期越高，越不適合採用 BPT。此外，臨床決策時亦須綜合評估其他影響復發風險的相關因子。下表將進一步詳細說明適合接受 BPT 的患者條件。

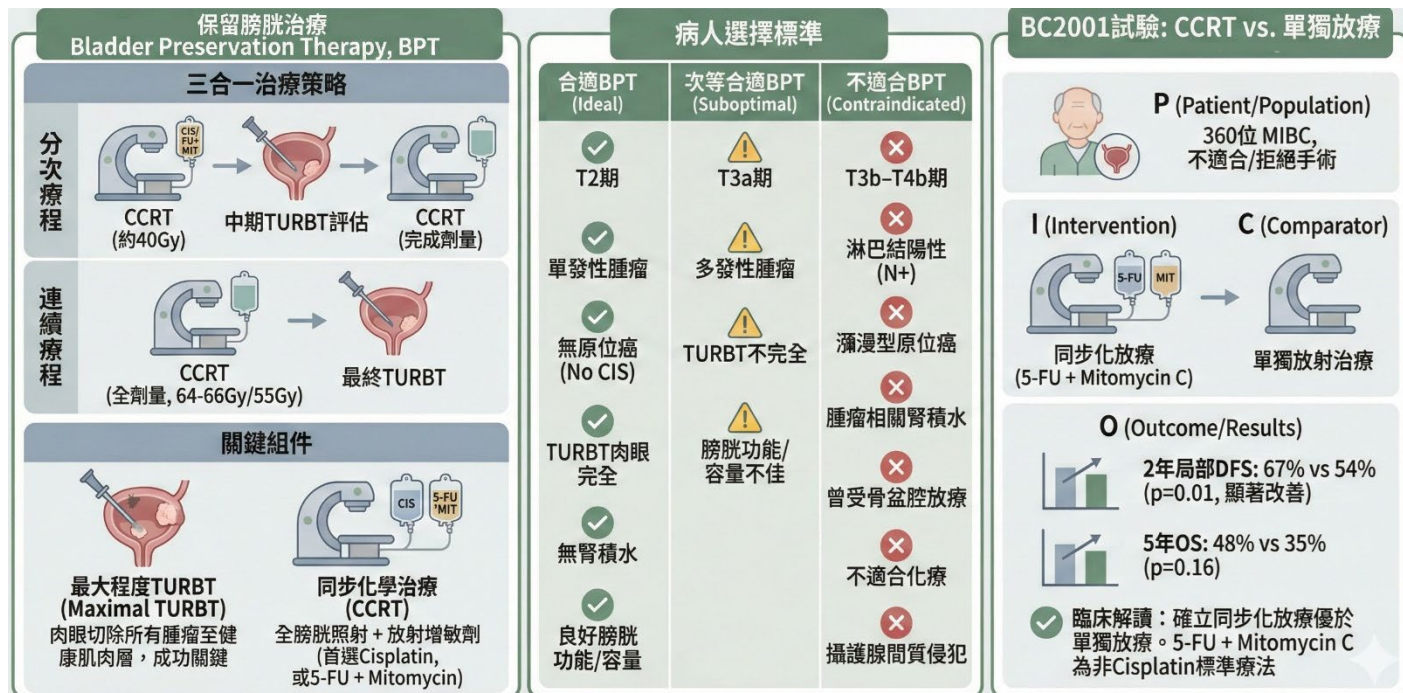


表 5.5 合適保留膀胱治療 (Bladder Preservation Therapy) 之條件[38]

合適 BPT	次等合適 BPT	不適合 BPT (禁忌症)
T2 期	T3a 期	T3b-T4b 期
單發性腫瘤	多發性腫瘤	淋巴結陽性疾病 (N+)
無原位癌	TURBT 不完全	瀰漫型原位癌
TURBT 為肉眼可見的完全	膀胱功能或容量不佳	腫瘤相關的腎積水
無腎積水		曾接受過骨盆腔放射線治療
良好的膀胱功能與容量		不適合接受化學治療
		攝護腺間質侵犯

5.5.1 保留膀胱療法 (BPT) 之三合一治療

BPT 的三合一治療可採取兩種策略進行：分次療程或是連續療程。

前者強調先進行約 40 Gy 放射線的同步化學治療，之後安排中期 TURBT 進行療效評估，最後再完成剩餘的同步化學治療；後者則不進行中期評估，而是直接完成全劑量的同步化學放射治療，並於療程結束後再進行 TURBT。[38]

- **同步化學治療 (Concurrent Chemotherapy, CCRT)：**放射治療為全膀胱照射，總劑量約為 64-66 Gy (常規分割，每次 1.8-2.0 Gy) 或 55 Gy (少次分割，每次 2.25 Gy)。化療在此的角色主要是放射增敏劑，而非全身性治療，首選為 Cisplatin，其他療法包括 5-FU + Mitomycin。[39]

- **最大程度的經尿道腫瘤刮除術 (Maximal TURBT)**：外科醫師必須盡可能肉眼切除所有可見腫瘤，直到露出健康的肌肉層。這是 BPT 成功之關鍵。

實驗/對照組	同步放射治療與化療 (5-FU 500 mg/m ² IV on D1-5; D16-20 + Mitomycin C 12 mg/m ² IV on D1) vs. 單獨放射治療
試驗名稱	BC2001 phase III RCT ^[39]
納入族群	360 位 MIBC 不適合手術或選擇保留膀胱患者
關鍵結果	2 年局部 DFS: 67% vs 54% (p=0.01)* 5 年 OS: 48% vs 35% (p=0.16) 3 級以上副作用: 36.0% vs. 27.5% (P=0.07)
臨床解讀	此試驗確立了同步化放療優於單獨放療。5-FU + Mitomycin C 成為標準的非 Cisplatin 放射增敏療法，特別適用於腎功能不佳患者。

HR: hazard ratio; mDFS: median disease-free survival; MIBC: muscle-invasive bladder cancer; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial.

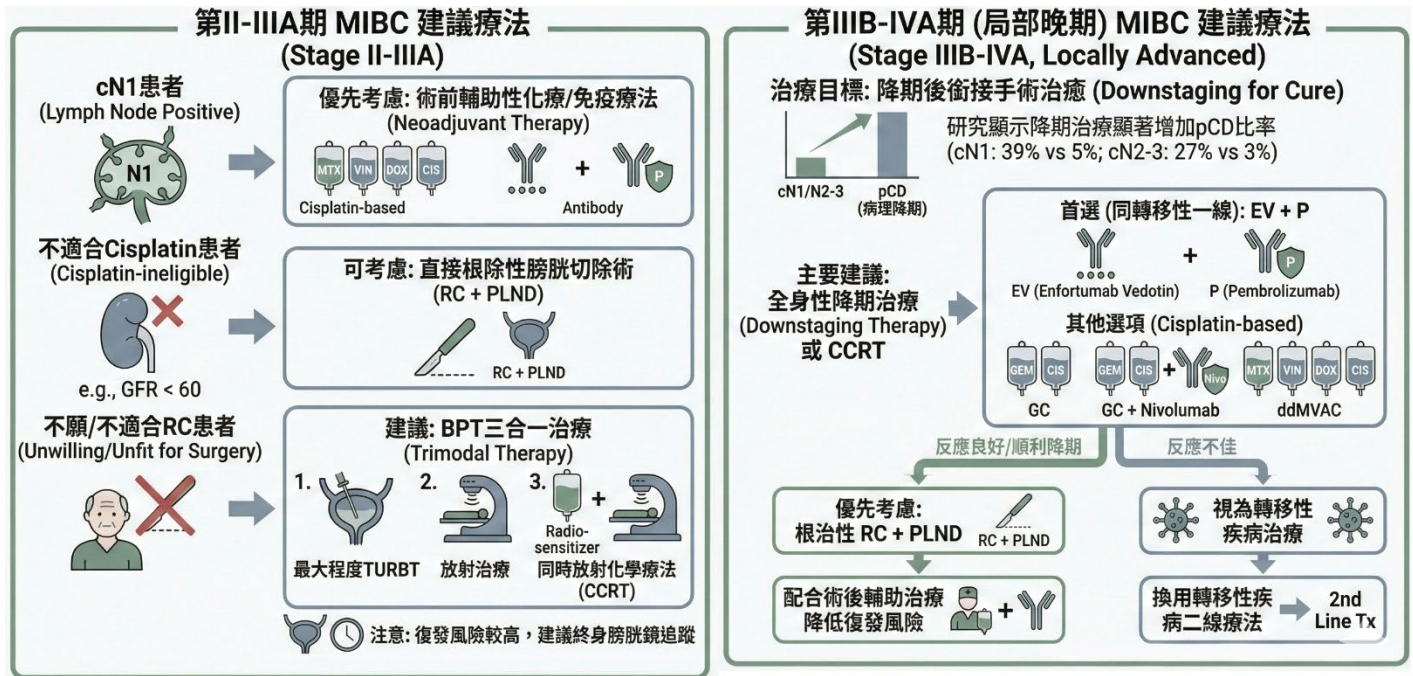
5.5.2 放射增敏化療的選擇

- **Cisplatin**：在腎功能允許的情況下，Cisplatin 仍為同步化學放射治療 (CCRT) 的傳統首選藥物。一項整合六項 RTOG 試驗的統合分析，針對 MIBC 患者接受 BPT 的治療結果進行評估，顯示其 5 年整體存活率 (OS) 約為 57%。此結果與當時接受根治性膀胱切除術的預後相當，證實以 Cisplatin 為基底的放化療策略具有確切療效。^[40]
- **Gemcitabine**：RTOG 0712 試驗比較「每日一次放射治療合併低劑量 Gemcitabine」與「每日兩次放射治療合併 5-FU / Cisplatin」兩種方案。結果顯示，兩組皆具有極高的 3 年無遠端轉移失敗率 (DMF-free survival，約 78–84%)，證實 Gemcitabine 亦是一種有效且耐受性良好的放射增敏劑。^[41]

5.5.3 放射治療頻率：少次分割 (Hypofractionation)

- **臨床證據**: BC2001 與 BCON 試驗的統合分析顯示，55 Gy 分 20 次的少次分割放射治療 (約 4 週療程)，其療效不劣於傳統 64 Gy 分 32 次 (約 6.5 週療程) 的治療方式，且在部分療效指標上可能更具優勢。對患者而言，少次分割治療亦具有更高的便利性，並已成為許多醫學中心採用的標準放射治療處方。^[42]

第六章、MIBC 的治療分期建議與復發之追蹤



6.1 第 II-III 期 MIBC 的建議療法

- 對於 cN1 患者，需優先考慮術前輔助性化療/免疫療法 (Neoadjuvant therapy)。
- 對於不適合接受 Cisplatin 患者，可考慮直接進行根治性膀胱切除術。
- 對於不願或不適合接受根治性膀胱切除術的患者，建議接受 BPT 三合一治療 (最大程度的 TURBT、放射治療與同時放射化學療法)。但此療法復發風險較高，建議終身以膀胱鏡追蹤復發情形。

6.2 第 IIIB-IVA 期 (局部晚期) MIBC 的建議療法

- 疾病定位的轉變：傳統上，Stage IIIB (N2-3) 與 Stage IVA (M1a，遠端淋巴結轉移) 常被歸類為晚期且不可治癒的疾病。然而，現今對於被歸類為「局部晚期」的 MIBC 患者，仍有機會透過有效的降期治療達到疾病緩解，進而銜接手術治療，取得治癒的可能性。
- 降期治療的臨床證據：一項 population-based 研究顯示，局部晚期膀胱癌患者在接受降期治療後，可顯著提高病理降期 (pathologic complete downstaging, pCD) 的比例。在 cN1 患者中，接受降期治療後達到 pCD 的比例為 39%，顯著高於直接接受根治性切除術的 5% ($p < 0.001$)；在 cN2-3 患者中，該比例分別為 27% 與 3% ($p < 0.001$)。進一步追蹤顯示，接受降期治療的患者，其整體存活期 (OS) 亦顯著優於僅接受直接手術的患者。[43]

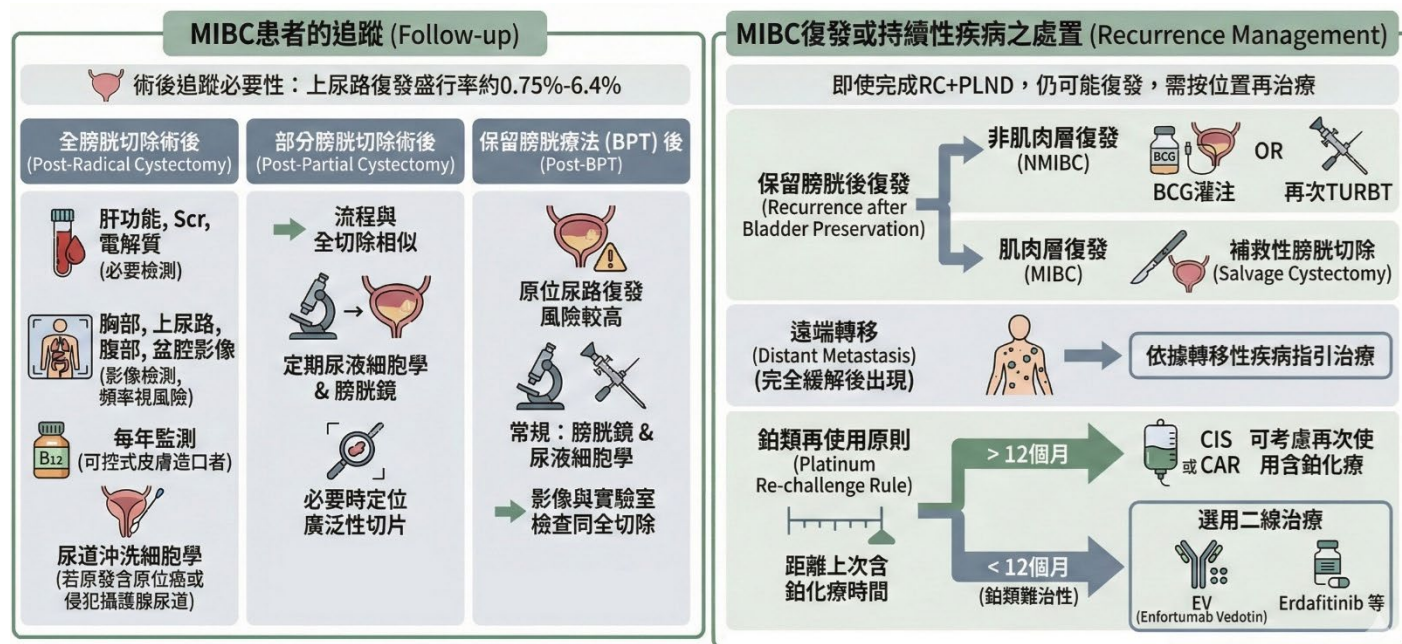
- **建議治療策略：**全身性降期治療 (Downstaging Therapy) 或是同時化學放射療法 CCRT 為此階段患者主要的建議治療。
- **後續治療銜接：**完成手術後，應依據最終病理分期決定是否進行術後輔助性化學治療。

6.2.1 全身性降期治療 (Downstaging Therapy)

- **首選治療策略：**建議的降期治療方案與轉移性膀胱癌的一線治療相同，即 EV + P (Enfortumab Vedotin 合併 Pembrolizumab)。此建議基於多數臨床試驗同時納入轉移性疾病與局部晚期膀胱癌患者 (詳見第七章)。
- **其他可行治療選項：**包括 Cisplatin 為基底的化療，包括 **Gemcitabine + Cisplatin (GC)**；**GC + Nivolumab**；或是 **ddMVAC**。
- **反應良好者之處置：**若患者對降期治療反應良好並順利達到降期，則可優先考慮進行根治性膀胱切除術 (RC) 合併骨盆腔淋巴結清除術 (PLND)，並搭配適當的術後輔助治療，以進一步降低復發風險。
- **反應不佳者之處置：**若對降期治療反應不佳，則應視同轉移性疾病處理，並改採轉移性膀胱癌的第二線治療策略。

6.3 MIBC 患者的追蹤

根據一項納入 13,185 名患者的整合分析，接受膀胱切除術後發生上泌尿道復發的盛行率約為 0.75% 至 6.4%。因此，即使完成根治性手術，術後追蹤監測仍具有其必要性。[44]



6.3.1. 全膀胱切除術後之追蹤

- **必要檢測項目：**肝功能、血清肌酸酐 Scr、電解質。
- **影像檢測項目：**胸部、上尿路、腹部及盆腔影像，頻率視復發風險而定。
- **維生素 B12：**若進行可控式皮膚造口，每年應定期監測維生素 B12 是否出現缺乏。
- **尿道監測：**對於回腸導管或可控式皮下造口患者，若原發腫瘤包含原位癌或侵犯至攝護腺尿道，應考慮進行尿道沖洗細胞學檢查。

6.3.2 部分膀胱切除術後之追蹤

- **追蹤原則：**追蹤流程與全膀胱切除術相似，但必須額外加強對殘餘膀胱的監測
- **監測方式：**定期進行尿液細胞學與膀胱鏡檢查，必要時需進行定位廣泛性切片，以利偵測局部復發。

6.3.3 保留膀胱療法 (BPT) 後之追蹤

- **復發風險：**對於選擇保留膀胱的患者，原有的尿路系統復發可能較高。
- **復發監測：**必須將膀胱鏡與尿液細胞學檢查納入常規流程。
- **其他監測標準：**影像學與實驗室檢查標準同全膀胱切除術後。

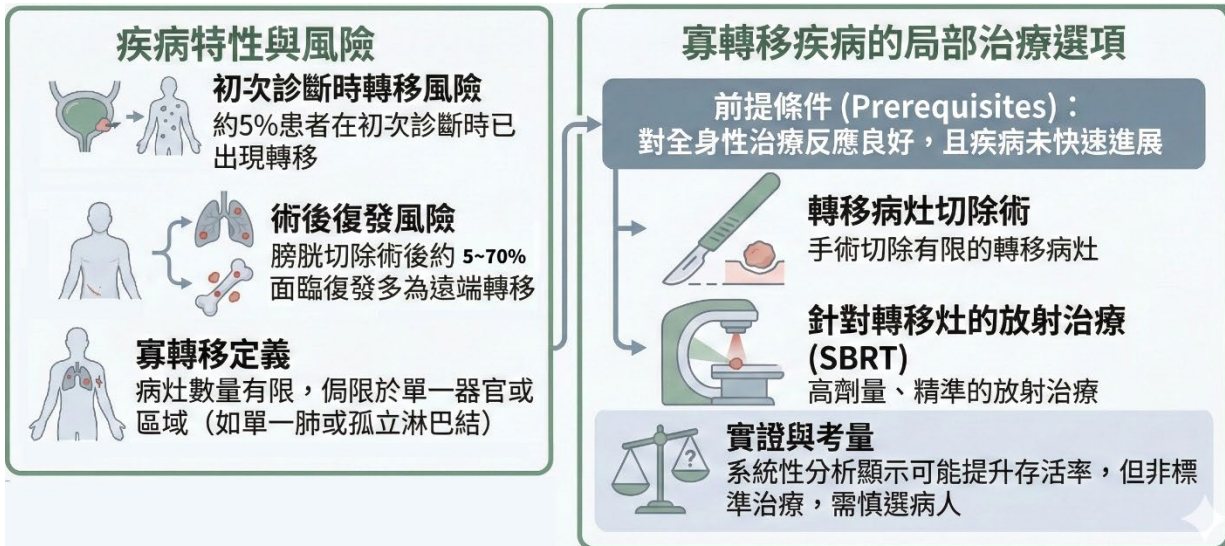
6.4 MIBC 復發或持續性疾病之處置

即使患者初期對治療反應良好，並順利完成根治性膀胱切除術（RC）合併骨盆腔淋巴結清除術（PLND），於後續追蹤期間，仍有部分患者會發生疾病復發。後續治療策略應依復發位置加以區分與處置。^[4]

- **非肌肉層復發：**若保留膀胱後出現非肌肉侵襲性膀胱癌(NMIBC)復發，可考慮 BCG 灌注或再次 TURBT。
- **肌肉層復發：**若出現肌肉層侵犯復發，則需進行補救性膀胱切除 (Salvage Cystectomy)。
- **遠端轉移：**若在完全緩解後出現轉移，則應依轉移性膀胱癌相關治療指引進行治療。
- **鉑類再使用 (Re-challenge)：**若疾病於距離上次接受含鉑化學治療超過 12 個月後復發，可考慮再次使用含鉑化療；若復發時間少於 12 個月，則視為鉑類難治性 (platinum-refractory)，應改採第二線治療策略（如 Enfortumab vedotin、Erdafitinib 等）。

第七章、轉移性尿路上皮膀胱癌 (Stage IVB) 的一線治療

- **轉移性膀胱癌比率**：大約有 5% 的患者在初次診斷時就已經出現了轉移性疾病。
- **術後復發風險**：在接受膀胱切除術後的患者中，約有 5~70% 會面臨復發，具體風險取決於腫瘤的病理分期與淋巴結狀態。最常見的復發已遠端轉移為主。



7.1. 寡轉移疾病局部療法-轉移病灶切除術

- **寡轉移 (Oligometastatic) 疾病**：指轉移病灶數量有限，且侷限於單一器官或單一解剖區域，例如單一肺部轉移，或孤立的淋巴結轉移。
- **局部治療可能**。若患者對全身性治療反應良好，且疾病未呈現快速進展，可考慮進行轉移病灶切除術 (metastasectomy)，或針對轉移病灶施行立體定位放射治療 (stereotactic body radiation therapy, SBRT)。此類策略並非標準治療，但在寡轉移的情境下，積極的局部控制可能有助於改善長期存活。
- **實證研究**：一項納入 17 篇轉移性泌尿道上皮癌研究的系統性分析顯示，接受轉移病灶切除術的患者，其整體存活率顯著優於未接受手術者 (HR: 0.63; 95% CI: 0.49–0.81)。然而，其他研究結果則未顯示手術具有明確優勢，因此在臨床實務上，是否採取此策略仍需審慎篩選合適的患者。[45]

7.2 第一線全身性治療

- **一線治療變革**。過去，轉移性或晚期膀胱癌的一線治療策略，通常依據患者是否適合接受 Cisplatin、Carboplatin，或完全不適合鉑類化學治療而加以區分。然而，隨著 EV-302 試驗的成功，無論患者是否適合 Cisplatin，Enfortumab Vedotin 合併

Pembrolizumab (EV + P) 已成為新的第一線治療黃金標準。

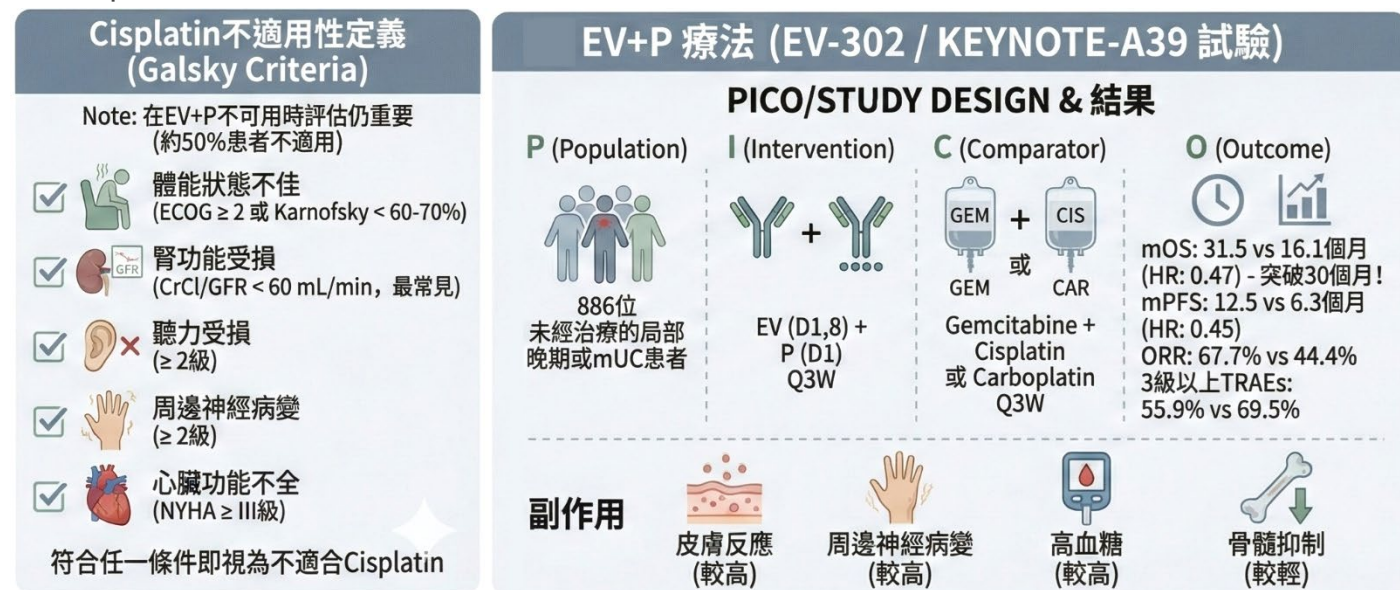


7.2.1 Cisplatin 不適用性定義：Galsky Criteria

在資源有限或 EV+P 不可用的情況下，評估 Cisplatin 適用性仍然重要。根據 Galsky 等人建立的共識，若患者符合以下任一條件，即被視為不適合使用 Cisplatin：^[46]

- 體能狀態不佳：ECOG 體能狀態分數為 2 或更高、或 Karnofsky 分數 < 60-70%。
- 腎功能受損：CrCl 或 GFR < 60 mL/min。腎功能不足是最常見的排除原因。
- 聽力受損：第 2 級或以上的聽力喪失。因 Cisplatin 可能導致永久性聽力受損。
- 周邊神經病變：第 2 級或以上的周邊神經病變。
- 心臟功能不全：NYHA FG III 級或以上的心臟衰竭。由於使用 Cisplatin 時需要大量輸液灌注，對於中等程度以上心臟衰竭患者會造成過度體液滯留。

臨床解讀：約有 50% 的 MBC 患者因上述原因不適合接受 Cisplatin。過去這類患者只能選擇 Carboplatin 或免疫單毒療法，療效顯著較差。而如今 EV+P 療法成為這類患者之首選。



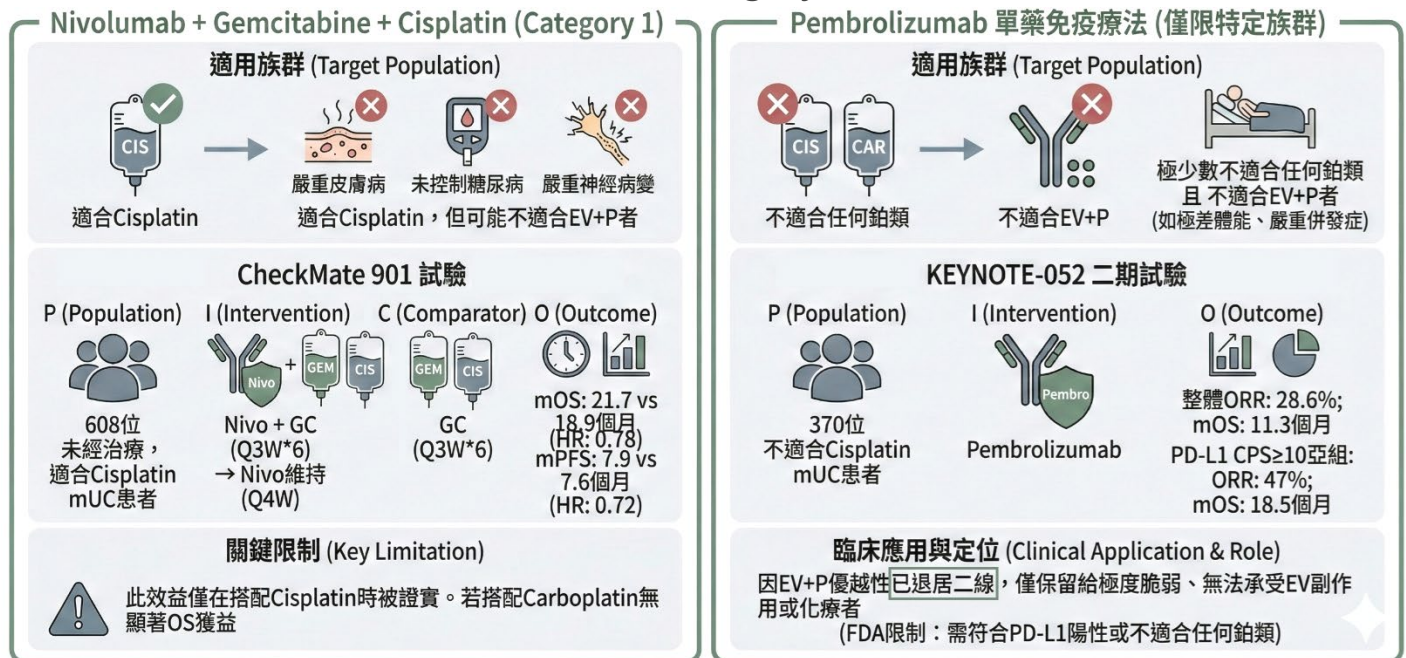
7.2.2 一線首選：Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV + P)

此療法結合了兩種不同機制的強效藥物：Enfortumab Vedotin (針對 Nectin-4 的抗體藥物複合體) 與 Pembrolizumab (抗 PD-1 的免疫檢查點抑制劑)。

- **EV 機轉：**Nectin-4 為一種類免疫球蛋白，在胚胎與胎盤組織中高度表達，但成年組織表現量低。然而在乳腺癌、肺癌、大腸癌、胰腺癌、卵巢癌及尿路上皮癌等實體腫瘤皆有高度表現，且與增殖、血管生成以及轉移等功能有關。故能作為合適的抗癌標的。^[47]
- **試驗結果：**第三期 EV-302 試驗證實，晚期或轉移性尿路上皮癌患者使用第一線使用 EV+P 療法，相較於化療 GC 療法能顯著延長 OS，HR 達 0.47。這是轉移膀胱癌治療史上第一個 mOS 突破 30 個月的療法，被視為新的標準治療。^[48]
- **副作用：**與化療相比，EV+P 的骨髓抑制較輕，但皮膚反應、周邊神經病變及高血糖的發生率較高。
- **PD-L1 表現無關：**此療法的效益與 PD-L1 表達無關。

7.2.3 其他推薦療法：Nivolumab + Gemcitabine + Cisplatin

- 對於適合順鉑但可能不適合 EV+P (如：嚴重的既存皮膚病、未控制的糖尿病或嚴重神經病變) 患者，免疫治療聯合化療是另一個 Category 1 的選擇。



- **試驗結果：**CheckMate 901 試驗證實在標準 GC 化療中加入 Nivolumab 可延長生存期，特別是對於那些希望通過有限療程化療達到深度緩解的患者。^[49]
- **關鍵限制：**此效益僅在搭配 Cisplatin 時被證實。若搭配 Carboplatin，免疫聯合化療並未顯示出顯著的 OS 獲益。

7.2.4 其他第一線選項-Pembrolizumab 單藥免疫療法

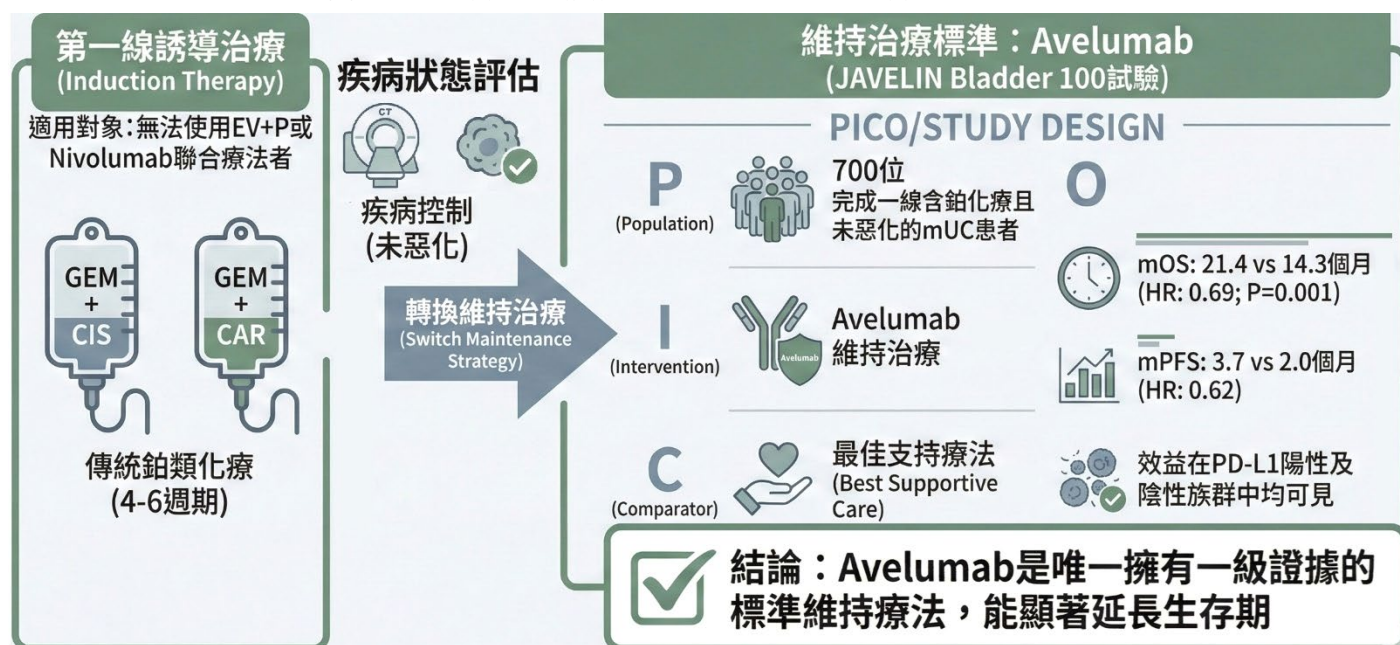
對於極少數同時不適合任何鉑類化學治療 (Cisplatin 與 Carboplatin)，且亦不適合接受 EV

+ P 治療的患者（例如體能狀態極差或合併嚴重共病），可考慮單獨使用免疫檢查點抑制劑（如 Pembrolizumab）。

- **試驗結果：**KEYNOTE-052 二期試驗證實 Pembrolizumab 對於高齡體能不佳患者，能提供部分治療效果；且在 PD-L1 CPS $\geq$ 10 患者反應率更高。^[50]
- **臨床應用：**然而，隨著 EV + P 展現出更優越的臨床數據，Pembrolizumab 單藥治療於第一線的角色已明顯退居次要，僅保留給那些極度脆弱、無法承受 EV 副作用或化學治療的患者。依據 FDA 規範，僅限於 PD-L1 表現陽性，或不適合任何鉑類化療之患者方可使用。

7.2.5 傳統化療後維持治療 (Maintenance Therapy)

對於無法使用 EV + P 或 Nivolumab 聯合治療，而選擇接受傳統鉑類化學治療（Gemcitabine 合併 Cisplatin 或 Carboplatin）的患者，Avelumab 維持治療為目前的標準建議。此一治療策略稱為轉換維持治療（switch maintenance），即在化學治療達到疾病控制後，立即轉換為免疫治療，以延長疾病控制時間並改善預後。



- **試驗結果：**JAVELIN Bladder 100 試驗證實，對於接受傳統化療作為誘導治療的患者，Avelumab 維持治療能顯著延長 mOS。是唯一擁有一級證據的標準療法。^[51]

表 7.2 轉移性尿路上皮膀胱癌一線治療的關鍵試驗結果

試驗組 / 對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Enfortumab Vedotin (1.25 mg/kg, D1,8) +	EV-302 (KEYNOTE-	886 位未經治療的局部晚期或 mUC	mOS: 31.5 vs. 16.1 個月 (HR: 0.47, p<0.001)

Pembrolizumab (200 mg, D1) Q3W vs. Gemcitabine + Cisplatin 或 Carboplatin Q3W	A39), phase III RCT ^[48]	患者。排除未控制的糖尿病或嚴重的周邊神經病變	mPFS: 12.5 vs. 6.3 個月 (HR: 0.45, p<0.001) ORR : 67.7% vs. 44.4% 3 級以上 TRAEs: 55.9% vs. 69.5%
Nivolumab (360 mg) + Gemcitabine + Cisplatin Q3W 6 週期 維持治療 Nivolumab 480 mg Q4W vs. Gemcitabine + Cisplatin Q3W*6 週期	CheckMate 901, phase III RCT ^[49]	608 位未經治療、適合接受 Cisplatin 的 MUC 患者	mOS: 21.7 vs. 18.9 個月 (HR: 0.78, p=0.02) mPFS: 7.9 vs. 7.6 個月 (HR: 0.72, p=0.001) mDOR: 37.1 vs. 13.2 個月
Pembrolizumab	KEYNOTE-052, phase II trial ^[50]	370 位不適合 Cisplatin 之轉移性 UC 患者	ORR: 28.6% mOS: 11.3 個月 PD-L1 CPS≥10 族群: ORR: 47%; mOS: 18.5 個月
Avelumab 維持治療 vs. 支持療法	JAVELIN Bladder 100, phase III RCT ^[51]	700 位完成第一線含鉑化療後未疾病惡化的局部晚期或轉移性 UC 患者	mOS: 21.4 vs. 14.3 個月 (HR: 0.69, p=0.001)* mPFS: 3.7 vs. 2.0 個月 (HR: 0.62) ; 效益在 PD-L1 陽性及陰性族群中均可見

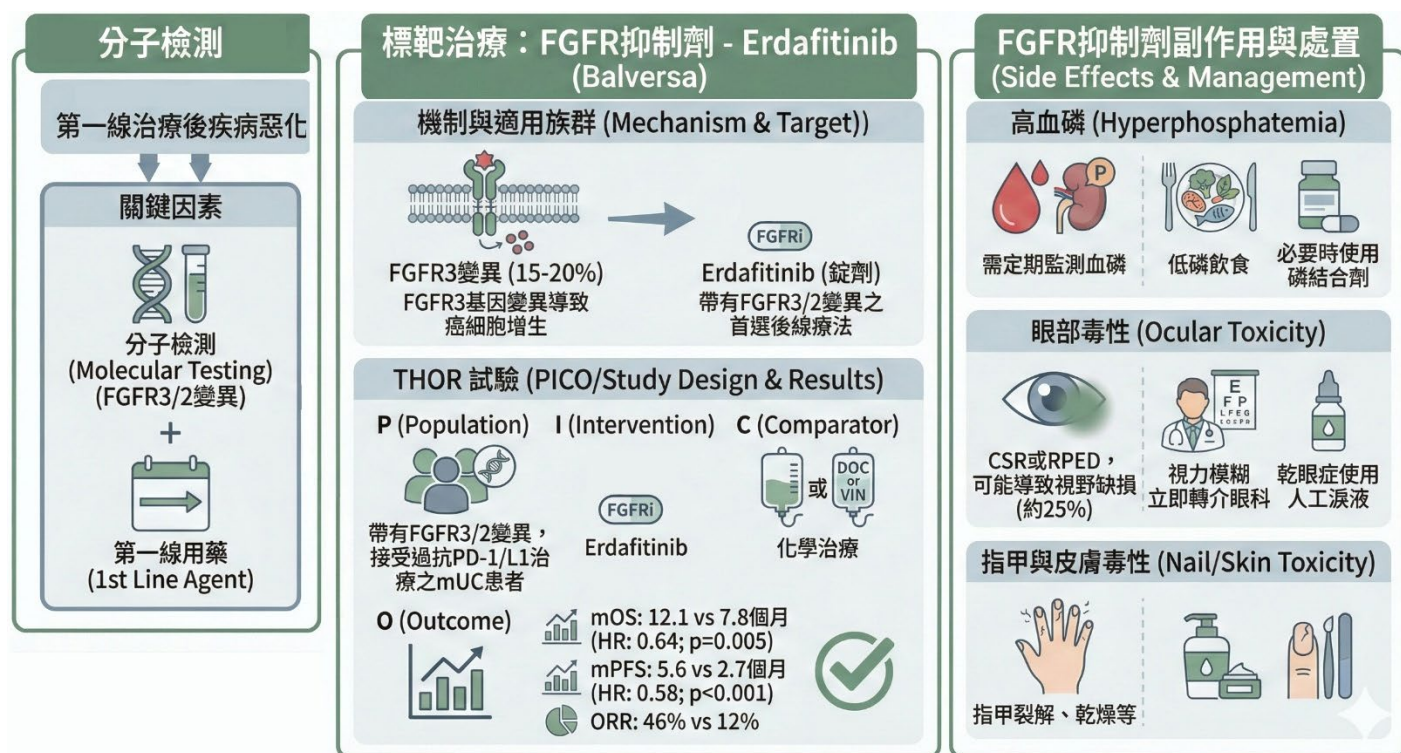
HR: hazard ratio; mDOR: median duration of response; MUC: metastatic urothelial carcinoma; OS: overall survival; ORR: overall response rate; PFS: progression-free survival.

第八章、轉移性膀胱癌の後線治療

- 當患者在第一線治療 (通常是 EV+P 或含鉑化療+免疫) 後疾病惡化，後續治療的選擇高度取決於第一線使用了什麼藥物，以及分子檢測的結果。

8.1 標靶治療：FGFR 抑制劑：Erdafitinib (Balversa)

- FGFR3 在尿路上皮癌的功能：**FGFR (fibroblast growth factor receptor) 為一類跨膜受體蛋白，與其配體 FGF 結合後，會啟動下游訊息傳遞路徑，包括 RAS–MAPK 與 PI3K–AKT 訊號軸，進而調控細胞生長、增殖與分化。FGFR 基因的異常 (包含突變或融合) 約存在於 15–20% 的尿路上皮癌患者中，並可促進癌細胞的持續增生。[52]
- 抗 FGFR3 藥物的臨床定位：**對於具有 FGFR3 基因變異的患者，Erdafitinib 為一項重要且具實證基礎的後線標靶治療選擇。



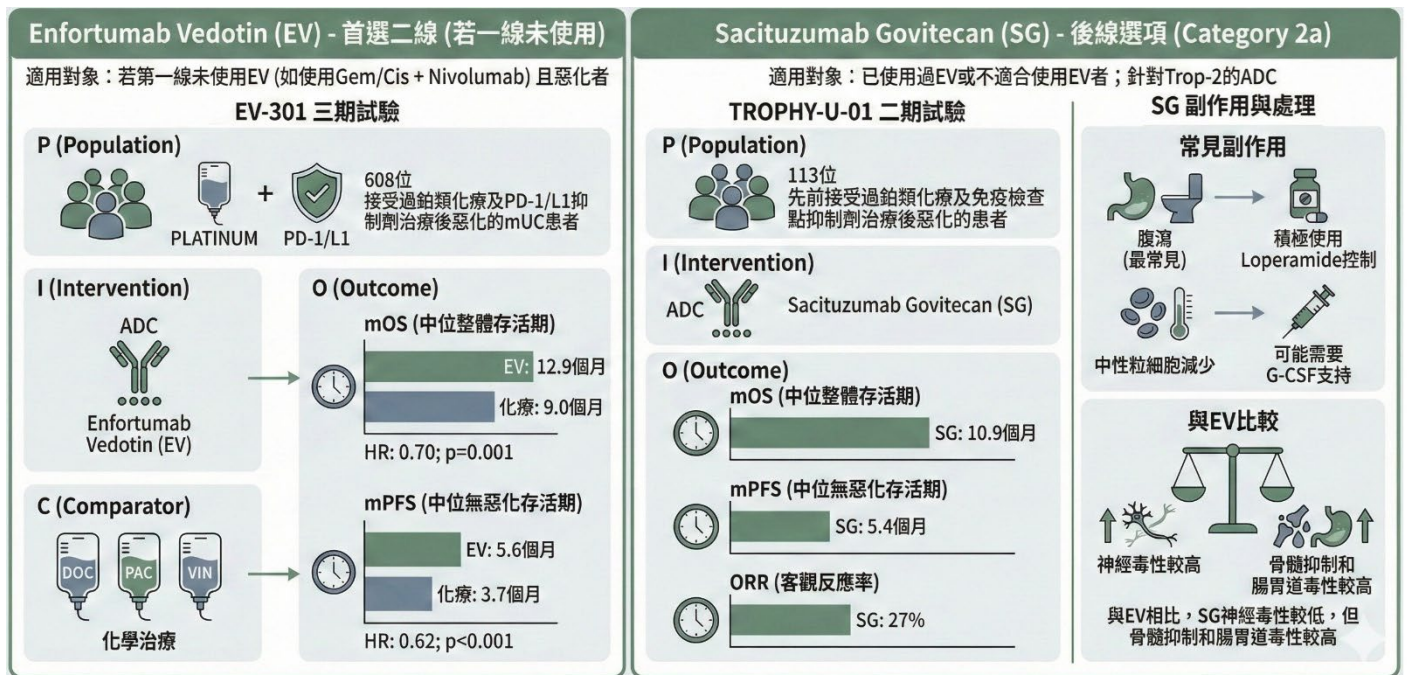
- 試驗結果：**THOR 三期臨床試驗證實，Erdafitinib 用於轉移性尿路上皮癌且帶有 FGFR3 / 2 基因變異的患者時，相較於單純接受化學治療，可顯著延長整體存活期。此結果確立了 Erdafitinib 成為這類患者後線治療之首選藥品。[53]
- FGFR 抑制劑副作用：**
 - 高血磷：**FGF23 在生理狀態下會作用於腎小管，抑制負責磷離子再吸收之轉運蛋白表現；然而，FGFR 抑制劑會抑制 FGF23 的功能，使磷離子再吸收增加，進而導致高血磷。此為常見副作用，治療期間需定期監測血清磷濃度，並建議患者採取低磷飲食。

食，必要時可使用磷結合劑進行控制。

- **眼部毒性：**中心性漿液性視網膜病變 (CSR) 或視網膜色素上皮剝離 (RPED)，將可能導致視野缺損。約 25% 的患者會出現 CSR/RPED，中位發病時間為給藥後的 50 天。患者若出現視力模糊需立即轉介眼科。而乾眼症發生率約 28%，若出現可使用人工淚液。
- **指甲與皮膚毒性：**包括指甲裂解、乾燥等。

8.2 ADC-Enfortumab Vedotin (EV)

- 若患者第一線未使用 EV (如使用 Gem/Cis + Nivolumab)，則 EV 是首選的第二線治療。
- **試驗結果：**EV-301 三期臨床試驗證實，在曾接受鉑類化學治療及 PD-1 / PD-L1 抑制劑後出現疾病惡化的轉移性尿路上皮癌 (mUC) 患者中，EV 治療可顯著改善整體存活率，且明顯優於傳統第二線化學治療。[54]



8.3 ADC-Sacituzumab Govitecan (SG)

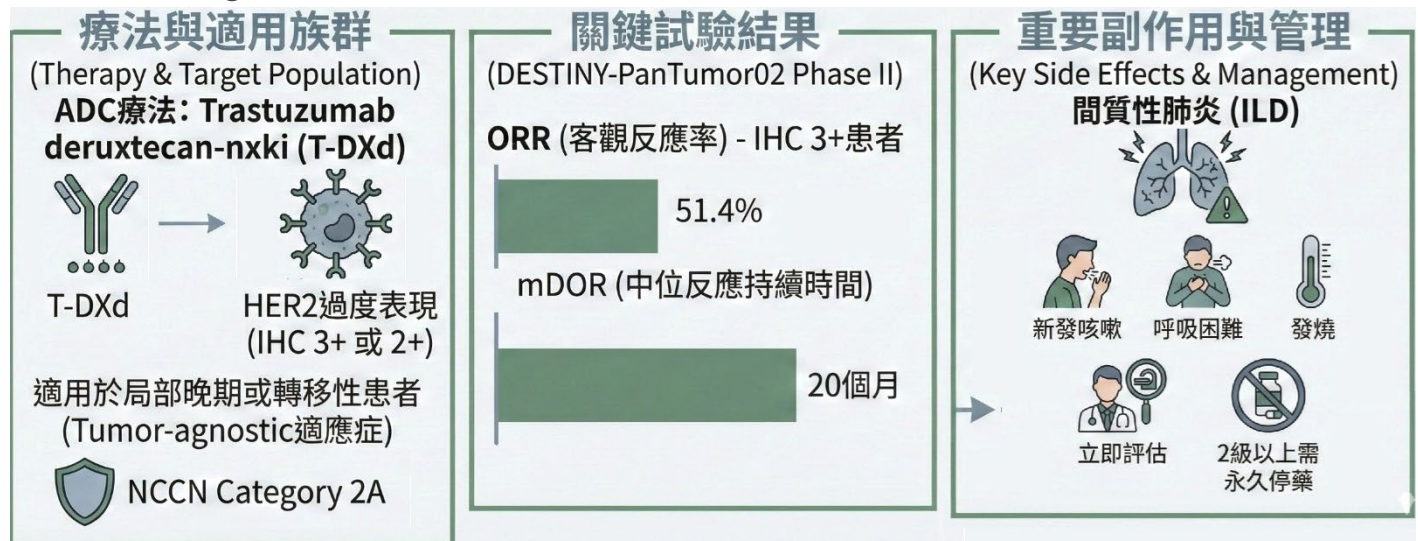
Sacituzumab Govitecan 為一種靶向 Trop-2 的抗體藥物複合體 (ADC)，亦是後線治療的選項之一，特別適用於已接受過 Enfortumab Vedotin (EV) 治療，或因不適合使用 EV 而需替代方案的患者。

- **試驗結果：**第二期 TROPY-U-01 臨床試驗顯示，SG 作為後線治療可達到一定的臨床反應，其整體反應率 (ORR) 為 27%，中位整體存活期 (mOS) 為 10.9 個月。[55]

- 副作用：最常見為腹瀉 (需積極使用 Loperamide 控制) 和中性粒細胞減少 (可能需要 G-CSF 支持)。與 EV 相比，其神經毒性較低，但骨髓抑制和腸胃道毒性較高。

8.4 ADC-Trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd)

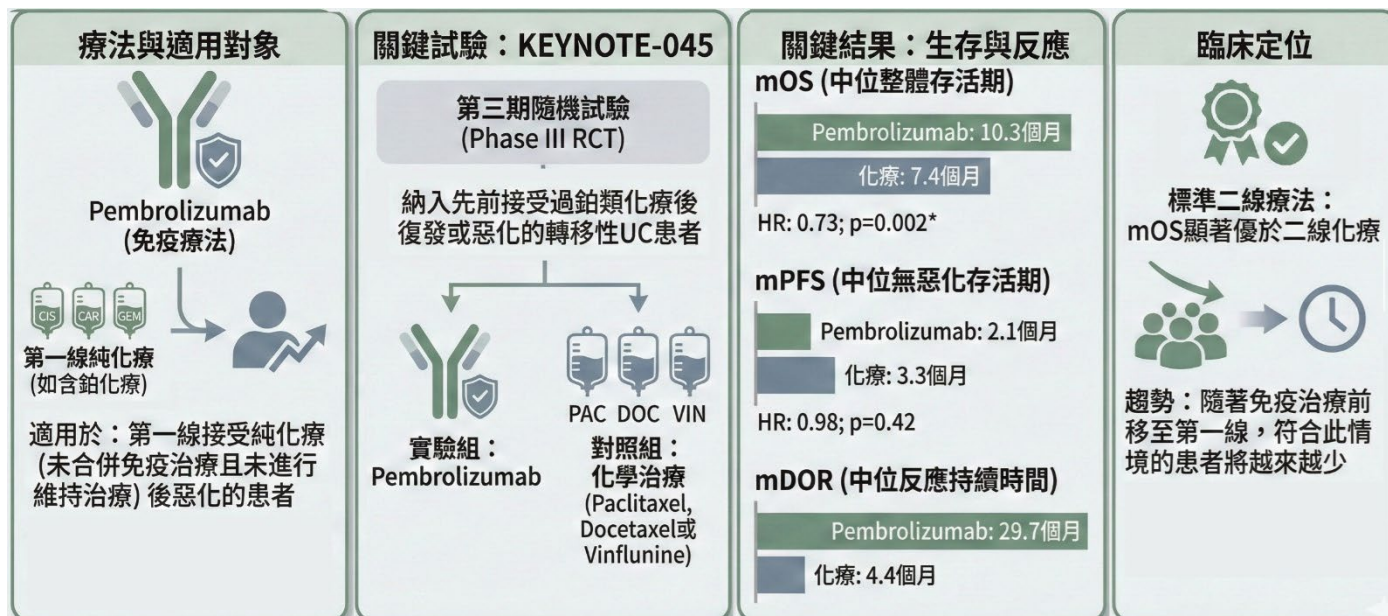
針對 HER2 過度表現 (IHC 3+ 或 2+) 的患者，T-DXd 提供了一項新的治療機會。此藥物具有 tumor-agnostic 的適應症，可應用於不同來源、但具 HER2 表現的腫瘤族群。



- 試驗結果：T-DXd 列為針對 HER2 IHC 3+ 局部晚期或轉移性膀胱癌中，能有高達 55% 的 ORR。目前為 NCCN 指引的 Category 2A 建議。^[56]
- 副作用：間質性肺炎 (ILD)，若患者出現新的咳嗽、呼吸困難或發燒，需立即評估。ILD 若為 2 級以上需永久停藥。

8.5 二線免疫療法-Pembrolizumab

- 若患者在第一線接受了純化療 (未合併免疫治療且未進行維持治療)，則 **Pembrolizumab** 是首選的第二線治療。



- KEYNOTE-045 三期試驗確立了 Pembrolizumab 為標準的二線療法，其中位整體存活期 (mOS) 顯著優於第二線化學治療。雖然相較於化療，部分患者可能出現較早的疾病進展，但兩者在疾病進展速度上並未達顯著差異。然而，隨著免疫治療逐步前移至第一線治療，未曾接受免疫治療而符合此二線使用情境的患者族群，預期將愈來愈少。^[57]

表 8.5 轉移性膀胱癌後線治療的關鍵試驗結果

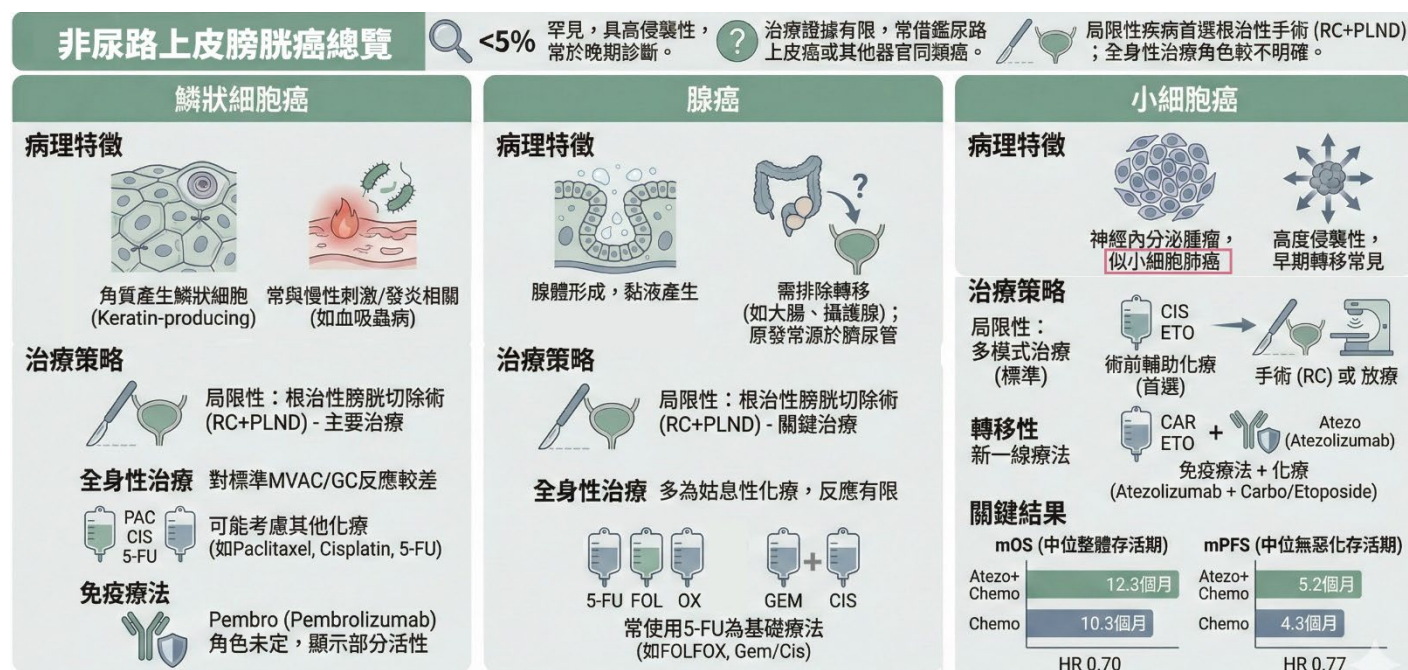
試驗組 / 對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Erdafitinib vs. 化學治療 (Docetaxel 或 Vinflunine)	THOR, phase III RCT ^[53]	帶有 FGFR3/2 變異的轉移性 UC 患者，且接受過抗 PD-1/L1 治療	mOS: 12.1 vs. 7.8 個月 (HR: 0.64; p=0.005) mPFS: 5.6 vs. 2.7 個月 (HR: 0.58; p<0.001) ORR: 46% vs. 12%
Enfortumab Vedotin vs. 化學治療 (Docetaxel, Paclitaxel 或 Vinflunine)	EV-301, phase III RCT ^[54]	608 位經鉑類化療及 PD-1/L1 抑制劑後惡化的 mUC 患者	mOS: 12.9 vs. 9.0 個月 (HR: 0.70; p=0.001) mPFS: 5.6 vs. 3.7 個月 (HR: 0.62; p<0.001)
Sacituzumab Govitecan	TROPHY-U-01, phase II trial ^[55]	113 位經鉑類化療及免疫檢查點抑制劑後惡化的患者	mOS: 10.9 個月 mPFS: 5.4 個月 ORR : 27%

Trastuzumab Deruxtecan	DESTINY- PanTumor02, phase II trial [56]	HER2 表達 (IHC 3+ 或 2+) 的局 部晚期或轉移性 實體腫瘤患者	IHC 3+ 膀胱癌患者的 ORR: 51.4% ; mDOR: 20 個月
Pembrolizumab vs. 化學治療 (Paclitaxel, Docetaxel 或 Vinflunine)	KEYNOTE- 045, phase III RCT [57]	經鉑類化療後復 發或惡化的轉移 性 UC 患者	mOS: 10.3 vs. 7.4 個月 (HR: 0.73; p=0.002) mPFS: 2.1 vs. 3.3 個月 (HR: 0.98; p=0.42) mDOR: 29.7 vs. 4.4 個月

HR: hazard ratio; mDOR: median duration of response; MUC: metastatic urothelial carcinoma; OS: overall survival; ORR: overall response rate; PFS: progression-free survival.

第九章、非尿路上皮膀胱癌

- **組織學特性與診斷建議：**膀胱癌中約有 5–10% 屬於非尿路上皮組織型態，此類亞型通常具有較高侵略性，且對標準治療的反應差異較大。NCCN 指引建議，對於疑似非尿路上皮組織型態的病例，應儘可能諮詢專科病理醫師以確認診斷。^[4]
- **晚期療法選項：**Nivolumab 合併 Ipilimumab (Nivolumab : 3 mg/kg ; Ipilimumab : 1 mg/kg , IV Q3W × 4 療程，之後接續 Nivolumab 維持治療 480 mg IV Q4W)。一項納入 19 位非尿路上皮組織型態之膀胱癌或泌尿道癌患者的研究顯示，其整體反應率 (ORR) 可達 37%。然而，此類患者族群罕見且高度異質，試驗樣本數有限，現階段仍無法全面確認其療效。^[58]



9.1 小細胞/神經內分泌癌 (Small Cell/Neuroendocrine)

- **特性：**極具侵略性，常早期轉移，生物學行為類似小細胞肺癌 (SCLC)。
- **治療原則：**^[4]
 - **全身性治療：**不應使用膀胱癌的標準化療，而應採用類似小細胞肺癌的化療療法，如 Etoposide + Cisplatin (EP)或與 Ifosfamide + Doxorubicin 交替使用。
 - **局部治療：**對於局限性疾病，術前輔助化療後接續手術或放射治療是標準做法。
 - **腦部預防：**由於高腦轉移風險，建議進行腦部 MRI 篩檢。

9.2 純鱗狀細胞癌 (Pure Squamous Cell Carcinoma)

- **特性：**與慢性刺激 (如血吸蟲感染、長期導尿管、結石) 有關。對傳統化療及免疫治療反

應差。

- 治療原則：^[4]
 - 局部疾病：以根除性膀胱切除術為主。術前/術後化療的角色不明確。
 - 轉移性疾病：目前無標準化療療法，可考慮 Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin 等藥物，或鼓勵參加臨床試驗。

9.3 純腺癌 (Pure Adenocarcinoma)

- 包括：臍尿管腺癌 (Urachal carcinoma) 及非臍尿管腺癌。
- 治療原則^[4]
 - 臍尿管腺癌：首選部分或根除性膀胱切除術，並需整塊切除臍尿管韌帶及肚臍 (En-bloc resection)。
 - 轉移性疾病：化療療法通常參考大腸直腸癌的治療指引 (如 FOLFOX, FOLFIRI) 或使用 5-FU, Gemcitabine, Cisplatin。因為這些腫瘤在基因表現上更接近腸道腫瘤。

總結與展望

- 根據區域效應學說 (field cancerization theory)，尿路上皮細胞長期暴露並浸泡於含致癌物質的尿液中，因而逐漸產生癌變。臨床上，膀胱癌依腫瘤侵犯深度由內而外分為三大類：非肌肉侵犯性膀胱癌 (NMIBC)、肌肉侵犯性膀胱癌 (MIBC)，以及轉移性膀胱癌 (MBC)。
- 診斷流程需整合膀胱鏡檢查、經尿道膀胱腫瘤切除術 (TURBT) 與病理切片，並應特別警覺如微乳頭狀、漿細胞樣或小細胞癌等具備高度侵襲性的特殊組織亞型。
- NMIBC 的治療核心在於完整的手術切除腫瘤病灶，並配合卡介苗 (BCG) 或化學治療藥物 (如 Gemcitabine) 進行膀胱內灌注治療，以因應其高復發風險，並預防疾病進展至肌肉侵犯階段。
- 針對 MIBC，黃金標準治療為根治性膀胱切除術合併淋巴結清除，且強烈建議配合術前輔助化療 (ddMVAC) 或新型的 EV + Pembrolizumab 圍手術期療法以降低微觀轉移風險。
- 轉移性膀胱癌的一線治療已迎來重大變革，EV + Pembrolizumab (EV+P) 組合療法顯著突破了生存屏障，成為不論患者是否適合順鉑 (Cisplatin) 的新一代黃金標準。
- 精準醫療在後線治療中扮演關鍵角色，透過基因檢測篩選 FGFR 變異或 HER2 表達的患者，可選用 Erdafitinib 或標靶抗體藥物複合體 (ADC) 提供更有效的個體化選擇。
- 除了對不同分期的患者實施長期的影像與內視鏡監測外，針對罕見的非尿路上皮癌 (如鱗狀細胞癌或腺癌)，則需跳脫傳統尿路上皮癌的治療框架，採取更具針對性的個別化處置策略。

作者：癌症資訊雜貨店 傅彥崑 藥師

References:

1. Bolla SR, Odeluga N, Amraei R, et al. Histology, Bladder. [Updated 2023 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540963/>.
2. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. Urol Oncol. 2010;28(4):401-408.
3. Jones TD, Wang M, Eble JN, et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. Clin Cancer Res. 2005;11(18):6512-6519.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Bladder Cancer. Version 3.2025. Published December 19, 2025. Accessed January 23, 2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
5. Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. Eur Urol. 2023;84(2):176-190.
6. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87(7):524-530.
7. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. 111 nian ai zheng deng ji bao gao [2022 Cancer Registry Report]. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare; 2024. Accessed January 23, 2026. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>.
8. Compérat E, Amin MB, Cathomas R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. Lancet. 2022;400(10364):1712-1721.
9. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, et al. Clinical outcomes of patients with variant histology of urothelial carcinoma after radical

- cystectomy. *Surg Oncol*. 2015;24(4):322-331.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Bladder Cancer. 2025 version. Published 2025. Accessed January 23, 2026. <https://www.nccn.org/patientguidelines>.
 11. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol*. 2022;82(5):469-482.
 12. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99.
 13. Baumgartner R, Chang S, Flick S, et al. Intravesical Administration of Therapeutic Medication for the Treatment of Bladder Cancer. American Urological Association; 2020. Accessed January 26, 2026. <https://www.auanet.org/about-us/aua-statements/intravesical-administration-of-therapeutic-medication>.
 14. 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.
 15. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer-a current perspective. *Nat Rev Urol*. 2014;11(3):153-162.
 16. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol*. 2008;179(1):53-56.
 17. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-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.
 18. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163(4):1124-1129.
 19. 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*. 2013;63(3):462-472.
 20. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". *Eur Urol*. 2020;78(5):690-698.
 21. Daneshmand S, Kamat AM, Shore ND, et al. Development of TAR-200: A novel targeted releasing system designed to provide sustained delivery of gemcitabine for patients with bladder cancer. *Urol Oncol*. 2025;43(5):286-296.
 22. Daneshmand S, Van der Heijden MS, Jacob JM, et al. TAR-200 for Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results From the Phase IIb SunRISe-1 Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(33):3578-3588.
 23. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930.
 24. 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. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):107-117.
 25. Chamie K, Chang SS, Kramolowsky E, et al. IL-15 Superagonist NAI in BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evid*. 2023;2(1):EVIDo2200167.
 26. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol*. 2016;196(4):1021-1029.
 27. Perera M, McGrath S, Sengupta S, Crozier J, Bolton D, Lawrentschuk N. Pelvic lymph node dissection during radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2018;15(11):686-692.
 28. Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, et al. Standard or Extended Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1206-1216.
 29. Hautmann RE, Hautmann SH, Hautmann O. Complications associated with urinary diversion. *Nat Rev Urol*. 2011;8(12):667-677. Published 2011 Nov 1.
 30. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985;133(3):403-407.
 31. 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.
32. 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.
 33. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(2):255-264.
 34. LBA2 Perioperative (periop) enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) in participants (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who are cisplatin-ineligible: The phase III KEYNOTE-905 study Vulsteke, C. et al. *Annals of Oncology*, Volume 36, S1648.
 35. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol.* 2025;43(1):15-21.
 36. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):525-537.
 37. 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.
 38. Kimura T, Ishikawa H, Kojima T, et al. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(10):1097-1107.
 39. 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.
 40. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3801-3809.
 41. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(1):44-51.
 42. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):246-255.
 43. Hermans TJ, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, et al. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer-Results of a nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* 2016;69:1-8.
 44. 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.
 45. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, et al. Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bladder Cancer.* 2017;3(2):121-132. Published 2017 Apr 27.
 46. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2432-2438.
 47. Chatterjee S, Sinha S, Kundu CN. Nectin cell adhesion molecule-4 (NECTIN-4): A potential target for cancer therapy. *Eur J Pharmacol.* 2021;911:174516.
 48. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(10):875-888.
 49. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(19):1778-1789.
 50. 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.
 51. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230.
 52. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev.* 2023;115:102530.
 53. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1961-1971.

54. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125-1135.
55. Loriot Y, Petrylak DP, Rezazadeh Kalebasty A, 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: updated safety and efficacy outcomes. *Ann Oncol.* 2024;35(4):392-401.
56. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):47-58.
57. 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.
58. McGregor BA, Campbell MT, Xie W, et al. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer.* 2021;127(6):840-849.