National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

（NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン）

# 膀 胱 癌

2019 年 第 4 版 — 2019 年 7 月 10 日

**NCCN.org**

**BCG の不足に関する重要な情報について[MS-11](#)を参照のこと。[AUA BCG Shortage Notice](#)も参照のこと。**

監訳：日本泌尿器科学会
作成：医療イノベーション推進センター

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

*Thomas W. Flaig, MD †/Chair
University of Colorado Cancer Center

*Philippe E. Spiess, MD, MS ϖ/Vice Chair
Moffitt Cancer Center

Neeraj Agarwal, MD ‡ †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Rick Bangs, MBA
Patient Advocate

Stephen A. Boorjian, MD ϖ
Mayo Clinic Cancer Center

Mark K. Buyyounouski, MD, MS §
Stanford Cancer Institute

*Sam Chang, MD, MBA ¶
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Tracy M. Downs, MD ϖ
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Jason A. Efstathiou, MD, DPhil §
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Terence Friedlander, MD †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

*Richard E. Greenberg, MD ϖ
Fox Chase Cancer Center

Khurshid A. Guru, MD ϖ
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Harry W. Herr, MD ϖ
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Christopher Hoimes, MD †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

*Brant A. Inman, MD, MSc ϖ
Duke Cancer Institute

Masahito Jimbo, MD, PhD, MPH Þ
University of Michigan Rogel Cancer Center

A. Karim Kader, MD, PhD ϖ
UC San Diego Moores Cancer Center

Subodh M. Lele, MD ≠
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Joshua J. Meeks, MD, PhD ϖ
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Jeff Michalski, MD, MBA §
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Jeffrey S. Montgomery, MD, MHSA ϖ
University of Michigan Rogel Cancer Center

Lakshminarayanan Nandagopal, MD †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Lance C. Pagliaro, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Sumanta K. Pal, MD †
City of Hope National Medical Center

Anthony Patterson, MD ϖ
St. Jude Children's Research Hospital/ The
University of Tennessee
Health Science Center

Elizabeth R. Plimack, MD, MS †
Fox Chase Cancer Center

Kamal S. Pohar, MD ϖ
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Michael Porter, MD, MS ϖ
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Mark A. Preston, MD, MPH ϖ
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

Wade J. Sexton, MD ϖ
Moffitt Cancer Center

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

Jonathan Tward, MD, PhD §
Huntsman Cancer Institute at
the University of Utah

Jonathan Wright, MD ϖ
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

NCCN
Lisa Gurski, PhD
Alyse Johnson-Chilla, MS

‡ 血液学/血液腫瘍学
Þ 内科学/家庭医学
† 腫瘍内科学
≠ 病理学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
¶ 外科学/腫瘍外科学
ϖ 泌尿器科学
* 考察執筆委員会

NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

NCCN 膀胱癌委員会メンバー
ガイドライン更新の要約
はじめに
**膀胱癌**
- 臨床像および初回評価（BL-1）
- 非浸潤癌または Tis、初回評価/外科的治療（BL-1）
  - ▶ 2 回目の外科的治療、術後膀胱内注入療法、フォローアップ（BL-2）
  - ▶ cTa、cT1、Tis の治療後再発例または治療抵抗例（BL-3）
- 筋層浸潤癌または転移性膀胱癌、初回評価/外科的治療、追加精査（BL-1）
  - ▶ II 期（cT2, N0）の初回治療、補助療法（BL-4）
  - ▶ IIIA 期（cT3, N0；cT4a, N0；cT1-cT4a, N1）の初回治療、補助療法（BL-6）
  - ▶ IIIB 期（cT1-cT4a, N2,3）の初回治療、二次以降の治療（BL-7）
  - ▶ IVA 期（cT4b, Any N, M0；Any T, Any N, M1a）の初回治療、二次以降の治療（BL-8）
  - ▶ 転移例、追加精査、初回治療（BL-9）
  - ▶ フォローアップ、再発例または治療抵抗例（BL-10）
- 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A)
- 外科的管理の原則（BL-B）
- 病理学的管理の原則（BL-C）
- 膀胱癌：非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌（BL-D）
- フォローアップ（BL-E）
- 膀胱内注入療法の原則（BL-F）
- 全身療法の原則（BL-G）
- 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）

**上部尿路腫瘍：**
- 腎盂腫瘍（UTT-1）
- 尿管の尿路上皮癌（UTT-2）
- 前立腺の尿路上皮癌（UCP-1）
- 原発性尿道癌（PCU-1）

病期分類（ST-1）

**臨床試験：**NCCNは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちらから：nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：**特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

**NCCNの望ましさによるカテゴリー：**いずれの推奨も適切と考えられる。
NCCNの望ましさによるカテゴリーを参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2019

**NCCN 膀胱癌ガイドライン 2019 年第 3 版から 2019 年第 4 版への更新内容は以下の通りである：**

**MS-1**
- アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

---

**NCCN 膀胱癌ガイドライン 2019 年第 2 版から 2019 年第 3 版への更新内容は以下の通りである：**

**BL-7**
- 追加精査、分子/ゲノム検査、脚注 w が新たに追加された：「*FGFR3* または *FGFR2* の遺伝子変化に対する FGFR RGQ RT-PCR を含む。」BL-8も同様

**BL-9**
- 脚注 bb に「*FGFR3* または *FGFR2* の遺伝子変化に対する FGFR RGQ RT-PCR」が追加された。

**BL-G（3 of 5）**
- 局所進行例または転移例に対する二次以降の全身療法（プラチナ製剤による治療後）：*FGFR3* または *FGFR2* の遺伝子変化を有する患者に対する推奨される他のレジメンとして、該当する参考文献とともに erdafitinib が追加された。

---

**NCCN 膀胱癌ガイドライン 2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：**

**全体**
- BCGの不足に関する追加情報に関して、読者に考察の節への参照を促す注記とAUAの通知へのリンクを追加した。

**BL-F（1 of 3）**
- 膀胱内化学療法または BCG による導入（補助）療法：3 番目の項目と下位項目が新たに追加された。
- BCG の膀胱内注入療法による維持療法：2 番目の項目と下位項目が新たに追加された。

**MS-11**
- BCG の不足に関する追加情報を示した節が追加された。

---

**NCCN 膀胱癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：**

**膀胱癌**

**INTRO**
- 新しいページが追加された。

**BL-1**
- 初回評価/外科的治療：ゲムシタビンに「望ましい」が追加された。
- 脚注 c が更新された：「即時膀胱内化学療法~~（免疫療法ではない）~~*によって再発率が35%低下する*~~は、膀胱鏡検査での外観に基づき筋層非浸潤性膀胱癌が疑われる患者において再発率を低下させることが示されている~~。膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。」（BL-3 も同様）

**BL-2**
- 脚注 j が更新された：「最も頻用されている膀胱内化学療法の選択肢は、ゲムシタビン*（望ましい）*とマイトマイシンである。」

**BL-3**
- 「膀胱鏡検査要請」および「膀胱内化学療法後の膀胱鏡検査で再発の疑い：最大で連続 2 サイクルまで」、評価：ゲムシタビンに「望ましい」が追加された。
- 一番上の経路、治療が更新された：「*病期および異型度に応じて*：腫~~瘍の病期および異型度に応じて~~術後補助膀胱内注入療法または膀胱摘除術」

続く

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

**NCCN 膀胱癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：**

**BL-3（続き）**
- 一番下の経路、Tis または cTa：膀胱摘除術に（cT1、high grade で望ましい）が追加された。
- 脚注 n が更新された：「膀胱摘除術の適応がない~~い~~く、*再発巣がcTa またはcT1 の*場合は、同時併用化学放射線療法（*cTa ではカテゴリー2B、cT1 ではカテゴリー2A*）または臨床試験への参加を考慮すること。……」
- 次の脚注が脚注 n に統合された：「膀胱摘除術の適応がない場合は、同時併用化学放射線療法（全身療法の原則［BL-G 4 of 5］を参照）、膀胱内注入療法の薬剤変更または臨床試験への参加を考慮すること。」

**BL-4**
- ページ全体が大幅に再編集され、「膀胱摘除術の適応例」と「膀胱摘除術の非適応例」に分けられ、膀胱摘除術の非適応例の経路は BL-5 に移された。
- 膀胱摘除術の適応例、初回治療：
  - 「シスプラチンベースの化学療法に適格でない患者には膀胱摘除術単独」が脚注からアルゴリズムに移された。
  - 「同時併用化学放射線療法」がカテゴリー2A の推奨からカテゴリー1 の推奨に変更された（BL-6 も同様）。
- 脚注 u が新たに追加された（BL-6 も同様）。

**BL-6**
- 脚注 v に「N1 例では、術前補助化学療法で奏効が得られた場合の方が手術のみで奏効が得られた場合よりも経過が良好である。」が追加された。

**BL-7**
- 追加精査に「分子/ゲノム検査」が追加された（BL-8 も同様）。
- 両方の経路の初回治療の後ろに「治療の 2～3 ヵ月後に腫瘍の状態を再評価」が追加された。
- 脚注 x が新たに追加された。

**BL-9**
- 追加精査、最後の項目：「……技術的に可能な場合」が脚注からアルゴリズムに移された。
- 「リンパ節転移のみ」と「播種性転移」への分岐点が削除された。

**膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則**

**BL-A（2 of 5）**
- 胸部の画像検査
  - 2 番目の項目、2 番目の下位項目が更新された：「~~胸部 X 線で判断が難しい場合、胸部 X 線で異常が同定された場合、または選択された高リスク症例では、~~胸部の単純 CT。腹部と骨盤部を……」
  - 3 番目の項目、2 番目の下位項目が更新された：「~~胸部 X 線で判断が難しい場合、または胸部 X 線で異常が同定された場合は、~~静注造影剤による胸部造影 CT」
  - 4 番目の項目、2 番目の下位項目が更新された："~~胸部 X 線で判断が難しい場合、または胸部 X 線で異常が同定された場合は、~~静注造影剤による胸部造影 CT（望ましい）」

**BL-A（4 of 5）**
- 前立腺の尿路上皮癌/原発性尿道癌、最初の項目、2 番目の下位項目が更新された：「正面および側面方向の胸部 X 線撮影*または*~~胸部 CT 胸部 X 線で判断が難しい場合または T1 以上の高リスク患者では、~~胸部 CT」

**外科的管理の原則**

**BL-B（1 of 4）**
- 病期診断を目的とする TURBT、最後の項目、最初の下位項目：ゲムシタビンに「（望ましい）」が追加された。
- 治療を目的とする TURBT/最大限の TURBT、最初の項目が更新された：「……同時併用化学放射線療法による膀胱温存療法は、腫瘍が孤立性で、リンパ節転移が陰性で、*広範囲ないし多巣性の上皮内癌がなく*、腫瘍に関連した水腎症がみられず……」

続く

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 外科的管理の原則

**BL-B（2 of 4）**

- 膀胱部分切除術、最初の項目が更新された：「十分な切除縁を確保した部分切除が可能な位置に単発病変が存在する cT2 の筋層浸潤癌*に対して選択できる*~~にのみ選択できる~~。*ほかに膀胱憩室内の T1 病変など、限定的な状況でも適切となる場合がある。*」
- 根治的膀胱摘除術/膀胱前立腺摘除術
  - 最初の項目が更新された：「筋層非浸潤癌における根治的膀胱摘除術は、一般に再切除時に high grade, cT1 病変~~または~~筋層浸潤癌の残存病変~~がみられた~~例にのみ検討される。」
  - 4 番目の項目が更新された：「cT2～cT4a 症例ではシスプラチンベースの多剤併用化学療法による術前補助療法とともに施行すべきである。術前補助化学療法が……」
- 膀胱カフ切除を伴う根治的腎尿管摘除術、2 番目の項目：「ゲムシタビンは選択された患者で用いられている」が追加された。

**BL-E**

- フォローアップに関する表が大幅に更新され、フォーマットが変更された。

## 膀胱内注入療法の原則

**BL-F（1 of 3）**

- 「術後の即時膀胱内化学療法」の節が大幅に改訂された。

## 全身療法の原則

**BL-G（3 of 5）**

- 「ナブパクリタキセル」が「アルブミン結合パクリタキセル」に変更された。

## 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則

**BL-H**

- 9 番目の項目が更新された：「同時併用化学放射線療法は、腫瘍に対する細胞傷害作用を高める目的で推奨されるが、その効果は RT 単独の場合と比べて毒性を増強することなく得られる。腎機能が重度または中等度に障害された患者においては、シスプラチン*を含むレジメン*の代わりに 5-FU *と*マイトマイシン C *または低用量ゲムシタビン*の同時併用が可能である……」
- 次の参考文献が新たに追加された：Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Selective bladder preservation with twice-daily radiation plus 5-flourouracil/cisplatin (FCT) or daily radiation plus gemcitabine (GD) for patients with muscle invasive bladder cancer: Primary results of NRG/RTOG 0712—A randomized phase 2 multicenter trial [Abstract]. J Clin Oncol 2018;36:6_suppl, 408.

## 上部尿路腫瘍

**UTT-1**

- 精査、以下の項目が追加された（UTT-2 も同様）：
  - 「尿管鏡検査＋生検および/または選択的洗浄細胞診」
  - 「家族歴；高リスク例ではリンチ症候群の評価を考慮」
- 脚注 b が新たに追加された（UTT-2 も同様）。

## 前立腺の尿路上皮癌

**UCP-1**

- 導管＋腺房および間質浸潤に対する追加精査が更新された：「胸部 X 線±*腹部/骨盤部 CT*」

## 原発性尿道癌

**PCU-2**

- 女性、再発に対する治療：化学放射線療法に「（RT 未施行の場合）」が追加された。
- 脚注 d が更新された：「以前に根治的膀胱摘除術~~または~~*と*非禁制型尿路変向術を受けた患者では……」

**PCU-3**

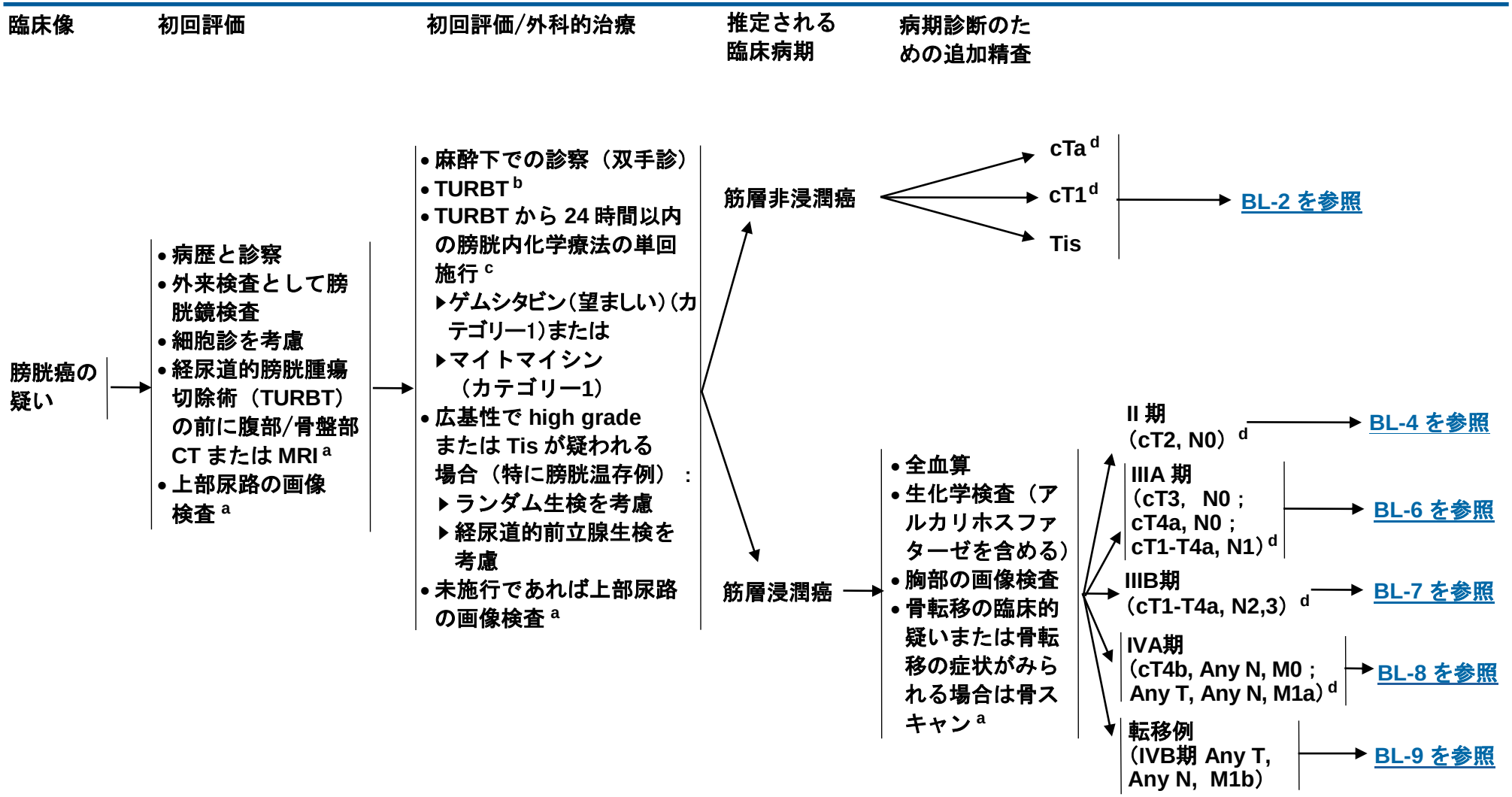
- cN1/cN2 の初回治療：全身療法に「±地固め療法としての手術」が追加された。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

はじめに

**NCCN および NCCN 膀胱癌委員会メンバーは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

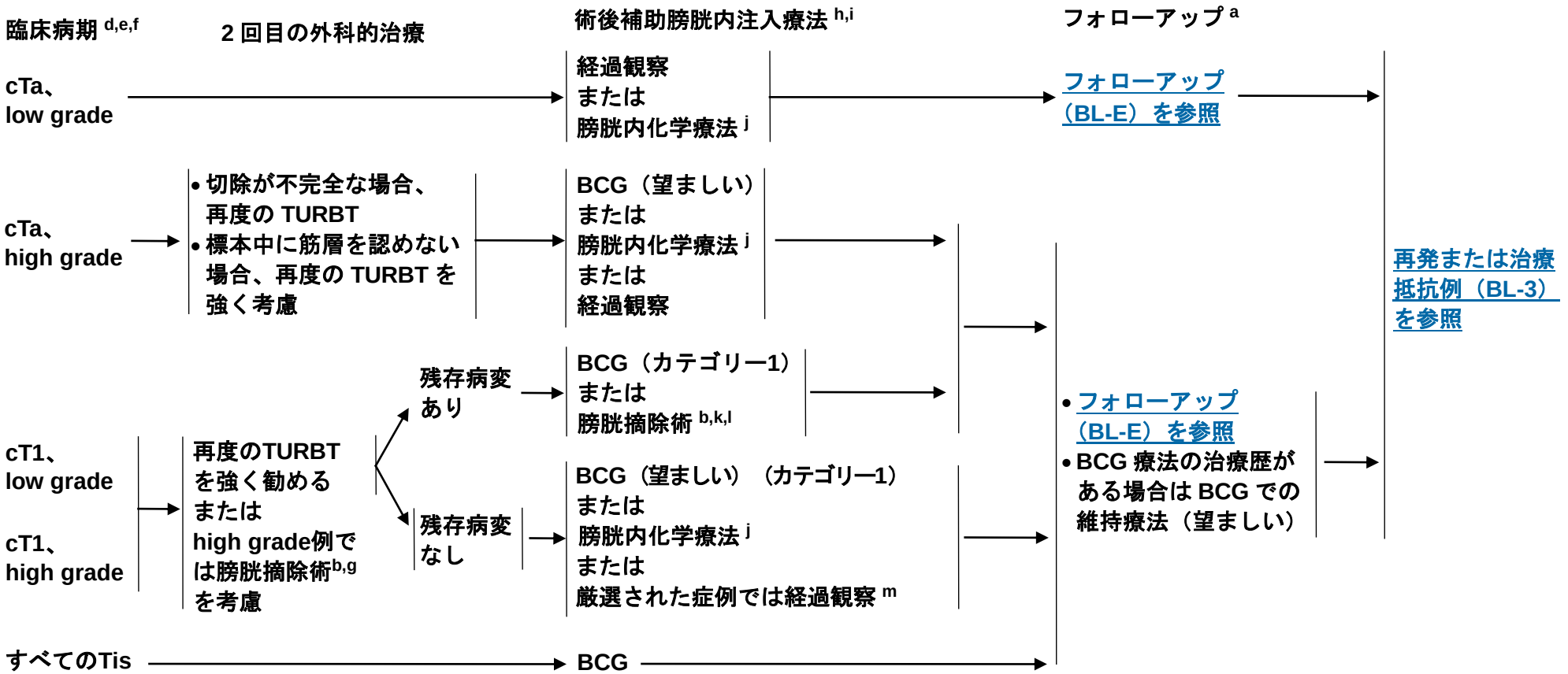



[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[c] 即時膀胱内化学療法によって再発率が 35%低下する。膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

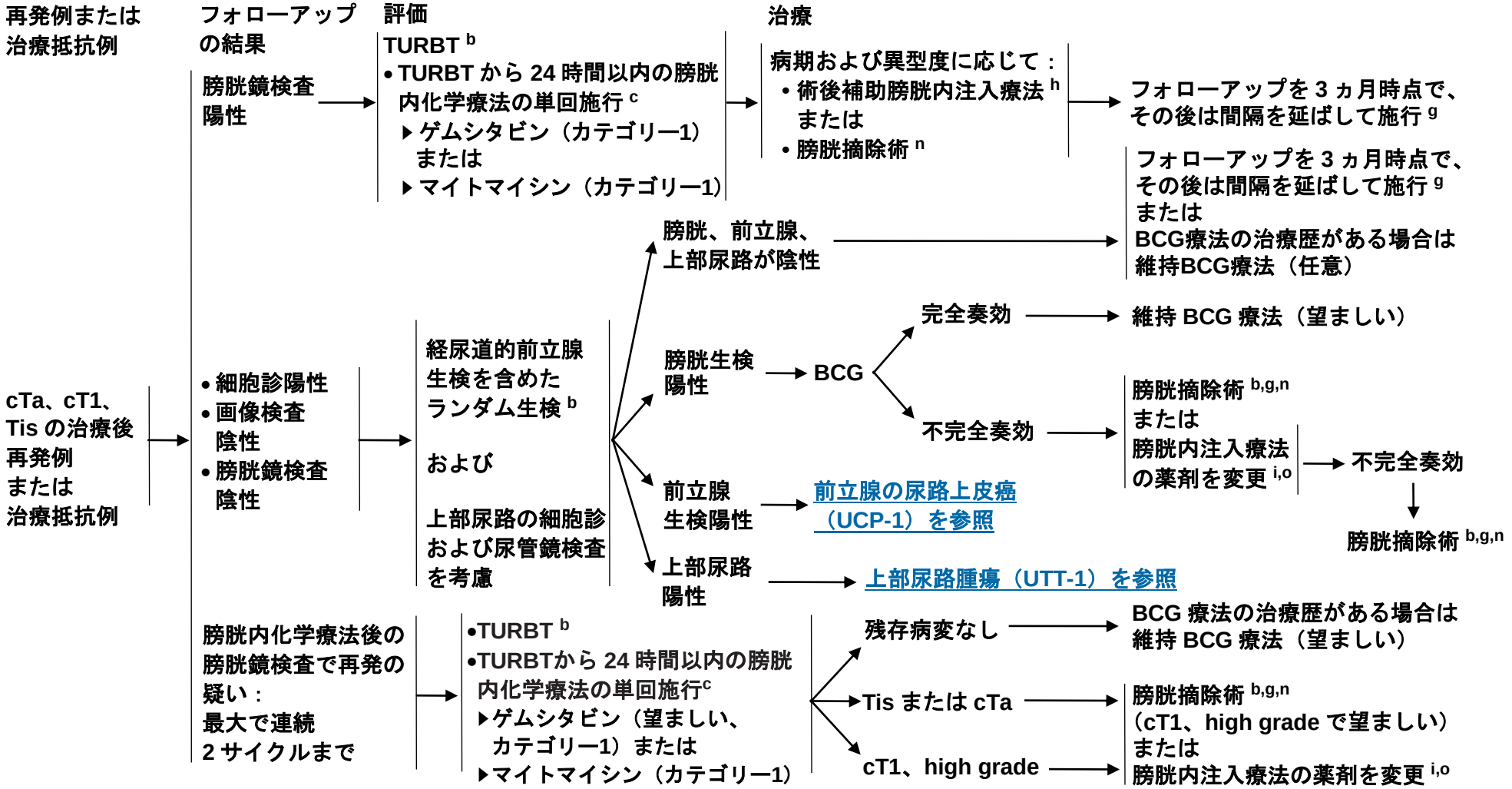
## 筋層非浸潤癌




[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。
[e] Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: A summary and commentary. Int J Surg Pathol 2005;13:143-153.
病理学的管理の原則（BL-C）を参照のこと。
[f] 膀胱癌：非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌（BL-D）を参照のこと。
[g] フォローアップ（BL-E）を参照のこと。
[h] 術後補助導入療法の適応：再発および筋層浸潤癌への進行の可能性に基づく（大きさ、個数、異型度など）。
[i] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[j] 最も頻用されている膀胱内化学療法の選択肢は、ゲムシタビン（望ましい）とマイトマイシンである。
[k] 膀胱摘除術の適応がない場合は、同時併用化学放射線療法（カテゴリー2B）または臨床試験への参加を考慮すること。全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[l] 膀胱摘除術は一般に、再切除時にT1, high grade病変または筋層浸潤癌の残存がみられた例にのみ選択される。
[m] 小さな腫瘍が固有層浸潤までに限局していて、CISの随伴がない厳選された症例。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。




[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。

[c] 即時膀胱内化学療法によって再発率が 35%低下する。膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。

[g] フォローアップ（BL-E）を参照のこと。

[h] 術後補助導入療法の適応：再発および筋層浸潤癌への進行の可能性に基づく（大きさ、個数、異型度など）。

[i] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。

[n] 膀胱摘除術の適応がなく、再発巣がcTaまたはcT1 の場合は、同時併用化学放射線療法（cTaではカテゴリー2B、cT1 ではカテゴリー2A）または臨床試験への参加を考慮すること。全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。

[o] BCG抵抗性の上皮内癌に対してvalrubicinが承認されている。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

**臨床病期 [d]**

II 期（cT2, N0）

**追加精査 [a]**

- 未施行であれば腹部/骨盤部 CT または MRI [a,p]
- 胸部画像検査
- 骨転移の臨床的疑いまたは骨転移の症状がみられる場合は骨スキャン [a]

**膀胱摘除術の適応例** →

**初回治療**

シスプラチンベースの多剤併用化学療法とその後の術前補助療法 [q] の後に根治的膀胱摘除術 [b]（カテゴリー1）

シスプラチンベースの多剤併用化学療法 [q] による術前補助療法とその後の膀胱部分切除術 [b]（適切な部位に単発病変を有する限られた患者；Tis 病変は除く）

または

シスプラチンベースの化学療法に適格でない患者には膀胱摘除術単独

または

同時併用化学放射線療法 [r,s,t,u]（カテゴリー1）→ 治療の 2～3 ヵ月後に腫瘍の状態を再評価 [s]

腫瘍を認めない → 経過観察

腫瘍を認める → Tis、Ta または T1 の場合は BCG 膀胱内注入療法 [i] を考慮
または
外科的な地固め療法 [b]
または
転移例として治療（BL-9）

**補助療法**

病理学的リスク（pT3-4 またはリンパ節転移陽性）に応じて、術前補助療法を施行していない場合には RT [s] またはシスプラチンベースの化学療法 [q] による術後補助療法を考慮

→ フォローアップ（BL-E）を参照

**膀胱摘除術の非適応例** → BL-5 を参照

[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。
[i] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[p] PET/CT（頭蓋底から大腿中央部まで）を考慮する（カテゴリー2B）。
[q] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[r] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[s] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。
[t] 生存率が同等であることを裏付けるデータも存在する。これらの集学的アプローチには専門のチームが必要であり、すべての施設が経験を有しているわけではない。
[u] 化学放射線療法による膀胱温存療法の至適な適応例は、腫瘍が水腎を伴っておらず、広範囲ないし多巣性の Tis の随伴がなく、かつ 6cm 未満の場合などである。腫瘍減量手術として肉眼的に完全または最大限の TURBT が施行可能な腫瘍が理想的である。筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

再発例または治療抵抗例（BL-10）を参照

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

初回治療

II 期
（cT2, N0）
膀胱摘除術の
非適応例

→ 同時併用
化学放射線療法 [r,s]
または
RT [s]
または
TURBT [b] を施行し BCG
膀胱内注入療法 [i] を考慮

→ 治療の 2〜3 ヵ
月後に腫瘍の状
態を再評価 [s]

補助療法

腫瘍を
認めない → 経過観察
または
BCG 療法を受けた場合は
BCG による維持療法 [i]

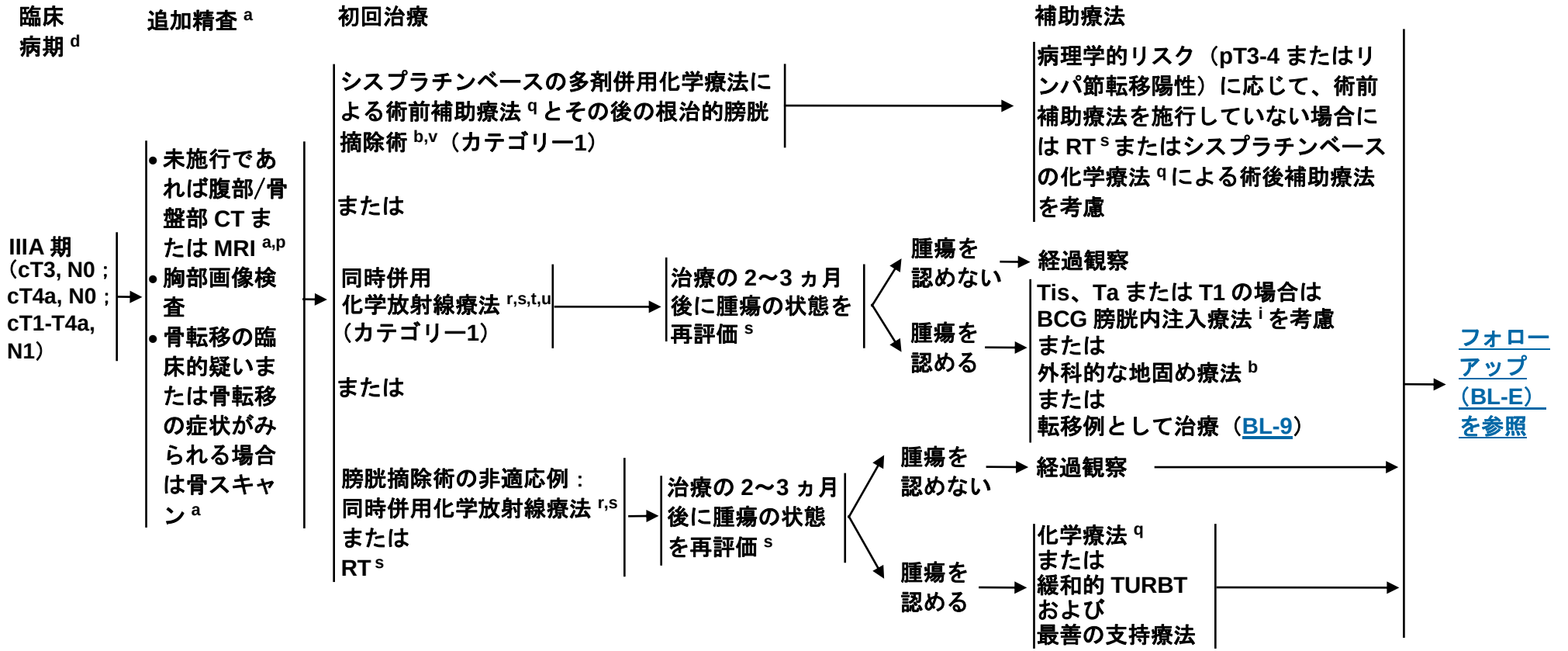
腫瘍を
認める → 化学療法 [q]
または
同時併用化学放射線療法
（RT 未施行の場合）[r,s]
または
緩和的 TURBT
および
最善の支持療法

→ フォローアップ（BL-E）を参照

[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[i] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[q] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[r] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[s] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

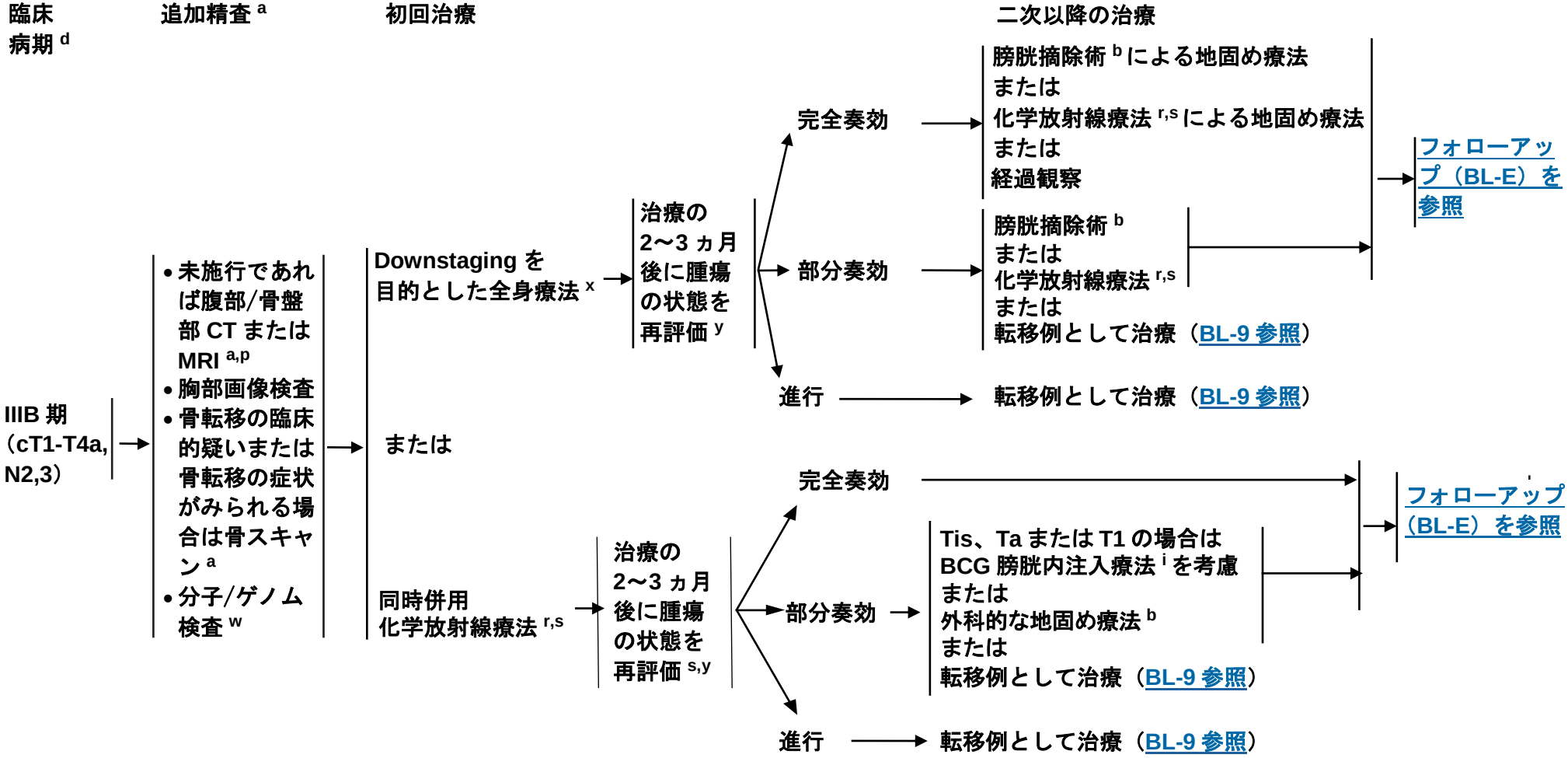



[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。
[p] PET/CT（頭蓋底から大腿中央部まで）を考慮する（カテゴリー2B）。
[q] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[r] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[s] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。
[t] 生存率が同等であることを裏付けるデータも存在する。これらの集学的アプローチには専門のチームが必要であり、すべての施設が経験を有しているわけではない。
[u] 化学放射線療法による膀胱温存療法の至適な適応例は、腫瘍が水腎を伴っておらず、広範囲ないし多巣性の Tis の随伴がなく、かつ 6cm 未満の場合などである。腫瘍減量手術として肉眼的に完全または最大限の TURBT が施行可能な腫瘍が理想的である。筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。
[v] シスプラチンベースの化学療法に適格でない患者には膀胱摘除術単独が適切である。N1 例では、術前補助化学療法で奏効が得られた場合の方が手術のみで奏効が得られた場合よりも経過が良好である。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

再発例または治療抵抗例（BL-10）を参照

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

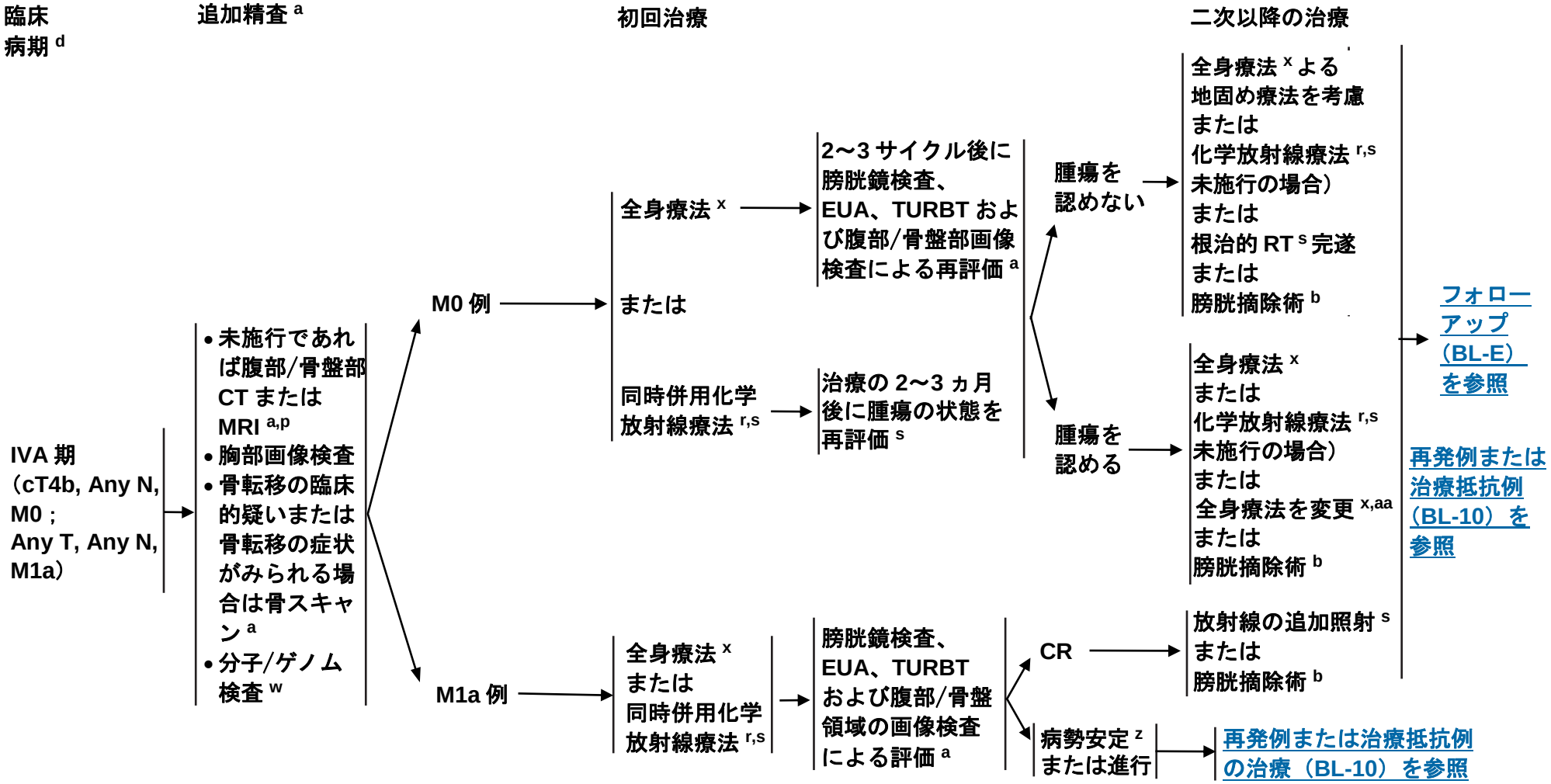



[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。
[i] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[p] PET/CT（頭蓋底から大腿中央部まで）を考慮する（カテゴリー2B）。
[r] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[s] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。
[w] *FGFR3* または *FGFR2* の遺伝子変化に対する FGFR RGQ RT-PCR を含む。
[x] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）を参照のこと。
[y] 胸部/腹部/骨盤部の造影 CT による画像検査。画像検査による再評価で遠隔転移の所見が認められない場合は、膀胱鏡検査を行って膀胱の腫瘍に対する治療効果をさらに評価することが推奨される。

再発例または治療抵抗例（BL-10）を参照

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。




[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。
[p] PET/CT（頭蓋底から大腿中央部まで）を考慮する（カテゴリー2B）。
[r] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[s] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。
[w] FGFR3 または FGFR2 の遺伝子変化に対する FGFR RGQ RT-PCR を含む。
[x] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）を参照のこと。
[z] Non-bulky 例で臨床的進行を認めない場合。
[aa] 全身療法の原則（BL-G 3 of 5）を参照のこと。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

| 臨床病期 [d] | 追加精査 [a] | 初回治療 |
|---|---|---|
| 転移例 [bb]（IVB 期 Any T, Any N, M1b） → | • 骨転移の臨床的疑いまたは骨転移の症状がみられる場合は骨スキャン [a]<br>• 胸部 CT<br>• 中枢神経系の画像検査を考慮 [a]<br>• シスプラチンに対する適格性を評価するための eGFR の測定<br>• リンパ節生検を考慮 | → 全身療法 [x,aa] |

[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[d] 記号「c」は、麻酔下での双手診、内視鏡手術（生検または経尿道的切除術）および画像検査での所見に基づく臨床病期であることを意味する。記号「p」は、膀胱摘除術およびリンパ節郭清での評価に基づく病理学的病期であることを意味する。
[x] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）を参照のこと。
[aa] 全身療法の原則（BL-G 3 of 5）を参照のこと。
[bb] CLIA の承認を受けた検査施設で、*FGFR3* または *FGFR2* の遺伝子変化に対する FGFR RGQ RT-PCR の分子/ゲノム検査を考慮する。考察を参照のこと。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

フォローアップ[a]　　再発例または治療抵抗例　　再発例または治療抵抗例の治療

治癒を目標とする治療が施行された筋層浸潤例および一部の転移例 → フォローアップ（BL-E）を参照

→ 局所再発例および治療抵抗例；膀胱温存
- 浸潤性 → 膀胱摘除術[b,g] または 化学放射線療法（RT 未施行の場合）[r,s] または 緩和的 TURBT および最善の支持療法
- Tis、Ta または T1 → BCG 膀胱内注入療法[i] → 無効 → 膀胱摘除術[b,g,cc] または 膀胱摘除術[b,g]

→ 細胞診陽性；膀胱温存；膀胱鏡検査、麻酔下での診察、ランダム生検陰性 → 追加評価：
- 尿管カテーテル挿入による選択的上部尿路洗浄細胞診
- 前立腺部尿道生検

- 上部尿路細胞診陽性 → 上部尿路腫瘍（UTT-1）を参照
- 前立腺部尿道生検陽性 → 前立腺の尿路上皮癌（UCP-1）を参照

→ 膀胱摘除術後の転移性または局所再発 → 全身療法[x,aa] または 化学放射線療法[r,s]（RT 未施行の場合）または 放射線療法[s]

[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[g] フォローアップ（BL-E）を参照のこと。
[i] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[r] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[s] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則（BL-H）を参照のこと。
[x] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）を参照のこと。
[aa] 全身療法の原則（BL-G 3 of 5）を参照のこと。
[cc] 膀胱摘除術の適応がない場合は、同時併用化学放射線療法（BL-G 4 of 5 を参照）（RT未施行の場合）、膀胱内注入療法の薬剤変更または臨床試験への参加を考慮すること。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの頻度および期間は、必要に応じて患者毎に個別化すべきであり、患者と医師が合意する場合は、5 年を超えて延長してもよい。

### 筋層非浸潤性膀胱癌(NMIBC)

#### 胸部の画像検査

- 病期診断:
  - ▶ 非浸潤癌の初回病期診断では胸部画像検査は必要ない場合がある。
- 筋層非浸潤性膀胱癌のフォローアップ:
  - ▶ ルーチンの胸部画像検査は推奨されない[1]。

#### 腹部および骨盤部の画像検査

- 病期診断:
  - ▶ CT 尿路造影(CTU)(腹部および骨盤部 CT の単純撮影と静注造影剤による排泄性造影)
  - ▶ 腎機能障害またはヨード造影剤アレルギーがあるが、GFR が 30 を超えていて、急性腎不全がみられない患者に対しては、MR 尿路造影(MRU)が適切となる場合がある。上部尿路の評価としては、ガドリニウム造影剤を使用せずに T2 強調画像と単純画像(native image)を撮影してもよい。ただし、プラーク様または非閉塞性病変と転移巣に対する感度が低下する。
  - ▶ ヨードまたはガドリニウム造影剤が使用できない患者では、逆行性腎盂尿管造影と併せて、腎超音波検査(US)または単純 CT を利用してもよい。
  - ▶ 尿管鏡検査
  - ▶ 広基性または high grade 腫瘍では、局所の病期診断を目的とする骨盤部の単純および造影(静注)MRI を考慮する。
    - ◊ CTU に加えて施行してもよい。
    - ◊ 初期のデータから局所の病期診断には T2 強調および拡散強調画像が有用となる可能性が示唆されているため、造影剤の投与に腎機能が耐えられない場合は、造影なしで施行することができる[2,3]。
- 筋層非浸潤性膀胱癌のフォローアップ:(BL-E を参照)
  - ▶ ベースラインで上部尿路(CTU、MRU、逆行性腎盂尿管造影と CT または US)および腹部/骨盤部の画像検査。高リスク患者では、上部尿路の画像検査も 12 ヵ月時点とその後は最大 10 年間にわたり 1～2 年毎に施行するべきである。

#### 骨転移が疑われる場合の評価

- 骨転移の可能性は低いため、骨画像検査は一般には推奨されない。

#### 神経系/脳の画像検査[4,5]

- 病期診断
  - ▶ 脳 MRI は一般には推奨されない。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く
参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの頻度および期間は、必要に応じて患者毎に個別化すべきであり、患者と医師が合意する場合は、5 年を超えて延長してもよい。

筋層浸潤性膀胱癌

胸部の画像検査

- 早期の胸部画像検査としては、正面および側面方向の単純 X 線撮影を施行してもよい。これにより異常が同定された場合は、続いて胸部 CT を施行してもよい。
- 病期診断 [4]：
  - ▶ 正面および側面方向の胸部 X 線撮影、または
  - ▶ 胸部の単純 CT。腹部と骨盤部を同時に撮影する必要がある患者では、静注造影剤による造影 CT を考慮してもよい [6]。
  - ▶ 選択された T2（筋層浸潤癌）症例と cT3 以上の症例では、PET/CT（カテゴリー2B）が有益となることがある。これを施行する場合は、腹部および骨盤も含めること [7-10]。上部尿路の解剖を明らかにする目的では PET/CT を用いるべきではない。

- フォローアップ（膀胱摘除術の有無は問わない）：（BL-E を参照）
  - ▶ 正面および側面方向の胸部 X 線撮影、または
  - ▶ 静注造影剤による胸部造影 CT
    - ◊ 静注造影剤が使用できない場合は、単純 CT を施行してもよい。
    - ◊ 腹部および骨盤部の画像も必要な患者では、一度で腹部と骨盤部を含めた撮影を考慮する。
  - ▶ 未施行の場合または選択された症例で転移が疑われる場合は、PET/CT（カテゴリー2B）を施行してもよい。この検査では腹部と骨盤部も含めること。上部尿路の解剖を明らかにする目的では PET/CT を用いるべきではない。

- cT4b 症例（BL-E を参照）および転移例のフォローアップ：
  - ▶ 正面および側面方向の胸部 X 線撮影、または
  - ▶ 静注造影剤による胸部造影 CT（望ましい）
    - ◊ 静注造影剤が使用できない場合は、単純 CT を施行してもよい。
    - ◊ 腹部および骨盤部の画像も必要な患者では、一度で腹部と骨盤部を含めた撮影を考慮する。
  - ▶ 未施行の場合または高リスク患者で転移が疑われる場合は、PET/CT（カテゴリー2B）を施行してもよい。これは特定の患者では生検のガイドにも利用できる。上部尿路の解剖を明らかにする目的では PET/CT を用いるべきではない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く
参考文献



2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則

筋層浸潤性膀胱癌（続き）
腹部および骨盤部の画像検査

- 病期診断：
  - CTU（腹部および骨盤部 CT の単純撮影と静注造影剤による排泄性造影）[11]
  - 腎機能障害またはヨード造影剤アレルギーがあるが、GFR が 30 を超えていて、急性腎不全がみられない患者に対しては、MRU が適切となる場合がある。
  - ヨードまたはガドリニウム造影剤が使用できない患者では、逆行性腎盂造影と併せて、腎超音波検査および単純 CT（特に PET/CT が利用できない場合）を利用してもよい。
  - 上部尿路病変が疑われる場合は尿管鏡検査
  - 選択された cT2 以上の症例では PET/CT（カテゴリー2B）が有用となることがあり、cT3 以上の症例では管理方針の変更につながる場合がある [1]。上部尿路の解剖を明らかにする目的では PET/CT を用いるべきではない。
  - 初回評価で施行していない場合は、腹部および骨盤部の静注造影剤による造影 CT または MRI
  - 局所の病期診断では静注造影剤による造影または単純撮影の骨盤部 MRI
    - CTU に追加して施行してもよい。
    - 造影剤の禁忌がある場合は、単純撮影で施行してもよい [1]。
- フォローアップ（BL-E を参照）：
  - 2 年間にわたり前述の 3～6 ヵ月毎のスケジュールで上部尿路および腹部/骨盤部の画像検査。その後は、最長 5 年間にわたり年 1 回および適応に応じて腹部/骨盤部の画像検査
  - 未施行の場合または高リスク患者で転移が疑われる場合は、PET/CT（カテゴリー2B）を施行してもよい。これは特定の患者では生検のガイドにも利用できる。上部尿路の解剖を明らかにする目的では PET/CT を用いるべきではない。

骨転移が疑われる場合の評価

- 症状がみられる高リスク患者および骨転移の臨床検査指標が陽性の患者では、MRI、PET/CT（カテゴリー2B）または骨スキャンによる画像検査を行ってもよい。骨以外の部位への遠隔転移が疑われる場合または確認されている場合は、PET/CT（カテゴリー2B）を考慮してもよい。

神経系/脳の画像検査 [4,5]

- 病期診断：
  - 症状がみられるか、選択された「高リスク」（小細胞型など）患者に対してのみ、静注造影剤による造影または単純撮影の脳 MRI が推奨される。
  - 症状がみられる患者が MRI を受けられない場合（MRI 不適合の心臓ペースメーカー、インプラントまたは異物、末期腎臓病）のみ、静注造影剤による造影 CT を考慮する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く
参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則

上部尿路（腎盂および尿管の尿路上皮癌）[12]
- T1 以下の病期診断およびフォローアップ（筋層非浸潤性膀胱癌に対する推奨事項を参照）
- T2 以上の病期診断およびフォローアップ（筋層浸潤性膀胱癌に対する推奨事項を参照）

前立腺の尿路上皮癌/原発性尿道癌
- 病期診断：
  - 正面および側面方向の胸部 X 線撮影または胸部 CT
  - 高リスクの T1 症例または T2 以上の症例では、腹部 CT または MRI を考慮する [13]。
  - 局所の病期診断では静注造影剤による造影または単純撮影の骨盤部 MRI

- 前立腺の尿路上皮癌における追加の病期診断検査：
  - 上部尿路の画像検査
  - CTU（腹部および骨盤部 CT の単純撮影と静注造影剤による排泄性造影）
  - 腎機能障害またはヨード造影剤アレルギーがあるが、GFR が 30 を超えていて、急性腎不全がみられない患者に対しては、MRU が適切となる場合がある。
  - 尿管鏡検査
  - ヨードまたはガドリニウム造影剤が使用できない患者では、逆行性腎盂造影と併せて、腎超音波検査または単純 CT を利用してもよい。

- 男性の前立腺部以外の原発性尿道癌または女性の原発性尿道癌における追加の病期診断検査：
  - 触知可能な鼠径リンパ節腫大がある場合：
    - ◊ 触知可能なリンパ節の生検
    - ◊ 未施行であれば、胸部、腹部および骨盤部 CT による追加の病期診断検査

- フォローアップ：
  - 低リスクの T1 または T1 未満：
    - ◊ 1～2 年間のフォローアップ
      - – 静注造影剤による造影または単純撮影の骨盤部 MRI または CT
  - 高リスク T1 または T2 以上：
    - ◊ 危険因子に応じて、より広範なフォローアップを考慮してもよい（2 年間は 3～6 ヵ月毎、その後は年 1 回）
      - – 前述のように胸部の X 線および/または CT による画像検査
      - – 腹部および骨盤部の造影または単純 MRI または CT による画像検査

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則
## 参考文献

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

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 外科的管理の原則

**病期診断を目的とする経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）**

- 切除標本に筋層が十分に含まれるように切除する
  - ▶ Low grade Ta 病変が確認されている場合は筋層が含まれなくてもよい。
  - ▶ 上皮内癌が疑われる場合または確認された場合：
    - ◊ 乳頭状腫瘍周辺部の生検
    - ◊ 前立腺部尿道生検を考慮
  - ▶ 乳頭状とみられる腫瘍（筋層非浸潤性の可能性が高い）
    - ◊ 以下の場合は再度の TURBT を早期（6 週以内）に施行する：
      - – 初回切除が不完全な場合
      - – 最初の切除標本で high grade 病変と判明したが、筋層が含まれていなかった場合
      - – 病変が大きい（3cm 以上）または多巣性の場合
      - – T1 病変の場合
  - ▶ 広基性または浸潤性とみられる（筋層浸潤性の可能性が高い）腫瘍に対する経尿道的切除術
    - ◊ 以下の場合は再度の TURBT を施行する：
      - – High grade 例で初回の切除に筋層が含まれていなかった場合
      - – T1 病変の場合
      - – 初回切除で治療法を決定できるだけの十分な病期診断/リスク評価ができなかった場合
      - – 切除が不完全であり、かつ 3 つの治療法を組み合わせた膀胱温存療法を考慮している場合
- 強調下（青色光下および狭帯域光観察）の膀胱鏡検査は、白色光下の膀胱鏡検査で確認できない病変の同定に有用となる可能性がある。
- 筋層非浸潤性膀胱癌で膀胱穿孔の懸念がなければ、術後 24 時間以内の即時膀胱内化学療法が推奨される。
  - ▶ 膀胱内化学療法で最も頻用されている薬剤はゲムシタビン（望ましい）（カテゴリー1）とマイトマイシン（カテゴリー1）である。

**治療を目的とする TURBT/最大限の TURBT**

- 最大限の TURBT による安全な完全切除と同時併用化学放射線療法による膀胱温存療法は、腫瘍が孤立性で、リンパ節転移が陰性で、広範囲ないし多巣性の上皮内癌がなく、腫瘍に関連した水腎症がみられず、かつ治療前の膀胱機能が良好な患者に最適な選択肢である。
- 膀胱摘除術の適応がない場合は、TURBT 単独を考慮することができる。
- 遠隔転移のない状況では、TURBT により肉眼的完全切除を達成することで予後良好となる。

続く

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 外科的管理の原則

**経尿道的前立腺切除術（TURP）**
- 導管/腺房または前立腺部尿道に発生した前立腺の尿路上皮癌に対する初回治療の選択肢である。
- BCG の膀胱内注入療法による術後補助療法が推奨される（膀胱内注入療法の原則［BL-F］を参照）。

**尿道腫瘍の経尿道的切除術（TUR）**
- Tis、Ta、T1 の原発性尿道癌の初回治療である。
- 根治的膀胱摘除術と非禁制型尿路変向術を受けた患者では、尿道全摘除術を考慮すべきである。
- 術後の尿道内注入療法が推奨される（膀胱内注入療法の原則［BL-F］を参照）。

**膀胱部分切除術**
- 十分な切除縁を確保した部分切除が可能な位置に単発病変が存在する cT2 の筋層浸潤癌に対して選択できる。ほかに膀胱憩室内の癌など、限定的な状況でも適切となる場合がある。
- ランダム生検により診断された上皮内癌は対象とならない。
- シスプラチンベースの多剤併用化学療法による術前補助療法とともに施行すべきである。
- 最低でも総・内・外腸骨リンパ節と閉鎖リンパ節を含めた両側骨盤リンパ節郭清術を施行すべきである。

**根治的膀胱摘除術/膀胱前立腺摘除術**
- 筋層非浸潤癌における根治的膀胱摘除術は、一般に high grade, cT1 の残存病変にのみ検討される。
- 他の治療を行わない場合、膀胱摘除術は診断から 3 ヵ月以内に施行すべきである。
- cT2、cT3 および cT4a 症例に対する初回治療の選択肢である。初回治療で反応がみられた厳選された cT4b 症例は、膀胱摘除術に適格となる可能性がある。
- cT2～cT4a 症例ではシスプラチンベースの多剤併用化学療法による術前補助療法とともに施行すべきである。術前補助化学療法が受けられない患者では、根治的膀胱摘除術単独が選択肢の 1 つとなる。
- 最低でも総・内・外腸骨リンパ節と閉鎖リンパ節を含めた両側骨盤リンパ節郭清術を施行すべきである。

**膀胱カフ切除を伴う根治的腎尿管摘除術**
- 非転移性かつ high grade の上部尿路腫瘍に対する初回治療の選択肢である。
- 上部尿路の尿路上皮癌では、複数のランダム化試験で膀胱内再発の減少が報告されていることから、術後の即時膀胱内化学療法の単回施行を強く考慮すること。膀胱内化学療法で最も頻用されている薬剤はマイトマイシンであり、ゲムシタビンは選択された患者で用いられている。
- High grade 病変を有する選択された症例では、術前補助化学療法を考慮すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 外科的管理の原則

**尿道切除術**

- 術前補助化学療法（カテゴリー2B）または化学放射線療法を考慮すべきである。
- 選択した症例では、下部の尿道切除術に鼠径リンパ節郭清術を含めてもよい。
- 選択した症例では、尿道全摘除術に鼠径リンパ節郭清術を含めてもよい。
- 球部尿道の T2 の原発性尿道癌の男性患者には、尿道切除術単独または膀胱前立腺摘除術との併用による治療を行ってもよい。
- 振子部尿道の T2 の原発性尿道癌の男性患者には、遠位部の尿道切除術を施行してもよい。あるいは、陰茎部分切断術を考慮することもできる。再発時には陰茎全切断術が必要になる場合がある。
- T2 の原発性尿道癌の女性患者には、尿道切除術と膀胱摘除術による治療を行ってもよい。

**所属リンパ節郭清術**

- High grade の上部尿路腫瘍の患者に推奨される。
- 左側の腎盂、上部尿管および中部尿管の腫瘍：
  - ▶ 所属リンパ節郭清術では、少なくとも腎門部から大動脈分岐部までの傍大動脈リンパ節を含めるべきである。
  - ▶ ほとんどの中部尿管腫瘍でも、総腸骨、外腸骨、閉鎖、内腸骨リンパ節の郭清を含める。
- 右側の腎盂、上部尿管および中部尿管の腫瘍：
  - ▶ 所属リンパ節郭清術では、少なくとも腎門から大動脈分岐部までの傍大動脈リンパ節を含めるべきである。
  - ▶ ほとんどの中部尿管腫瘍でも、総腸骨、外腸骨、閉鎖、内腸骨リンパ節もその郭清範囲に含める。
- 下部尿管の腫瘍：
  - ▶ 所属リンパ節郭清術を施行し、少なくとも腎門部から大動脈分岐部までの傍大動脈リンパ節を含めるべきである。

**骨盤内臓摘出術（カテゴリー2B）**

- T2 以上の原発性尿道癌の女性患者における再発時の治療法である。
- T3 以上の患者では、腸骨鼠径リンパ節郭清術および/または化学放射線療法を考慮することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 外科的管理の原則

内視鏡による上部尿路上皮癌（UTUC）の管理

- ネフロン温存治療での予後良好を示唆する臨床および病理学的基準：
  - 細胞診および生検所見から low grade と診断される腫瘍
  - 乳頭状の組織構造
  - 腫瘍の大きさが 1.5cm 未満
  - 単巣性の腫瘍
  - 断層画像で浸潤性病変の懸念が示されない
- 予後良好な腫瘍の場合：尿管鏡による管理と経皮的な管理の生存率は腎尿管摘除術と同程度である
- ネフロン温存治療での予後不良を示唆する臨床的および病理学的基準：
  - 多巣性の腫瘍
  - 平坦または広基性の組織構造
  - 腫瘍の大きさが 1.5cm 以上
  - High grade
  - cT2-T4
  - 技術的問題に起因する中部および上部尿管の腫瘍
  - 腎盂漏斗部または腎盂尿管移行部を横断する腫瘍
- UTUC の保存療法の絶対的適応（imperative indication）
  - 両側腎盂および/または尿管の尿路上皮癌
  - 片腎または機能的片腎
  - 慢性腎臓病/腎不全
  - 遺伝的素因（遺伝性非ポリポーシス大腸癌［HNPCC］など）
- 経皮的または尿管鏡下の外科的手技
  - 腫瘍に対する高周波療法/焼灼
  - 腫瘍床に対する高周波療法に電気エネルギー、バスケットまたは cold cup 機器を組み込んだ腫瘍切除
  - レーザー療法（Nd:YAG ：penetration 4～6mm；Ho:YAG：shallow penetration <0.5mm）
- 腫瘍の根絶を目指す外科的手技
  - 下部尿管腫瘍に対して尿管部分切除術±尿管膀胱新吻合術
  - 尿管全摘除術および回腸尿管置換術（上部/中部尿管腫瘍）
- 局所的な免疫療法および化学療法による管理
  - BCG、マイトマイシン
  - 投与経路としては経皮的順行性（望ましい）または逆行性尿管カテーテルが考えられる
  - 導入および維持療法（膀胱内注入療法と同様）のレジメンを使用することができる
- 腎盂および尿管の尿路上皮癌に対してネフロン温存手術と術後補助療法による治療を受けている患者には、断層撮影の尿路造影または内視鏡下の観察を含めた長期のサーベイランスが必要である。治療方針には患者の不安、腫瘍の播種、複数の手技と膀胱カフ切除を伴う最終的な腎尿管摘除術の必要性などが関連する可能性がある。臨床的/病理学的過小診断は問題である。再発または腫瘍残存は、進行により生命を脅かす要因となりうる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 病理学的管理の原則

- 尿路上皮腫瘍の分類（2004 年 WHO/ISUP Consensus）：
  - ▶ 平坦型尿路上皮腫瘍病変：
    - ◊ 尿路上皮内癌
  - ▶ 乳頭状尿路上皮腫瘍病変：
    - ◊ 尿路上皮乳頭腫
    - ◊ 低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍
    - ◊ Low grade 乳頭状尿路上皮癌
    - ◊ High grade 乳頭状尿路上皮癌
- 生検/TURBT 標本の病理報告には、以下の点を明記すべきである：
  - ▶ 標本中に固有筋層（排尿筋）が含まれているかどうか、また含まれている場合は腫瘍の筋層浸潤の有無
  - ▶ 固有層浸潤の有無
  - ▶ 壁内リンパ管・静脈浸潤の有無
  - ▶ 周辺部の上皮内癌の有無
- 内反性の増殖パターンを示す尿路上皮腫瘍は、前述した外方増殖性の腫瘍に対する WHO/ISUP（2004）分類と同様に異型度分類を行うべきである。
- 以下に該当する場合は、組織学的亜型を報告すべきである：
  - ▶ 様々な分化傾向を示す尿路上皮癌（扁平上皮/腺上皮）
    - ◊ 分化傾向毎の割合を報告してもよい。例えば、「腺上皮（35%）の分化傾向を示す尿路上皮癌」など。
  - ▶ Micropapillary 型の尿路上皮癌
    - ◊ Micropapillary 成分の割合を報告すべきである。ただし、診断に必要とされる割合の閾値はない。
  - ▶ Nested 型の尿路上皮癌
  - ▶ Lymphoepithelioma-like 型の癌腫
  - ▶ Sarcomatoid 型の癌腫
  - ▶ 絨毛性巨細胞を伴う未分化癌
  - ▶ 未分化癌（巨細胞癌を含む）
  - ▶ 扁平上皮癌（ほぼ全体がケラチン形成を認める扁平上皮癌で構成される）
    - ◊ 扁平上皮癌（疣贅癌でなく住血吸虫によるものでもない）
    - ◊ 疣贅扁平上皮癌
    - ◊ 住血吸虫による過去または現在の感染を伴う扁平上皮癌
  - ▶ 腺癌
    - ◊ 原発性腺癌
      - – 腸管型（腺房状、絨毛状、篩状または充実性）
      - – 粘液または膠様癌
      - – 印環細胞癌
      - – 混在型
    - ◊ 尿膜管癌（大多数が腺癌）
      - – 明細胞腺癌
  - ▶ 神経内分泌癌
    - ◊ 小細胞癌
    - ◊ 大細胞神経内分泌癌
    - ◊ 混在型

Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. International Consultation on Urologic Disease- European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. Eur Urol 2013;63:16–35.
Epstein, JI. Diagnosis and classification of flat, papillary, and invasive urothelial carcinoma: the WHO/ISUP consensus. Int J Surg Path 2010;18(3 Suppl):106S-111S.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱癌：非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌

**混合型：**
- 尿路上皮癌に扁平上皮癌、腺癌、micropapillary、nested、plasmacytoid、sarcomatoid などの成分が混在する腫瘍は、急速に進行する可能性があるため、正しく同定しておくべきである。
- これらは、通常は膀胱の純粋な尿路上皮癌と同じように治療する。
- Micropapillary [1,2]、plasmacytoid [3] および sarcomatoid は、総じて筋層浸潤癌への進行リスクが高く、より積極的なアプローチを考慮すべきある。

**純粋な扁平上皮癌：**
- 純粋な膀胱扁平上皮癌に対する術前/術後補助化学療法の役割は証明されていない。
- 手術または RT による局所制御と最善の支持療法が推奨される。
- 進行例では、臨床試験への参加が望ましい。選択された症例では、パクリタキセル＋イホスファミド＋シスプラチンによる併用化学療法を考慮してもよい [4]。
- 選択した症例（断端陽性）では術後 RT を考慮する [5]。

**尿膜管癌を含む純粋な腺癌：**
- 尿膜管癌を含む純粋な膀胱腺癌に対する術前/術後補助化学療法の役割は証明されていない。
- 手術または RT による局所制御と最善の支持療法が推奨される。
- 病変が限局性している尿膜管癌では、尿膜管靱帯（urachal ligament）と臍部の一塊切除を伴う膀胱部分切除術または膀胱全摘除術とリンパ節郭清術が推奨される。
- リンパ節転移陽性例では、大腸癌用のレジメン（FOLFOX［オキサリプラチン＋ロイコボリン＋5-FU］または GemFLP［5-FU＋ロイコボリン＋ゲムシタビン＋シスプラチン］）による化学療法を考慮する。奏効例には、化学療法後の外科的な地固め療法を考慮する。
- 進行例では、臨床試験への参加が望ましい。選択された症例では、5-FU ベースのレジメン（FOLFOX または GemFLP）または ITP（パクリタキセル＋イホスファミド＋シスプラチン）による併用化学療法。あるいは、パクリタキセルとプラチナ製剤の併用を考慮してもよい [4,6]。
- 尿膜管癌以外の純粋な腺癌では、転移を検索するための追加精査を考慮する。NCCN 原発不明癌ガイドラインを参照のこと。

**小細胞癌成分を含む（または神経内分泌形態が認められる）場合：**
- 病期にかかわらず限局例で組織像に小細胞成分が含まれるすべての患者には、術前補助化学療法とその後の局所治療（膀胱摘除術または放射線療法）が推奨される。
- 術前補助化学療法
  - ▶ 標準のシスプラチンレジメンに適格
    - ◊ エトポシド＋シスプラチン [7]
    - ◊ イホスファミド＋ドキソルビシンとエトポシド＋シスプラチンの交互併用 [8-10]
  - ▶ 標準のシスプラチンレジメンに不適格
    - ◊ エトポシド＋カルボプラチン [11]
- 転移例に対する化学療法
  - ▶ 標準のシスプラチンレジメンに適格
    - ◊ エトポシド＋シスプラチン [7]
  - ▶ 標準のシスプラチンレジメンに不適格
    - ◊ エトポシド＋カルボプラチン [11]
  - ▶ 選択された症例では交互併用レジメン
    - ◊ イホスファミド＋ドキソルビシンとエトポシド＋シスプラチンの交互併用 [8-10]

**原発性膀胱肉腫：**
- NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcomaに準じた治療

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱癌：非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌
## 参考文献

[1]Meeks JJ, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. BJU Int 2013;111:E325-30.
[2]Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al. A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: Final results. Cancer 2013;119:540-547.
[3]Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. J Urol 2013;189:1656-1661.
[4]Galsky M, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Urology 2007;69:255-259.
[5]Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:511-517.
[6]Siefker-Radtke A, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol 2003;169:1295-1298.
[7]Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992;10:282-291.
[8]Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. J Clin Oncol 2009; 27:2592-2597.
[9]Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: Results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. Eur Urol 2013;64:307-313.
[10]Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: A retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. J Urol 2004;172:481-484.
[11]Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:3540-3545.

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## フォローアップ

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの表は指針の提示を目的とするものであり、病変の部位、腫瘍の生物学的特徴、治療期間の長さに応じて症例毎に変更を加えるべきである。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。最適なフォローアップ期間の決定には、更なる研究が必要である。

**表 1：筋層非浸潤性膀胱癌の AUA リスク分類***

| 低リスク | 中リスク | 高リスク |
|---|---|---|
| ・ Low grade（LG）、単発、Ta ≤3cm<br>・ 低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍 | ・ 1 年以内に再発、LG、Ta<br>・ 単発、LG、Ta >3cm<br>・ LG Ta、多巣性<br>・ High grade（HG）Ta、≤3cm<br>・ LG T1 | ・ HG T1<br>・ 再発、HG Ta<br>・ HG Ta、>3cm（または多巣性）<br>・ 上皮内癌（CIS）<br>・ HG 例における BCG 再発<br>・ 組織学的亜型<br>・ リンパ管侵潤<br>・ HG 前立腺部尿道浸潤 |

*以下から許可を得て掲載：Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. J Urol 2016;196:1021.

**表 2：低リスク [1]、筋層非浸潤性膀胱癌**

| 検査 | 年 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5～10 | ＞10 |
| 膀胱鏡検査 | 3、12 | 年 1 回 | | | | 臨床的な適応に応じて | |
| 上部尿路 [2] および<br>腹部/骨盤部 [3] の画像検査 [4] | ベースラインの<br>画像検査 | 臨床的な適応に応じて | | | | | |
| 血液検査 | N/A | | | | | | |
| 尿検査 | N/A | | | | | | |

中リスク、筋層非浸潤性（BL-E 2 of 5）
高リスク、筋層非浸潤性（BL-E 2 of 5）
膀胱摘除術後の筋層非浸潤性膀胱癌（BL-E 3 of 5）
膀胱摘除術後の筋層浸潤性膀胱癌（BL-E 4 of 5）
膀胱温存治療後（BL-E 5 of 5）
再発例または治療抵抗例（BL-10）を参照

[1] BL-E（1 of 5）の表 1「筋層非浸潤性膀胱癌の AUA リスク分類の定義を参照のこと。
[2] 上部尿路の画像検査としては、CTU、MRU、静脈性腎盂造影（IVP）、逆行性腎盂造影、尿管鏡検査が含まれる。
[3] 腹部/骨盤部の画像検査としては CT と MRI が含まれる。
[4] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[5] 膀胱上皮内腫瘍であれば膀胱鏡検査時点で尿細胞診を行うべきである。

NCCN Guidelines for Survivorship を参照

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## フォローアップ

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの表は指針の提示を目的とするものであり、病変の部位、腫瘍の生物学的特徴、治療期間の長さに応じて症例毎に変更を加えるべきである。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。最適なフォローアップ期間の決定には、更なる研究が必要である。

**表 3：中リスク [1]、筋層非浸潤性膀胱癌**

| 検査 | 年 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5～10 | ＞10 |
| 膀胱鏡検査 | 3、6、12 | 6 ヵ月毎 | 年 1 回 | | | 臨床的な適応に応じて | |
| 上部尿路 [2] および 腹部/骨盤部 [3] の画像検査 [4] | ベースラインの画像検査 | 臨床的な適応に応じて | | | | | |
| 血液検査 | N/A | | | | | | |
| 尿検査 | 尿細胞診 [5] 3, 6, 12 | 尿細胞診 6 ヵ月毎 | 年 1 回 | | | 臨床的な適応に応じて | |

**表 4：高リスク [1]、筋層非浸潤性膀胱癌**

| 検査 | 年 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5～10 | ＞10 |
| 膀胱鏡検査 | 3 ヵ月毎 | | 6 ヵ月毎 | | | 年 1 回 | 臨床的な適応に応じて |
| 上部尿路 [2] の画像検査 [4] | ベースラインの画像検査、および 12 ヵ月時点 | 1～2 年毎 | | | | | 臨床的な適応に応じて |
| 腹部/骨盤部 [3] の画像検査 [4] | ベースラインの画像検査 | 臨床的な適応に応じて | | | | | |
| 血液検査 | N/A | | | | | | |
| 尿検査 | ・ 尿細胞診 [5] 3 ヵ月毎<br>・ 尿路上皮腫瘍の尿中マーカーを考慮（カテゴリー2B） | | 尿細胞診 6 ヵ月毎 | | | 年 1 回 | 臨床的な適応に応じて |

[1] BL-E（1 of 5）の表 1：筋層非浸潤性膀胱癌の AUA リスク分類の定義を参照のこと。
[2] 上部尿路の画像検査としては CTU、MRU、静脈性腎盂造影（IVP）、逆行性腎盂造影、尿管鏡検査が含まれる。
[3] 腹部/骨盤部の画像検査としては CT、MRI、PET/CT（カテゴリー2B）が含まれる（筋層非浸潤性膀胱癌には PET/CT は推奨されない）。
[4] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[5] 膀胱上皮内腫瘍であれば膀胱鏡検査時点で尿細胞診を行うべきである。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

NCCN Guidelines for Survivorship を参照

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## フォローアップ

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの表は指針の提示を目的とするものであり、病変の部位、腫瘍の生物学的特徴、治療期間の長さに応じて症例毎に変更を加えるべきである。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。最適なフォローアップ期間の決定には、更なる研究が必要である。

**表 5**：膀胱摘除術後の筋層非浸潤性膀胱癌

| 検査 | 年 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5～10 | ＞10 |
| 膀胱鏡検査 | N/A | | | | | | |
| 画像検査 [4] | CTU または MRU<br>3 ヵ月および 12 ヵ月時点<br>（上部尿路＋腹部/骨盤部の水平断像） | CTU または MRU（上部尿路＋腹部/骨盤部の水平断像）<br>年 1 回 | | | | 腎超音波検査<br>年 1 回 [6] | 臨床的な適応に応じて |
| 血液検査 | ・ 腎機能検査（電解質およびクレアチニン）3～6 ヵ月毎<br>・ 肝機能検査 [7] 3～6 ヵ月毎<br>・ 全血算と生化学検査<br>化学療法を受けた場合は 3～6 ヵ月毎 | ・ 腎機能検査（電解質およびクレアチニン） 年 1 回<br>・ 肝機能検査 [7] 年 1 回<br>・ B12 年 1 回 | | | | B12 年 1 回 | |
| 尿検査 | ・ 尿細胞診 [5] 6～12 ヵ月毎<br>・ 尿道洗浄細胞診を考慮 6～12 ヵ月毎 [8] | 尿細胞診 臨床的な適応に応じて<br>尿道洗浄細胞診 臨床的な適応に応じて | | | | | |

膀胱摘除術後の筋層浸潤性膀胱癌（BL-E 4 of 5）　膀胱温存治療後（BL-E 5 of 5）　再発例または治療抵抗例（BL-10）を参照

[4] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[5] 膀胱上皮内腫瘍であれば膀胱鏡検査時点で尿細胞診を行うべきである。
[6] 水腎症を検索するための腎超音波検査。
[7] 肝機能検査としては AST、ALT、ビリルビン、アルカリホスファターゼがある。
[8] 尿道洗浄細胞診は高リスク例のみを対象とする。高リスク因子としては尿道断端陽性、多巣性 CIS、前立腺部尿道浸潤がある。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

NCCN Guidelines for Survivorship を参照

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## フォローアップ

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの表は指針の提示を目的とするものであり、病変の部位、腫瘍の生物学的特徴、治療期間の長さに応じて症例毎に変更を加えるべきである。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。最適なフォローアップ期間の決定には、更なる研究が必要である。

**表 6：膀胱摘除術後の筋層浸潤性膀胱癌**

| 検査 | 年 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5～10 | ＞10 |
| 膀胱鏡検査 | N/A | | | | | | |
| 画像検査 [4] | ・CTU または MRU（上部尿路＋腹部/骨盤部の水平断像）3～6 ヵ月毎<br>・胸部 X 線または胸部 CT 3～6 ヵ月毎または<br>・PET/CT（カテゴリー2B）転移例が疑われる場合のみ | | ・腹部/骨盤部の CT または MRI 年 1 回<br>・胸部 X 線または胸部 CT 年 1 回<br>または<br>・PET/CT（カテゴリー2B） 転移例が疑われる場合のみ | | | 腎超音波検査 年 1 回 [6] | 臨床的な適応に応じて |
| 血液検査 | ・腎機能検査（電解質およびクレアチニン）3～6 ヵ月毎<br>・肝機能検査 [7] 3～6 ヵ月毎<br>・全血算と生化学検査 化学療法を受けた場合は 3～6 ヵ月毎 | ・腎機能検査（電解質およびクレアチニン） 年 1 回<br>・肝機能検査 [7] 年 1 回<br>・B12 年 1 回 | | | | B12 年 1 回 | |
| 尿検査 | ・尿細胞診 [5] 6～12 ヵ月毎<br>・尿道洗浄細胞診を考慮 6～12 ヵ月毎 [8] | | 尿細胞診 臨床的な適応に応じて<br>尿道洗浄細胞診 臨床的な適応に応じて | | | | |

膀胱温存治療後（BL-E 5 of 5）
再発例または治療抵抗例（BL-10）を参照

[4] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[5] 膀胱上皮内腫瘍であれば膀胱鏡検査時点で尿細胞診を行うべきである。
[6] 水腎症を検索するための腎超音波検査。
[7] 肝機能検査としては AST、ALT、ビリルビン、アルカリホスファターゼがある。
[8] 尿道洗浄細胞診は高リスク例のみを対象とする。高リスク因子としては尿道断端陽性、多巣性 CIS、前立腺部尿道浸潤がある。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

NCCN Guidelines for Survivorship を参照

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## フォローアップ

単独ですべての患者に適切なフォローアップ計画は存在しない。フォローアップの表は指針の提示を目的とするものであり、病変の部位、腫瘍の生物学的特徴、治療期間の長さに応じて症例毎に変更を加えるべきである。前回の検査からの間隔を問わず、徴候または症状の出現または悪化が認められた場合には、疾患活動性の再評価を行うべきである。最適なフォローアップ期間の決定には、更なる研究が必要である。

**表 7**：膀胱温存治療後（膀胱部分切除術または化学放射線療法）

<table>
<tr><th rowspan="2">検査</th><th colspan="7">年</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>5～10</th><th>＞10</th></tr>
<tr><td>膀胱鏡検査</td><td colspan="2">3 ヵ月毎</td><td colspan="2">6 ヵ月毎</td><td colspan="2">年 1 回</td><td>臨床的な適応に応じて</td></tr>
<tr><td>画像検査 [4]</td><td colspan="2">・筋層浸潤性膀胱癌で CTU または MRU（上部尿路＋腹部/骨盤部の水平断像） 3～6 ヵ月毎<br>・筋層浸潤性膀胱癌で胸部 X 線または胸部 CT 3～6 ヵ月毎<br>または<br>・PET/CT（カテゴリー2B）転移例が疑われる場合のみ</td><td colspan="3">・腹部/骨盤部の CT または MRI 年 1 回<br>・胸部 X 線または胸部 CT 年 1 回<br>または<br>・PET/CT（カテゴリー2B） 転移例が疑われる場合のみ [9]</td><td colspan="2">臨床的な適応に応じて</td></tr>
<tr><td>血液検査</td><td>・腎機能検査（電解質およびクレアチニン）3～6 ヵ月毎<br>・肝機能検査 [6] 3～6 ヵ月毎<br>・全血算と生化学検査<br>化学療法を受けた場合は 3～6 ヵ月毎</td><td colspan="6">・腎機能検査（電解質およびクレアチニン） 臨床的な適応に応じて<br>・肝機能検査 [6] 臨床的な適応に応じて</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td colspan="2">尿細胞診 [4] 6～12 ヵ月毎</td><td colspan="5">尿細胞診 臨床的な適応に応じて</td></tr>
</table>

[4] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[9] 筋層非浸潤性膀胱癌には PET/CT は推奨されない。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱内注入療法の原則

適応：再発または筋層浸潤癌への進展の確率に基づく（大きさ、個数、異型度など）

膀胱癌に対する膀胱内注入療法

術後の即時膀胱内化学療法

- 臨床像および初回評価（BL-1）を参照のこと。
- 手術から 24 時間以内（理想的には 6 時間以内）に膀胱内化学療法を単回施行する。
- 米国において膀胱内化学療法で最も頻用されている薬剤はゲムシタビン（望ましい）（カテゴリー1）[1]とマイトマイシン（カテゴリー1）[2]である。チオテパは有効ではないとみられている[3]。
- 術後の即時膀胱内化学療法により、5 年再発率が約 35%低下し、1 例の再発を予防するのに必要な治療数（number needed to treat）は 7 である。しかしながら、進行のリスクと癌死亡のリスクは低下しない[3]。
- EORTC 再発リスクスコアが高い（5 以上）患者では有効でない。これには腫瘍数が 8 個以上の患者と 1 年当たりの再発頻度が 1 回以上の患者が含まれる。
- 禁忌としては、膀胱穿孔、既知の薬物アレルギーが含まれる。

膀胱内化学療法または BCG による導入（補助）療法

- 筋層非浸潤性膀胱癌に対する治療選択肢（BL-2、BL-3およびBL-9を参照）
- 最も頻用されている薬剤は BCG、マイトマイシンおよびゲムシタビンである。
- BCG が不足している状況では、BCG 療法の対象として高リスク患者（例えば、cT1 high grade、CIS）の導入療法を優先すべきである。BCG に代わる望ましい治療法としてはゲムシタビンやマイトマイシンがある。
  - ▶その他の選択肢としてはエピルビシン、valrubicin、ドセタキセル、ゲムシタビン/ドセタキセルまたはゲムシタビン/マイトマイシンの逐次併用などがある。
  - ▶BCG の不足時には、可能であれば 1 本のバイアルで複数の患者を治療できるように BCG の用量を分割してもよい（1/3 または 1/2 の用量で投与）。
- 維持療法の有無を問わず TURBT の 3～4 週間後に開始する。
- 導入療法で週 1 回の投与を約 6 週間にわたり実施する。
- 完全奏効が得られない場合は、最大で連続 2 サイクルまで導入療法を行ってよい。
- カテーテル操作による尿道損傷、細菌尿、持続する肉眼的血尿、持続する重度の局所症状、または全身症状を認める場合は、差し控えること

BCG の膀胱内注入療法による維持療法

- BCG による維持療法に標準のレジメンはないが、NCCN 加盟施設の多くでは、導入療法として 1 コースの BCG 投与を 6 週間かけて行い、3、6、12、18、24、30、36 ヵ月の時点で維持療法として週 1 回の投与を 3 回ずつ行う SWOG レジメンに従っている[4]。
- BCG が不足している状況では、BCG 療法の対象として高リスク患者（例えば、cT1 high grade、CIS）、特に維持療法早期（導入療法後 3 および 6 ヵ月）の患者を優先すべきである。
  - ▶BCG の不足時には、可能であれば 1 本のバイアルで複数の患者を治療できるように BCG の用量を分割してもよい（1/3 または 1/2 の用量で投与）。
- 理想的には、維持療法は中リスクの筋層非浸潤性膀胱癌では 1 年間、高リスクの層非浸潤性膀胱癌では 3 年間にわたり継続すべきである。
- カテーテル操作による尿道損傷、細菌尿、持続する肉眼的血尿、持続する重度の局所症状、または全身症状を認める場合は、BCG 療法は差し控えるべきである。
- 維持療法中にかなりの局所症状を認めた場合には、投与量の減量が推奨される。
- 筋層非浸潤性膀胱癌の再発率低下を根拠に BCG による維持療法の有益性を示唆したデータがある[4]。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く
参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱内注入療法の原則

適応：再発および筋層浸潤癌への進展の確率に基づく（大きさ、数、異型度など）

化学療法薬または BCG の外用または経皮的投与
- 標的部位は様々であるが、この治療の原則は膀胱内注入療法と同様である。外用化学療法薬は滴下投与される。経皮的投与またはカテーテルによる逆行性アプローチも可能である。標準レジメンはなく、この治療の経験が豊富な施設または臨床試験に紹介するべきである。

前立腺の尿路上皮癌に対する術後の BCG 前立腺内注入療法
- 導管＋腺房または前立腺部尿道に病変を有する患者を対象とする治療法。前立腺の尿路上皮癌（UCP-1）を参照のこと。
- TURP の 3～4 週間後に導入（補助）療法を開始すべきである。
- BCG による導入療法後に BCG による維持療法を実施すべきである。
- 表在性病変を有する患者で前立腺癌再発の減少を示したデータがある [5-11]。

原発性尿道癌に対する術後の尿道内注入療法
- Tis、Ta または T1 の選択された症例では、初回治療として考慮する。原発性尿道癌（PCU-2）を参照のこと。
- TUR の 3～4 週間後に導入（補助）療法を開始すべきである。
- 最も頻用されている薬剤は BCG、マイトマイシンおよびゲムシタビンである。
- この状況での維持療法の役割は不明である。
- 原発性尿道癌におけるこの治療法の有効性は確立されていない。

上部尿路腫瘍に対する術後の腎盂内注入療法
- 非転移性かつ low grade の腎盂腫瘍患者で考慮する。上部尿路腫瘍：腎盂腫瘍（UTT-1）を参照のこと。
- 内視鏡的切除術の 3～4 週間後に導入（補助）療法を開始すべきである。
- 最も頻用されている薬剤は BCG、マイトマイシンおよびゲムシタビンである。
- この状況での術後維持療法の役割は不明である。
- 上部尿路腫瘍におけるこの治療法の有効性は確立されていない [12-14]。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 膀胱内注入療法の原則

### 参考文献

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

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 全身療法の原則

| 周術期の化学療法（術前補助または術後補助） |
|---|
| 望ましいレジメン<br>• 顆粒球コロニー刺激因子製剤を併用する DDMVAC（dose-dense のメトトレキサート＋ビンブラスチン＋ドキソルビシン＋シスプラチン）を 3～4 サイクル [1,2]<br>• ゲムシタビン＋シスプラチンを 4 サイクル [3,4] |
| 推奨される他のレジメン<br>• CMV（シスプラチン＋メトトレキサート＋ビンブラスチン）を 3 サイクル [5] |

- シスプラチンの適応がない患者に対する周術期化学療法の推奨を支持するデータは存在しない。
- 複数のランダム化試験およびメタアナリシスにより、筋層浸潤性膀胱癌患者ではシスプラチンベースの術前補助化学療法（3～4 サイクル）で生存期間の延長が得られることが示されている [1,6,7]。
- メタアナリシスにより、膀胱摘除術時の病理学的病期が T3、T4、またはリンパ節転移陽性の症例では術後補助化学療法で生存率の改善が得られることが示唆されている [7]。
- 比較的高い水準のエビデンスに基づき、術後補助化学療法より術前補助化学療法の方が望ましい。
- 進行例において DDMVAC が従来の MVAC より忍容性および有効性の点で優れていることを示した転移例に関するカテゴリー1 のエビデンスに基づき、DDMVAC は標準 MVAC よりも望ましい [2,8]。これらのデータに基づき、MVAC 用の従来の用量とスケジュールは、現在ではもはや推奨されない。
- 進行例において従来の MVAC と同等であることを示した転移例に関するカテゴリー1 のエビデンスに基づき、周術期のゲムシタビン＋シスプラチンは DDMVAC に代わる合理的な選択肢の 1 つである [4,9]。
- ゲムシタビン/シスプラチンについては、21 日間と 28 日間の両レジメンとも許容可能である。21 日間のスケジュールを用いて投与の遅延を少なくすることで、より優れた用量遵守を達成できる可能性がある [10]。
- 限定された UTUC 患者、特に病期または grade がある程度高い腫瘍の患者では、腎尿管摘除術後に腎機能が低下し、術後補助療法が困難となる可能性があるため、術前補助化学療法を考慮してもよい。
- 周術期の状況では、シスプラチンをカルボプラチンで代用するべきではない。
  - ▶ 腎機能が微妙な患者や軽微な腎機能障害を認める患者には、シスプラチンの分割投与を考慮してもよい（1 および 2 日目または 1 および 8 日目に 35mg/m$^2$ など）（カテゴリー2B）。安全は高いものの、このような修正を加えた場合のシスプラチンを含む多剤併用レジメンの相対的な有効性は明らかにされていない。
- 腎機能で判断が難しい患者では、シスプラチンに対する適格性を評価するために eGFR を測定する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く
参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 全身療法の原則

| 局所進行例または転移例（IV 期）に対する一次全身療法 | |
|---|---|
| シスプラチン適格例 | 望ましいレジメン<br>• ゲムシタビン＋シスプラチン [4]（カテゴリー1）<br>• 顆粒球コロニー刺激因子製剤を併用する DDMVAC（カテゴリー1）[2,8] |
| シスプラチン不適格例 | 望ましいレジメン<br>• ゲムシタビン＋カルボプラチン [11]<br>• アテゾリズマブ [12]（腫瘍に PD-L1 の発現 [a] がみられるか、PD-L1 の発現とは無関係にプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者のみ）<br>• ペムブロリズマブ [13]（腫瘍に PD-L1 の発現 [b] がみられるか、PD-L1 の発現とは無関係にプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者のみ）<br><br>推奨される他のレジメン<br>• ゲムシタビン [14]<br>• ゲムシタビン＋パクリタキセル [15]<br><br>特定の状況で有用<br>• イホスファミド＋ドキソルビシン＋ゲムシタビン [16]（腎機能および PS が良好な患者） |

- リンパ節以外への転移がみられ、かつ ECOG Performance Status が 2 点以上の場合は、化学療法の結果は不良に終わることが強く予測される。一方これらの予後不良因子を認めない患者では、化学療法の有益性は最も大きくなる。免疫チェックポイント阻害に関連したこれらの因子の影響は完全には解明されていないが、一般に予後不良の指標であることには変わりない。
- 大半の患者では、ゲムシタビン＋シスプラチンへのパクリタキセルの追加に伴うリスクは、ランダム化試験で認められた限定的な有益性を上回る [17]。
- 腎機能障害を始めとする併存症のためにシスプラチンベースの化学療法を受けることのできない患者は、かなりの割合にのぼる。
  - ▶ 新しい治療法または忍容性が良好な治療法を評価する臨床試験への参加が推奨される。

[a] アテゾリズマブ：腫瘍面積のうち PD-L1 染色陽性の腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合が 5%以上である。
[b] ペムブロリズマブ：Combined Positive Score（CPS）が 10 以上である。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

続く
参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

全身療法の原則

| 局所進行例または転移例（IV 期）に対する二次以降の全身療法（プラチナ製剤による治療後）[c]<br>新薬の臨床試験への参加が推奨される。 | |
|---|---|
| 望ましいレジメン<br>• ペムブロリズマブ（カテゴリー1）[18] | 推奨される他のレジメン<br>• アルブミン結合パクリタキセル[27]<br>• パクリタキセルまたはドセタキセル[25]<br>• ゲムシタビン[14]<br>• ペメトレキセド[26] |
| 望ましい代替レジメン<br>• アテゾリズマブ[19]<br>• ニボルマブ[20]<br>• デュルバルマブ[21]<br>• アベルマブ[22,23]<br>• Erdafitinib[d,24] | 過去の薬物療法に応じて特定の状況で有用<br>• イホスファミド[28]<br>• メトトレキサート<br>• イホスファミド＋ドキソルビシン＋ゲムシタビン[16]<br>• ゲムシタビン＋パクリタキセル[15]<br>• ゲムシタビン＋シスプラチン[4]<br>• 顆粒球コロニー刺激因子製剤を併用する DDMVAC[2] |

| 局所進行例または転移例（IV 期）に対する二次以降の全身療法（免疫チェックポイント阻害薬による治療後）<br>新薬の臨床試験への参加が推奨される。 | |
|---|---|
| シスプラチン不適格、化学療法未施行例に対して<br>望ましいレジメン<br>• ゲムシタビン/カルボプラチン | 推奨される他のレジメン<br>• アルブミン結合パクリタキセル[27]<br>• パクリタキセルまたはドセタキセル[25]<br>• ゲムシタビン[14]<br>• ペメトレキセド[26] |
| シスプラチン適格、化学療法未施行例に対して<br>望ましいレジメン<br>• ゲムシタビン＋シスプラチン[4]<br>• 顆粒球コロニー刺激因子製剤を併用する DDMVAC[2] | 過去の薬物療法に応じて特定の状況で有用<br>• イホスファミド[28]<br>• メトトレキサート<br>• イホスファミド＋ドキソルビシン＋ゲムシタビン[16]<br>• ゲムシタビン＋パクリタキセル[15] |

[c] プラチナ製剤（シスプラチン、カルボプラチンなど）による治療から 12 ヵ月以上経過している場合、患者がプラチナ製剤による治療に依然として適格であれば、プラチナ製剤による再治療を考慮する。
[d] *FGFR3* または *FGFR2* 遺伝子の感受性変化を有する患者のみ。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 全身療法の原則

| 臓器温存化学放射線療法に用いる放射線増感剤を含む化学療法レジメン |
|---|
| 望ましいレジメン（可能であれば 2 剤併用化学療法が望ましい）<br>• シスプラチン[e]＋5-FU[29]<br>• シスプラチン[e]＋パクリタキセル[29,30]<br>• 5-FU＋マイトマイシン[31]<br>• シスプラチン[e]単剤[32] |
| 推奨される他のレジメン<br>• 低用量ゲムシタビン[33,34]（カテゴリー2B） |

| 転移例または再発例の症状緩和を目的として従来分割法による放射線療法と同時併用で施行される放射線増感効果のある化学療法 |
|---|
| 望ましいレジメン<br>• シスプラチン[e] |
| 推奨される他のレジメン<br>• タキサン系薬剤（ドセタキセルまたはパクリタキセル）（カテゴリー2B）<br>• 5-FU（カテゴリー2B）<br>• 5-FU＋マイトマイシン（カテゴリー2B）<br>• 低用量ゲムシタビン（カテゴリー2B）<br>• カペシタビン（カテゴリー3） |

[e] カルボプラチンは有効な放射線増感剤ではなく、放射線療法との併用ではシスプラチンの代わりにならない。（Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002; 20:3061.）

参考文献

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 全身療法の原則 — 参考文献

[1]Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-866.
[2]Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-2646.
[3]Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477.
[4]Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
[5]Griffiths G, Hall R, Sylvester R, 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]Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48:202-205; discussion 205-206.
[7]Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48:189-199; discussion 199-201.
[8]Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42:50-54.
[9]von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602-4608.
[10]Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. Ann Oncol 2002;13:1080-1086.
[11]De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clinl Oncol 2012;30:191-199.
[12]Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018;389:67-76.
[13]Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, 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.
[14]Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15:3394-3398.
[15]Calabro F, Lorusso V, Rosati G, et al: Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer 2009;115:2652-2659.
[16]Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al: A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results. Cancer 2013;119:540-547.
[17]Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012;30:1107-1113.
[18]Bellmunt, de Wit R, Vaughn D, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2018;376:1015-1026.
[19]Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018;387:1909-1920.
[20]Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018.
[21]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.
[22]Apolo AB, Infante JR, Patel MR, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 2018; Apr 4.
[23]Patel M, Ellerton J, Infante J, et al. Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Pooled results from two cohorts of the phase 1b JAVELIN Solid Tumor trial [abstract]. J Clin Oncol 2018;6S:Abstract 330.
[24] Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and *FGFR* alterations (FGFRalt). J Clin Oncol. 2018;36:4503.
[25] McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:1853-1857.
[26] Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al: Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. J Clini Oncol 2008;24:3451-3457.
[27] Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al: Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:769-776.
[28] Witte RS, Elson P, Bono B, et al: Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:589- 593.
[29] Mitin T, Hunt D, Shipley W, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:863-872.
[30] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. Eur Urol 2012; 61:705-711.
[31] James ND, Hussain SA, Hall E, et al; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-1488.
[32] Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996;14:119-126.
[33] Kent E et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. J Clin Oncol 2004;22:2540-2545.
[34] Choudhury A, Swindell R, Logue JP, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2011; 29:733-738.

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則

膀胱癌：特に記載がない限り、線量は 1 日 1.8～2.0Gy で分割する。

- 安全に施行できるならば、放射線療法（RT）単独または同時併用化学放射線療法の前に最大限の TUR を施行すること。
- 連日の再現性を維持するため、膀胱を空にした状態でシミュレーションと治療を行うことが望ましい（腫瘍への追加照射のために膀胱を充満させることは画像誘導下であれば許容される）。
- 多門照射により直線加速器の高エネルギー放射線を照射すること。
- 浸潤性腫瘍においては、膀胱部分切除術の前に低線量術前 RT を考慮すること（カテゴリー2B）。
- 水腎症を認めない患者および筋層浸潤性腫瘍に関連して広範囲な上皮内癌を認めない患者に対しては、同時併用化学放射線療法または RT 単独が最も有効である。
- Ta、T1 または Tis 症例では、外照射療法（EBRT）単独が適切な治療法となることはまれである。通常は BCG 療法の施行後に再発したものの、広範な Tis は認められず、膀胱摘除術の適応がない Ta～T1 症例に対しては、本 NCCN ガイドラインでの標準治療である根治的膀胱摘除術に代わる治癒の可能性がある治療法として、同時併用化学放射線療法を考慮することができる。
- 従来法または加速多分割照射法を用いて膀胱全体と骨盤リンパ節または膀胱全体のみに対して 39.6～50.4Gy を照射する。リンパ節に対する待機的治療は任意であり、併存症と隣接する重要組織への毒性リスクを考慮すべきである。次に 60～66Gy で膀胱の全体または一部に追加照射する。リンパ節転移陽性では、肉眼的なリンパ節転移巣に対して、臨床状況に応じて DVH パラメータに影響を与えずに達成可能な最高線量での追加照射を考慮する。従来の分割照射法に対する妥当な代替法として、膀胱全体に 55Gy を 20 分割で照射する方法や、肉眼的病変部位に対する標的体積内同時ブースト（simultaneous integrated boost）法などがある。
- 膀胱のみへの照射または膀胱腫瘍への追加照射の際には、連日の画像誘導を考慮する。
- 同時併用化学放射線療法は、腫瘍に対する細胞傷害作用を高める目的で推奨されるが、その効果は RT 単独の場合と比べて毒性を増強することなく得られる。腎機能が重度または中等度に障害された患者においては、シスプラチンを含むレジメンの代わりに 5-FU とマイトマイシン C または低用量ゲムシタビンの同時併用が可能である。ただし、このような治療は専門の集学的チームが施行するのが最も適切な形態である。
- 医学的な理由で手術が不可能な患者には治癒の可能性がある治療法として、また転移例には局所的な症状緩和を目的として、同時併用化学放射線療法または RT 単独を考慮すべきである。
- 転移性膀胱癌または骨盤内再発に対して緩和的放射線療法を施行する場合は、放射線療法と放射線増感効果のある化学療法との併用を考慮すべきである。薬剤についてはBL-G 4 of 5を参照のこと。ただし、高線量（＞3Gy）の緩和的放射線療法と同時に化学療法を併用してはならない。
- 照射野には、膀胱全体とすべての肉眼的病変部位±転移のない所属リンパ節を含めるべきである。所属リンパ節には、内腸骨、閉鎖、外腸骨、膀胱周囲、仙骨および正中仙骨リンパ節が含まれる。リンパ節転移例では、総腸骨リンパ節が二次浸潤部位である。
- 回腸導管を併用する根治的膀胱摘除術後の pT3/pT4 pN0-2 膀胱尿路上皮癌（純粋な尿路上皮癌または尿路上皮癌が主体で他の亜型が混在しているもの）の患者では、術後補助療法としての骨盤部に対する RT を考慮する。照射野には、切除時の病理所見に基づいて顕微鏡的病変が残存するリスクのある領域を含めるべきであり、線量 45～50.4Gy で膀胱切除部位と骨盤リンパ節を含めてもよい。浸潤のある切除断端および節外進展のある部位は、正常組織に対する線量制約上可能であれば、54～60Gy までの追加照射を行ってもよいであろう。
- 規定用量で初回化学放射線療法の完遂した後の腫瘍の状態の評価：2～3 ヵ月後に胸部/腹部/骨盤部の造影 CT±骨スキャンによる画像検査。規定用量での化学放射線療法完遂後のフォローアップとして、膀胱鏡検査によるサーベイランスおよび生検も推奨される。
- 厳選された T4b 症例では、術中 RT を考慮してもよい。

続く

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則

尿道癌：特に記載がない限り、線量は 1 日 1.8～2.0Gy で分割する。

- 研究データによると、尿道の尿路上皮癌および扁平上皮癌に対する RT の施行が支持されている（症例集積研究と他部位から発生した同種の癌に対する治療経験）。尿道の腺癌にも放射線療法を考慮することができる。
- 根治的放射線療法（臓器温存）
  - ▶ cT2 cN0
    - ◊顕微鏡的浸潤の可能性がある部位を照射野に含めるための一定のマージンを設定して、肉眼的病変に対して 66～70Gy の EBRT を施行する。腫瘍に対する細胞傷害効果を高めるため、膀胱癌用のレジメンによる化学療法の同時併用が推奨される。
    - ◊所属リンパ領域（女性および男性の遠位部の腫瘍では鼠径リンパ節および下部の骨盤リンパ節；男性の近位部の腫瘍では骨盤リンパ節）の予防的放射線療法を強く考慮する。
  - ▶ cT3～T4 またはリンパ節転移陽性
    - ◊顕微鏡的浸潤を来している部位を照射野に含めるための一定のマージンを設定して、肉眼的病変および所属リンパ領域（女性および男性の遠位部の腫瘍では鼠径リンパ節および下部の骨盤リンパ節；男性の近位部の腫瘍では骨盤リンパ節）に対して 45～50.4Gy の EBRT を施行する。可能であれば、肉眼的原発癌には 66～70Gy まで、肉眼的リンパ節転移には 54～66Gy までの追加照射を行う。肉眼的に転移陽性のリンパ節に照射する線量は、正常組織に対する線量制約を考慮して制限する場合がある。腫瘍に対する細胞傷害効果を高めるため、化学療法の同時併用が推奨される。
  - ▶ 術後補助放射線療法
    - ◊照射野には、切除時の病理学的所見に基づき顕微鏡的残存病変が存在するリスクのある部位を含めるべきであり、切除床、鼠径リンパ節、骨盤リンパ節を含めることができる。顕微鏡的残存病変が存在するリスクのある部位には 45～50.4Gy の EBRT を施行すべきである。浸潤のある切除断端および節外進展のある部位は、正常組織に対する線量制約に基づき可能であれば、54～60Gy までの追加照射を行うべきである。肉眼的残存病変が認められる部位には、正常組織に対する線量制約に基づき、可能であれば 66～70Gy までの追加照射を行うべきである。腫瘍に対する細胞傷害効果を高めるため、膀胱癌用のレジメンによる化学療法の同時併用が推奨される。
  - ▶ 再発例
    - ◊正常組織に対する線量制約上可能であれば、臨床標的体積（CTV）には進展が疑われる領域すべての肉眼的病変部位を線量 66～74Gy で含めるべきであり（より大きな腫瘍と組織型が非尿路上皮癌にはより最大 74Gy の高線量）、前述の通り所属リンパ領域に対して待機的に地固め療法（45～50.4Gy）を施行してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則
## 参考文献

Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and validation of consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after Radical cystectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;96:78-86.

Baumann BC, He J, Hwang WT, et al. Validating a local failure risk stratification for use in prospective studies of adjuvant radiation therapy for bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;95:703-706.

Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Selective bladder preservation with twice-daily radiation plus 5-flourouracil/cisplatin (FCT) or daily radiation plus gemcitabine (GD) for patients with muscle invasive bladder cancer: Primary results of NRG/RTOG 0712—A randomized phase 2 multicenter trial [Abstract]. J Clin Oncol 2018;36:6_suppl, 408.

Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol 2012;61:705-711.

Efstathiou JA, Zietman AL. Bladder Cancer. In Gunderson & Tepper, editors. Clinical Radiation Oncology. Churchill Livingstone Elsevier 2015.

James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012; 366:1477-1488. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. Lancet 2016;338:2796-2810.

Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol 2014;32:3801-3809.

Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): A randomised multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:863-872.

Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol 2014; 66:120-137.

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002; 20:3061-3071.

Shipley WU, Prout GR, Kaufman SD, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. Cancer 1987;60:514-520.

Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: An alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol 2006;24:2318-2324.

Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy and radiation versus adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer [abstract]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;96:Abstract S94.

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

**精査**

- 上部尿路の画像検査 [a]
- 細胞診
- 膀胱鏡検査
- 尿管鏡検査＋生検および/または選択的洗浄細胞診
- 腎機能検査
- 胸部 X 線
- 全血算、生化学検査
- 腎スキャン（任意）
- 骨転移の臨床的疑いまたは骨転移の症状がみられる場合は骨スキャン [a]
- 家族歴；高リスク例ではリンチ症候群の評価を考慮 [b]

腎盂腫瘍 → 精査

**初回治療 [d]**

非転移例 → low grade [c] → 膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術 ±周術期の膀胱内化学療法 [e] または 内視鏡的切除術 ±術後の抗がん剤または BCG の腎盂内注入療法

非転移例 → high grade [c]、大きい、または実質浸潤あり → 膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術＋所属リンパ節郭清術 ±周術期の膀胱内化学療法 [e]、さらに 限定された症例では 術前補助化学療法 [f] を考慮

転移例 → 全身療法 [g]

→ 術後補助療法およびフォローアップ（UTT-3）を参照

[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] NCCNガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照のこと。
[c] Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: A summary and commentary. Int J Surg Pathol 2005;13:143-153.
病理学的管理の原則（BL-C）を参照のこと。
[d] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[e] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[f] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[g] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）および（BL-G 3 of 5）を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

**尿管の尿路上皮癌** →

**精査**

- 上部尿路の画像検査 [a]
- 細胞診
- 膀胱鏡検査
- 尿管鏡検査＋生検および/または選択的洗浄細胞診
- 腎機能検査
- 腎スキャン（任意）
- 胸部 X 線
- 全血算、生化学検査
- 骨転移の臨床的疑いまたは骨転移の症状がみられる場合は骨スキャン [a]
- 家族歴；高リスク例ではリンチ症候群の評価を考慮 [b]

**初回治療 [d]**

- 上部尿管 → 膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術および high grade 症例なら所属リンパ節郭清術、さらに限定された症例では術前補助化学療法 [f] を考慮 または 内視鏡的切除術
- 中部尿管
  - low grade[c] → 内視鏡的切除術 または 膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術 または 切除術と尿管尿管吻合術/高度に限定された症例では回腸尿管
  - high grade[c] → 膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術および所属リンパ節郭清術、さらに限定された症例では術前補助化学療法 [f] を考慮
- 下部尿管 → 下部尿管切除術および high grade 症例なら所属リンパ節郭清術ならびに尿管膀胱新吻合術（臨床的に可能ならば望ましい）、さらに限定された症例では術前補助化学療法 [f] を考慮 または 内視鏡的切除術（low grade） または 膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術および high grade 症例なら所属リンパ節郭清術、さらに限定された症例では術前補助化学療法 [f] を考慮
- 転移例 → 全身療法 [g]

→ 術後補助療法およびフォローアップ（UTT-3）を参照

[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] NCCNガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照のこと。
[c] Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: A summary and commentary. Int J Surg Pathol 2005;13:143-153. 病理学的管理の原則（BL-C）を参照のこと。
[d] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[f] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[g] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）および（BL-G 3 of 5）を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

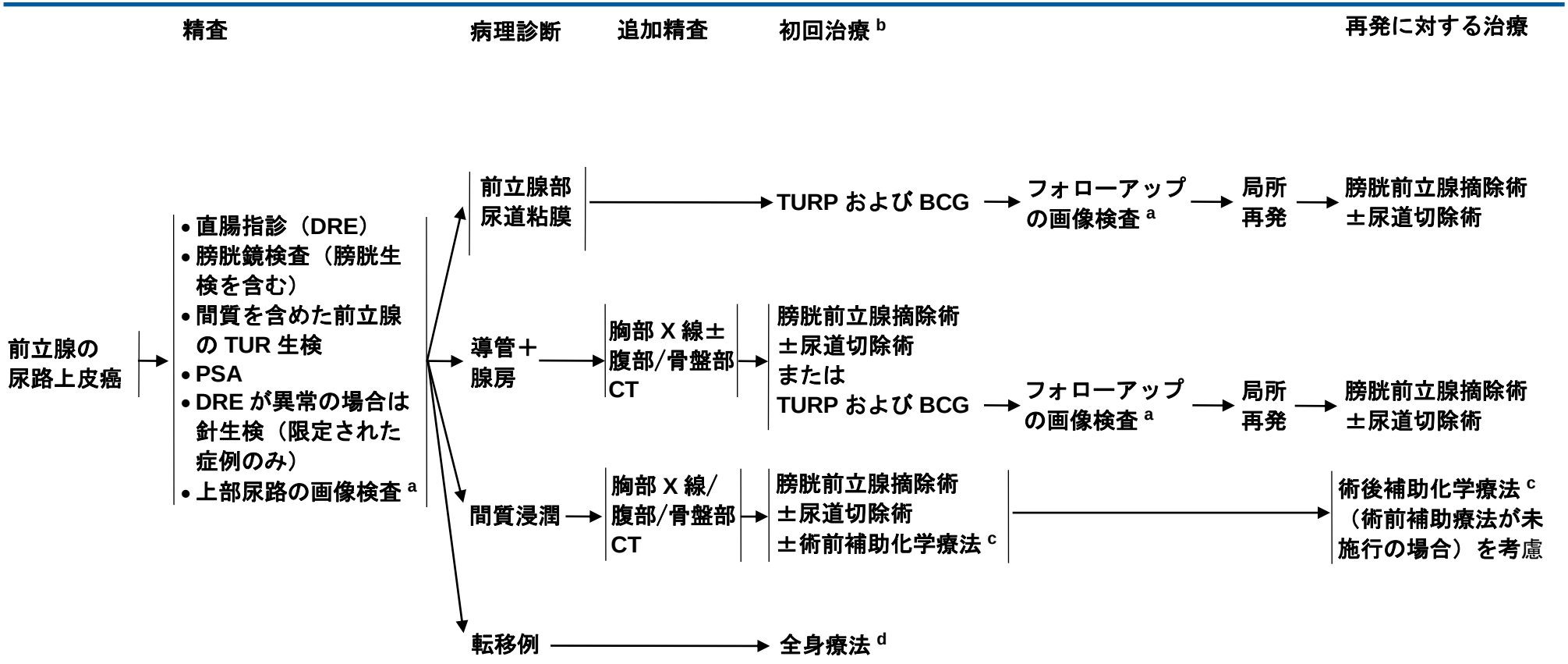
2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

| 腎盂および尿管の尿路上皮癌に対する術後補助療法 | 病理学的病期 [h] | 補助療法 | フォローアップ |
|---|---|---|---|
| | pT0、pT1 | なし | • 膀胱鏡検査を 3 ヵ月毎に 1 年間、その後は間隔を延ばして施行<br>• 内視鏡的切除術の場合、3〜12 ヵ月毎の頻度で上部尿路の画像検査 [a] および尿管鏡検査<br>±造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または MRI |
| | pT2、pT3、pT4、pN+ | 補助化学療法 [f,i] を考慮 | • 膀胱鏡検査を 3 ヵ月毎に 1 年間、その後は間隔を延ばして施行<br>• 内視鏡的切除術の場合、3〜12 ヵ月毎の頻度で上部尿路の画像検査 [a] および尿管鏡検査<br>＋造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または MRI＋胸部画像検査 |

[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[f] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[h] 記号「p」は、それが外科的切除とリンパ節郭清術に基づいた病理学的病期であることを意味する。
[i] 転移を否定できる十分な病期診断を行った後に、補助化学療法に関する推奨事項に従うこと。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

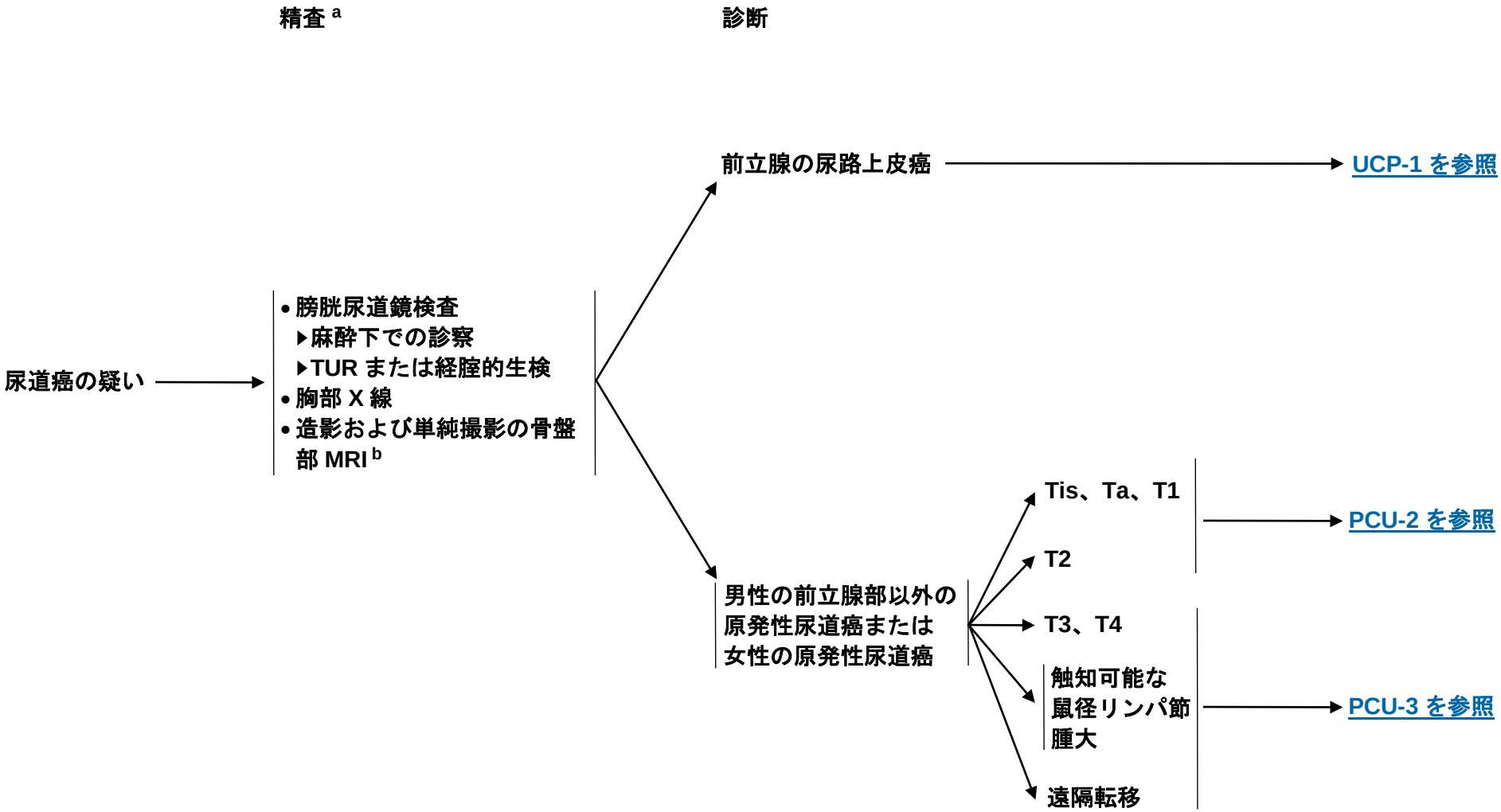
2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。




[a] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[b] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[c] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[d] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）および（BL-G 3 of 5）を参照のこと。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。




[a] 専門施設への紹介が推奨される。
[b] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

臨床病期 | 追加精査 | 初回治療 [c] | 補助療法 | 再発に対する治療

**Tis、Ta、T1** →
- 再度の TUR [d]
  - ▸その後の尿道内化学療法
    または BCG [e]（選択された症例のみ）

**T2**

**男性**

振子部尿道 → 遠位部の尿道切除術 [f] または 陰茎部分切断術 → 断端陽性 → 追加手術 または 化学放射線療法 [g,h]（望ましい）または RT [h] → フォローアップの画像検査 [k] → 再発 → 全身療法 [j,l,m] および/または 陰茎全切断術 [n] および/または RT [h,n]

球部尿道 → 尿道切除術 [f]± 膀胱前立腺摘除術 → pT3/pT4、pN1、pN2 → 化学療法 [i,j] または 化学放射線療法 [g,h] を考慮 → フォローアップの画像検査 [k] → 再発 → 全身療法 [j,l,m] および/または RT [h,n]

**女性** → 化学放射線療法 [g,h] または 尿道切除術 [f]＋膀胱摘除術 → フォローアップの画像検査 [k] → 再発 → 全身療法 [j,l,m] または 化学放射線療法 [g,h]（RT 未施行の場合）または 骨盤内臓摘出術（カテゴリー2B）

[c] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[d] 以前に根治的膀胱摘除術と非禁制型尿路変向術を受けた患者では、尿道全摘除術を考慮すること。
[e] 膀胱内注入療法の原則（BL-F）を参照のこと。
[f] 術前補助化学療法（カテゴリー2B）または化学放射線療法を考慮すること。
[g] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[h] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則の尿道癌（BL-H 2 of 3）を参照のこと。
[i] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[j] 組織型に応じた化学療法レジメン。（Dayyani F, Pettaway C, Kamat A, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.）非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌（BL-D）も参照のこと。
[k] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[l] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）を参照のこと。
[m] 全身療法の原則（BL-G 3 of 5）を参照のこと。
[n] 局所再発に対して考慮すること（±化学療法）。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

**臨床病期** | **追加精査** | **初回治療** [c] | **再発に対する治療**

**T3、T4** → cN0 → 化学放射線療法 [g,h]（望ましい）±地固め療法としての手術
または
術前補助化学療法 [i,j,o] および手術
または RT [h] による地固め療法
または
RT [h]

**触知可能な鼠径リンパ節** → • 胸部/腹部/骨盤部の造影 CT
• リンパ節生検

→ cN1/cN2 → RT：化学療法との併用が望ましい（扁平上皮癌では望ましい）[g,h]
または
全身療法 [l,j]±地固め療法としての手術
または
化学放射線療法 [g,h]±地固め療法としての手術

→ フォローアップの画像検査 [k] → 再発 → 骨盤内臓摘出術（カテゴリー2B）±腸骨鼠径リンパ節郭清術
および/または
化学放射線療法 [g,h]
または
全身療法 [j,l,m]（カテゴリー2B）

**遠隔転移** → 転移例（BL-9）を参照

[c] 外科的管理の原則（BL-B）を参照のこと。
[g] 全身療法の原則（BL-G 4 of 5）を参照のこと。
[h] 筋層浸潤癌の放射線療法による管理の原則の尿道癌（BL-H 2 of 3）を参照のこと。
[i] 全身療法の原則（BL-G 1 of 5）を参照のこと。
[j] 組織型に応じた化学療法レジメン。（Dayyani F, Pettaway C, Kamat A, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.）非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌（BL-D）も参照のこと。
[k] 膀胱癌/尿路上皮癌に対する画像検査の原則（BL-A）を参照のこと。
[l] 全身療法の原則（BL-G 2 of 5）を参照のこと。
[m] 全身療法の原則（BL-G 3 of 5）を参照のこと。
[o] 尿路上皮癌に対してのみ術前補助化学療法を支持するデータがある。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***表 1*** **American Joint Committee on Cancer（AJCC）**
**膀胱癌の TNM 病期分類（第 8 版、2017 年）**

| | |
|---|---|
| **T** | **原発腫瘍** |
| **TX** | 原発腫瘍の評価が不可能である |
| **T0** | 原発腫瘍を認めない |
| **Ta** | 非浸潤性の乳頭状癌 |
| **Tis** | 尿路上皮内癌：「flat tumor」 |
| **T1** | 腫瘍が粘膜固有層（上皮下結合組織）まで浸潤している |
| **T2** | 腫瘍が固有筋層まで浸潤している |
| pT2a | 腫瘍が固有筋層の浅層（内側半分）まで浸潤している |
| pT2b | 腫瘍が固有筋層の深層（外側半分）まで浸潤している |
| **T3** | 腫瘍が膀胱周囲脂肪組織まで浸潤している |
| pT3a | 顕微鏡的浸潤 |
| pT3b | 肉眼的浸潤（膀胱外腫瘤） |
| **T4** | 膀胱外腫瘍が前立腺間質、精嚢、子宮、膣、骨盤壁、腹壁のいずれかに直接浸潤している |
| T4a | 膀胱外腫瘍が前立腺間質、精嚢、子宮、膣のいずれかに浸潤している |
| T4b | 膀胱外腫瘍が骨盤壁、腹壁のいずれかに浸潤している |

| | |
|---|---|
| **N** | **所属リンパ節** |
| **NX** | リンパ節の評価が不可能である |
| **N0** | リンパ節転移を認めない |
| **N1** | 小骨盤内の所属リンパ節（膀胱周囲、閉鎖、内・外腸骨または仙骨リンパ節）の 1 つに転移を認める |
| **N2** | 小骨盤内の所属リンパ節（膀胱周囲、閉鎖、内・外腸骨または仙骨リンパ節転移）の複数に転移を認める |
| **N3** | 総腸骨リンパ節への転移を認める |

| | |
|---|---|
| **M** | **遠隔転移** |
| **M0** | 遠隔転移を認めない |
| **M1** | 遠隔転移を認める |
| M1a | 総腸骨リンパ節を超えるリンパ節までに限定された遠隔転移 |
| M1b | リンパ節外の遠隔転移 |

**組織学的異型度（G）**

尿路上皮腫瘍の組織学的分類については、World Health Organization/International Society of Urological Pathology（WHO/ISUP）が推奨する現行の異型度分類法に合わせて、次のように low grade と high grade に分ける分類法が採用されている：

**LG** low grade
**HG** high grade

扁平上皮癌および腺癌については、以下の分類法が推奨されている：

**GX** 異型度の評価が不可能
**G1** 高分化
**G2** 中分化
**G3** 低分化

***表 2*** **AJCC 予後分類**

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

続く

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本資料は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***表 3*** **American Joint Committee on Cancer（AJCC）**
**腎盂尿管癌の TNM 病期分類（第 8 版、2017 年）**

**T　原発腫瘍**
**TX**　原発腫瘍の評価が不可能である
**T0**　原発腫瘍を認めない
**Ta**　乳頭状の非浸潤癌
**Tis**　上皮内癌
**T1**　腫瘍が上皮下結合組織まで浸潤している
**T2**　腫瘍が筋層まで浸潤している
**T3**　腎盂の場合：腫瘍が筋層を越えて腎盂周囲脂肪組織または腎実質まで浸潤している
尿管の場合：腫瘍が筋層を越えて尿管周囲脂肪組織まで浸潤している
**T4**　腫瘍が隣接臓器まで、または腎臓を介して腎周囲脂肪組織まで浸潤している

**N　所属リンパ節**
**NX**　所属リンパ節の評価が不可能である
**N0**　所属リンパ節への転移を認めない
**N1**　最大径が 2cm 以下のリンパ節転移を 1 つ認める
**N2**　2cm を超えるリンパ節転移を 1 つ認める；またはリンパ節転移を複数認める

**M　遠隔転移**
**M0**　遠隔転移を認めない
**M1**　遠隔転移を認める

**組織学的異型度（G）**
尿路上皮腫瘍の組織学的分類については、WHO/ISUP が推奨する現行の異型度分類法に合わせて、次のように low grade と high grade に分ける分類法が採用されている：
**LG**　low grade
**HG**　high grade

扁平上皮癌および腺癌については、以下の分類法が推奨されている。
**GX**　異型度の評価が不可能
**G1**　高分化
**G2**　中分化
**G3**　低分化

***表 4*** **AJCC 予後分類**

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

続く

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本資料は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。



2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面よる許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***表 5*** **American Joint Committee on Cancer（AJCC）尿道癌の TNM 病期分類（第 8 版、2017 年）**

**男性陰茎部尿道および女性尿道**

**T　原発腫瘍**
**TX**　原発腫瘍の評価が不可能である
**T0**　原発腫瘍を認めない
**Ta**　非浸潤性の乳頭状癌
**Tis**　上皮内癌
**T1**　腫瘍が上皮下結合組織まで浸潤している
**T2**　腫瘍が尿道海綿体、尿道周囲筋層のいずれかまで浸潤している
**T3**　腫瘍が陰茎海綿体、腟前壁のいずれかまで浸潤している
**T4**　腫瘍がその他の隣接臓器まで浸潤している（例えば、膀胱壁浸潤）

**前立腺部尿道**

**T　原発腫瘍**
**TX**　原発腫瘍の評価が不可能である
**T0**　原発腫瘍を認めない
**Ta**　非浸潤性の乳頭状癌
**Tis**　前立腺部尿道、尿道周囲の管または前立腺導管の上皮内癌であるが間質浸潤を伴わない
**T1**　腫瘍が尿路上皮直下の尿路上皮下結合組織まで浸潤している
**T2**　腫瘍が尿路表層からの直接浸潤または前立腺導管からの浸潤により導管周囲の前立腺間質まで浸潤している
**T3**　腫瘍が前立腺周囲脂肪組織まで浸潤している
**T4**　腫瘍がその他の隣接臓器まで浸潤している（例、膀胱壁の前立腺外浸潤、直腸壁）

**N　所属リンパ節**
**NX**　リンパ節の評価が不可能である
**N0**　リンパ節転移を認めない
**N1**　鼠径部または小骨盤内（膀胱周囲、閉鎖、内腸骨、外腸骨）または正中仙骨の所属リンパ節の 1 つに転移を認める
**N2**　鼠径部または小骨盤内（膀胱周囲、閉鎖、内腸骨、外腸骨）または正中仙骨の所属リンパ節の複数に転移を認める

**M　遠隔転移**
**M0**　遠隔転移を認めない
**M1**　遠隔転移を認める

**組織学的異型度（G）**
異型度は grade で報告される。
尿路上皮腫瘍の組織学的分類については、WHO/ISUP が推奨する現行の異型度分類法に合わせて、次のように low grade と high grade に分ける分類法が採用されている：
**LG**　low grade
**HG**　high grade

扁平上皮癌および腺癌については、以下の分類法が推奨されている：
**GX**　異型度の評価が不可能
**G1**　高分化
**G2**　中分化
**G3**　低分化

***表 6*** **AJCC 予後分類**

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

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本資料は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面よる許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

# 考察

**NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー**

**カテゴリー1**：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2A**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2B**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

**カテゴリー3**：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

**特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。**

**NCCN の望ましさによるカテゴリー**

**望ましい介入**：優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入

**その他の推奨される介入**：その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的未成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの

**特定の状況で有用**：その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

**いずれの推奨も適切と考えられる。**

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 目次

概要 ..... MS-3
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法 ..... MS-3
臨床像および精査 ..... MS-3
病理学と病期分類 ..... MS-5
強調下の膀胱鏡検査 ..... MS-5
組織型 ..... MS-7
筋層非浸潤性膀胱尿路上皮癌 ..... MS-8
膀胱内注入療法 ..... MS-8
BCG の不足 ..... MS-11
cTa, low-grade 腫瘍の治療 ..... MS-11
cTa, high grade 腫瘍の治療 ..... MS-12
cT1 腫瘍の治療 ..... MS-12
Tis の治療 ..... MS-12
サーベイランス ..... MS-13
治療後の再発例および治療抵抗例 ..... MS-13
筋層浸潤性膀胱尿路上皮癌 ..... MS-14
追加精査 ..... MS-14
根治的膀胱摘除術 ..... MS-15
膀胱部分切除術 ..... MS-15
術前補助化学療法 ..... MS-15
術後補助化学療法 ..... MS-16
術後補助放射線療法 ..... MS-17
膀胱温存 ..... MS-18
II 期および IIIA 期腫瘍の治療 ..... MS-20
IIIB 期腫瘍の治療 ..... MS-21
IVA 期腫瘍の治療 ..... MS-22
フォローアップ ..... MS-22
再発例または治療抵抗例 ..... MS-23
転移性（IVB 期）膀胱尿路上皮癌 ..... MS-23
転移例の評価 ..... MS-23
少数転移例に対する転移巣切除術 ..... MS-23
分子/ゲノム検査 ..... MS-24
転移例に対する化学療法 ..... MS-25
分子標的療法 ..... MS-26
膀胱の非尿路上皮癌 ..... MS-30
上部尿路上皮癌（UTUC） ..... MS-30
腎盂腫瘍 ..... MS-30
尿管の尿路上皮癌 ..... MS-32
前立腺の尿路上皮癌 ..... MS-33
原発性尿道癌 ..... MS-34
要約 ..... MS-35

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 概要

2019 年に米国において新たに膀胱癌と診断される症例数は、80,470 例（男性 61,700 例、女性 18,770 例）となり、同期間の死亡数は約 17,670 例（男性 12,870 例、女性 4,800 例）になると推定されている [1]。米国では、膀胱癌は男性で 6 番目に多い癌であり、40 歳未満で膀胱癌が診断されることはまれである。診断時年齢の中央値が 73 歳 [2] であることを考慮すると、患者管理において併存症の存在がしばしば問題となる。

膀胱癌発症の危険因子としては男性、白人、喫煙、膀胱癌の家族歴または既往歴、骨盤照射、環境性/職業性曝露、特定の薬物への曝露、尿路の慢性感染症または慢性刺激、肥満や糖尿病といった特定の病態などがある [3-5]。糖尿病に膀胱癌発生リスクの上昇との関連がみられる一方 [4]、メトホルミンによる治療は膀胱癌と糖尿病を有する患者の予後改善につながる可能性がある [6]。

膀胱癌は臨床的に 3 つのカテゴリーに分類でき、それぞれで予後、管理方針および治療目標が異なる。第 1 のカテゴリーは筋層非浸潤癌であり、この場合は再発および病期進行の予防を目標とした治療が行われる。第 2 のカテゴリーは筋層浸潤癌であり、その治療に際しては、膀胱摘除術を行うか、生存の可能性を損なわずに膀胱温存を図るかを決定することと、原発巣に対する局所治療のみで管理可能であるか、あるいは遠隔転移のリスクが高いため治癒の可能性を高める全身的なアプローチが必要であるかを見極めることが重要である。第 3 のカテゴリーは転移性膀胱癌であり、この場合は、いかにして患者の QOL を維持しつつ、余命を延長できるかが重要となってくる。本疾患では、作用機序の異なる多数の薬剤で膀胱癌に対する抗腫瘍効果が認められている。それらの薬剤を用いて、いかにして最善の成績を得るかが目標となる。

## 文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 膀胱癌ガイドラインの本版の更新に先立ち、「bladder cancer OR urothelial carcinoma of the ureter urothelial carcinoma of the prostate OR primary carcinoma of the urethra」を検索語とし、重要文献を対象として PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した [7]。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、メタアナリシス、ランダム化比較試験、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、追加の情報源（例えば、印刷版公開前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN のウェブサイト（www.NCCN.org）に記載されている。

## 臨床像および精査

膀胱癌患者の主症状として最も多いのは顕微鏡的または肉眼的血尿であるが、膀胱刺激や膀胱容量の減少が原因で頻尿を来す場合もある。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

頻度はやや低くなるが、主症状が尿路感染症となる場合もある。また進行例では上部尿路の閉塞や疼痛も起こりうる。これらの症状を認める患者には、病変の有無を確認すべく外来検査として膀胱鏡による評価を行うべきである。病変が確認された場合は、確定診断と膀胱内の進展度評価を目的として経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）を施行すべきである。膀胱鏡検査の前後に尿細胞診を行ってもよい。

膀胱鏡検査において腫瘍の肉眼形態が充実性（広基性）、high grade と判定される場合、もしくは肉眼形態から筋層浸潤が示唆される場合は、TURBT の前に腹部および骨盤部の CT（コンピュータ断層撮影）または MRI（磁気共鳴映像法）を施行することが推奨される。純粋な乳頭状腫瘍の場合、もしくは粘膜面の異常だけを認める（上皮内癌［CIS］が示唆される）場合は、CT の結果によって管理方針が変更されるのがまれであることから、CT やその他の上部尿路の画像検査は手術後まで延期可能である。全例を対象とした更なる精査には、尿細胞診（未施行の場合）を考慮するほか、CT または MR 尿路造影、腎超音波検査または単純 CT＋逆行性腎盂尿管造影、尿管鏡検査、もしくは以上の併用による上部尿路の評価を含めるべきである。一般に、静注造影剤を安全に投与できる患者における上部尿管の画像検査としては、CT 尿路造影が望ましいアプローチと考えられている。

麻酔下での双手診（EUA）とともに TURBT を施行して、可視的腫瘍を切除するとともに、浸潤を評価するために腫瘍占拠部位から筋層組織を採取する。TURBT の目標は、肉眼的腫瘍を完全に切除する一方で、臨床病期と腫瘍の異型度を同定に特定することである。そのため、膀胱筋層（固有筋層）を含んだ十分な検体が切除標本に存在しなければならない。筋線維をわずかしか含まない小さな腫瘍片では、深達度を評価して推奨治療の選択の判断材料とするには不十分である。大きな乳頭状腫瘍を認める場合は、完全な腫瘍切除に複数回の切除操作が必要になることもある。CIS を認める場合は、腫瘍存在部位の多様性についての評価を目的として、腫瘍周辺部の生検と多部位ランダム生検を施行してもよい。筋層非浸潤癌が疑われる場合は、TURBT 終了後 24 時間以内にゲムシタビンまたはマイトマイシン（ともにカテゴリー1、ただし忍容性で優れるためゲムシタビンの方が望ましい）による膀胱内化学療法を単回施行することが推奨される（「*膀胱内化学療法*」を参照）。

男性の筋層非浸潤性膀胱癌患者では、前立腺部尿道および前立腺導管への浸潤が報告されている。そのリスクは膀胱頸部に腫瘍が発生した症例でより高くなる。したがって、病変が広基性の場合と Tis または high grade 病変が疑われる場合、特に膀胱を温存する状況においては、ランダム生検と前立腺の経尿道的生検を考慮してもよい。ランダム生検は特定の状況（例えば、膀胱部分切除術の予定、根治的化学放射線療法、原因不明の尿細胞診陽性例の評価、特定の臨床試験）で適応となる可能性があるが、陽性判定はまれであり、特に低リスク腫瘍ではその傾向が強い [8]。そのため、正常に見える尿路上皮のランダム生検はほとんどの患者で不要である。

尿細胞診での陽性所見は、尿路内のどこかに尿路上皮腫瘍が存在する可能性を示唆する。細胞診は陽性となるが膀胱鏡検査は正常となる場合は、上部尿路と男性では前立腺の評価を行う必要があり、さらに尿管鏡検査を考慮してもよい。

TURBT または生検で得られた組織標本を臨床的に検討することが、膀胱癌の診断とその後の管理に重要である。病期を示す記号の前に「c」と付記されている場合は、それが麻酔下での双手診と内視鏡手術（生検または TURBT）ならびに画像検査の結果に基づいた臨床病期であることを意味する。一方「p」と付記されている場合は、それが膀胱摘除術とリンパ節郭清術による組織診断に基づいた病理学的病期であることを意味する。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 病理学と病期分類

最も頻用されている病期分類は、AJCC[9] による TNM（tumor, node, metastasis）分類である（アルゴリズムの「*病期分類*」を参照）。NCCN 膀胱癌ガイドラインでは、膀胱尿路上皮癌に対する推奨治療を筋層非浸潤癌（Ta、T1、Tis）と筋層浸潤癌（T2 以上）で区別している。膀胱癌の管理方針は、生検標本の所見に基づいて、組織型、異型度および深達度を考慮しながら決定する。これらの因子は再発および病期進行の確率の推定に用いられる。

新たに発見される症例の約 75%は筋層非浸潤癌で、これは外方増殖性の乳頭状腫瘍であり、多くは粘膜内に限局したもの（Ta）（70～75%）で、固有層にまで浸潤したもの（T1）（20～25%）や平坦な high grade 病変（上皮内癌［CIS］、5～10%）はやや少ない[10,11]。これらの腫瘍は脆弱である傾向があり、非常に出血を起こしやすい。その自然史は膀胱内の同一または別の部位における再発傾向が特徴的であり、再発時の病期は初発時と同じこともあれば、より進行していることもある。

粘膜または粘膜下組織に限局した乳頭状腫瘍は、一般に内視鏡による完全切除によって管理される。病期が進行すると局所症状が現れるようになり、頻度は低くなるが、転移巣の関係する症状が出現することもある。腫瘍が粘膜内または粘膜下組織に限局している患者の 31～78%は、5 年以内に尿路上皮癌の再発または新規発生を経験すると推定されている[12]。これらの再発確率は、初発時の病期および異型度、腫瘍の大きさ、多発か否かに応じて異なってくる。現在、個々の患者における進行確率の推定精度を向上させるための研究が活発に行われている。

筋層浸潤性膀胱癌は、基底膜を越えた悪性進展によって定義される。固有筋層への浸潤は T2 の基準であり、膀胱周囲組織への浸潤は T3 を定義する。周辺臓器（前立腺間質、精嚢、子宮、腟、骨盤壁、腹壁）への膀胱外浸潤は T4 を定義する。深達度は予後と治療効果の最も重要な規定因子である。

AJCC Staging Manual 第 8 版では、膀胱尿路上皮癌の病期分類に変更があり、具体的には III 期および IV 期の細分化（III 期は IIIA 期と IIIB 期に、IV 期は IVA 期と IVB 期に細分化された）などがあった[9]。注意すべき点として、この新しい病期分類では T1-T4a, N1 が IIIA 期に、T1-T4a, N2-3 が IIIB 期に分類されている（以前は N1-3 は T 分類にかかわらず IV 期とされていた）[9,13]。NCCN 膀胱癌ガイドラインは、この新しい病期分類システムに基づく適切な治療選択肢を反映するべく更新された（「*II 期および IIIA 期腫瘍の治療*」、「*IIIB 期腫瘍の治療*」および「*IVA 期腫瘍の治療*」を参照）。

### 強調下の膀胱鏡検査

現時点では、白色光下の膀胱鏡検査（white light cystoscopy：WLC）が膀胱癌の評価および病期分類の標準となっている。WLC は乳頭状病変に対する検出感度は高いものの、非乳頭状および平坦型の病変を炎症病変と識別する能力に限界があり、腫瘍の病期診断での精度が十分ではない。さらに、小径病変や多巣性病変は WLC による検出がより困難となる。現在では画像強調の方法として提唱された手法がいくつか利用可能となっており、その中に青色光下の膀胱鏡検査（blue light cystoscopy：BLC）と狭帯域光観察（narrow band imaging：NBI）がある。どちらの方法も、経験豊富な医師が WLC と併用することで病期診断の精度を改善すると報告されているが、いずれもデータが限られており、膀胱癌の病期分類では依然として WLC が主流となっている。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***青色光膀胱鏡検査***

BLC は、光感受性物質を尿路上皮の細胞質内に吸収させ、そこでヘムの生合成に関与させることによって、悪性細胞を識別する手法である。正常細胞は光感受性物質を排出するが、悪性細胞では、酵素異常のために光活性をもったポルフィリンが形成されて細胞内に残留するため、青色光下で赤色光の放出による蛍光が観察される。初期の研究では光感受性物質として 5-アミノレブリン酸（5-ALA）が使用されていたが、最近の研究では、FDA が承認した感受性物質のヘキシルアミノレブリン酸（HAL）が使用されている。

いくつかの前向き臨床研究によって WLC との併用下で BLC が評価されており、BLC による筋層非浸潤癌の検出率が向上することが明らかにされた [14-19]。特に、WLC ではしばしば見逃される CIS が高率で検出された。筋層非浸潤性膀胱癌における蛍光膀胱鏡検査を併用した TURBT のメタアナリシスでは、被験者数の合計が計 2,258 例の 12 のランダム化比較試験が対象とされた [20]。再発率が低いという結果が観察され（OR＝0.5；*P*＜0.00001）、最初の再発までの期間が 7.39 週間延長した（*P*＜0.0001）。また、1 年（HR＝0.69；*P*＜0.00001）および 2 年（HR＝0.65；*P*＝0.0004）時点での無再発生存率が改善した。しかしながら、筋層浸潤性膀胱癌への進行率に有意な低下はみられなかった（OR＝0.85；*P*＝0.39）。

Burger ら [21] によるメタアナリシスでは、Ta、T1 または CIS の患者 1,345 例において膀胱腫瘍の検出率と再発率に改善が認められた [21]。WLC と比較して、BLC では Ta 腫瘍（14.7%、*P*＜0.001；OR＝4.898；95%CI、1.937～12.390）と CIS（40.8%；*P*＜0.001；OR＝12.372；95%CI、6.343～0.924）の検出率が高かった。重要な点として、24.9%の患者では Ta/T1 腫瘍がさらに 1 つ以上検出され（*P*＜0.001）、原発病変（20.7%；*P*＜0.001）と再発病変（27.7%；*P*＜0.001）の両方で検出率の改善がみられた。別の文献レビューでは、5-ALA を用いた 26 研究、HAL を用いた 15 研究、両方を用いた 2 研究が対象とされた。このレビューでも、検出率の向上と再発率の低下が裏付けられたが、進行率の低下は裏付けられなかった [22]。

ほとんどの研究で進行率の有意な低下は明らかにならなかったが、最近の解析では、BLC を用いることで WLC と比較して進行率が低い傾向（それぞれ 12.2% vs 17.6%；*P*＝0.085）が報告され、無増悪期間が長かった（*P*＝0.05）[23]。BLC では検出率の改善と再発率の低下が実証されているが、進行率の低下という点での価値は、まだほとんど確立されていない。したがって、WLC で見逃されることのある視認困難な腫瘍（CIS など）では BLC の利点が大きくなる可能性があるが、疾患のモニタリングへの適用可能性はより限られてくる。BLC に対する他の障壁として、この新たな技術を採用するには相応の専門知識と設備が必要であることが挙げられる。この方法は偽陽性率も高めるとされており、TURBT または BCG（Bacillus Calmette Guérin）の膀胱内注入を最近受けた患者と炎症が起きている患者では偽陽性率が高くなる可能性がある [22]。このような BLC の限界のため、この新たな診断ツールには慎重な適用が必要である。

***狭帯域光観察***

NBI では、ヘモグロビンに吸収される 415nm および 540nm の 2 つの狭帯域光を使用する。短波長の光で粘膜の分析が、長波長の光でより深部の粘膜下血管の評価が可能になる。WLC と比較して膀胱腫瘍の検出率が高まるが、偽陽性率も高まることが研究によって示唆されている [24-28]。

1,040 例の筋層非浸潤癌患者を含む 7 つの前向き研究を対象とした系統的レビューとメタアナリシスにより、WLC との比較で NBI の精度が評価された。611 例で生検により計 1,476 個の腫瘍が検出された。NBI

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

による検出率の増加分は、患者レベル（17%；95%CI、10%～25%）と腫瘍レベル（24%；95%CI、17%～31%）ともに高かった。NBI によって筋層非浸潤癌であるとさらに同定された患者数は計 107 例であったのに対し、WLC では 16 例であった。同様に、5 つの研究で報告された腫瘍の追加検出数は NBI を用いた場合の 276 個に対し、WLC では 13 個であった。個々の研究では偽陽性率の上昇が示されたが、メタアナリシスでは統計学的有意差は報告されなかった。ただし、この手法は実用化から比較的間もないためデータが限られており、研究間の不均一の程度により解釈が妨げられているとの認識が示された。最後に、このメタアナリシスでは、再発または進行の減少を指標とする長期的な利点が NBI に認められるかどうかは確認できなかった。

あるランダム化試験では、NBI または WLC ガイド下での経尿道的切除術（TUR）後の再発を前向きに評価するため、1 年間の追跡が行われた。NBI での 1 年再発率（32.9%；76 例中 25 例）は、WLC と比べて低かった（それぞれ 32.9% vs 51.4%；OR＝0.62）[29]。しかしながら、この研究には患者数の少なさによる限界がある。より大規模な国際多施設共同ランダム化比較試験では、筋層非浸潤性膀胱癌の治療として NBI または WLC ガイド下で TUR を受けた患者 965 例の 1 年再発率が比較された。この研究では、被験者集団全体で見たときの両群の再発率は同程度で、NBI ガイド下での TUR は低リスク群における 1 年時点で再発がみられる可能性を有意に低下させたことが明らかにされた（NBI 群 5.6% vs WLC 群 27.3%；$P$＝0.002）[30]。これらの結果は、同じく NBI ガイド下での TUR 後の再発率が WLC ガイド下での TUR と比較して低下することを示した系統的レビューとメタアナリシスによって裏付けられている [31,32]。

NBI の利点の 1 つは、造影剤が不要であることから、外来検査としての膀胱鏡検査に利用できることである。平坦型の病変の検出率が高く、再発率の低下が報告されている [30-33]。しかしながら、現時点で NBI の導入は限定的であり、その大きな原因は、この技術を利用する手段が限られていることと、従来の WLC と比較して潜在病変の検出において得られる有益性があまり知られていないことにある。

## 組織型

尿路上皮腫瘍のうち膀胱を起源とするものは全体の 90%を超え、腎盂起源のものは 8%で、残る 2%は尿管および尿道のものである。尿路上皮癌は low grade または high grade に分類され、これらは核の退形成および構造異常の程度によって定義されている。

筋層非浸潤性の尿路上皮腫瘍で考えられる組織型は、平坦型と乳頭状である。平坦型病変は Tis に分類されることもあるが、CIS の基準を満たさずに非定型異形成が存在する場合は、異形成に分類される。乳頭状病変には良性（尿路上皮乳頭腫、内反性乳頭腫）のものと悪性のものがある。後者としては、悪性度の低い乳頭状尿路上皮腫瘍と非浸潤性の乳頭状尿路上皮癌（low grade および high grade）がある。一部の例では、乳頭状または T1 病変に Tis 成分が付随していると記録されることもある。

尿路上皮（移行上皮）癌は、米国および欧州で最も頻度の高い組織型であり、移行上皮が存在する腎盂から尿管、膀胱、尿道の上部 3 分の 2 までのあらゆる部位に発生する可能性がある。悪性度が高い病変については亜型（variant）までの組織型診断が一般的となっている。WHO 分類の第 4 版では、それらの組織学的亜型が、様々な分化傾向を示す浸潤性尿路上皮癌、nested（large nested を含む）、microcystic、micropapillary、lymphoepithelioma-like、plasmacytoid/signet ring cell/diffuse、sarcomatoid、giant cell、poorly differentiated、lipid-rich、clear cell に再分類されている [34]。2 報の総説において、この分

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

類の第 3 版から第 4 版への改定に伴う変更点が取り上げられている[35,36]。尿路上皮癌における組織学的異型の存在は、その亜型が進行のリスクを反映している可能性や、様々な遺伝学的病因が存在することを反映している可能性があり、後により積極的な治療アプローチを検討すべきかどうかがその亜型によって決定されることを示唆するデータとして記録するべきである（アルゴリズムの「*膀胱癌：非尿路上皮癌および組織学的亜型別の尿路上皮癌*」を参照）。組織型の混在がみられる一部の例では、尿路上皮起源の細胞のみを標的とする全身療法により、非尿路上皮組織を温存できる可能性がある。

尿路の扁平上皮腫瘍は別の組織学的亜型の 1 つで、米国で診断される尿路腫瘍の 3%を占めている。住血吸虫が流行している地域では、この亜型の頻度が高く、膀胱癌症例の最大 75%を占めることもある。尿道の下部 3 分の 1 は主に扁平上皮で構成されている。扁平上皮腫瘍の診断には病理標本中で角化の存在を確認することが求められる[37]。膀胱の扁平上皮癌は、形態学的に他の部位の扁平上皮癌と鑑別することはできず、一般に進行してから発見される。この亜型はさらに、純粋な扁平上皮癌、疣贅癌、扁平上皮乳頭腫の 3 つに細分される。

尿路上皮細胞を起源とするその他の組織型としては、腺系腫瘍（glandular neoplasm）、上部尿路の上皮性腫瘍、膀胱憩室に発生した腫瘍などがある。腺系腫瘍には腺癌や絨毛状腺腫などがある。尿膜管腫瘍は、尿膜管靱帯（urachal ligament）から発生して膀胱の正中線/頂部に二次的に浸潤する非尿路上皮癌であり、その多くは腺癌である[38]。尿路内で発生するものの尿路上皮起源ではない腫瘍（ミュラー管型腫瘍、メラノサイト腫瘍、間葉系腫瘍など）は、本ガイドラインの対象範囲外である。

## 筋層非浸潤性膀胱尿路上皮癌

筋層非浸潤性腫瘍は、かつて表在性（superficial）腫瘍と呼ばれていたが、これは不正確な用語であり、使用すべきでない。NCCN 膀胱癌ガイドラインでは、筋層非浸潤癌に対する一般的な治療法を膀胱内注入療法または（特に高リスクの場合は）膀胱摘除術としている。

### 膀胱内注入療法

膀胱内化学療法は、膀胱癌の再発頻度の低減あるいは異型度上昇または病期進行の遅延を目的として施行される。

#### *TURBT 後の即時膀胱内注入療法*

即時膀胱内化学療法では、腫瘍細胞の implantation と早期の再発を予防するために TURBT から 24 時間以内に膀胱内注入を開始してもよい。即時膀胱内化学療法は、選択された患者集団で再発を減少させることが示されている。13 のランダム化試験を対象とした系統的レビューとメタアナリシスにおいて、TURBT 後の即時膀胱内化学療法を TURBT 単独と比較すると再発リスクが 35%低下し（HR＝0.65；95%CI、0.58～0.74；$P$＜0.001）、5 年再発率が 58.8%から 44.8%に低下したが、膀胱内注入療法によって再発までの期間と膀胱癌による死亡までの期間は延長しなかったことが実証された[39]。この研究では、年 1 回を超えるペースの再発歴を有するか、EORTC の再発スコアが 5 以上の患者では、膀胱内注入療法が再発の減少につながらなかったことも明らかにされた。したがって、これらの基準を満たす患者には即時膀胱内化学療法を施行すべきではない。

第 III 相試験から、筋層非浸潤癌が疑われ術後にゲムシタビンまたはマイトマイシンの即時膀胱内注入による治療を受けた患者において、再発リスクの低下が報告されている。膀胱鏡検査での形態から低悪性度の筋層非浸潤性膀胱癌が疑われる患者 406 例を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検試験により、TURBT 後のゲムシタビンの即時膀胱内注

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

入療法は生理食塩水の注入（プラセボ）と比較して再発率を低下させることが示された[40]。Intention to treat 解析では、ゲムシタビン群の35%とプラセボ群の 47%で 4 年以内に再発が認められた（HR＝0.66；95%CI、0.48～0.90；*P*＜0.001）[40]。この研究では、参加より 6 ヵ月以上前であれば筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の既往も可とされた。筋層非浸潤性膀胱癌患者 2844 例を対象とした別の第 III 相多施設共同ランダム化試験では、TURBT 後直ちにマイトマイシン C の膀胱内注入療法を行うことで、術後投与の回数にかかわらず再発率が低下することが示された。同研究の対象集団全体では、再発リスクが即時注入療法群で 27%であったのに対し、注入を遅らせた群では 36%（*P*＜0.001）となり、すべてのリスク群で即時膀胱内注入療法の有益性が認められた[41]。この研究では、試験参加の 3 年以上前であれば膀胱内化学療法の既往が可とされた。どちらの研究でも、治療群と対照群の間で有害事象（AE）の発生率に有意差は認められず、ゲムシタビンまたはマイトマイシンによる即時膀胱内注入療法の忍容性は良好であったことが示された[40,41]。毒性プロファイルから、マイトマイシンよりゲムシタビンの方が望ましい[42]。進行リスクが中程度ないし高い腫瘍に対しては、その後に膀胱内注入療法による導入（補助）療法を施行してもよい。TURBT が広範囲に及んだ場合と膀胱穿孔が疑われる場合は、治療を行うべきではない。

***膀胱内化学療法または BCG による導入（補助）療法***

即時手術後の状況では膀胱内化学療法単独が推奨されるが、筋層非浸潤性膀胱癌患者に対する導入療法として膀胱内化学療法と BCG 療法が施行されている[43]。最も頻用されている化学療法薬は、マイトマイシン C とゲムシタビンであるが、忍容性で優れるためゲムシタビンの方がマイトマイシンより望ましい。

BCG による導入療法は TURBT 後の膀胱癌再発を抑制することが示されている。BCG 療法、は、6 週間にわたり週 1 回施行した後に 4～6 週間の休薬期間を設け、治療開始 12 週目（3 ヵ月時点）に詳細な再評価を実施する[44]。High grade の Ta および T1 腫瘍の再発予防には、TURBT 後の BCG 療法が TURBT 単独または TURBT＋化学療法より優れていることを明らかにしたメタアナリシスが 4 つ報告されている[45-48]。筋層非浸潤性膀胱癌患者 2,820 例を含む 9 つの試験を対象としたメタアナリシスでは、維持療法を行わない場合はマイトマイシン C の方が BCG 療法より再発予防に優れていたが、維持療法を行った試験では BCG 療法よりも劣っていた[49]。SEER データベースを用いた研究により、BCG 療法を受けた患者における 23%の死亡率低下が報告された。別の研究では、中または高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者における再発抑制という点で、BCG の方がマイトマイシン C より優れていたことを示す長期データが報告された[50]。

BCG はゲムシタビンおよびエピルビシンとも比較されている。ランダム化第 II 相試験では、BCG（n＝59）または静注ゲムシタビン（n＝61）のいずれかが投与された患者において生活の質が比較されたが、有意な差は認められなかった[51]。BCG 群では局所および全身の副作用がより高い頻度で認められたが、それらは軽度から中等度であり、いずれの群でも治療の忍容性は良好であった。中または高リスクの Ta または T1 症例 957 例を対象とした長期研究では、エピルビシン単独と比較した場合の（イソニアジド併用の有無を問わない）BCG の有益性が再発の少なさ、遠隔転移までの期間の長さ、ならびに全生存率および疾患特異的生存率の高さによって測定されたが、進行は同程度であった[52]。T1 症例を対象としてインターフェロンとの併用で BCG をエピルビシンと比較した長期データ[52,53]では、再発の減少という点では BCG の方が良好であったが、進行や有害事象の点では差がみられなかった[53]。いずれの研究でも 2～3 年間の維持療法が行われた。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***維持療法***

化学療法または BCG による導入療法後には、膀胱内注入療法による維持療法を考慮してもよい。化学療法による維持療法の役割については議論がある。化学療法による維持療法を施行する場合には、その投与は一般に月 1 回の頻度で行われる。中または高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者に対する BCG による維持療法の役割は十分に確立されているが、具体的なレジメンは研究間で異なっている。BCG による維持療法の有効性に関する以前の論争の一部は、スケジュールの多様さと有効性に関する報告の不一致を反映したものである。3 週毎および 6 週毎の投与スケジュールに加え、年 4 回および月 1 回の投与が評価されている。これまでに得られた最も強固なデータでは、SWOG 試験で採用された BCG の 3 週毎の投与レジメンが支持され、進行および転移の減少が確認された [54]。BCG の 3 週毎の投与では、エピルビシン [53] またはイソニアジド [52] と比較して転帰が改善されることが示されている。BCG による維持療法は、ほとんどの患者で 1〜3 年間にわたり継続される。ランダム化比較試験とメタアナリシスを検討した評価によると、BCG による 1 年間の維持療法についてはエビデンスが限られていることが明らかにされた [55]。1,355 例を対象とした研究によると、追跡期間中央値 7.1 年で、1 年間の維持療法と比較して、中リスク患者に対する BCG による 3 年間の維持療法に有益性は認められなかった [56]。対照的に、高リスク患者に対する BCG による 3 年間の維持療法では、1 年間の維持療法と比較して再発が減少したが、進行や生存への影響はみられなかった。これらのデータから、中リスク患者に対しては 1 年間の維持療法が適しているが、高リスク患者に対しては 3 年間の維持療法が望ましいことが示唆される。治療期間は毒性と患者の継続拒否によって制限されることにも注意すべきである。

膀胱鏡検査によるフォローアップで残存病変が認められない患者では、施行された導入療法が 1 コースか 2 コースかに関係なく、BCG による維持療法が望ましい。この推奨は、1 コースの膀胱内注入療法後に維持療法レジメンを継続することで、膀胱内化学療法単独よりも良好な成績が得られたという知見に基づいている [43,45,46,54,57,58]。

***BCG の毒性***

重度となりうる局所および全身の副作用と安定しない BCG の入手可能性に関して懸念がある。BCG は全身性の非特異的な免疫刺激反応を誘導し、炎症性サイトカインの分泌につながる。それによりインフルエンザ様症状が現れ、48〜72 時間にわたり持続することがある [59]。BCG を膀胱内に注入すると、尿路感染症に似た症状も現れ、激しい局所の不快感を生じることがある。こうした治療の副作用は患者の BCG 療法の拒否につながる。臨床試験の患者では、60%に局所的な排尿痛が報告されている [59]。しかしながら、この副作用はほぼ全例で治療可能であり [60]、累積投与量の増加に伴う毒性の増強は報告されていない。キノロン系薬剤および/または抗コリン薬の単回投与による症状管理で AE が減少すると報告されている [61,62]。

副作用が減少する可能性について BCG の減量（1/3 用量）が評価された。ある第 III 相試験において、中または高リスクの Ta、T1 の乳頭状膀胱癌患者 1,316 例が 1 年間または 3 年間の維持療法として減量した用量または規定の用量で BCG 療法を受ける治療群にランダムに割り付けられた [63]。副作用が認められた患者の割合は全 4 群で同程度であった（$P = 0.41$）。1/3 用量の BCG は有効であったものの、副作用は減少しなかった。対照的に他の文献では、1/3 への減量により副作用が減少する可能性が示唆されている [64-66]。低用量の BCG レジメンを評価するためのデータがさらに得られるまで、当委員会は規定用量の BCG を推奨する。しかし、維持療法中に相当の局所症状が認められる場合は、減量を行ってもよい。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

**BCG の不足**

現在米国では BCG の不足が続いていることから、BCG 膀胱内注入療法の施行に優先順位を付け、一部の筋層非浸潤性膀胱癌患者に対する代替の治療アプローチを同定する戦略の開発が必要とされている [67]。American Urological Association（AUA）、American Association of Clinical Urologists（AACU）、Bladder Cancer Advocacy Network（BCAN）、Society of Urologic Oncology（SUO）、Large Urology Group Practice Association（LUGPA）、Urology Care Foundation（UCF）など、いくつかの団体が、この BCG 不足の状況で筋層非浸潤性膀胱癌患者に最大限の診療を提供するための戦略の概要を示した通知を発表した [68]。当 NCCN 委員会は、この不足に関連した問題の軽減に役立ついくつかの戦略を推奨している。

BCG が不足している状況では、BCG 療法の対象として高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者（cT1 high grade または CIS）を優先すべきである。BCG を投与しない患者には、代替として膀胱内化学療法を施行してもよい。この目的での膀胱内化学療法で使用されることが最も多い薬剤は、ゲムシタビン [42,69] とマイトマイシン [70] である。ランダム化試験を対象とする 2 つの独立したメタアナリシスにより、BCG とマイトマイシンの間に再発リスクの差はないが [43,71]、BCG の方が維持療法の成績が良好となる可能性があることが報告されている [43]。その他の選択肢としては、エピルビシン [52,72]、valrubicin[73]、ドセタキセル [74]、逐次併用ゲムシタビン/ドセタキセル [75]、ゲムシタビン/マイトマイシン [76] などがある。再発リスクが高い筋層非浸潤性膀胱癌患者に対する BCG 膀胱内注入療法の別の代替治療として、即時の根治的膀胱摘除術がある [77]。

不足時の別の選択肢として、1 本のバイアルで複数の患者を治療できるように BCG の用量を分割するという方法がある。いくつかのランダム化試験により、規定用量の BCG と比較して 3 分の 1 の用量で同程度の成績が得られたことが報告されており [65,78,79]、中リスクまたは高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者 1355 名を対象とした第 III 相試験では、規定用量の BCG を投与された患者の方が 3 分の 1 の用量で投与された患者より無病期間が長かったことが報告されている [56]。この研究では、5 年無病率が 3 分の 1 用量での 58.5%に対して規定用量で 61.7%であったことから、3 分の 1 用量の劣性を仮定した帰無仮説を棄却することはできなかったが（HR＝1.15；95%CI、0.98～1.35；*P*＝0.045）、進行率と生存率に差はみられなかった [56]。これらのデータに基づき当委員会は、不足時の BCG による導入療法では半分または 3 分の 1 の用量を考慮してもよく、BCG による維持療法では（供給量が許せば）これらの用量を採用すべきであると推奨する。BCG による維持療法の対象としては、維持療法早期（導入療法後 3 ヵ月や 6 ヵ月など）の高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者（cT1 high grade または CIS）を優先すべきである。

**cTa, low-grade 腫瘍の治療**

cTa, low grade 腫瘍に対する標準治療は TURBT である。個々の状況では TURBT 単独による完全切除で腫瘍を根絶できる可能性があるが、再発リスクが比較的高い。したがって当委員会は、TURBT 施行後には、切除から 24 時間以内の即時膀胱内化学療法（ゲムシタビンまたはマイトマイシン、ともにカテゴリー1、ただし忍容性で優れるためゲムシタビンの方が望ましい）の単回施行を推奨する。即時膀胱内化学療法の後は、経過観察とするか、導入療法として 6 週間の膀胱内化学療法を 1 コース追加してもよい。この状況では進行リスクが低いため、免疫療法は推奨されない。

術後補助療法の必要性は患者の予後に依存しており、再発リスクが低い患者であれば、単回の即時膀胱内注入療法で十分である可能性もある。考慮すべき因子としては、腫瘍の大きさ、個数、T 分類、異型度に加えて、併存する CIS、過去の再発歴などがある [12]。再発リスクの軽減という点での術後補助膀胱内化学療法の有効性は、複数のメタア

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

ナリシスにて確認されている [80,81]。病期進行のリスクは低いものの、全例に対して綿密なフォローアップが必要である（考察およびアルゴリズムの「*サーベイランス*」を参照）。

### cTa, high grade 腫瘍の治療

cTa, high grade 病変と診断される腫瘍は、再発および浸潤リスクが比較的高い乳頭状腫瘍である。初回の TURBT 標本に筋層組織が含まれていた場合には、再病期診断のための TURBT で Ta 例の 27%で残存病変が検出された [82]。初回の TURBT 標本に固有筋層が含まれていない場合、表在性病変を有する症例のうち病期が過小評価される割合は 49%であるのに対し、筋層組織が含まれる場合の割合は 14%である [83]。切除が不完全に終わった場合には再切除が推奨され、標本中に筋層組織が含まれていない場合には再切除を強く考慮すべきである。AUA/SUO ガイドラインで推奨されているように、再切除は高リスク（大きいまたは多巣性）病変に対しても考慮してよい [10]。

Ta, high grade 症例の TURBT 施行後の管理としては、BCG（望ましい）、膀胱内化学療法または経過観察を行ってもよい。文献的には、4 つのメタアナリシスにより、high grade の Ta および T1 腫瘍の再発予防という点では TURBT 後に BCG 療法を施行する治療が TURBT 単独および TURBT＋（膀胱内）化学療法よりも優れていることが確認されている [45-48]。NCCN 膀胱癌委員会は、high grade 腫瘍に対して膀胱内化学療法より望ましい術後補助療法の選択肢として BCG を推奨している。

### cT1 腫瘍の治療

組織学的な分化度に基づけば、cT1 病変の大半は high grade であり、再発および進行リスクが高い、潜在的な危険性を秘めた腫瘍と考えられている。cT1 腫瘍は単発性病変として発生することもあれば、多発性腫瘍として発生することもあり、Tis 成分を伴う場合も伴わない場合もある。

この状況では、内視鏡下での完全切除による治療が行われる。高リスク病変を有する患者では、特に腫瘍の大きさや占拠部位を理由に完全切除が不確実である場合、標本中に筋層組織が認められない場合、リンパ管浸潤を認める場合、病期診断が不十分と考えられる場合、再度の TURBT が強く勧められる [84]。このことは、pT1 症例 142 例を初回 TURBT から 2～6 週間以内に 2 回目の TURBT を施行する群と TURBT を再施行しない群にランダム化した前向き研究において裏付けられている [85]。全例で術後補助膀胱内注入療法が施行された。全生存率（OS）は同程度であったが、3 年無再発生存率は TURBT を再度施行した群の方が対照群より有意に高く（69% vs 37%）、特に high grade の患者で顕著な差が認められた。

cT1 病変の残存が認められた場合、治療は BCG（カテゴリー1）または膀胱摘除術とするべきである。T1 病変でも、多発性病変、CIS またはリンパ管浸潤を伴う腫瘍、micropapillary 型の腫瘍、BCG 注入療法後に再発を来した腫瘍は、特に高リスクとされる。このような患者では、病期進行のリスクが高いことから早期に膀胱摘除術を施行するのが望ましいという可能性を示唆したデータが存在する [86]。

再切除後に残存病変が発見されない場合は、BCG（望ましい；カテゴリー1）または膀胱内化学療法が推奨される。腫瘍が小さく固有層までに限局しており、CIS の随伴がない厳選された症例では、経過観察も妥当となりうる [87,88]。

### Tis の治療

原発性の Tis は、浸潤性膀胱癌の前駆病変と考えられる high grade 病変である。この病変に対する標準治療は、切除を行った後に BCG 膀胱

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

内注入療法を施行するというものである。BCG の方が膀胱内化学療法より望ましいが、これはランダム化試験のメタアナリシスにおいて、BCG による治療を受けた CIS の患者は膀胱内化学療法を受けた患者と比べて完全奏効率が高く（68.1% vs 51.5%）、奏効期間が長いという結果が示されたことに基づく [43]。患者が BCG 療法に耐えられない場合は、膀胱内化学療法を考慮してもよいが、このアプローチを支持するデータは限られている。

**サーベイランス**

cTa high grade、cT1 および Tis に対するフォローアップについては、尿細胞診および膀胱鏡検査を最初の 2 年間は 3〜6 ヵ月毎、その後は実施間隔を延ばした適切な頻度で施行していくことが推奨される。また high grade 腫瘍の場合は、上部尿路の画像検査を 1〜2 年毎に施行していくことも考慮すべきである（アルゴリズムの「*フォローアップ*」を参照）。現在では尿路上皮腫瘍の尿中マーカーの測定も利用可能である [89]。その多くは尿細胞診と比べて膀胱癌の検出感度は良好であるものの、特異度は低い。このことを踏まえれば、高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌のサーベイランス期間中に尿路上皮腫瘍の尿中マーカーの評価を考慮してもよい。しかしながら、筋層非浸潤癌の発見および管理に有用となる情報が尿中腫瘍マーカー検査によって新たに得られるのか否かについては、依然として不明である。したがって、当委員会はこの検査をカテゴリー2B の推奨と考えている。

低リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者では、TURBT から 4 ヵ月以内に行った初回フォローアップでのサーベイランスとしての膀胱鏡検査が陰性であれば、次回の膀胱鏡検査はその 6〜9 ヵ月後、その後は年 1 回で最大 5 年間施行することが推奨される。5 年以降のフォローアップとして膀胱鏡検査を施行するのは、臨床的な適応に基づく場合のみとするべきである。低リスクの筋層非浸潤性膀胱癌患者に対しては、ベースラインの画像検査を除いて、症状がない場合に上部尿路の画像検査は適応とならない。

**治療後の再発例および治療抵抗例**

***膀胱鏡検査で陽性と判定された患者の治療***

初回 TURBT 後の経過観察中に膀胱鏡検査の陽性所見によって再発が証明された患者には、まず再度 TURBT を行い、その後 24 時間以内に膀胱内化学療法を単回施行してから、再発病変の病期および異型度に応じて術後補助膀胱内注入療法または膀胱摘除術を行うべきである。3 ヵ月目にフォローアップを行った後に、間隔を広げてフォローアップを行っていくべきである（アルゴリズムの「*フォローアップ*」を参照）。

***膀胱内注入療法後の再発***

2 コースの BCG 療法後に再発した筋層非浸潤性膀胱癌患者を対象とした第 II 相多施設共同試験において、ゲムシタビンの膀胱内注入療法に高リスクの筋層非浸潤性膀胱癌を退縮させる効果が認められた [90]。効果判定が可能であった 47 例で、3 ヵ月時点の無病生存（DFS）率は 47%であった。1 年時点の無再発生存（RFS）率は 28%で、無再発生存例は 2 例を除く全例が高リスク群であった。2 年 RFS 率は 21%であった。ゲムシタビンによる膀胱内注入療法は、高リスク群に対してある程度の活性を示しており、膀胱摘除術の適応がない患者では選択肢の 1 つになる可能性があるが、この研究の結果は、可能であれば膀胱摘除術が望ましいことを示している。同様に、高リスクの cT1 病変が TURBT と BCG による導入療法の施行後に再発した患者には、膀胱摘除術が主な選択肢となる [91]。

初回膀胱内注入療法で 12 週間後の評価を行った後に cTa、cT1 または Tis の腫瘍が残存する患者には、2 コース目の導入療法を施行することができる（アルゴリズムの「*再発または治療抵抗例*」を参照）。ただし、導入療法は最大でも連続 2 コースまでとするべきである。2 コース目を施行した場合、TURBT を施行して、2 回目の 12 週間のフォローアップ後に残存病変の有無を判定する。残存病変が認められなかった場合は、BCG 治療歴のある患者に対して BCG による維持療法が推奨される。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

TURBT 後に残存病変が確認された場合は、high-grade の cT1 腫瘍が残存する患者に対して膀胱摘除術が推奨される。手術の適応がない場合は、同時併用化学放射線療法、膀胱内注入薬剤の変更（Tis または cTa の場合）、または臨床試験への参加を検討できる。TURBT 施行後に Tis、cTa または cT1 の low-grade 病変が残存する患者は、別の薬剤による膀胱内注入療法または膀胱摘除術で治療してもよい。BCG 抵抗性の CIS を適応として valrubicin が承認されているが、その有用性については当委員会の中でも見解の不一致がある [73]。反応が十分にみられない患者に対するその後の治療は膀胱摘除術である。膀胱摘除術の適応がない場合は、同時併用化学放射線療法（カテゴリー2B）を考慮することができる。

***細胞診で陽性と判定された患者の治療***

再発の確証はないが、細胞診で陽性となり膀胱鏡検査および画像検査は陰性の患者では、経尿道的前立腺切除術（TURP）を含めたランダム生検が適応となる。さらに、尿細胞診による上部尿路の評価も必要であり、上部尿路腫瘍の検出を目的とした尿管鏡検査を考慮してもよい。

ここで膀胱のランダム生検が陽性となった場合は、その後の推奨治療は BCG 膀胱内注入療法となり、それで完全奏効が得られれば、続いて維持 BCG 療法を（望ましい）施行する。BCG 療法が無効または不完全奏効となった場合のその後の管理方針の選択肢としては、膀胱摘除術、注入薬剤の変更、臨床試験への参加などがある。二次治療における代替薬剤の有効性を確立するには、今後も治療成績の更なる評価と検証が必要である。

前立腺の経尿道的生検で陽性となった場合は、以下に記載されているように前立腺の治療を行うべきである（「*前立腺の尿路上皮癌*」を参照）。上部尿路の細胞診および/または尿管鏡検査で陽性となった場合は、以下に記載されている治療方針に従うべきである（「*上部尿路上皮癌（UTUC）*」を参照）。

膀胱、前立腺および上部尿路の経尿道的生検で陰性となった場合は、3ヵ月目にフォローアップを行い、その後は間隔を広げてフォローアップを行っていくことが推奨される。前治療で BCG 投与を受けていた場合は、BCG による維持療法を考慮すべきである。

## 筋層浸潤性膀胱尿路上皮癌

### 追加精査

筋層浸潤癌の臨床病期を正確に診断するため、いくつかの精査を行うことが推奨される。まず全血算や生化学検査（アルカリホスファターゼを含める）などの臨床検査を施行する必要があり、さらに所属リンパ節転移と遠隔転移の有無について評価を行うべきである。この評価には、胸部の画像検査（X 線、CT または PET/CT［カテゴリー2B］）のほか、症状がみられる患者（アルカリホスファターゼ高値や局所的な骨痛など）と臨床的に骨転移が疑われる患者における骨転移の疑いについての評価を含めるべきである。骨画像検査としては骨スキャン、MRI または PET/CT を含めてもよい（カテゴリー2B）。画像検査は、リンパ節または遠隔臓器への転移の範囲を評価する上で補助的な役割を果たす [92,93]。局所および所属リンパ節への進展度の評価（未実施の場合）には腹部/骨盤部の CT または MRI を用いる [94,95]。しかし残念ながら、CT、超音波検査および MRI では深達度の正確な予測は不可能である。

筋層まで浸潤する腫瘍の圧倒的大多数は high grade の尿路上皮癌である。筋層浸潤性膀胱癌では、初回 TURBT に続いて更なる治療がしばしば必要となるが、選択された患者は TURBT 単独で治療してもよい [96,97]。以下で様々な治療法を考察していくが、具体的には、根治的膀胱摘除術、膀胱部分切除術、術前または術後補助療法、膀胱温存治療、進行例に対する全身療法などが挙げられる。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

### 根治的膀胱摘除術

膀胱癌に対する根治的な外科的治療は、男性では膀胱前立腺摘除術を、女性では膀胱摘除術に加えて一般的には子宮摘出術を施行した後、尿路変向術を行うというものである。この手術は開腹下またはロボット支援下の術式で施行できる [98]。前立腺摘除術には、前立腺、精嚢、近位精管および上部尿道の切除が含まれる。子宮摘出術では、子宮、卵巣、卵管、尿道、腟の一部を切除範囲に含めるべきである。尿路変向術の形態としては回腸導管や代用膀胱（パウチなど）の造設などがあり、尿の排出経路としては腹壁か尿道（同所新膀胱）が用いられる。尿道の使用に関しての相対的禁忌には、前立腺導管内の Tis と尿道断端陽性がある。自然排尿型尿路変向術すなわち新膀胱造設術では、本来のものに最も近い膀胱機能が得られるものの、夜間失禁のリスクや間欠自己導尿を要する尿閉のリスクが高くなる。

残念ながら、病期診断における膀胱鏡検査、EUA および TURBT の精度は断層像による画像検査を併用した場合でさえ高くなく、しばしば病期の過小診断（understaging）がみられる。膀胱癌患者 778 例を対象とした後ろ向き研究では、42%の患者で病期が引き上げられ、その後に膀胱摘除術が施行されたことが判明した [99]。膀胱癌の外科的管理においては、骨盤リンパ節郭清術（PLND）が不可欠の要素と考えられている。拡大 PLND（総腸骨リンパ節、さらには下部の傍大動脈または傍大静脈リンパ節などを含める術式）では、検索対象となるリンパ節が増えて陽性リンパ節の数も増え、生存率の改善や下部骨盤領域での再発率の低下を伴う可能性がある [100-104]。PLND の施行を困難にする患者因子には、過去の治療や手術による重度の瘢痕、高齢、重度の併存症などがある。

### 膀胱部分切除術

全体の 5%未満ではあるが、初診時に筋層浸潤癌が膀胱内の一部分に限局していた症例では、尿禁制の障害や膀胱容量の有意な減少を来すことなく、軟部組織と十分な量の正常尿路上皮からなる十分な切除縁を確保しながら腫瘍を切除することが可能である。膀胱部分切除術が最もよく推奨されるのは、病変の占拠部位が膀胱頂部で、かつ他領域の尿路上皮に Tis の随伴を認めない症例である。本術式の相対的禁忌は、病変が三角部または膀胱頸部に発生した場合である。一方、尿管膀胱新吻合術が必要となることは、本術式の絶対的禁忌ではない。膀胱部分切除術の成績に関するデータは様々であるが、一般には、膀胱部分切除術は筋層浸潤性膀胱癌に対する外科的治療のゴールドスタンダードとは考えられていない。理想的な適応は、憩室内に癌がある患者と重大な併存症を有する患者である。

根治的膀胱摘除術と同様に、膀胱部分切除術も開腹（腹膜内）と骨盤リンパ節の切除から始まる。あるいは、膀胱部分切除術は腹腔鏡下でも安全に施行できる。術中所見より膀胱部分切除術は不可能と判断される場合は、根治的膀胱摘除術を施行する。放射線療法または化学療法による術後補助療法を勧めるかどうかは、根治的膀胱摘除術の場合と同様、病理学的病期（すなわちリンパ節転移や膀胱周囲組織への浸潤の有無）や陽性断端の有無に基づいて決定される。

### 術前補助化学療法

膀胱癌の治療で最も注目すべき問題の 1 つは、筋層浸潤癌に対する周術期化学療法の至適な用法である。II 期および IIIA 期病変に対する膀胱摘除術前の術前補助化学療法の役割を支持したデータが得られている [105-110]。SWOG のランダム化試験では、筋層浸潤例 307 例を対象として、根治的膀胱摘除術単独での治療とメトトレキサート＋ビンブラスチン＋ドキソルビシン＋シスプラチン（MVAC）による 3 サイクル

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

（28 日間）の術前補助療法後に根治的膀胱摘除術を施行する治療が比較された。術前補助化学療法の追加により生存期間の中央値（77 ヵ月 vs 46 ヵ月、*P*＝0.06）に延長が認められ、病変残存率も低下（15% vs 38%、*P*＜0.001）した一方、治療に関連した合併症発生率および死亡率に明らかな上昇はみられなかった [105]。11 の試験の患者計 3,005 例を対象としたメタアナリシスでは、シスプラチンベースの多剤併用術前補助化学療法による 5 年 OS 率および DFS 率の改善（絶対値でそれぞれ 5%および 9%の改善）が認められている [111]。

MVAC による術前補助療法を検討した試験以降、転移例を対象として、造血因子製剤による支持療法を併用した dose-dense MVAC（ddMVAC）により、標準（28 日間）用量の MVAC と比較して、同程度の良好な忍容性と高い CR 率（11% vs 25%；両側 *P*＝0.006）が認められている [112]。これらの研究結果に基づき、ddMVAC は術前補助療法の設定でも検討されている。多施設共同第 II 相試験では、cT2～cT4 かつ N0 または N1 の筋層浸潤性膀胱癌患者（n＝44）に対して、ペグフィルグラスチムを併用した ddMVAC を 3 サイクル施行後に根治的膀胱摘除術とリンパ節郭清術が施行された [113]。過去の研究で施行された MVAC による術前補助化学療法の既存対照データと比較して、ddMVAC はより安全なプロファイルを示し、手術までの期間が短く、病理学的完全奏効率が同程度になると予想された。ddMVAC を受けた患者では、Grade 3 または 4 の腎毒性や毒性関連死亡はみられなかった。Grade 1 または 2 の治療関連毒性は、82%の患者にみられた。化学療法の開始から膀胱摘除術までの期間中央値は 9.7 週間であった [113]。別の単群第 II 相研究でも、ddMVAC による術前補助療法を受けた患者の 49%で病理学的病期の低下が報告され、安全性プロファイルは同様であった [114]。ベバシズマブを併用する ddMVAC による術前補助療法を検討したさらに別の臨床試験では、5 年時点の OS 率が 63%、疾患特異的生存率が 64%となり（追跡期間中央値 49 ヵ月）、pT0N0 および pT1N0 以下への downstaging の頻度はそれぞれ 38%および 53%と報告された [115]。ベバシズマブは全体的な治療成績に決定的な影響を与えなかった。国際多施設共同ランダム化試験（BA06 30894）では、976 例の患者を対象として、シスプラチン＋メトトレキサート＋ビンブラスチン（CMV）による術前補助療法の有効性が検討され、追跡期間中央値 8 年の時点で、CMV による術前補助療法による 16%の死亡リスク低下（HR＝0.84；95%CI、0.72～0.99；*P*＝0.037）が認められた [110]。

当 NCCN 委員会は、II 期または IIIA 期の膀胱癌患者に対し術前補助化学療法とその後の根治的膀胱摘除術を推奨する。術前補助化学療法とその後の根治的膀胱摘除術は、その施行を裏付ける高水準のエビデンスに基づくカテゴリー1 の推奨である。難聴、神経障害、一般全身状態不良または腎不全がみられる患者は、シスプラチンベースの化学療法に適格とならない場合がある。シスプラチンベースの化学療法による術前補助化学療法が施行できなければ、術前補助化学療法は推奨されない。そのような患者に対しては膀胱摘除術単独が適切な選択肢となる。腎機能で判断が難しい患者や軽微な腎機能障害を認める患者では、シスプラチンの分割投与を考慮してもよい（カテゴリー2B）。分割投与は安全な代替法であるが、相対的な有効性はまだ確認されていない。

### 術後補助化学療法

筋層浸潤性膀胱癌における術後補助全身化学療法の役割については、あまり明確なデータが得られていない。術後補助化学療法により再発までの期間が延長し、OS が改善する可能性が示されているが [116-118]、主に症例の集積が不良であるために、十分な症例数で生存率の改善を明確に示したランダム化比較試験は存在しない [119]。シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋シスプラチン（CAP）、MVAC およびメトトレキサート＋ビンブラスチン＋エピルビシン＋シスプラチン（MVEC）レジメンによる術後補助化学療法は、それぞれ臨床試験で生存率の改善が認められている [120-122]。しかしながら、方法論上の問題点から、尿路上皮腫瘍のすべての患者にこれらの研究結果を適用できるかどうかと

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

いう点で疑問が提起されている。MVEC の試験の対照群では、再発した患者が化学療法を受けなかったが、これは、より近年の治療アプローチでは典型的な方針ではない。これらの臨床試験の多くはランダム化試験ではなく、アウトカムの解析において選択バイアスが働いていた可能性が指摘されている。

6 つの試験をまとめたメタアナリシスでは、術後補助化学療法の追加によって死亡率が 25%低下していたことが明らかになったが、著者らはデータの限界をいくつか指摘し、治療決定のためのエビデンスとしては不十分であると結論した [123]。興味深いことに、続報の解析では、さらに 3 つの研究が追加され、計 9 試験（N＝945）が対象とされた [118]。この最新の解析では 23%の死亡リスク低下（HR＝0.77；95%CI、0.59～0.99；*P*＝0.049）が観察され、DFS の改善（HR＝0.66；95%CI、0.45～0.91；*P*＝0.014）も確認された。リンパ節転移陽性の患者では、DFS の改善がさらに大きかった [118]。ある観察研究では 5,653 例の患者が評価され、そのうち 23%が膀胱摘除術後に補助化学療法を受けた [117]。術後補助化学療法を受けた患者では OS の改善が認められた（HR＝0.70；95%CI、0.06～0.76）[117]。術後補助療法に関するエビデンスは術前補助療法ほど強固ではないが、術前補助療法を受けていない再発リスクの高い患者に対する術後補助化学療法の施行を支持するデータが増えてきている。

当 NCCN 委員会は、術前補助化学療法を受けていない病理学的に高リスクの患者には術後補助化学療法を施行してもよいと提唱しており、これをカテゴリー2A の推奨としている。膀胱部分切除術を受けた患者のうち厳選された症例では術前補助化学療法がカテゴリー2A の推奨であり、術前補助化学療法を受けなかった患者では術後補助化学療法が選択肢となる。

周術期に化学療法を行う場合は、ddMVAC、ゲムシタビン＋シスプラチン（GC）、CMV などのシスプラチンベースの多剤併用レジメンを 3 サイクル以上で用いることができる。レジメンと用量の推奨は主に、進行例を対象とした研究に基づいている [105,110,124-126]。カルボプラチンは生存率の改善が実証されておらず、周術期の補助化学療法としてはシスプラチンをカルボプラチンで代用すべきではない。pT2 以下で膀胱摘除術後にリンパ節転移およびリンパ管浸潤が認められない患者は低リスクと考えられており、術後補助化学療法は推奨されない。

### 術後補助放射線療法

局所進行例（pT3-4）では、根治的膀胱摘除術、PLND および周術期化学療法施行後の骨盤内再発率が高く、全生存率が低い（危険因子に応じて 5 年時点の骨盤内再発率は 20%～45%、生存率は 10%～50%）[127-129]。これらの成績を改善するために術後補助放射線療法を用いることに関心が向けられているが、データが限られており、その有益性を確認するには更なる前向き研究が必要である。過去に pT3a～pT4a の膀胱癌患者 236 例を対象として実施されたランダム化試験では、手術単独と比べて 5 年 DFS 率および局所制御率の改善が実証されている [130]。より最近の第 II 相ランダム化試験では、扁平上皮癌の占める割合が高い試験対象集団で危険因子（≧pT3b、grade 3 またはリンパ節転移陽性）を少なくとも 1 つ有する局所進行患者 120 例を対象として、術後補助療法としての化学療法＋放射線療法の逐次併用と化学療法単独が比較された。この研究では、化学放射線療法の局所制御率の有意な改善（3 年局所制御率 96% vs 69%；*P*＜0.01）と DFS 率および OS 率のわずかな改善が示された。化学放射線療法群における Grade 3 以上の晩期消化管毒性率は低かった（7%）[131]。

OS 率の改善を示した決定的なデータはないが、pT3/pT4 pN0-2 の膀胱尿路上皮癌患者において根治的膀胱摘除術後に補助放射線療法を考慮することは合理的である。これらの特徴に該当し、断端陽性および/または骨盤内リンパ節郭清でのリンパ節転移陽性を認める患者では、骨盤内再発率が特に高く（5 年目までに 40%～45%）、術後補助放射線療

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

法は忍容性が相当に高く、骨盤内再発率を低下させる。放射線療法は、化学療法を同時併用せずに 45～50.4Gy の線量範囲で用いることができる。術前補助化学療法を受けていない患者では、術後補助放射線療法の前後に術後補助化学療法のサイクルを置くことが合理的となる場合がある [131]。術後補助療法における放射線増感剤を用いる化学療法と放射線療法の同時併用の安全性および有効性について、更なる研究が必要である。

**膀胱温存**

膀胱を温存するアプローチはいずれも、膀胱摘除術の即時施行は必ずしも全例で必要というわけではなく、膀胱摘除という決定は臓器温存治療への反応を評価するまで延期させてもよい、という原則に基づくものである。膀胱温存治療は、医学的理由から手術が不適当とされる患者や手術以外の治療法を希望する患者では、根治的膀胱摘除術に代わる合理的な選択肢となる。筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱摘除術の即時施行の代替としての集学的な化学放射線療法が、International Consultation on Urologic Diseases-European Association of Urology（ICUD-EAU）、UK National Institute for Health and Care Excellence（NICE）、AUA/ASCO/ASTRO/SUO など、エビデンスに基づくコンセンサスガイドラインや推奨を策定してきた複数の国際組織に支持されている [132-134]。膀胱摘除術の適応がない患者でも、積極的な膀胱温存治療を選択する症例は明らかに少なく、特に高齢患者や人種的少数派の患者でその傾向が強く認められる [135,136]。65 歳以上の患者において 3 つの治療法を組み合わせた膀胱温存療法の成績が有望で毒性プロファイルが許容可能であり、2 年 OS 率が 94.4%、2 年 DFS 率が 72.6%であったことを示した第 II 相試験の前向きデータがあるにもかかわらず、65 歳以上の筋層浸潤性膀胱癌患者では治療を全く受けない患者と積極的な治療を受けない患者が全体の 23～50%を占めている [137]。

膀胱摘除術以外の治療法を選択した場合には、再度の TURBT を含めた臨床的評価により内視鏡的に腫瘍は存在しない（cT0）と判定された症例でも、必ずしも病理学的に腫瘍が存在しない（pT0）とは言い切れないという懸念がある。報告によると、最大 45%の症例で TURBT 後の臨床病期が過小評価されている可能性が示唆されている [136,138,139]。対照的に、ある症例集積研究の報告では、シスプラチン＋5-FU と同時併用した放射線療法後に完全奏効が得られたすべての患者が、その後の即時の膀胱摘除術で pT0 と判定された [140]。細胞傷害性の治療（放射線療法または化学療法）が施行された後の残存病変の頻度は研究間で異なっているが、T2 症例では T3 症例よりその頻度が低いというコンセンサスがあり、膀胱を温存するアプローチを提案する際には考慮に入れるべきである。

膀胱温存治療を採用するかどうかの決定では、病変の位置、深達度、腫瘍の大きさ、「正常」尿路上皮の状態ならびに患者の状態（膀胱容量、膀胱機能、併存症など）が判断基準の一部となる。一般に膀胱摘除術の代替としての膀胱温存療法は、腫瘍が孤立性で小さく、リンパ節転移が陰性で、広範囲ないし多巣性の CIS の随伴がなく、腫瘍に関連した水腎症がみられず、かつ治療前の膀胱機能が良好な患者を対象とする選択肢である。医学的に根治的膀胱摘除術が適切であるが水腎症を認める患者は、膀胱温存治療の候補者としては適さない [141,142]。このような患者には、初回治療として最大限の TURBT と同時併用化学放射線療法を施行すべきであり、放射線療法単独や TURBT 単独は選択された患者のみを対象とする（詳細な情報については、以下の「*筋層浸潤性膀胱癌に対する初回治療としての TURBT 単独*」を参照）。可能であれば、膀胱温存の選択肢は臨床試験の枠内で選択すべきである。

***筋層浸潤性膀胱癌に対する初回治療としての TURBT 施行後の化学療法と放射線療法の同時併用***

TURBT 施行後の化学療法と放射線療法の同時または逐次併用に関する研究が、いくつかのグループによって行われている。ここではまず、

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

内視鏡的切除術を可能な限り完全に施行する。不完全切除は膀胱温存に関する予後不良因子である[143-145]。

Radiation Therapy Oncology Group（RTOG）の 89-03 試験では、シスプラチンと放射線療法の同時併用療法について、2 サイクルの MCV（メトトレキサート＋シスプラチン＋ビンブラスチン）による導入療法を併用する場合と併用しない場合が比較された[142]。臨床的な完全奏効率と 5 年 OS 率について治療群間に差は観察されなかった。膀胱温存を目指した化学放射線療法を施行する前の化学療法については、他の研究でも有意な生存率の改善は報告されていない[144,146]。

一方で、このアプローチの有効性は、いくつかの前向き研究の結果によって実証されている。第 III 相試験（RTOG 89-03）では、臨床病期 T2～T4a の 123 例が MCV による導入化学療法を受ける群とこれを受けない群に割り付けられ、続いてシスプラチンと放射線療法の同時併用治療が施行されたが、5 年全生存率は両群とも約 49%であった[142]。その後の RTOG 95-06 試験では、34 例に対して 1 日 2 回の放射線療法とシスプラチン＋5-FU の同時併用治療が施行され、3 年 OS 率が 83%と報告された[147]。RTOG 97-06 試験では、47 例に対して 1 日 2 回の放射線療法とシスプラチンの同時併用治療に加えて、CMV による補助化学療法が施行され[148]、3 年 OS 率が 61%であった。RTOG 99-06 試験では、80 例に対して 1 日 2 回の放射線療法とシスプラチン＋パクリタキセルによる治療の後に、シスプラチン＋ゲムシタビンによる補助化学療法が施行され、5 年 OS 率が 56%であった[149]。RTOG 0233 試験では、97 例が 1 日 2 回の放射線療法とパクリタキセル＋シスプラチンまたは 5-FU＋シスプラチンとの同時併用療法を受けた。5 年 OS 率は 73%であった[150]。全体での完全奏効率は 59%～81%であった。

長期生存者のうち膀胱の温存を維持できたのは全体の最大約 80%で、残りの患者では最終的に根治的膀胱摘除術が必要となった[141-149]。これらのうち 4 つの試験の生存者のデータを併合した解析によると、追跡期間中央値が 5.4 年の時点で、併用療法群における Grade 3 の晩期毒性の発生率が低かったことが示された（泌尿生殖器系で 5.7%、消化器系で 1.9%）[151]。Grade 4 の晩期毒性と治療関連死は 1 例も認められなかった。

上記の試験に加え、フルオロウラシル＋マイトマイシンと放射線療法の同時併用療法を受けた患者では放射線療法を単独で受けた患者と比較して局所領域における DFS が延長し、有害事象の有意な増加はみられないことを示した第 III 相試験（BC2001）の結果に基づき[152]、同時併用化学放射線療法による膀胱温存療法は II 期または IIIA 期膀胱癌の初回治療におけるカテゴリー1 の選択肢に指定された。

***筋層浸潤性膀胱癌に対する初回治療としての TURBT 施行後の化学療法***

化学療法単独は、膀胱に対する追加治療を行わない限り不十分と考えられ、依然として研究段階にある。術前補助化学療法のみでは膀胱に病理学的完全奏効が得られた患者の割合が最大でも 38%しかなかったことが研究により示されている[105]。化学療法と放射線療法を同時併用した方が、膀胱内から腫瘍を根絶できる（したがって膀胱を温存できる）症例の割合は高くなる。

***筋層浸潤性膀胱癌に対する初回治療としての TURBT 施行後の放射線療法***

筋層浸潤性膀胱癌の患者では、放射線療法単独の成績は放射線療法と化学療法の併用よりも劣っているため、併用療法に耐えられる患者では、放射線療法の単独施行は標準治療とみなされていない[152,153]。360 例を対象としたランダム化試験では、マイトマイシン C＋5-FU と放射線療法の同時併用によって、2 年局所領域 DFS 率が 54%（放射線療法単独）から 67%（$P$＝0.01）に、5 年 OS 率が 35%から 48%（$P$＝0.16）に改善された一方、Grade 3～4 の急性または晩期毒性の増加は認められなかった[152]。したがって、放射線療法の単独施行は、併存症のために膀胱摘除術または化学療法に耐えられない患者でのみ適応となる。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***筋層浸潤性膀胱癌に対する初回治療としての TURBT 単独***

TURBT 単独は、膀胱摘除術の適応がない II 期の患者に対して選択肢となりうる。単発性の病変で、大きさ 2cm 未満、かつ筋層浸潤がごくわずかという限定された症例においては、TURBT のみでも治癒的な治療となりうる。その場合はさらに、上皮内癌成分の随伴、触知可能な腫瘤、水腎症の合併をいずれも認めないことも条件とすべきである [154]。初回治療として TURBT を受ける患者には、BCG 膀胱内注入療法を考慮してもよい。

初回治療が TURBT 単独または TURBT と BCG 膀胱内注入療法の併用である場合は、初回切除後 4 週間以内に同部位の積極的な再切除を施行し、残存病変がないことを確認すべきである。再度の TURBT にて残存腫瘍陰性となった場合は、再発が証明されるまで、内視鏡評価と細胞診を 3 ヵ月毎に繰り返すことで保存的に管理することが可能である。再発時に証明された病変の病期により、その後の管理方針が決定されることになる。初回の TURBT 後に BCG 膀胱内注入療法を施行した場合は、BCG による維持療法を行うべきである。

**II 期および IIIA 期腫瘍の治療**

これらの患者の管理および予後予測において決定的に重要となる問題は、触知可能な腫瘤を麻酔下での診察で正しく認識できるか否かという点と、膀胱壁外への腫瘍の進展の有無である。臓器限局性（T2、II 期）の腫瘍は、膀胱壁を越えて膀胱周囲脂肪組織（T3）以上に進展した腫瘍と比べると、予後が良好である。T4a 腫瘍は前立腺間質、子宮または腟に進展し、一般的には T3 腫瘍と同様に外科的に管理される。

II 期および IIIA 期の患者に対する外科的な初回治療は根治的膀胱摘除術および骨盤リンパ節郭清術である。術前補助化学療法が推奨される（カテゴリー1）。適した部位に腫瘍が 1 つあり、Tis は認められない II 期（cT2, N0）の患者には、シスプラチンベースの術前補助化学療法を併用する膀胱部分切除術を考慮してもよい。III 期の患者では膀胱部分切除術は選択肢とはならない。シスプラチンベースの術前補助化学療法を行っていない場合は、リンパ節転移陽性や pT3-T4 病変などの病理学的リスクに基づいて術後補助化学療法を考慮してもよい。そのような患者では、術後補助放射線療法も別の選択肢となる。

最大限の TURBT とその後の同時併用化学放射線療法による膀胱温存療法は、これらの患者に対する初回治療におけるもう 1 つのカテゴリー1 の選択肢である。こうした膀胱温存治療の候補者となるのは、水腎症を伴わない症例と肉眼的に完全または最大限の腫瘍減量 TURBT が施行可能な症例である。放射線増感剤としてのシスプラチンベースの化学療法または 5-FU＋マイトマイシンと放射線療法の同時併用は、筋層浸潤性膀胱癌の治療法としては最も一般的でよく研究されている化学放射線療法である [140-144,152,153,155]。放射線増感効果のあるレジメン（シスプラチン＋5-FU、シスプラチン＋パクリタキセル、5-FU＋マイトマイシン C、シスプラチン単剤）が推奨される。一般に 2 剤併用化学療法が望ましい。代替レジメンとして、低用量ゲムシタビン（カテゴリー2B）を考慮してもよい。

まず完全な TURBT を施行した後に、60～66Gy の外照射療法（EBRT）を施行する。同時併用としての放射線増感効果のある化学療法は 1 週目および 4 週目の 2 回行ってもよい（ただし、週 1 回の投与スケジュールも可能である）。あるいは、TURBT による完全切除後に開始線量 40～45Gy の放射線療法を施行してもよい。治療の 2～3 ヵ月後に、全体的な腫瘍の状態を再評価すべきである。残存腫瘍が検出されなかった場合は、経過観察が適切である。残存病変がある場合は、地固め療法として残存病変のみに対する膀胱手術を施行するか、転移例として治療するのが適切である。残存病変が Tis、Ta または T1 の場合は、BCG 膀胱内注入療法を考慮してもよい。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

重大な併存症や一般全身状態不良のために膀胱摘除術の適応とならない患者での治療選択肢としては、同時併用化学放射線療法や放射線療法単独などがある。膀胱摘除術の適応がない II 期の患者には、BCG 膀胱内注入療法を考慮した TURBT も選択肢となる。放射線療法単独に対する優位性を示す高水準のエビデンスに基づいて、当 NCCN 委員会は、化学放射線療法を推奨している [152,153]。治療後 2～3 ヵ月の時点で全体的な腫瘍の状態を再評価すべきである。腫瘍が認められない場合は、経過観察とするべきである。腫瘍が認められた場合は、化学療法、同時併用法化学放射線療法（放射線療法の治療歴がない場合）、緩和的 TURBT または最善の支持療法（best supportive care）を選択することができる。

**IIIB 期腫瘍の治療**

IIIB 期（cT1-T4a, N2-3）に対する初回治療には、downstaging を目的とする全身療法または同時併用化学放射線療法のいずれかを含めることができる [156,157]。cT1-T4a かつリンパ節転移陽性の膀胱尿路上皮癌患者 659 例を対象とする集団ベース研究で、病理学的病期の downstage における導入化学療法の有効性が検証された [157]。cN1 例では、導入化学療法を受けた患者の 39%で完全な病理学的 downstaging が得られたのに対し、導入化学療法を受けなかった患者では 5%であった。cN2-3 例では、これら 2 群の病理学的 downstaging の達成率は 27%と 3%であった。OS 率も導入化学療法を受けた患者で改善したが（$P<0.001$）、本研究の性質から OS の結果についての解釈は限定される [157]。別の研究では、National Cancer Database を用いて、臨床的にリンパ節転移陽性と診断された膀胱癌で化学療法単独（n＝1388）または化学放射線療法（n＝395）を受けた患者 1783 例の転帰が解析された [156]。この研究により、化学放射線療法を受けた患者は化学療法を受けた患者より OS の中央値が長かったことが明らかにされた（19.0 ヵ月 vs 13.8 ヵ月、$P<0.001$）。化学放射線療法による転帰の改善は、傾向スコアマッチングを行った集団の評価でも認められた（$P<0.001$）[156]。局所症状のある患者や化学療法の施行を妨げる併存症がある患者といった、ごく限られた状況では、初回治療としての膀胱摘除術や外科的な症状緩和を目的とする膀胱摘除術が適切となる場合もある。

治療後 2～3 ヵ月の時点で、造影 CT により胸部、腹部および骨盤の画像検査を行うことにより、腫瘍の状態を再評価すべきである。画像検査による再評価で遠隔転移の所見が認められない場合は、膀胱鏡検査を行って膀胱の腫瘍に対する治療効果をさらに評価することが推奨される。

その後の管理方針は初回治療に対する反応に依存する。Downstaging を目的とする全身療法を受けて完全奏効が得られた患者のその後の管理は、具体的な患者特性に応じて、膀胱摘除術または化学放射線療法を施行するか、再発までの経過観察としてよい。Downstaging を目的とする全身療法を受けて部分奏効が得られた患者には、膀胱摘除術または化学放射線療法（膀胱内に限局した抵抗性病変が対象）を施行するか、追加の全身療法（遠隔転移巣が対象）により転移例として治療してよい。Downstaging を目的とする初回全身療法を受けた後に進行を認めた患者は、追加の全身療法により転移例として治療してもよい。

同時併用化学放射線療法の後に完全奏効が得られた患者は、再発まで経過観察とするべきである。同時併用化学放射線療法で部分奏効が得られた場合の選択肢としては、地固め療法としての手術（膀胱内に限局した残存病変が対象）、BCG 膀胱内注入療法を考慮（Tis、Ta または T1 の残存病変が対象）、転移例として全身療法による治療（膀胱外の残存病変が対象）がある。同時併用化学放射線療法の後に進行を認めた患者は、転移例として全身療法で治療してもよい。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

### IVA 期腫瘍の治療

IVA 期には、cT4b, any N, M0 または any T, any N, M1a の患者が含まれる [9]。IVA 期の患者に対する治療選択肢は、遠隔転移の有無（M0 vs M1a）によって異なる。M0 の患者に対する初回治療の推奨としては、全身療法または同時併用化学放射線療法を施行した後、膀胱鏡検査、EUA、TURBT および腹部/骨盤部の画像検査による評価を行っていくというものがある。初回治療の終了後に腫瘍の残存を示唆する所見が認められない場合は、地固め全身療法または根治的放射線療法の完遂を考慮してもよい。初回治療として部分線量 40～45Gy の放射線療法を施行した場合は、根治的放射線療法の完遂が推奨される。また、過去に放射線療法を行っていない場合は、化学放射線療法による術後補助療法を開始してもよい。一般に IVA 期病変は切除不能と考えられている。しかしながら、治療効果がみられる患者で腫瘍が手技的に切除可能になった場合は、膀胱摘除術が選択肢の 1 つとなる。

初回治療後の評価で残存病変が発見された場合は、全身療法または膀胱摘除術が推奨される。全身療法としては、免疫チェックポイント阻害薬、化学放射線療法（放射線療法の治療歴がない場合）、化学療法などがある。実施可能であれば膀胱摘除術が選択肢の 1 つとなる。

M1a の患者には、全身療法を施行するか、選択された症例では化学放射線療法を考慮すべきである。根治を目標とする治療を受けた転移例には、膀胱鏡検査、EUA、TURBT および腹部/骨盤部の画像検査で評価を行うべきである。転移例としての初回治療後に完全奏効が認められた場合は、追加照射や膀胱摘除術を施行してもよい。初回治療後に安定で維持しているか進行を認めた場合は、再発例または治療抵抗例の治療方針に従うべきである。

### フォローアップ

膀胱摘除術を受けた患者計 13,185 例を対象としたメタアナリシスにより、上部尿路再発率が 0.75～6.4%と報告された [158]。尿細胞診または上部尿路の画像検査によるサーベイランスでは、それぞれ 7%および 30%の症例で再発が検出された。

膀胱摘除術後のフォローアップには、尿細胞診、肝機能検査、クレアチニンおよび電解質を含めるべきである。さらに胸部、上部尿路、腹部および骨盤部の画像検査を、再発リスクに応じた頻度で施行すべきである。また禁制型尿路変向術の施行例では、ビタミン B12 欠乏症に対するモニタリングを 1 年毎に行うべきである。回腸導管を有する患者とカテーテル挿入が可能な禁制型尿路変向術を受けた患者では尿道洗浄細胞診を考慮するが、膀胱または前立腺部尿道に Tis 病変が発見されている場合には特に重要となる。フォローアップに関する推奨の詳細については、アルゴリズムの「*フォローアップ*」を参照のこと。

膀胱部分切除術後のフォローアップは、根治的膀胱摘除術の場合と同様であるが、それらに加えて継続的な細胞診および膀胱鏡検査（ランダム生検を含めてもよい）による膀胱内再発に対するモニタリングも行う。

膀胱温存治療を受けた患者では、膀胱内または尿路内の他の部位や遠隔部位から再発を起こすリスクがある。膀胱摘除術後のフォローアップの節で概要を示した画像検査および臨床検査も施行すべきである。さらに膀胱温存例の管理には、膀胱鏡検査および尿細胞診（任意でランダム生検も施行）による継続的な尿路上皮のモニタリングが全例でルーチンに組み込まれる。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

### 再発例または治療抵抗例

転移または局所再発は、膀胱摘除術、全身療法、緩和的 TURBT、最善の支持療法によって管理できる。

細胞診は陽性であるが膀胱内に病変を確認できない場合は、逆行性の洗浄による選択的な上部尿路細胞診と前立腺部尿道の生検を直ちに行うべきである。そこで陽性となった場合は、後述の UTUC または前立腺の尿路上皮癌の治療に関する節の記載に従って管理を行っていく。

膀胱が温存されている局所再発例または治療抵抗例の病変は、新たな癌として評価すべきである。再発の場合は、前治療の内容も考慮しつつ、その時点での進展度に応じて治療法を選択する。前述のように、Tis、Ta、T1 腫瘍は一般に BCG 膀胱内注入療法か膀胱摘除術によって管理される。BCG 療法後に反応がみられない場合は、膀胱摘除術が勧められる。浸潤例では根治的膀胱摘除術によって管理するのが一般的であり、膀胱温存を再度試みるのは賢明ではない。フルコースの EBRT を受けた後で bulky な残存病変を認める患者では、膀胱摘除術が不可能な場合もある。このような患者には、緩和的 TURBT と最善の支持療法が勧められる。

転移例または局所再発例に対する二次以降の治療としては、免疫チェックポイント阻害薬、化学療法、化学放射線療法（放射線療法の治療歴がない場合）、放射線療法などがある（アルゴリズムの「*フォローアップ*」、「*再発または治療抵抗例*」を参照）。

転移例や膀胱摘除術後の骨盤内再発例に対する治療として、ときに化学療法に緩和的放射線療法を併用することがある。しかしながら、高線量照射（＞3Gy）を用いる場合は、化学療法の同時併用は不適切である。この状況での放射線増感効果のある化学療法レジメンについては、依然として議論がある。考えられる選択肢としては、シスプラチン（カテゴリー2A）、ドセタキセルまたはパクリタキセル（カテゴリー2B）、5-FU または 5-FU＋マイトマイシン C（カテゴリー2B）、カペシタビン（カテゴリー3）、低用量ゲムシタビン（カテゴリー2B）などがある。放射線療法単独も、膀胱摘除術後の転移例または局所再発例に対する二次以降の治療として、特に所属リンパ節再発のみの選択された症例や臨床症状がある症例で考慮できる。

## 転移性（IVB 期）膀胱尿路上皮癌

診断時点では約 5%の患者で遠隔転移が認められる [2]。また、全患者の約半数が膀胱摘除術後に再発を経験するが、そのリスクは原発巣の病理学的病期とリンパ節の状態に依存する。局所再発は再発例全体の約 10～30%であり、遠隔転移の方が多くみられる。

### 転移例の評価

転移が疑われる場合は、追加精査を行って病変の範囲を評価する必要がある。このときの検査には、胸部 CT と骨スキャン（酵素値の異常か骨転移の症候が認められる場合）を含めること。中枢神経系の画像検査を考慮すべきである。シスプラチンに対する適格性を評価するために推算 GFR（eGFR）を算出すべきである。進展所見がリンパ節までに限られていて、技術的に生検が施行可能な場合は、リンパ節生検を考慮するとともに、前述のリンパ節転移陽性例の場合（IIIA 期、IIIB 期、IVA 期）と同様に管理すべきである。播種性転移を来した患者には、一般に全身療法が施行される。選択された症例では転移巣切除術も有用となりうる。

### 少数転移例に対する転移巣切除術

少数転移（oligometastasis）を認める厳選された患者で急速な進行の所見がみられない場合は、全身療法への反応が得られた後に転移巣切除術

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

を施行することが有益となる可能性がある。膀胱尿路上皮癌の治療における転移巣切除術の役割を裏付ける前向きデータは限られているが、いくつかの後ろ向き研究により、特定の転移性膀胱癌患者、特に全身療法に対する反応が良好で、転移巣が単発病変であり、転移部位が肺またはリンパ節である患者では転移巣切除術が妥当な治療選択肢となりうることが実証されている。

後腹膜リンパ節に転移した尿路上皮癌で両側後腹膜リンパ節の完全郭清を受けた患者 11 例を対象とした第 II 相試験では、4 年時点の疾患特異的生存率および RFS 率がそれぞれ 36%と 27%と報告された。Viable な腫瘍がするリンパ節が 2 つ以下の患者で最も良好な生存率が示され、転移巣切除術で有益な効果を得る上では腫瘍量が少ないことが重要である可能性が示唆された [159]。膀胱癌の転移巣に対する完全な外科的切除を受けた患者 70 例を対象とした別の第 II 相試験では、生存率、一般全身状態、手術後の QOL が検討された。この研究では、手術による生存率の改善は報告されていないが、症状がみられる患者では QOL および一般全身状態が改善した [160]。

これらの前向きデータ以外では、いくつかの後ろ向き研究により転移巣切除術後の生存率の改善が示されている [161-164]。計 412 例の転移性尿路上皮癌患者が含まれる諸研究を対象とした系統的レビューとメタアナリシスにより、転移巣切除術を受けた患者では転移病変に対する外科的治療を受けなかった患者と比較して生存率が改善したことが報告されている。これらの研究での 5 年生存率は 28%～72%であった [165]。尿路上皮癌の治療として転移巣切除術を受けたことがある 65 歳以上の患者計 497 例を対象とした別の集団ベース解析により、入念な患者選択を行えば、転移巣切除術は安全であり、この患者集団において長期生存につながる可能性があることが明らかにされた [166]。

膀胱癌に対する転移巣切除術を支持するエビデンスは限られており、この手術はしばしば範囲が広くなり、難しい性質があるため、患者の一般全身状態、併存症および全体的な臨床像を考慮するなど、転移巣切除術に適した患者を慎重に選択することが重要である。

### 分子/ゲノム検査

当委員会は IIIB 期、IVA 期および IVB 期膀胱癌に対し分子/ゲノム検査を施行することを推奨する。この検査は Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988（CLIA-88）の下で高度に複雑な分子病理学的検査を施行するための認定を受けた検査室でのみ施行されるべきである [167]。NCCN 膀胱癌委員会は、治療法の決定を容易にし、後の治療の施行が遅れることを防ぐために、分子/ゲノム検査を早期に、理想的には進行膀胱癌が診断された時点で施行することを推奨する。FDA の承認を受けた治療法に対する適格性の判定に加え、分子/ゲノム検査は臨床試験参加の適格性をスクリーニングする目的で用いてもよい。

FDA による erdafitinib の承認に基づき（後述の「*分子標的療法*」を参照）、分子検査には *FGFR3* または *FGFR2* 遺伝子変異の解析を含めるべきである。Erdafitinib 用のコンパニオン診断薬として *therascreen* FGFR RGQ RT-PCR Kit が承認されている [168,169]。シスプラチンの投与に適格でない特定の患者に対しては、PD-L1 検査の結果に基づいて免疫チェックポイント阻害薬のアテゾリズマブまたはペムブロリズマブを一次治療として考慮してもよい（後述の「*分子標的療法*」を参照）。この適応でのこれらの治療法それぞれに対して、コンパニオン診断法が承認されている [169,170]。

膀胱癌では遺伝子変化の頻度が高いことが知られており、Cancer Genome Atlas からのデータでは膀胱癌は 3 番目に変異頻度が高い癌とされている [171,172]。このことを裏付けるものとして、進行尿路上皮癌症例 295 例の包括的なゲノムプロファイリングを検討した研究により、

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

93%の症例で臨床的意義のある遺伝子変化を少なくとも 1 つ認め、臨床的意義のある遺伝子変化の数は 1 症例当たり平均 2.6 であったことが明らかにされた。同定される頻度が最も高かった臨床的意義のある遺伝子変化は、*CDKN2A*（cyclin-dependent kinase inhibitor 2A：34%）、*FGFR3*（21%）、*PIK3CA*（phosphatidylinositol 3-kinasecatalytic subunit alpha：20%）および *ERBB2*（17%）であった [173]。

**転移例に対する化学療法**

推奨される具体的な化学療法レジメンは、一部には心疾患や腎機能障害などの併存症の有無に依存するとともに、病変の進展度に基づくリスク分類も参考にされる。低リスク（good risk）群は、一般全身状態が良好で、内臓（肺、肝臓など）および骨に病変がなく、アルカリホスファターゼまたは乳酸脱水素酵素値が正常である患者と定義されているが、これまでに多剤併用化学療法のみで長期生存が報告されているのは、ほぼこの群の患者だけに限られている。一方、一般全身状態が不良であるか内臓病変が存在する患者と定義されている高リスク（poor risk）群では、依然として多剤併用治療への忍容性が非常に不良であり、治癒の前提条件である完全寛解が得られることはまれである。

GC[174,175] と ddMVAC[112,124] は、臨床的有益性が示されている多剤併用療法として広く用いられている。大規模な第 III 相国際共同試験では、局所進行または転移を認める症例 405 例が GC 群と標準（28 日間）の MVAC 群にランダム化された [126]。追跡期間中央値が 19 ヵ月の時点で、OS 率と無増悪期間は両群間で同程度であった。毒性による死亡率については、統計学的に有意ではなかったものの、MVAC 群よりも GC 群の方が低かった（1% vs 3%）。また 5 年時点で実施された最新の解析では、生存率の点で GC は MVAC より優れてはいないことが確認された（OS 率で 13.0% vs 15.3%、無増悪生存率［PFS］で 9.8% vs 11.3%）[175]。別の大規模ランダム化第 III 相試験では、ddMVAC が標準（28 日間）MVAC と比較された [112,124]。追跡期間中央値 7.3 年の時点で、ddMVAC 群では 24.6%の患者が生存していたのに対し、標準 MVAC 群の生存率は 13.2%であった。毒性による死亡が各群で 1 例ずつみられたが、全体的な毒性は dose-dense 群の方が軽微なようであった。これらのデータによれば、ddMVAC は標準 MVAC と比較して毒性および有効性の点で改善されているため、標準（28 日間）MVAC は現在使用されていない。造血因子製剤による支持療法を併用する GC と ddMVAC はどちらも転移例に対するカテゴリー1 の推奨である。一次治療の代替レジメンとしては、カルボプラチンまたはタキサン系薬剤をベースとするレジメン（カテゴリー2B）や単剤化学療法（カテゴリー2B）などがある。

レジメンを選定する上では一般全身状態が主要な決定因子の 1 つである。肝臓または腎臓の状態が不良な患者や重篤な併存症のある患者では、より毒性の少ないレジメンが推奨される。シスプラチンに適格ではなく腫瘍に PD-L1 の発現がみられる患者とプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者では、現在ではアテゾリズマブまたはペムブロリズマブが一次治療の適切な選択肢となっている（考察の「*分子標的療法*」を参照）。あるいは、GFR 60mL/分未満の患者などシスプラチン不適格の転移例では、カルボプラチンがシスプラチンの代替薬剤となりうる。ある第 II/III 相試験では、医学的理由から手術が不適当とされる患者（PS＝2）を対象として、カルボプラチンを含む 2 つのレジメンが評価された [176]。全奏効率（ORR）は、ゲムシタビン＋カルボプラチン群で 42%、メトトレキサート＋カルボプラチン＋ビンブラスチン群で 30%であった。しかしながら、手術適応がなく腎機能障害（GFR＜60mL/分）も認める患者では、奏効率がそれぞれ 26%および 20%まで低下し、毒性も増強された。

タキサン系薬剤については、一次療法と緩和療法のいずれとしても有効であることが示されてきた。それらの研究結果を根拠として、初回治療としてのタキサン系薬剤を含む 2 剤および 3 剤併用レジメン（シスプラチンを含むものと含まないものがある）の検討がいくつかの研究グルー

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

プによって行われている。局所進行または転移性尿路上皮癌患者 626 例を対象として GC と GC＋パクリタキセルを比較するランダム化第 III 相試験が実施された [177]。GC にパクリタキセルを追加することで奏効率が高まり、OS にも微妙な改善が得られたが、intent-to-treat 解析では統計学的に有意ではなかった。適格患者のみ（92%）を対象とした解析では、3 剤レジメンに小幅（3.2 ヵ月）ながら統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（*P*＝0.03）。PFS には差は認められなかった。好中球減少性発熱の発生率は 3 剤併用の方がかなり高かった（13.2% vs 4.3%；*P*＜0.001）。当委員会は、パクリタキセルの追加によるリスクはこの試験で報告された限定的な有益性を上回ると考えている。シスプラチン/パクリタキセル [178]、ゲムシタビン/パクリタキセル [179]、シスプラチン/ゲムシタビン/パクリタキセル [180]、カルボプラチン/ゲムシタビン/パクリタキセル [181]、シスプラチン/ゲムシタビン/ドセタキセル [182] などの代替レジメンは、膀胱癌患者を対象とした第 I～II 相試験で一定の有効性が示されている。現在ではカテゴリー1 のエビデンスにより、過去にプラチナ製剤を含むレジメンで治療を受けた進行例に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用が支持されている（考察の「*分子標的療法*」を参照）。

最新のデータが不十分であるため、現時点で上述の代替レジメンをルーチンな一次治療の選択肢として推奨することはできないが、腎機能障害やその他の併存症のためにシスプラチン投与に耐えられない患者には、シスプラチンを含まないレジメンを考慮してもよい（アルゴリズムの「*全身療法の原則*」を参照）。さらに、アテゾリズマブとペムブロリズマブの 2 つの免疫チェックポイント阻害薬は、このような患者に対する一次治療としての使用が FDA により承認されている。すべての局所進行例および転移例の治療計画に免疫チェックポイント阻害薬の検討を組み込む必要がある（考察の「*分子標的療法*」を参照）。当 NCCN 委員会は、より毒性が少ないと考えられる治療法を試みる臨床試験への参加を推奨する。

使用するレジメンには関係なく、転移例に対する化学療法では 2～3 サイクルの終了後に再評価を行い、そこで奏効または病勢安定と判定された場合は、もう 2 サイクル継続する。化学療法は、反応に応じて最大 6 サイクルまで継続してもよい。2 サイクル終了後に反応がみられない場合もしくは重大な合併症を認めた場合は、その時点での一般全身状態、病変の進展度および前治療の具体的内容を考慮して治療法を変更することが勧められる。術後補助化学療法の施行後に全身再発を来した患者でも、治療法を変更することが勧められる。

切除不能な原発腫瘍に対して大きな部分奏効が得られた患者と化学療法後に切除可能な残存病変を 1 ヵ所のみに認める患者では、手術または放射線療法が施行可能となりうることが研究により示されている。限定された症例では、このアプローチによって生存率の改善がもたらされることが示されている。病変が完全切除されている場合は、患者の忍容性に応じて 2 サイクルの化学療法の追加を考慮することができる。

当 NCCN 委員会は適切であればすべての患者に臨床試験への登録を推奨しているが、局所進行例または転移例に対する二次以降の治療については、データが非常に多様であることから、臨床試験への登録を特に強く推奨している。可能な選択肢は一次治療の内容に依存する。この状況で用いられるレジメンとしては、免疫チェックポイント阻害薬のほか、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ペメトレキセド単剤などの化学療法がある [183-186]。その他の選択肢には、アルブミン結合パクリタキセル、イホスファミド、メトトレキサート、イホスファミド＋ドキソルビシン＋ゲムシタビン、ゲムシタビン＋パクリタキセル、GC、ddMVAC などがある。

### 分子標的療法

プラチナベースの化学療法は、転移例に対する標準治療となっており、その OS は 9～15 ヵ月である [175,187]。しかしながら、この種の化学療法

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

後に再発した患者での生存期間の中央値は 5〜7 ヵ月まで短縮する [188]。いくつかの新薬、特に免疫チェックポイント阻害薬と FGFR 阻害薬の erdafitinib について、転移性尿路上皮癌に対する標準療法との比較で治療成績の改善を裏付けるデータが得られている。体細胞変異の頻度が高い癌は、免疫チェックポイント阻害薬によく反応することが示されている [189-194]。Cancer Genome Atlas からのデータにより、膀胱癌は 3 番目に変異頻度が高い癌とされており [171,172]、したがって、免疫チェックポイント阻害薬は膀胱癌に対する治療に大きな影響を及ぼす可能性がある。

FDA は、尿路上皮癌に対して PD-L1 阻害薬のアテゾリズマブ、デュルバルマブおよびアベルマブと、PD-1 阻害薬のニボルマブおよびペムブロリズマブを承認している。ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブは、PD-L1 の発現状況を問わず、プラチナベースの化学療法による治療中または治療後に進行した、もしくはプラチナベースの化学療法による術前補助または術後補助療法から 12 ヵ月以内に進行した、局所進行または転移性尿路上皮癌の治療を適応として承認されている。さらに、アテゾリズマブとペムブロリズマブは、局所進行または転移性尿路上皮癌の患者のうち、シスプラチンを含む化学療法に適格でなく、かつ腫瘍に PD-L1 の発現がみられる患者と PD-L1 の発現とは無関係にプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者に対する一次治療の選択肢としても承認されている。PD-L1 発現率を測定するためのコンパニオン診断検査が FDA により承認されている [169,170]。これらの承認はカテゴリー2 のエビデンスに基づいているが、二次以降の治療選択肢としてのペムブロリズマブだけは例外で、承認を裏付けるカテゴリー1 のエビデンスが存在する [195]。

### *ペムブロリズマブ*

ペムブロリズマブは PD-1 阻害薬であり、プラチナベースの治療を受けた後に進行または転移が認められた膀胱癌患者に対する二次治療として評価されてきた [196]。オープンラベルの第 III 相ランダム化試験では、プラチナベースの治療後に再発または転移がみられた進行尿路上皮癌患者 542 例を対象として、ペムブロリズマブと化学療法（パクリタキセル、ドセタキセルまたは vinflunine）が比較された。この試験のデータにより、ペムブロリズマブ群では化学療法群と比較して OS 中央値が延長していたことが示された（10.3 ヵ月 vs 7.4 ヵ月；$P$＝0.002）。さらに、ペムブロリズマブ群では化学療法群と比較して Grade 3、4 および 5 の治療関連有害事象が少なかった（15.0% vs 49.4%）[197]。この第 III 相試験の結果を受け、当 NCCN 委員会は二次治療としてペムブロリズマブをカテゴリー1 の推奨とした。

単群第 II 相試験では、シスプラチンベースの治療法に不適格とされた進行尿路上皮癌患者 370 例を対象に、ペムブロリズマブが一次治療として評価された。この試験のデータから、全奏効率は 24%で、5%の患者で完全奏効が得られたことが示された。Grade 3 以上の治療関連有害事象は、データのカットオフ時点でペムブロリズマブ群の 16%に認められた [198]。2018 年 5 月、一次治療でのペムブロリズマブおよびアテゾリズマブの使用について安全性に関する警告が FDA から発行され、進行中の 2 つの臨床試験（KEYNOTE-361 および IMvigor-130）で得られたデータの初期のレビューにより、一次治療としてペムブロリズマブまたはアテゾリズマブの単剤療法を受けた患者においてシスプラチンまたはカルボプラチンベースの治療を受けた患者との比較で生存期間の短縮が認められたと警告された [170]。それらのデータに基づき、その後ペムブロリズマブの添付文書が改訂され、一次治療での適応が 1）シスプラチンを含む化学療法に適格でなく、かつ腫瘍の PD-L1 の発現レベルが combined positive score（CPS）で 10 以上である患者と 2）PD-L1 の発現状況とは無関係にプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者に限定された [199]。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

*アテゾリズマブ*

2 つのコホートを設定した多施設共同第 II 相試験である IMvigor-210 試験のデータから、転移例においてアテゾリズマブが評価された。試験に登録されたプラチナベースの化学療法を受けた転移性尿路上皮癌患者 310 例で構成されるコホート 2 において、既存対照との比較で全奏効率の有意な改善が認められた（15% vs 10%；*P*＝0.0058）[200]。最新の追跡データからは、他の癌で免疫チェックポイント阻害薬を使用したときの結果と一致して、追跡期間中央値 11.7 ヵ月の時点で、奏効例 45 例中 38 例（84%）において奏効が持続する可能性が示唆された。腫瘍細胞の PD-L1 発現量と奏効率に関連はみられなかったが、腫瘍内微小環境に浸潤している免疫細胞上の PD-L1 発現量と治療に対する反応の間に正の関連が認められた。Grade 3 または 4 の治療関連または免疫関連有害事象は、それぞれ 16%および 5%の患者で認められた。さらに、この試験で治療関連死はみられなかったことから、忍容性は良好であることが示唆される。この試験では RECIST の進行と判定された後も、試験責任医師の判断でアテゾリズマブを継続することが可能であった [201]。進行後の治療成績の解析では、アテゾリズマブを継続した群は進行後の OS（8.6 ヵ月）が別の治療を受けた群（6.8 ヵ月）やそれ以上治療を受けなかった群（1.2 ヵ月）より長かったことが示された。

第 III 相多施設共同ランダム化比較試験である IMvigor-211 試験では、プラチナベースの化学療法後に進行を認めた局所進行または転移性尿路上皮癌患者 931 例を対象として、アテゾリズマブが化学療法（vinflunine、パクリタキセルまたはドセタキセル）と比較された [202]。この研究の主要エンドポイントは PD-L1 発現レベルが IC2/3 である患者（n＝234）における OS の中央値であったが、アテゾリズマブ群と化学療法群の間に有意差は認められなかった（11.1 ヵ月 vs 10.6 ヵ月；*P*＝0.41）。同様に、確定の ORR も、この患者集団においてはアテゾリズマブと化学療法で同程度であった（23%vs 22%）。アテゾリズマブ群の OS は化学療法と比較して有意に延長しなかったが、アテゾリズマブの安全性プロファイルは良好で、Grade 3 または 4 の有害事象がみられた患者の割合は化学療法群での 43%に対して 20%であった。アテゾリズマブには化学療法との比較で奏効期間の延長との関連も認められ、これは過去の第 II 相試験の結果と一致している。

上述の IMvigor-210 試験のコホート 1 では、シスプラチンに不適格とされた再発または転移性尿路上皮癌患者 119 例を対象として、アテゾリズマブが一次治療として評価された。この研究のデータから、ORR は 23%で、9%の患者で完全奏効が得られたことが示された。OS の中央値は 15.9 ヵ月であった。Grade 3 または 4 の治療関連有害事象は 16%の患者に認められた [203]。2018 年 5 月、一次治療でのペムブロリズマブおよびアテゾリズマブの使用について安全性に関する警告が FDA から発行され、進行中の 2 つの臨床試験（KEYNOTE-361 および IMvigor-130）で得られたデータの初期のレビューにより、一次治療としてペムブロリズマブまたはアテゾリズマブの単剤療法を受けた患者においてシスプラチンまたはカルボプラチンベースの治療を受けた患者との比較で生存期間の短縮が認められたと警告された [170]。それらのデータに基づき、その後アテゾリズマブの添付文書が改訂され、一次治療での適応が 1）シスプラチンを含む化学療法に適格でなく、かつ腫瘍の PD-L1 の発現レベルが PD-L1 染色陽性腫瘍浸潤免疫細胞が腫瘍面積に占める割合で 5%以上である患者と 2）腫瘍の PD-L1 発現レベルとは無関係にプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者に限定された [204]。

*ニボルマブ*

プラチナ製剤を含む 1 レジメン以上の治療後に進行した局所進行または転移性尿路上皮癌患者を対象とした第 II 相試験において、ニボルマブによる治療後に報告された ORR は 265 例中 52 例（19.6%；95%CI、15.0～24.9）であり、腫瘍の PD-1 発現量による影響は認められなかっ

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

た[205]。270 例が登録されたこの試験では、Grade 3 または 4 の治療関連有害事象が 18%の患者で報告された。3 例の死亡が治療に起因していた[205]。OS 中央値は 8.74 ヵ月（95%CI、6.05～未達）であった。PD-L1 の発現量が 1%未満および 1%以上であった患者では、OS はそれぞれ 5.95 ヵ月および 11.3 ヵ月であった。これらのデータでは、ORR が 24.4%（95%CI、15.3%～35.4%）と報告され、腫瘍の PD-1 の発現状況による影響が認められなかった初期の第 I/II 相試験のデータと同等であった。その試験に登録された患者 78 例のうち、Grade 5 の治療関連有害事象は 2 例でみられ、Grade 3 または 4 の治療関連有害事象は 22%の患者で報告された[206]。

***デュルバルマブ***

1 レジメンの標準かつプラチナベースの化学療法で治療中または治療後に進行した PD-L1 陽性の手術不能または転移性膀胱尿路上皮癌患者 61 例を対象としたデュルバルマブの第 I/II 相多施設共同試験で得られた早期の結果では、PD-L1 陽性患者の 46.4%が治療に反応を示したが、PD-L1 陰性患者では反応がみられなかった[207]。この研究の 2017 年の更新では（N＝191）、ORR は 17.8%であった（PD-L1 の発現レベルが高度の患者では 27.6%、発現レベルが低いか陰性の患者では 5.1%）。OS の中央値は 18.2 ヵ月で、1 年時点で 55%の患者が生存していた。奏効期間の中央値はデータカットオフ時点で未達であった。Grade 3 または 4 の治療関連有害事象は 6.8%の患者でみられ、Grade 3 または 4 の免疫関連有害事象は 4 例でみられた[208]。

***アベルマブ***

アベルマブは、現在臨床試験で膀胱癌治療における有効性が評価されている別の PD-L1 阻害薬である。プラチナ製剤に抵抗性を示す患者 44 例を対象とする第 Ib 相試験の結果では、アベルマブによる治療後の ORR が 18.2%で、完全奏効が 5 例、部分奏効が 3 例であったことが示された。PFS の中央値は 11.6 週間、OS の中央値は 13.7 ヵ月で、12 ヵ月時点の OS 率は 54.3%であった。アベルマブによる治療を受けた患者のうち Grade 3 または 4 の治療関連有害事象は 6.8%で認められた[209]。同じ試験の 2 つの拡大コホートを対象としたプール解析により、プラチナ製剤に抵抗性を示す転移性尿路上皮癌患者またはシスプラチンベースの化学療法に不適格な患者計 249 例の結果が報告された。プラチナ製剤による治療と 6 ヵ月以上の追跡を受けた患者 161 例では、独立レビューにより算出された ORR は 17%となり、6%が完全奏効、11%が部分奏効であった。Grade 3 または 4 の治療関連有害事象は 8%の患者でみられ、アベルマブに関連した重篤な有害事象が同じく 8%の患者で認められた[210]。

***Erdafitinib***

Erdafitinib は、現在世界的なオープンラベル第 II 相試験において評価されている FGFR 阻害薬である。この試験での最初の結果は、事前に規定された *FGFR* 遺伝子変化を認め、化学療法歴があるかシスプラチンに不適格な化学療法未施行の 96 例を対象として報告された。該当する患者の 10%が化学療法未施行で、47%は 2 ライン以上の治療歴を有していた。確定 ORR は 42%であり、内訳は 3%が完全奏効、39%が部分奏効であった。病勢安定を含めた病勢制御率は 80%であった。免疫チェックポイント阻害薬の投与歴があった患者（n＝21）での ORR は 70%であった。有害事象は概して管理可能で、重篤な治療関連有害事象の発生率は 7%、有害事象による中止率は 10%であった[211]。

***分子標的療法に関する NCCN の推奨***

分子標的療法の価値は、プラチナベースの治療後の局所進行例または転移例における二次全身療法の選択肢にペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブおよび erdafitinib（さらに、アテゾリズマブとペムブロリズマブについては、シスプラチンを含む化学療法に適格でなく、かつ腫瘍に PD-L1 の発現がみられ

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

る患者または PD-L1 の発現とは無関係にプラチナ製剤を含むいずれの化学療法にも適格でない患者における一次治療の選択肢）を含めるという、当 NCCN 委員会の全会一致の決定に反映されている（アルゴリズムの「*全身療法*」を参照）。二次以降の治療選択肢としてのペムブロリズマブ（カテゴリー1）を除き、分子標的療法はいずれもカテゴリー2A の推奨である。

## 膀胱の非尿路上皮癌

膀胱腫瘍の約 10%は非尿路上皮（非移行上皮）癌である。その組織型としては、混合型、純粋な扁平上皮癌、腺癌、小細胞腫瘍、尿膜管癌、原発性膀胱肉腫などが挙げられる。これらには病理所見に応じて、術後補助化学療法が推奨される場合と推奨されない場合がある。尿路上皮癌に有効なレジメンを非尿路上皮癌の患者に使用したとしても、その有効性は限られている。

これらの患者には、同定された組織型に応じた治療が行われることが多い。浸潤性の非尿路上皮腫瘍の患者では一般に膀胱摘除術による治療が行われるが、特定の尿膜管腫瘍の患者では、尿膜管の完全切除（尿膜管靱帯［urachal ligament］と臍部の一塊切除）が必要となり、膀胱部分切除術が適切な治療となる場合もある。例えば、腺癌の場合は根治的膀胱摘除術または膀胱部分切除術による外科的治療を行った後に、化学療法と放射線療法による術後補助療法を最大限の利益が得られるよう個別化した上で施行する。純粋な扁平上皮腫瘍は、膀胱摘除術、放射線療法もしくは他部位の扁平上皮癌で一般的に用いられる薬剤（5-FU やタキサン系薬剤など）により治療する。しかしながら、非尿路上皮癌全体での化学療法の経験は限られている。

非尿路上皮癌に対する周術期の化学療法を支持するデータは限られているが、膀胱小細胞癌の患者には術前補助化学療法が有益となる可能性があり、当委員会は、病期にかかわらず限局例で組織像に小細胞成分が含まれるすべての患者に対してこれを推奨している [212-216]。さらに、術前化学療法は他の組織型にもいくらか有益である可能性が後ろ向き解析により示されている [217]。非尿路上皮癌の患者では、再発リスクが高い場合もあるものの、いずれの病期でも術後補助化学療法の施行を支持したデータは存在しない。非尿路上皮癌に適用される管理の一般原則は、それ以外のまれな組織型に適用できるものもある。

膀胱小細胞癌の患者では、もし転移巣が存在しないのであれば、最初に化学療法（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインを参照）を施行した後に地固め療法として放射線療法か膀胱摘除術のいずれかを行うことが最善の治療法となる。原発性膀胱肉腫は、NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcomaに従って治療する。

## 上部尿路上皮癌（UTUC）

上部尿路腫瘍には腎盂または尿管で発生した腫瘍が含まれるが、これらは比較的まれな疾患である [218]。この節で考察している治療に関する推奨事項は、上部尿路腫瘍の中でも頻度の高い組織型である尿路上皮癌に基づくものである。

### 腎盂腫瘍

腎盂内に発生する腫瘍は、血尿や腎腫瘤の評価の際に同定されることがある。後者の場合は、より典型的にみられる腎実質に発生した腺癌と腎盂腫瘍とを鑑別する必要がある。この腎盂腫瘍はまた、膀胱鏡検査が陰性の状況で細胞診陽性となった場合に、後者の原因を特定すべく逆行性腎盂尿管造影による評価が行われた際に発見されることもある。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

***精査***

腎盂腫瘍が疑われる患者の評価には、膀胱鏡検査のほか、CT または MR 尿路造影、腎超音波検査または単純 CT と逆行性腎盂尿管造影、もしくは尿管鏡検査＋生検および/または洗浄細胞診による上部尿路の画像検査を含めるべきである。転移巣の有無や可能性のある併存症の評価では胸部 X 線が有用となりうる。通常の尿検体や膀胱鏡検査時の採取尿による尿細胞診は癌細胞の同定に役立つことがある。血液、腎臓、肝臓の機能についても評価を行うべきである。さらに以上の検査結果や特定症状の存在から適応がある場合には、腎スキャンや骨スキャンなどの追加的な画像検査が必要となることもある。最近のエビデンスによると、UTUC 患者ではリンチ症候群の有病率が高いことが示唆されている [219,220]。そのため、UTUC では全例で詳細な家族歴を聴取し、高リスク例ではリンチ症候群の評価を考慮することが推奨される（詳細についてはNCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照）。

***初回治療***

一般に腎盂腫瘍に対する初回治療は手術となる。

Low grade の高分化型腫瘍は、周術期の膀胱内化学療法との併用施行は問わず、膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術によって管理される。いくつかのランダム化臨床試験により、術後に膀胱内化学療法を単回施行した場合に腎尿管摘除術後の膀胱内再発リスクが低下したことが示された [221-223]。それらの研究では概して早期（手術後 24～48 時間以内）の施行が検討されたが [222,223]、一部の施設では膀胱造影検査を施行して穿孔がないことを確認するために膀胱内化学療法を最長 1 週間延期する方針が採られている。UTUC に対する術前補助化学療法の施行を支持するデータは、より限られており、いずれも後ろ向きのデータであるが、4 試験のメタアナリシスでは、術前補助化学療法により周術期治療を行わない場合と比較して治療成績が改善する可能性もあることが示されている [224]。マイトマイシンが最も頻用されているが、一部の症例ではゲムシタビンが選択肢の 1 つになる。

あるいは、経尿管的または経皮的到達法によるネフロン温存手術を選択してもよく、場合により術後に抗がん剤または BCG の腎盂内注入療法を行う。High grade 腫瘍、大きな腫瘍および腎実質に浸潤している腫瘍は、周術期の膀胱内化学療法との併用施行は問わず、膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術と所属リンパ節郭清術によって管理する。手術後の腎機能低下により術後補助療法が困難となる場合がある。そのため、限定された症例では、膀胱癌症例でのデータに基づき術前補助化学療法を考慮してもよい [105-107]。転移が証明されている場合、もしくは外科的切除を不可能にする併存症がある場合は、遠隔転移を伴う膀胱尿路上皮腫瘍に用いられるものと同様のレジメンによる全身療法を治療に組み込むべきである。

上部尿路細胞診では陽性であるが画像検査と生検では陰性という状況については、現在も治療法に関する議論が続いており、適切な管理方針が明確に規定されるには至っていない。そのような患者にはモニタリングを頻繁に行う必要がある。

*内視鏡による UTUC の管理*

特定の UTUC 患者では内視鏡によるネフロン温存治療が選択肢の 1 つであり、その適応は臨床基準と病理学的基準のほか、腎尿管摘除術の禁忌となりうる併存症の有無によって判断される。ネフロン温存治療での予後良好を示唆する臨床および病理学的基準としては、乳頭状、単巣性、low grade、大きさ 1.5cm 未満、断層撮影の画像検査で浸潤性病変の懸

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

念が示されないなどがある[218,225]。ランダム化比較試験は実施されていないが、後ろ向き研究の系統的レビューにより、該当する患者に対するネフロン温存アプローチの治療成績が腎尿管摘除術と同程度であることが示されている[226,227]。さらに、両側性病変、機能的または解剖学的単腎、慢性腎臓病、腎不全、泌尿生殖器癌の遺伝的素因のいずれかに該当する患者では、腎尿管摘除術は禁忌であり、ネフロン温存治療を受けるべきである[218,228]。再発リスクが高いため、ネフロン温存治療を行った場合は、尿細胞診と断層撮影の尿路造影または内視鏡下の観察を含めた長期（5 年以上）のサーベイランスが必要である[218]。

***フォローアップ***

その後の管理方針は手術時の病変の進展度に応じて決定される。pT0 または pT1 の症例では、継続的な膀胱鏡検査によるフォローアップを行っていくべきであり、実施頻度は 1 年目は 3 ヵ月毎とし、陰性であれば以降は間隔を広げて実施する。このような症例で内視鏡的切除術を考慮する場合には、さらに尿管鏡検査と上部尿路の画像検査によるフォローアップも 3～12 ヵ月間隔で実施していくべきである。

pT2、pT3、pT4 またはリンパ節転移陽性例に対する術後補助化学療法の役割については、データが一貫していない。15 施設でこれらの基準を満たした患者計 1544 例を対象とした後ろ向き研究では、根治的腎尿管摘除術施行後の状況で術後補助化学療法と経過観察の間に OS の差は認められなかった（HR＝1.14；95%CI、0.91～1.43）[229]。一方、腎尿管摘除術後にそれぞれゲムシタビン＋シスプラチン/カルボプラチン 4 サイクルとサーベイランスを行う 2 群に割り付けたランダム化第 III 相試験から得られた初回の知見では、術後補助化学療法によりこの集団の PFS が改善したことが報告された（HR＝0.49；95%CI、0.30～0.79；*P*＝0.003）[230]。この試験については現在 OS の解析が行われている。以上のデータに基づき、pT2-4 またはリンパ節転移陽性の患者では術後補助化学療法を考慮してもよい。フォローアップは pT0/pT1 の場合と同じとし、胸部の画像検査を追加すべきである。

**尿管の尿路上皮癌**

尿管腫瘍は、新たに発生する場合もあれば、膀胱原発の筋層非浸潤癌がうまく治療された症例で発生する場合もある。その臨床像は病変の進展度に応じて異なる。尿管腫瘍は、細胞診陽性で膀胱鏡検査陰性の患者において選択的な尿管カテーテル法が施行された際などに確認される。病変の進展度が増せば、疼痛や閉塞を引き起こすこともある。

***精査***

評価法は前述の腎盂腫瘍の場合と同様である。

***初回治療***

切除可能な尿管腫瘍に対する初回管理は手術となる（ネフロン温存治療に関する詳細な考察については、本考察の「*腎盂腫瘍*」の「内視鏡による *UTUC の管理*」を参照）。必要となる具体的な手技は腫瘍の占拠部位（上部、中部、下部）と進展度に応じて異なる。根治的手術の施行前に浸潤の程度が確定している場合など、限定された症例では、術前補助化学療法を考慮してもよい[224,231]。

上部尿管に発生した腫瘍では、ときとして内視鏡による管理も可能な場合もあるが、膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術と high grade 腫瘍には所属リンパ節郭清術を施行するのがより一般的である。後腹膜リンパ節腫大、bulky（3cm 超）な high grade の腫瘍、広基性の組織像、実質浸潤疑いなどを認める患者を含めて、選択した症例では術前補助

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

化学療法を考慮すべきである。膀胱カフ切除では、膀胱壁内尿管の全体が確実に切除されるように、膀胱壁の一部を切除する。

中部尿管に発生した腫瘍は異型度と大きさで分類できる。小さな low grade 腫瘍は、切除術とその後の尿管尿管吻合術、尿管部分切除術または尿管全摘除術、もしくは厳選された症例では回腸尿管置換術により管理できる。あるいは、内視鏡的切除術または膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術が施行可能である。大きな high grade 腫瘍は、膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術と所属リンパ節郭清術によって管理される。選択された症例では、術前補助化学療法を考慮してもよい。

下部尿管に発生した腫瘍は、下部尿管切除術と high grade 症例では所属リンパ節郭清術の施行後に尿管膀胱新吻合術（臨床的に可能ならば望ましい）を行うことで管理できる。初回治療のその他の選択肢としては、内視鏡的切除術のほか、一部の症例では膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術と high grade 症例での所属リンパ節郭清術などがある。下部尿管切除術または膀胱カフ切除を伴う腎尿管摘除術の施行後に下部尿管に腫瘍がある選択された症例では、術前補助化学療法を考慮することができる。

### *フォローアップ*

その後の管理方針については、他部位に発生した腫瘍の場合と同様、最終的な病理学的病期を基に判断する。pT1 以下の症例では、術後補助療法は勧められないが、尿路または残存部分に関する継続的なフォローアップ（「*腎盂腫瘍*」の節で前述）が推奨される。

より進展した病変のある症例では、併存症の状態から予想されるレジメンへの忍容性に応じて、化学療法による全身的な術後補助療法を考慮することが勧められる。術後補助療法を考慮する理由は、膀胱に発生した腫瘍の場合と同様である。UTUC に対する術後補助療法に関するデータの更なる考察については、上記「*腎盂腫瘍*」の「*フォローアップ*」を参照のこと。

## 前立腺の尿路上皮癌

前立腺の尿路上皮（移行上皮）癌は、独自の病期分類法が適用される固有の疾患である。この点において、膀胱壁を越えて前立腺に浸潤してきた膀胱原発の尿路上皮癌とは区別して考える必要がある。前立腺の尿路上皮癌は、前立腺において新たに発生することもあるが、一般的には膀胱癌と同時あるいは膀胱癌の治療後に発生することの方が多い。前立腺の尿路上皮癌の管理方針も、他の部位の尿路上皮に腫瘍が発生した場合と同様、病変の進展度に基づいて決定されるが、特に尿道、導管、腺房および間質への浸潤が重要である。

### *精査*

前立腺の尿路上皮癌が疑われる場合の評価には、直腸指診（DRE）、膀胱鏡検査と膀胱生検、ならびに前立腺間質を含めた TURP を含めるべきである。また、前立腺特異抗原検査を行うべきである。さらに間質の多部位生検も勧められ、DRE で異常がみられる場合は、一部の患者では前立腺原発の腺癌を除外するために更なる針生検が必要となる場合もある。上部尿路の画像検査も推奨される。

### *初回治療*

組織学的な確定診断が得られる前の段階でも、腺房および間質に浸潤を認めない前立腺部尿道粘膜に限局した腫瘍であれば、TURP と BCG の膀胱内注入療法によって管理することが可能であり、その後は表在性膀胱腫瘍の場合と同様のフォローアップを行う。局所再発がみられた場合は、膀胱前立腺摘除術単独または尿道切除術との併用が推奨される。導管、腺房または間質への浸潤を認める場合は、まず遠隔転移

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

を否定するために胸部 X 線と必要なら腹部/骨盤部 CT による追加精査を施行するべきであり、その後は膀胱前立腺摘除術と場合により尿道切除術を施行するべきである。間質浸潤を認める患者では、膀胱癌治療から外挿したデータに基づき、術前補助化学療法を考慮してもよい[105-107]。初回治療後の間質浸潤に対しては、術前補助療法を行っていない場合、術後補助化学療法が妥当となりうる。一方、導管および腺房浸潤のみを認める患者には、TURP と BCG の膀胱内注入療法を提案してもよい。TURP および BCG 療法施行後の局所再発例には、膀胱前立腺摘除術と場合により尿道切除術による治療を行う。

## 原発性尿道癌

尿道から発生する原発性の癌腫はまれである。膀胱癌とは異なり、尿道癌で最も多くみられる組織型は扁平上皮癌である[232]。5 年 OS 率は 42%である[233,234]。男性患者では病期および病変部位が最も重要な予後因子であるのに対し、女性患者では腫瘍の大きさと組織型が重要な予後因子である[232,234]。残念ながら、本疾患がまれであるがゆえに、治療方針決定の裏付けとなるような前向きデータは得られていない。治療に関する推奨事項は、その多くがすべての組織型（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）を対象としたものであり、治療のアプローチは腫瘍の存在部位（上部尿道 vs 下部尿道）に基づいている。

### *精査*

尿道癌が疑われる場合は、膀胱尿道鏡検査を施行すべきである。その際には、麻酔下での診察と経尿道的または経腟的生検も行う。進展範囲の評価のため、胸部 X 線と骨盤部 MRI が推奨される。

触知可能な鼠径リンパ節が認められる場合は、胸部/腹部/骨盤部 CT とリンパ節生検を施行すべきである。

### *治療*

Tis、Ta、T1 症例には、再度の経尿道的または経腟的切除を施行すべきである。選択された症例では、TURBT に続いて BCG、マイトマイシンまたはゲムシタビンによる尿道内注入療法を行う。根治的膀胱摘除術と非禁制型尿路変向術を行う場合、尿道全摘除術を考慮してもよい。

T2 症例の治療は患者の性別と腫瘍の部位に基づく。振子部尿道に腫瘍がある男性患者では、上部の尿道切除術か陰茎部分切断術が許容可能な選択肢となる。尿道切除術の前に術前補助化学療法（カテゴリー2B）または化学放射線療法（カテゴリー2A）を考慮してもよい。切除断端が陽性の患者には、更なる手術または放射線療法（化学放射線療法との併用が望ましい）を施行してもよい。再発時の選択肢としては、全身療法、陰茎全切断術、放射線療法、これらの併用などがある。

球部尿道に T2 腫瘍がある男性患者では、尿道切除術と膀胱前立腺摘除術、または尿道切除術を施行すべきである。pT3、pT4 またはリンパ節病変が発見された場合は、術後補助化学療法または化学放射線療法を考慮してもよい。再発例については、全身療法、放射線療法またはこれらの併用で治療することができる。

T2 腫瘍の女性患者に対する初回治療の選択肢としては、化学放射線療法や尿道切除術＋膀胱摘除術などがある。尿道部分切除術には、高い尿道再発率との関連が指摘されている[235]。再発時には、全身療法または化学放射線療法（ともにカテゴリー2A）か骨盤内臓摘出術（カテゴリー2B）が可能である。

進行例には集学的治療（手術、全身療法、放射線療法）が一般に採用される。あるコホート研究では、手術前の組織型別の化学療法（扁平上皮癌にはシスプラチン、ゲムシタビン、イホスファミド；腺癌には

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

5-FU、ゲムシタビン、シスプラチンベースのレジメン；尿路上皮腫瘍には MVAC）で 72%の奏効率を報告している [236]。5-FU＋マイトマイシン C による化学放射線療法については、男性の尿道扁平上皮癌患者の症例集積研究で有効性が示されている [237]。化学放射線療法後に救済手術を受ける患者では、化学放射線療法単独の患者（54%）より 5 年 DFS 率が高かった（72%）。全身療法を施行する場合は、レジメンは組織型に基づいて選択すべきである。

T3 または T4 であるが臨床的にリンパ節転移が認められない患者には、術前補助化学療法とそれに続く地固め療法としての手術または放射線療法、もしくは放射線療法（化学療法との併用が望ましいが、地固め療法としての手術との併用は問わない）を施行すべきである。リンパ節転移陽性の扁平上皮癌には、放射線療法（化学療法との併用が望ましい）が望ましい治療法である。全身療法または化学放射線療法を単独または地固め療法としての手術と併用で施行することも治療選択肢の 1 つである。再発時には、骨盤内臓摘出術（カテゴリー2B）単独または骨盤内臓摘出術と腸骨鼠径リンパ節郭清術の併用および/または化学放射線療法が選択可能である。全身療法はカテゴリー2B の選択肢である。

遠隔転移例には、転移性膀胱癌と同様の治療を施行すべきである。二次以降の選択肢としては、化学療法や免疫チェックポイント阻害薬などの全身療法がある。ただし、免疫チェックポイント阻害薬は尿路上皮癌の患者でしか評価されていないことに注意すべきである。

## 要約

尿路上皮腫瘍の予後は多様である。尿路内のいずれかの部位で腫瘍が診断された患者では、その後も同じ部位や別の部位に同様なあるいは進行した病期で新たな病変が発生するリスクがある。再発例のほとんどが筋層非浸潤性腫瘍で内視鏡的に治療可能であることから、再発に対する継続的なモニタリングは必須である。現在、個々の患者における治癒および臓器温存の可能性を最大限に高めることを目標として、分子的手法による病期分類に基づく予後予測や治療選択のより精密な方法が、本疾患のカテゴリー毎に開発されている。

進行症例に対して新しい治療法が試みられており、新しく考案された手術手技や正確な放射線照射を目的とした 3 次元治療計画などを組み合わせた集学的アプローチが用いられるのが典型的である。こうした治療はすべての症例に対し適切となるわけではないが、QOL の改善や生存期間の延長について期待がもたれている。

最後に転移性膀胱癌については、現在標準療法とされているものより優れていると思われる新規薬剤がいくつか確認されている。特に免疫チェックポイント阻害薬は、治療抵抗例に対する新たな治療法として台頭してきている。専門家の間では、尿路上皮腫瘍の治療は今後数年間で急速に進歩し、すべての病期にわたり治療成績が改善されると予想されている。

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402.

2. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2019. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html. Accessed June 20, 2019.

3. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician 2017;96:507-514. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29094888.

4. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. Medicine (Baltimore) 2017;96:e8588. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145273.

5. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. Eur Urol 2017;71:96-108. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27370177.

6. Hu J, Chen JB, Cui Y, et al. Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97:e11596. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045293.

7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed June 20, 2019.

8. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol 1999;35:267-271. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345.

9. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.

10. American Urological Association. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO joint guideline. 2016. Available at: https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline. Accessed June 20, 2019.

11. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, et al. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Rev Urol 2008;10:31-43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470273.

12. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466-465; discussion 475-467. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208.

13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010:1-646.

14. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004;171:135-138. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861.

15. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005;174:862-866; discussion 866. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093971.

16. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. J Urol 2007;178:62-67. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499283.

17. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol 2007;178:68-73; discussion 73. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499291.

18. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010;184:1907-1913. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152.

19. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. BJU Int 2011;108:E297-303. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414125.

20. Yuan H, Qiu J, Liu L, et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2013;8:e74142. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058522.

21. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol 2013;64:846-854. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602406.

22. Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. Eur Urol 2013;64:624-638. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906669.

23. Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, et al. The impact of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate (HAL) on progression of bladder cancer - A new analysis. Bladder Cancer 2016;2:273-278. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376146.

24. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. Urology 2010;76:658-663. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223505.

25. Chen G, Wang B, Li H, et al. Applying narrow-band imaging in complement with white-light imaging cystoscopy in the detection of urothelial carcinoma of the bladder. Urol Oncol 2013;31:475-479. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079940.

26. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, Geavlete P. Narrow-band imaging cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective comparison to the standard approach. Ther Adv Urol 2012;4:211-217. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024703.

27. Shen YJ, Zhu YP, Ye DW, et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a "second look" matters? Int Urol Nephrol 2012;44:451-457. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792663.

28. Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, et al. Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. J Endourol 2010;24:1807-1811. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707727.

29. Naselli A, Introini C, Timossi L, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. Eur Urol 2012;61:908-913. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280855.

30. Naito S, Algaba F, Babjuk M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging-assisted transurethral resection of bladder tumour

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

(TURBT) versus conventional white light imaging-sssisted TURBT in primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: Trial protocol and 1-year results. Eur Urol 2016;70:506-515. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117749.

31. Xiong Y, Li J, Ma S, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. PLoS One 2017;12:e0170819. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192481.

32. Kang W, Cui Z, Chen Q, et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;8:23880-23890. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823975.

33. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. BJU Int 2008;102:1111-1114. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778359.

34. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. Chapter 2: Tumours of the urinary tract. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2016.

35. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-Part B: Prostate and bladder tumours. Eur Urol 2016;70:106-119. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996659.

36. Athanazio DA, Trpkov K. What is new in genitourinary pathology? Recent developments and highlights of the new 2016 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Applied Cancer Research 2016;36:1. Available at: http://dx.doi.org/10.1186/s41241-016-0003-7.

37. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. Can Urol Assoc J 2009;3:S193-198. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019984.

38. Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician's guide for treatment. Semin Oncol 2012;39:619-624. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040259.

39. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? Eur Urol 2016;69:231-244. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091833.

40. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non–muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1880-1888. Available at: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4657.

41. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective multicentre randomised study in 2243 patients. Eur Urol 2018;73:226-232. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705539.

42. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:Cd009294. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002.

43. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2005;174:86-91; discussion 91-92. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

44. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-183. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877.

45. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169:90-95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111.

46. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology 2006;67:1216-1223. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182.

47. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int 2001;88:209-216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731.

48. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int 2004;93:485-490. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714.

49. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247-256. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692.

50. Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol 2009;56:260-265. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154.

51. Gontero P, Oderda M, Mehnert A, et al. The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette-Guerin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II trial. J Urol 2013;190:857-862. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545101.

52. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2010;57:766-773. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729.

53. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol 2010;57:25-31. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617.

54. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124-1129. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480.

55. Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. Eur Urol 2013;64:579-585. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711538.

56. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

years of maintenance. Eur Urol 2013;63:462-472. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049.

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

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

59. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. TICE® (BCG live), for intravesical use. 2009. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM163039.pdf. Accessed June 20, 2019.

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

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

62. Damiano R, De Sio M, Quarto G, et al. Short-term administration of prulifloxacin in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: an effective option for the prevention of bacillus Calmette-Guerin-induced toxicity? BJU Int 2009;104:633-639. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298412.

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

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

65. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol 2005;174:1242-1247. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378.

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

67. Bandari J, Maganty A, MacLeod LC, Davies BJ. Manufacturing and the Market: Rationalizing the Shortage of Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol Focus 2018;4:481-484. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005997.

68. BCG Shortage Notice. American Urological Association (AUA), American Association of Clinical Urologists (AACU), Bladder Cancer Advocacy Network (BCAN), Society of Urologic Oncology (SUO), the Large Urology Group Practice Association (LUGPA), and the Urology Care Foundation (UCF); 2019. Available at: https://www.auanet.org/bcg-shortage-notice. Accessed March 4, 2019.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

69. Di Lorenzo G, Perdona S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer 2010;116:1893-1900. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706.

70. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. Eur Urol 2007;52:1123-1129. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383080.

71. Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2017;197:1189-1199. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027868.

72. van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. J Urol 2001;166:476-481. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458050.

73. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol 2000;163:761-767. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972.

74. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: a single institution experience. World J Urol 2009;27:331-335. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214528.

75. Milbar N, Kates M, Chappidi MR, et al. Oncological outcomes of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Bladder Cancer 2017;3:293-303. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152553.

76. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR, Konety BR. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2010;28:510-514. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171491.

77. Klaassen Z, Kamat AM, Kassouf W, et al. Treatment strategy for newly diagnosed T1 high-grade bladder urothelial carcinoma: New insights and updated recommendations. Eur Urol 2018;74:597-608. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017405.

78. Pfister C, Kerkeni W, Rigaud J, et al. Efficacy and tolerance of one-third full dose bacillus Calmette-Guerin maintenance therapy every 3 months or 6 months: two-year results of URO-BCG-4 multicenter study. Int J Urol 2015;22:53-60. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25256813.

79. Yokomizo A, Kanimoto Y, Okamura T, et al. Randomized controlled study of the efficacy, safety and quality of life with low dose bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2016;195:41-46. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26307162.

80. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res 2001;21:765-769. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841.

81. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. J Clin Epidemiol 2000;53:676-680. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941943.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

82. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol 2003;170:433-437. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793.

83. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999;162:74-76. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379743.

84. Ramirez-Backhaus M, Dominguez-Escrig J, Collado A, et al. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. Curr Urol Rep 2012;13:109-114. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367558.

85. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol 2006;175:1641-1644. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720.

86. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001;166:1296-1299. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061.

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

88. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. J Urol 2003;170:438-441. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853794.

89. Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163:922-931. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501851.

90. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol 2013;190:1200-1204. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597452.

91. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2007;177:1283-1286; discussion 1286. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713.

92. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. Radiographics 2012;32:371-387. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411938.

93. Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Oncology 2018;95:31-38. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29847834.

94. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: A meta-analysis. Radiology 2018;286:502-511. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29206594.

95. Woo S, Suh CH, Kim SY, et al. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2017;95:46-55. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987698.

96. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2010;184:475-480. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402.

97. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. Urology 2007;70:473-476. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905099.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

98. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2018;391:2525-2536. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976469.

99. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. Eur Urol 2007;51:137-149; discussion 149-151. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197.

100. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817-823. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792159.

101. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167:1295-1298. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832716.

102. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781-2789. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199091.

103. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. J Urol 2003;169:946-950. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576819.

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

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

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

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

108. Vashistha V, Quinn DI, Dorff TB, Daneshmand S. Current and recent clinical trials for perioperative systemic therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review. BMC Cancer 2014;14:966. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515347.

109. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48:202-205; discussion 205-206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524.

110. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-2177. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557.

111. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

2005;48:202-205; discussion 205-206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524.

112. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42:50-54. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205.

113. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol 2014;32:1895-1901. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821881.

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

115. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naive urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: A phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer. Eur Urol 2016;69:855-862. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343003.

116. Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. J Clin Oncol 2001;19:4005-4013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600601.

117. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34:825-832. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786930.

118. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66:42-54. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020.

119. Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice. J Clin Oncol 2009;27:5680-5684. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858384.

120. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int 2006;97:42-47. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336326.

121. Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. Urology 1996;48:868-875. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973669.

122. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-464; discussion 464-457. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997689.

123. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48:189-199; discussion 199-201. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530.

124. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-2646. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955.

125. Dash A, Pettus JAt, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036.

126. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674.

127. Novotny V, Froehner M, May M, et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. World J Urol 2015;33:1753-1761. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663359.

128. Ku JH, Kim M, Jeong CW, et al. Risk prediction models of locoregional failure after radical cystectomy for urothelial carcinoma: external validation in a cohort of korean patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:1032-1037. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035206.

129. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. Cancer 2014;120:1272-1280. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390799.

130. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:511-517. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612951.

131. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: A randomized phase 2 trial. JAMA Surg 2017:e174591. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188298.

132. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63:45-57. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917985.

133. Bladder cancer: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng2. Accessed June 20, 2019.

134. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol 2017;198:552-559. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456635.

135. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. J Urol 2011;185:72-78. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074192.

136. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. Eur Urol 2013;63:823-829. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200811.

137. Mohamed HAH, Salem MA, Elnaggar MS, et al. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. Cancer Radiother 2018;22:236-240. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29678595.

138. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

J Clin Oncol 1998;16:1298-1301. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029.

139. Splinter T, Denis L. Restaging procedures, criteria of response, and relationship between pathological response and survival. Semin Oncol 1990;17:606-612. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218573.

140. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. J Clin Oncol 1993;11:2150-2157. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229129.

141. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology 2002;60:62-67; discussion 67-68. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100923.

142. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol 1998;16:3576-3583. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278.

143. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002;20:3061-3071. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019.

144. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol 2012;61:705-711. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101114.

145. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. Eur Urol 2017;71:952-960. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081860.

146. Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. Urology 2012;80:1056-1062. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999456.

147. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist 2000;5:471-476. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110598.

148. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:665-672. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529770.

149. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology 2009;73:833-837. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100600.

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

151. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

89-03, 95-06, 97-06, 99-06. J Clin Oncol 2009;27:4055-4061. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636019.

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

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

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

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

156. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy versus chemoradiation for node-positive bladder cancer: Practice patterns and outcomes from the National Cancer Data Base. Bladder Cancer 2017;3:283-291. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152552.

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

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

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

160. Otto T, Krege S, Suhr J, Rubben H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. Urology 2001;57:55-59. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164143.

161. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. J Urol 2004;171:145-148. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863.

162. Lehmann J, Suttmann H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol 2009;55:1293-1299. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907.

163. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2546-2552. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561321.

164. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol 2007;52:1106-1113. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367917.

165. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, et al. Survival after metastasectomy for metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Bladder Cancer 2017;3:121-132. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516157.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

166. Faltas BM, Gennarelli RL, Elkin E, et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol 2018;36:9.e11-19.e17. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988653.

167. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). 2019. Available at: https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia/index.html. Accessed June 18, 2019.

168. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. 2019. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma. Accessed June 18, 2019.

169. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). 2019. Available at: https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools. Accessed July 9, 2019.

170. U. S. Food and Drug Administration. FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm. Accessed June 20, 2019.

171. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013;500:415-421. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945592.

172. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;507:315-322. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476821.

173. Ross JS, Wang K, Khaira D, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. Cancer 2016;122:702-711. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26651075.

174. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2000;18:1921-1927. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633.

175. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602-4608. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041.

176. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009;27:5634-5639. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668.

177. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012;30:1107-1113. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319.

178. Burch PA, Richardson RL, Cha SS, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. J Urol 2000;164:1538-1542. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025699.

179. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

network. J Clin Oncol 2001;19:3018-3024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496.

180. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. J Clin Oncol 2000;18:3247-3255. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986057.

181. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2001;19:2527-2533. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332.

182. Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N, et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. Ann Oncol 2002;13:243-250. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886001.

183. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. Eur J Cancer 1998;34:1208-1212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849481.

184. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:1853-1857. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164195.

185. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. Br J Cancer 1997;75:606-607. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052419.

186. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2002;20:937-940. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844814.

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

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

189. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;372:2018-2028. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174.

190. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407.

191. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;372:2006-2017. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891304.

192. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431.

193. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013;369:122-133. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724867.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

194. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255.

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

196. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol 2017;18:212-220. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081914.

197. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015-1026. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060.

198. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:1483-1492. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485.

199. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s053lbl.pdf. Accessed June 20, 2019.

200. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1909-1920. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546.

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

202. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018;391:748-757. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948.

203. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389:67-76. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400.

204. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s014lbl.pdf. Accessed June 20, 2019.

205. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:312-322. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785.

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

207. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269937.

208. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 2017;3:e172411. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753.

209. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 2017;35:2117-2124. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375787.

210. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217288.

211. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt) [abstract]. J Clin Oncol 2018;36 (suppl; abstr 4503). Available at: http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_217469.html.

212. Ismaili N. A rare bladder cancer--small cell carcinoma: review and update. Orphanet J Rare Dis 2011;6:75. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078012.

213. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. J Urol 2004;172:481-484. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247709.

214. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. J Clin Oncol 2009;27:2592-2597. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414678.

215. Kaushik D, Frank I, Boorjian SA, et al. Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. Int J Urol 2015;22:549-554. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761779.

216. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. Eur Urol 2013;64:307-313. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564397.

217. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer 2017;123:4346-4355. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743155.

218. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. Eur Urol 2018;73:111-122. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867446.

219. Carlo MI, Zhang L, Mandelker D, et al. Cancer predisposing germline mutations in patients (pts) with urothelial cancer (UC) of the renal pelvis (R-P), ureter (U) and bladder (B) [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:4510-4510. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4510.

220. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, et al. Universal point of care testing for Lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2018;199:60-65. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797715.

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

221. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol 2011;60:703-710. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068.

222. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. J Clin Oncol 2013;31:1422-1427. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460707.

223. Miyamoto K, Ito A, Wakabayashi M, et al. A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III). Jpn J Clin Oncol 2018;48:94-97. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136187.

224. Kim DK, Lee JY, Kim JW, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2019;135:59-65. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819447.

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

226. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol 2016;70:1052-1068. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477528.

227. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. Eur J Surg Oncol 2014;40:1629-1634. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108813.

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

229. Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. BJU Int 2018;121:252-259. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940605.

230. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC) [abstract]. J Clin Oncol 2018;36:407-407. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407.

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

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

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

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

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

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

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

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

2019 年第 4 版 07/10/19 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。