

پروتکل درمانی سرطان مثانه غیر مهاجم به عضله

با همکاری متخصصین ارولوژی، انکولوژی، رادیوانکولوژی، رادیولوژی، پاتولوژی از دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران، شهید بهشتی و ایران

کمیته اوروانکولوژی مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری

مقدمه:

پروتکل درمانی سرطان مثانه جهت یکسان سازی و به روز رسانی طبابت همکاران پزشک و توسط مجمع متخصصین (گروه تدوین) اورولوژی، اوروانکولوژی، رادیوانکولوژی، هماتوانکولوژی، رادیولوژی و پاتولوژی طراحی، تدوین و منتشر شده است. در این پروتکل درمانی grade of recommendation (درجه توصیه بالینی) به صورت زیر تعریف شده است:

- A، قوی: در صورتیکه شواهد علمی قوی برای انجام دستورالعمل وجود داشته باشد و توافق اکثریت گروه تدوین برای انجام آن وجود داشته باشد. (توافق اکثریت گروه تدوین: یا در نظر گرفتن هزینه و امکانات و میزان دسترسی در کشور)
- B، متوسط: شواهد علمی قوی وجود دارد ولی توافق اکثریت گروه تدوین به علت عدم وجود امکانات کشوری، برای آن وجود ندارد یا شواهد علمی برای انجام دستورالعمل قوی نیست ولی توافق اکثریت گروه تدوین برای انجام آن وجود دارد.
- C، ضعیف: هنوز شواهد علمی قوی نیست و توافق اکثریت گروه تدوین نیز وجود ندارد.

اپیدمیولوژی

ایران: سرطان مثانه ششمین بدخیمی شایع در ایران بدون در نظر گرفتن جنسیت و پنجمین بدخیمی شایع در بین مردان میباشد، شیوع سرطان مثانه از ۵/۸۲ در سال ۲۰۰۵ به ۱۱/۵۰ در سال ۲۰۲۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر افزایش یافته است^۱. روند افزایشی در مردان در مقایسه با زنان با سرعت بیشتری در حال رشد است و طبق مطالعات میزان بروز آن در مردان نسبت به زنان بیشتر میباشد، در یک مطالعه مروری نرخ بروز این سرطان از ۱/۶ تا ۱۱۵ متغیر بوده و نرخ مرگ و میر نیز از ۰/۵-۰/۸۴ گزارش شده است^۲. سرطان مثانه غیر تهاجمی عضلانی حدود ۶۸ درصد از کل موارد را تشکیل می دهد که ۴۲ درصد آن در مرحله درجه پایین Ta است. حدود ۳۲ درصد از موارد نیز، بیماران مبتلا به سرطان مثانه مهاجم عضلانی بودند که از این تعداد حدود ۸ درصد تومورهای متاستاتیک داشتند. مهمترین ریسک فاکتور ها در جمعیت ایرانی مصرف سیگار و اوپیوم، در مرحله بعدی مصرف زیاد گوشت قرمز (بیشتر از ۴ بار در هفته) و تماس های شغلی با مواد شیمیایی است^۲. در مطالعات، رانندگان اتوبوس و کامیون (احتمالا به علت تماس با مواد سرطان زا)، شغل های با بیشترین آمار مرتبط با سرطان مثانه و به دنبال آن مکانیک ها، افراد مشغول در پالایشگاه و پتروشیمی، و پلاستیک سازی بودند^۲.

ریسک فاکتور

ریسک فاکتورهای کلیدی عبارتند از جنسیت مرد، سیگار کشیدن، افزایش سن، سابقه خانوادگی سرطان مثانه، تابش اشعه به لگن، تماس های شغلی و محیطی با مواد سرطان زا، عفونت مزمن مجاری ادراری و برخی شرایط پزشکی از جمله دیابت، چاقی و سندرم های ژنتیکی مانند سندرم لینچ میباشد.

مهمترین عامل خطر که تقریباً با ۵۰ درصد از موارد ابتلا ارتباط دارد مصرف سیگار بوده و بعد از آن تماس های شغلی با آمین های آروماتیک (صنایع رنگرزی، پلاستیک و داروسازی)، هیدروکربن های آروماتیک چند حلقه ای (کارخانه زغال سنگ و قطران، تولید قیر و آسفالت، آلومینیوم و زباله سوزی) و هیدروکربن های کلردار (آفت کش ها و پلاستیک) میباشد. از عوامل خطر دیگر میتوان به ابتلا به انگل شیسستوزومیا اشاره کرد.

مرگ و میر ناشی از سرطان مثانه در مردان شایع تر است که به علت نرخ بروز بالاتر است. در سال ۲۰۱۲، نرخ مرگ و میر استاندارد شده بر اساس سن در مردان تقریباً سه برابر بیشتر از زنان بود، گرچه بقا در یک و پنج سالگی در مردان مبتلا بیشتر از زنان مبتلا میباشد.

مرحله بندی بالینی و پاتولوژیک تومور

T-تومور اولیه	
Tx	تومور اولیه قابل ارزیابی نیست
T0	شواهدی از تومور اولیه وجود ندارد
Ta	پاپیلاری کارسینومای غیر مهاجم
Tis	تومور در مخاط
T1	تومور به بافت پیوندی ساب اپیتلیال (لامینا پروپریا) تهاجم کرده
T2	تومور به عضله تهاجم کرده
• T2a	تومور به عضله سطحی تهاجم کرده (نیمه داخلی)
• T2b	تومور به عضله عمقی تهاجم کرده (نیمه بیرونی)
T3	تومور به بافت اطراف مثانه تهاجم کرده است
• T3a	میکروسکوپی
• T3b	ماکروسکوپی
T4	تومور به یکی از این موارد هجوم میبرد: استرومای پروستات، سمینال وزیکل ها، رحم، واژن، دیواره لگن، جدار شکم
• T4a	تومور به استرومای پروستات، وزیکل های سمینال، رحم یا واژن هجوم میبرد
• T4b	تومور به دیواره لگن یا جدار شکم هجوم میبرد
N-غدد لنفاوی ناحیه ای	
Nx	غدد لنفاوی ناحیه ای قابل ارزیابی نیستند
N0	هیچ متاستازی به غده لنفاوی ناحیه ای داده نشده
N1	متاستاز به یک غده لنفاوی در لگن (هایپوگاستریک، ایتور اتور، ایلپاک خارجی، پره ساکرال)
N2	متاستاز به چندین غده لنفاوی در لگن (هایپوگاستریک، ایتور اتور، ایلپاک خارجی، پره ساکرال)
N3	متاستاز در غدد لنفاوی ایلپاک مشترک
M-متاستاز دور دست	
M0	هیچ متاستاز دور دستی نیست
M1	متاستاز دور دست
M1a	غدد لنفاوی بالاتر از ایلپاک مشترک
M1b	سایر متاستاز های دور دست

درجه بافت شناسی (Grade)(G)

به طور کلی برای بافت شناسی اوروتلیال، از نام گذاری با درجه پایین و بالا برای مطابقت با سیستم درجه بندی پیشنهادی سازمان جهانی بهداشت/جامعه بین المللی آسیب شناسی ارولوژی (WHO/ISUP) استفاده می شود و طبقه بندی آن به صورت زیر میباشد^۳:

- درجه پایین (LG)
- درجه بالا (HG)
- (PUNLMP) Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential

برای کارسینوم سلول سنگفرشی و آدنوکارسینوم، طرح درجه بندی زیر توصیه می شود:

- درجه GX قابل ارزیابی نیست
- G1 دارای تمایز خوب
- G2 دارای تمایز متوسط
- G3 دارای تمایز ضعیف

سرطان مثانه غیر مهاجم به عضله

تومورهای محدود به مخاط و لامینا پروپریا بر اساس سیستم TNM به ترتیب در مرحله Ta و T1 طبقه بندی می شوند. تومورهای اینتراپیتلیال (غیر پاپیلاری)، درجه بالا (HG) (High-grade) محدود به مخاط به عنوان Carcinoma in-situ (CIS) or (Tis) طبقه بندی می شوند. همه این تومورها را می توان با رزکسیون ترانس اورتال تومور مثانه (TURBT) (Transurethral Resection of Bladder Tumor) و در نهایت در ترکیب با تزریق داخل مثانه درمان کرد و بنابراین برای اهداف درمانی تحت عنوان Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) گروه بندی می شوند.

	مرحله بندی (Stage) بیماری	
NMIBC	Stage 0a : TaN0M0	
	Stage 0is: TisN0M0	
	Stage I: T1N0M0	
MIBC	Stage II: (T2a or T2b); N0 M0	
	Stage IIIA	(T3a, T3b or T4a) ;N0 M0
		(T1-T4a); N1 M0
	Stage IIIB	(T1-T4a); N2 or N3 M0
	Stage IVA	T4b; Any N M0
		Any T; Any N; M1a
	Stage IVB	Any T; Any N; M1b

٢٠٢٢ WHO Classification of Tumors of the Urothelial Tract	
<u>Urothelial Tumors</u> • <u>Invasive urothelial neoplasms</u> Invasive urothelial carcinoma: -Conventional urothelial carcinoma -Urothelial carcinoma with squamous differentiation -Urothelial carcinoma with glandular differentiation -Urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation -Nested urothelial carcinoma -Large nested urothelial carcinoma -Tubular and microcystic urothelial carcinoma -Micropapillary urothelial carcinoma -Lymphoepithelioma-like urothelial carcinoma -Plasmacytoid urothelial carcinoma -Sarcomatoid urothelial carcinoma -Giant cell urothelial carcinoma -Lipid-rich urothelial carcinoma -Clear cell (glycogen-rich) urothelial carcinoma -Poorly differentiated urothelial carcinoma • <u>Noninvasive urothelial neoplasms</u> -Urothelial papilloma -Urothelial papilloma, inverted -Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential - Inverted papillary urothelial neoplasm of low malignant potential -Noninvasive papillary urothelial carcinoma, low-grade - Low-grade papillary urothelial carcinoma with an inverted growth pattern -Noninvasive papillary urothelial carcinoma, high-grade - Noninvasive high-grade papillary urothelial carcinoma with an inverted growth pattern -Urothelial carcinoma in situ <u>Squamous cell neoplasms:</u> • Pure squamous carcinoma of the urothelial tract • Verrucous carcinoma • Squamous cell papilloma <u>Urachal and diverticular neoplasms</u> -Urachal carcinoma -invasive urothelial carcinoma	<u>Tumors of Müllerian Type:</u> • Clear cell carcinoma • Endometrioid carcinoma <u>Glandular Neoplasms</u> • Villous adenoma • Tubular adenoma • Tubulovillous adenoma • Adenocarcinoma, NOS -Enteric -Mucinous -Mixed -Signet ring cell -Adenocarcinoma in situ <u>Neuroendocrine Tumors</u> • Small cell neuroendocrine carcinoma • Large cell neuroendocrine carcinoma • Well-differentiated neuroendocrine tumor • Paraganglioma <u>Mesenchymal Tumors</u> • Rhabdomyosarcoma • Leiomyosarcoma • Angiosarcoma • Malignant inflammatory myofibroblastic tumor • Malignant perivascular epithelioid cell tumor • Malignant solitary fibrous tumor <u>Urothelial Tract Hematopoietic and Lymphoid Tumors</u> <u>Miscellaneous Tumors</u> • Epithelial tumors of the upper urinary tract • Tumors arising in a bladder diverticulum • Urothelial tumors of the urethra • Malignant melanoma • Carcinoma of Skene, Cowper, and Littre glands • Metastatic tumors and tumors extending from other organs <u>Urethral neoplasms:</u> Urethral accessory gland carcinomas: - Carcinoma of Littre glands - Carcinoma of Skene glands - Carcinoma of Cowper glands

اصول مدیریت پاتولوژیک:

گزارش پاتولوژی در نمونه‌های بیوپسی TURBT باید شامل موارد فهرست شده در پروتکل کالج پاتولوژی آمریکا (CAP) برای گزارش نتایج شامل محل تومور، ساب تایپ هیستولوژیک، مرحله بندی هیستولوژیک، وسعت تومور و تهاجم عروق لنفاوی در صورت وجود، باشد.

برای مثال:

◇ Urinary bladder, tumor, transurethral resection:

- High grade urothelial carcinoma
- Carcinoma infiltrates lamina propria
- Muscularis propria present with invasion by tumor
- Lymphovascular space invasion present
- pT2

برای تومورهای با درجه هتروژنی داخل توموری: اگر جزء high grade بیش از ۵٪ از تومور را تشکیل دهد، تومورها باید به عنوان high grade طبقه بندی شوند. اگر جزء high grade کمتر از ۵٪ باشد، تومور باید به صورت توصیفی به عنوان “low grade با جزء high” grade<5% طبقه بندی شود، زیرا ممکن است پیش آگهی آنها به تومورهای درجه پایین نزدیک تر باشد.

وجود یا عدم وجود موسکولاریس پروپریا (عضله دترسور) گزارش شود. علاوه بر گزارش وجود یا عدم وجود لامینا پروپریا، در صورت وجود، میزان تهاجم به لامینا پروپریا به عنوان early invasion/microinvasion و یا more extensive invasion گزارش شود، ولی تفاوت بین این دو گروه تعریف و بهینه نشده است. با این حال، هر یک از روش های زیر را می توان همانطور که در ویرایش هشتم راهنمای مرحله بندی سرطان AJCC شرح داده شده است، استفاده کرد:

◇ <1 high power field or greatest invasive tumor diameter of 1 mm or less or invasive tumor above muscularis mucosae extending to a depth of 2 mm or less

وجود CIS اوروتلیال مجاور شرح داده شود.

در کارسینوم نورواندوکراین ترکیبی مثانه باید نوع و درصد هرکدام از اجزای نورواندوکراین شرح داده شود.
مشاوره/بازنگری مجدد با یک پاتولوژیست با تجربه برای تایید clinically significant rare subtype histology، همچنین تایید کارسینوم متاستاتیک با منشاء ادراری و در سناریوهای بالینی متفاوت انجام شود.

Non-urothelial and urothelial with subtype histology

•Mixed histology: Urothelial carcinoma plus squamous differentiation, adenocarcinoma differentiation, micropapillary, nested, plasmacytoid, and sarcomatoid should be identified because of the potential to have a more aggressive natural history.

این دسته از پاتولوژی های مخلوط، مشابه کارسینوم اوروتلیال خالص مثانه درمان میشوند. بافت های micropapillary, plasmacytoid و sarcomatoid عموماً در خطر بالاتری برای پیشرفت به بیماری مهاجم به عضله داشته و اپروچ درمانی بالاتری باید در نظر گرفت.

تومور های غیر پاپیلاری مثانه:

الف) Pure squamous

شواهدی از سود کموتراپی های ادجوانت و نئوادجوانت برای این دسته مشاهده نشده است. توصیه به کنترل موضعی با جراحی یا کمورادیوتراپی و یا بهترین درمان حمایتی برای بیمار میشود. برای بیماران منتخب کموتراپی با paclitaxel ، ifosfamide و cisplatin انجام شود و همچنین رادیوتراپی پس از عمل در بیماران با مارژین مثبت انجام شود.

ب) Pure Adenocarcinoma including Urachal Carcinoma

نقشی برای درمان کموتراپی ادجوانت/ نئوادجوانت اثبات نشده است. توصیه به کنترل موضعی با جراحی یا رادیوتراپی شده است. برای urachal carcinoma با بیماری موضعی، سیستمیکتومی پارشیال یا کامل با رزکسیون en bloc لیگامان اوراکال با umbilicus و دایسکشن گره های لنفاوی توصیه میشود. برای بیمارانی که لنف نود آنها نیز درگیر شده است، کموتراپی با رژیم کولورکتال FOLFOX یا GemFLP . برای بیماری پاسخ دهنده به کموتراپی، عمل جراحی توصیه میشود. برای بیماران با non-urachal pure adenocarcinoma ارزیابی اضافه متاستاز توصیه میشود.

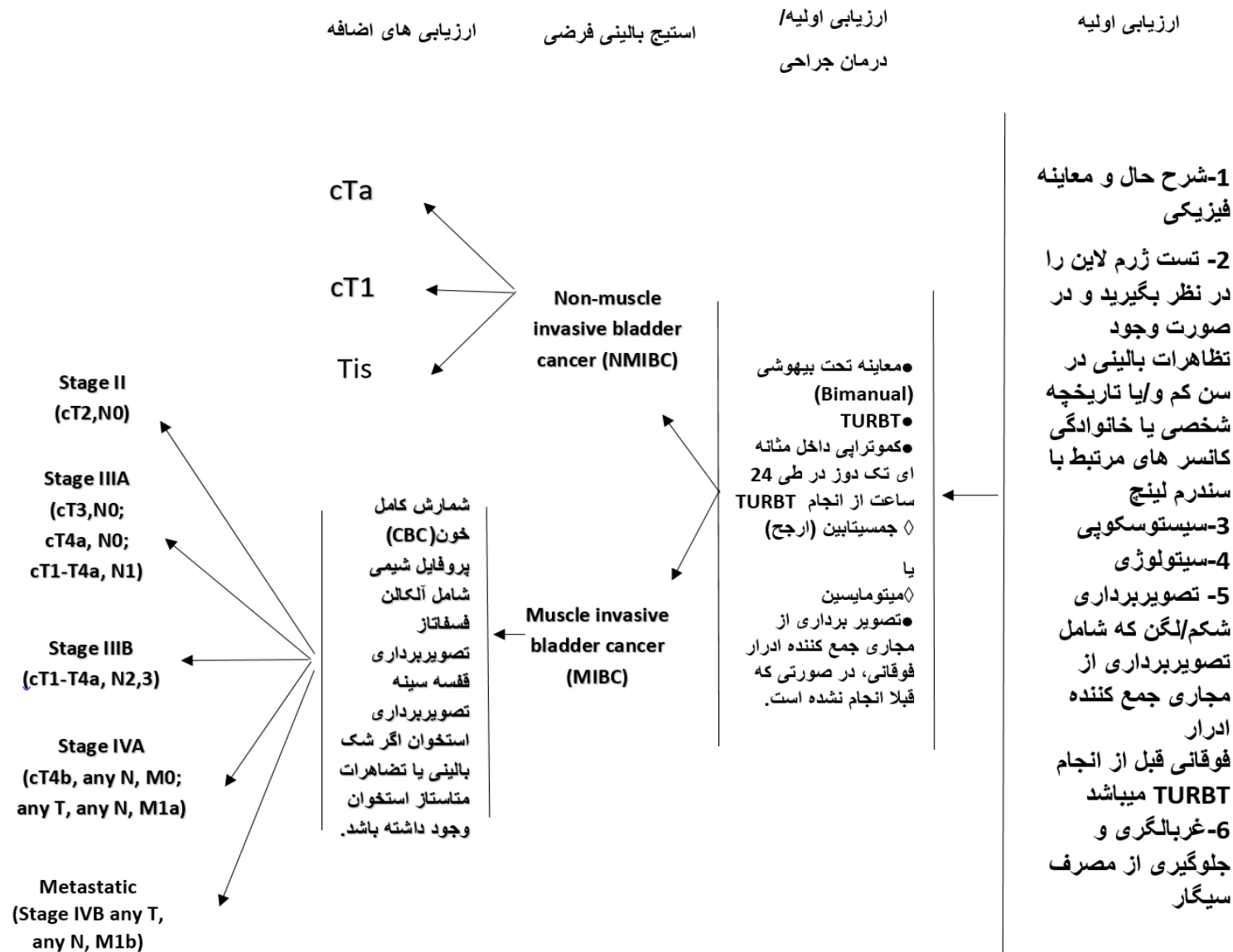
ج) Any Small Cell Component (or neuroendocrine features)

در این تومور، تصویربرداری نورولوژیک / مغز توصیه میشود. کمورادیوتراپی درمانی یا نئوادجوانت همراه با درمان موضعی (سیستمیکتومی یا رادیوتراپی) برای هر بیمار با جز small cell و با بیماری موضعی بدون توجه به stage توصیه میشود. کموتراپی به عنوان نئوادجوانت و یا به عنوان درمان متاستاتیک به صورت یکسان شامل رژیم های پیشنهاد شده در گایدلاین small cell lung cancer و یا Alternating ifosfamide + doxorubicin with etoposide + cisplatin استفاده شود.

د) Primary bladder sarcoma

جهت درمان به گایدلاین سارکوم بافت نرم مراجعه کنید.

درجه توصیه	توصیه ها
A	در گزارش پاتولوژی تومور مثانه، باید موارد زیر گزارش شود: شامل محل تومور، ساب تایپ هیستولوژیک، مرحله بندی هیستولوژیک، وسعت تومور و تهاجم عروق لنفاوی در صورت وجود، باشد.
A	برای تومورهای با درجه هتروژنی داخل توموری: اگر جزء high grade بیش از ۵% از تومور را تشکیل دهد، تومورها باید به عنوان high grade طبقه بندی شوند. اگر جزء high grade کمتر از ۵% باشد، تومور باید به صورت توصیفی به عنوان "high grade با low grade" یا "high grade < 5%" طبقه بندی شود، زیرا ممکن است پیش آگهی آنها به تومورهای درجه پایین نزدیک تر باشد
B	وجود یا عدم وجود موسکولاریس پروپریا و میزان انتشار به لامینا پروپریا به صورت early invasion/microinvasion و یا more extensive invasion گزارش شود.
A	در صورت دیدن نسج اوروتلیال کارسینوما به همراه نسوج اسکواموس، آدنوکارسینوم، میکروپاپیلاری، پلاسماسایتویید، سارکوماتوئید و nested، تومور به عنوان اوروتلیال کارسینوما همراه با ساب تایپ مربوطه گزارش شود.



شک به
کانسر مثانه

ارزیابی اولیه

• گرفتن شرح حال و معاینه بالینی:

۱. هماچوری: هماچوری میتواند به صورت میکروسکوپی یا ماکروسکوپی که شایع ترین علامت بوده و مهمترین یافته بالینی NMIBC است، به طوری که هماچوری ماکروسکوپی با استیج بالاتری از تومور نسبت به هماچوری میکروسکوپی ارتباط دارد.
 ۲. تکرر ادرار به دلیل تحریک یا کاهش ظرفیت مثانه
 ۳. عفونت دستگاه ادراری (به ندرت)
 ۴. درد ناحیه فلانک (در بیماران با ضایعه پیشرفته تر)
- تست ژرم لاین و ارجاع به مشاوره ژنتیک: در صورت ابتلا به علائم در سن کمتر و/یا تاریخچه شخصی یا خانوادگی از کانسره‌های مربوط به سندرم لینچ^۱
 - سیستم اسکوپ: در موارد شک به کارسینوم در مخاط (CIS) می توان از طریق سیستم اسکوپ و سیتولوژی ادرار و یا ارزیابی بیوپسی های متعدد از بافت مثانه میتوان بیمار را بررسی کرد.
 - سیتولوژی ادراری: سیتولوژی در ۳ نوبت انجام گردد. سیتولوژی به عنوان مکمل سیستم اسکوپ در بیماران مبتلا به تومورهای HG مفید بوده و برای تشخیص تومورهای LG طراحی نشده است. سیتولوژی مثبت ادرار می تواند نشان دهنده Urothelial carcinoma (UC) در هر نقطه از دستگاه ادراری باشد، اگرچه سیتولوژی منفی وجود آن را رد نمی کند.

^۱ یک اختلال ارثی است که خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ، سرطان آندومتر، سرطان تخمدان و بسیاری از انواع دیگر سرطان مانند سرطان معده، روده کوچک، لوزالمعده، مجرای صفراوی، دستگاه ادراری و مغز را اغلب قبل از ۵۰ سالگی افزایش می دهد.

The Paris System published in 2022 (2nd Edn.)

- No adequate diagnosis possible (No diagnosis);
- Negative for UC (Negative);
- Atypical urothelial cells (Atypia);
- Suspicious for HG UC (Suspicious);
- High-grade UC (Malignant).

• مارکر های مولکولی ادرار: (FISH^۲/BTA^۳ Stat-UroVysion/NMP22^۴) بیومارکرهای ادراری جایگزین سیستم اسکوپ، جهت ارزیابی کانسر مثانه مشکوک و یا پیگیری پس از درمان در موارد مطالعات بالینی بوده و جایگزین کاربرد کلینیکی آن نمیباشد

• تصویربرداری از شکم/لگن که شامل تصویربرداری از مجاری ادراری سیستم جمع کننده فوقانی قبل از انجام TURBT

• غربالگری و مشاوره ترک سیگار: از آنجایی که سیگار یک ریسک فاکتور مازور برای کانسر مثانه محسوب میشود، غربالگری سیگار کشیدن و در صورت لزوم، شروع درمان برای ترک سیگار در مراحل اولیه ارزیابی توصیه می شود.

• غربالگری و مشاوره ترک تریاک و ترکیبات آن^۵

² Fluorescence in situ hybridisation

³ Bladder tumour antigen

⁴ Nuclear matrix protein 22

^۵ مورفین، کدئین، تبائن و هروئین

ارزیابی در زمان TURBT اولیه

- معاینه دو دستی (Examination under anesthesia)
- TURBT^۶
- تصویربرداری از مجاری ادراری سیستم جمع کننده فوقانی در صورتی که از قبل انجام نشده است.
- شیمی درمانی تک دوز داخل مثانه ای در طی ۲۴ ساعت پس از TURBT^۷
 - جمستابین
 - میتوماپسین

^۶ مراجعه به صفحه ۲۰

^۷ مراجعه به صفحه ۲۹

بررسی تصویربرداری

- در بیمار مراجعه کننده با شکایت از هماچوری، می توان از سونوگرافی یا سی تی اسکن شکم و لگن با و بدون تزریق استفاده کرد.
- در صورت استفاده از سونوگرافی و گزارش تومور در تریگون، تومورهای متعدد، تومور بیش از ۳ سانتی متر و یا هیدرونفروز در کلیه ها، سی تی اسکن شکم و لگن با و بدون کنتراست لازم است.
- در صورت وجود هماچوری گروس و عدم رویت پاتولوژی در مثانه، انجام سی تی با و بدون کنتراست لازم است.
- در صورت وجود هماچوری میکروسکوپی در بیماران در معرض خطر بالای تومور مثانه در صورت عدم رویت پاتولوژی در مثانه، انجام سی تی اسکن با و بدون کنتراست لازم است.
- در صورت انجام TURBT براساس سونوگرافی و در صورتی که یافته پاتولوژیک نشان دهنده تومور پرخطر NMIBC و یا تومور MIBC باشد، انجام سی تی اسکن شکم و لگن و یا ام آر آی شکم و لگن با و بدون تزریق پس از TURBT لازم میشود.
- در مواردی از سرطان مثانه که تصمیم بر رادیکال سیستکتومی میباشد و شک بین وجود متاستازهای دوردست است، PET سی تی اسکن ممکن است کمک کننده باشد.

جهت تصویربرداری از شکم و لگن اگر آلرژی شناخته شده ای به کنتراست وجود نداشته باشد:

- ❖ در صورت $eGFR > 45$: سی تی اسکن با و بدون کنتراست یا ام آر آی با و بدون گادولینیوم
- ❖ $30 < eGFR < 45$: هیدراته کردن مریض قبل از تصویربرداری و سپس انجام سی تی اسکن با و بدون کنتراست یا ام آر آی با و بدون گادولینیوم بلامانع میباشد.
- $eGFR < 30$: سی تی اسکن بدون کنتراست یا ام آر آی بدون گادولینیوم انجام شود (ارجح). از سونوگرافی و سونوگرافی تقویت شده با کنتراست نیز میتوان استفاده کرد.
- ❖ در موارد $eGFR < 30$: در صورتی که کنتراست امن برای ام آر آی در دسترس باشد، با صلاحدید همکاران رادیولوژیست و نفرولوژیست، میتوان ام آر آی با تزریق انجام داد.

در صورت وجود حساسیت به کنتراست ید دار: تصویربرداری توسط ام آر آی با یا بدون گادولینیوم انجام شود.

در صورتی که بیمار تحت دیالیز میباشد، تزریق کنتراست ید دار بلامانع است، در صورتی که گادولینیوم تزریق شود، توصیه به جلسه اضافی همودیالیز جهت حذف ماده کنتراست میباشد.

درجه توصیه	توصیه ها
A	شرح حال دقیق بیمار با تمرکز بر علائم مجاری ادراری و هماچوری گرفته شود.
A	سیتولوژی به عنوان مکمل سیستوسکوپی در بیماران مبتلا به تومورهای HG مفید بوده و برای تشخیص تومورهای LG طراحی نشده است. سیتولوژی مثبت ادرار می تواند نشان دهنده UC در هر نقطه از دستگاه ادراری باشد، اگرچه سیتولوژی منفی وجود آن را رد نمی کند.
A	در بیمار با شکایت از هماچوری، می توان از سونوگرافی یا سی تی اسکن شکم و لگن با و بدون تزریق استفاده کرد. در صورت استفاده از سونوگرافی و گزارش تومور در تریگون، تومورهای متعدد، تومور بیش از ۳ سانتی متر و یا هیدرونفروز در کلیه ها، سی تی اسکن شکم و لگن با و بدون کنتراست لازم است.
A	در صورت وجود هماچوری گروس و عدم رویت پاتولوژی در مثانه، انجام سی تی اسکن شکم و لگن با و بدون کنتراست لازم است
A	در صورت وجود هماچوری میکروسکوپی در بیماران در معرض خطر بالای تومور مثانه در صورت عدم رویت پاتولوژی در مثانه، انجام سی تی با و بدون کنتراست شکم و لگن لازم است
A	در صورت انجام TURBT براساس سونوگرافی و یافته پاتولوژیک نشان دهنده تومور پرخطر NMIBC و یا تومور MIBC باشد، انجام سی تی اسکن شکم و لگن و یا ام آر آی شکم و لگن با و بدون تزریق پس از TURBT لازم میشود.
A	در مواردی از سرطان مثانه که تصمیم بر رادیکال سیستکتومی میباشد و شک بین وجود متاستازهای دوردست است، PET سی تی اسکن ممکن است کمک کننده باشد.
A	در صورت عدم وجود حساسیت به کنتراست میتوان در شرایط زیر تصویربرداری از شکم و لگن انجام داد: • در صورت $eGFR > 45$: سی تی اسکن با و بدون کنتراست یا ام آر آی با و بدون گادولینیوم • $30 < eGFR < 45$: هیدراته کردن مریض قبل از تصویربرداری و سپس انجام سی تی اسکن با و بدون کنتراست یا ام آر آی با و بدون گادولینیوم بلامانع میباشد. • $eGFR < 30$: سی تی اسکن بدون کنتراست یا ام آر آی بدون گادولینیوم انجام شود (ارجح). از سونوگرافی و سونوگرافی تقویت شده با کنتراست نیز میتوان استفاده کرد. • در موارد $eGFR < 30$: در صورتی که کنتراست امن برای ام آر آی در دسترس باشد، با صلاحدید همکاران رادیولوژیست و نفرولوژیست، میتوان ام آر آی با تزریق انجام داد.
A	در صورت وجود حساسیت به کنتراست پد دار: تصویربرداری توسط ام آر آی با یا بدون گادولینیوم انجام شود.
A	در صورتی که بیمار تحت دیالیز میباشد، تزریق کنتراست پد دار بلامانع است، در صورتی که گادولینیوم تزریق شود، توصیه به جلسه اضافی همودیالیز جهت حذف ماده کنتراست میباشد.

رزکسیون تومور مثانه از طریق مجرای ادرار:

ارزیابی بالینی نمونه های بیوپسی و TURBT گام مهمی در تشخیص و درمان متعاقب سرطان مثانه میباشد و تشخیص نهایی سرطان مثانه وابسته به ارزیابی سیستم اسکوپیک مثانه و بررسی هیستولوژیک بافت رزکت شده میباشد. جهت دستیابی به پروگنوز خوب، رزکسیون کامل با یکی از تکنیک های fractionated یا en-bloc باید صورت گیرد. تکنیک منتخب بستگی به اندازه و محل ضایعه و تجربه جراح دارد.

در رزکسیون تومورهای قابل مشاهده، نمونه برداری از بافت عضلانی زیرین جهت ارزیابی میزان هجوم الزامی میباشد. اگر ضایعه پاپیلاری بزرگ مشاهده شود، ممکن است بیشتر از یک جلسه جهت برداشت تومور نیاز باشد.

از استفاده بیش از حد از کوتر در هنگام TURBT به دلیل آسیب به بافت جلوگیری کنید.

سیتولوژی ادراری مثبت ممکن است نشان دهنده تومور اوروتلیال در هر جای مجاری ادراری باشد. در صورت وجود سیتولوژی ادراری مثبت با سیستم اسکوپ نرمال، مجاری ادراری فوقانی و پروستات ارزیابی شود و ممکن است انجام یورترتروسکوپی لازم شود.

به طور کلی هنگام TURBT موارد زیر را به طور سیستماتیک انجام دهید:

- معاینه دو دستی تحت بیهوشی
- جایگذاری رزکتوسکوپ و مشاهده کل مجرای ادراری
- مشاهده کل پوشش اوروتلیال مثانه
- در صورت اندیکاسون از مجرای پروستات بیوپسی تهیه شود
- رزکسیون تومور
- ثبت مشاهدات در گزارش جراحی
- توصیف دقیق و کامل نمونه جهت ارزیابی پاتولوژیک

پروتکل TURBT باید مکان، ظاهر، اندازه و چندکانونی بودن، تمام مراحل پروسه، و همینطور گستردگی و کامل بودن رزکسیون را توصیف کند.

اهداف TURBT در سرطان مثانه TaT1 تشخیص و مرحله بندی دقیق پاتولوژیک و حذف کامل تمام ضایعات قابل مشاهده است. مراحل عملی لازم برای دستیابی به یک TURBT موفق شامل شناسایی عوامل مورد نیاز برای تعیین خطر بیماری (تعداد تومورها، اندازه، محل، نگرانی برای حضور CIS، تومور عود کننده در مقابل تومور اولیه)، کفایت رزکسیون (رزکسیون کامل بصری و مشاهده عضله در پایه رزکسیون)، مشاهده تومور در دیستال حالب و وجود عوارض (ارزیابی پرفوراسیون) میباشد.

مستند سازی ویژگی‌های تومور در سیستم اسکوپ و در نتیجه تعیین درجه و مرحله تومور پیش‌بینی‌شده بالینی جهت تخصیص بیماران به یکبار تزریق شیمی‌درمانی (غیر تهاجمی درجه پایین) و یا درمان قطعی و سریع برای سرطان‌های مهاجم عضلانی میشود.

بیوپسی اندوسکوپیک

بیوپسی مثانه: تومور CIS به علت ظاهر ممکن است با التهاب اشتباه گرفته شده یا به طور کلی قابل مشاهده نباشد و به همین علت از اوروتلیوم مشکوک باید بیوپسی تهیه شود. در صورت شک به CIS بیوپسی از مکان های اطراف تومور و همچنین بیوپسی رندوم از چندین مکان برای ارزیابی بیشتر انجام شود.

در بیماران با سیتولوژی ادراری مثبت و مخاط طبیعی در سیستوسکوپی باید بیوپسی mapping انجام گیرد به همین منظور نمونه های بیوپسی باید از تریگون، دیواره های فوقانی، خلفی، قدامی، راست و چپ مثانه تهیه گردد

در اکثر بیماران دارای تومورهای کم ریسک، بیوپسی های رندوم یا mapping به دلیل عدم وجود حساسیت و عدم وجود نتایج مثبت و همچنین ایجاد آسیب به مثانه، توصیه نمیگردد.

بیوپسی مجاری ادرار و پروستات: درگیری مجرای ادرار و مجاری پروستات در مردان مبتلا به NMIBC گزارش شده است. اگر تومور در ناحیه تریگون یا گردن مثانه باشد، خطر درگیری مجرای ادرار یا مجرای پروستات بیشتر است و بنابراین بیوپسی از این نواحی در این موارد تهیه گردد.

فولگوریزاسیون یا تبخیر لیزری سرپایی بیماران برای عودهای کوچک پاپیلاری میتواند در بیماران با سابقه ی Ta LG استفاده شود.

در بیماران با سیتولوژی مثبت، اما سیستوسکوپی منفی، کارسینومای دستگاه ادراری فوقانی، CIS در مثانه (توسط نمونه برداری mapping و تومور در مجرای پروستاتیک (توسط بیوپسی مجرای پروستاتیک) را رد کنید.

رزکسیون ثانویه

خطر قابل توجهی برای تومور باقی مانده پس از TURBT اولیه ضایعات TaT1 نشان داده شده است. این تومور باقیمانده پتانسیل بدتر کردن پیامدهای اونکولوژیک را دارد و بنابراین بر اهمیت یک TURBT اولیه موثر بیشتر تأکید می کند. TURBT دوم میتواند منجر به بقای بدون عود، بهبود نتایج درمان پس از تزریق BCG، و داشتن اطلاعات پیش آگهی شود.

اهداف اصلی TURBT دوم عبارتند از: پاکسازی تومور باقیمانده، مرحله بندی صحیح پاتولوژیک و به دست آوردن اطلاعات بالینی تشخیص داده شده (مانند وسعت دقیق تومور، درگیری مجرای ادرار پروستات)

TURBT ثانویه را در موقعیت های زیر انجام دهید:

- بعد از TURBT اولیه ناکامل، یا در حالتی که در رابطه با کامل بودن TURBT شک وجود دارد
- اگر هیچ عضله ای در نمونه، پس از رزکسیون اولیه وجود ندارد، به استثنای تومورهای Ta LG و CIS اولیه
- در تومورهای T1

زمان رزکسیون دوم: بر اساس شواهد موجود، یک TURBT دوم در موارد منتخب ۲ تا ۶ هفته پس از برداشتن اولیه توصیه می شود.

اگر نمونه اولیه قابل ارزیابی نبوده یا شامل عضله دترسور نمیباشد، TURBT ثانویه پس از ۶ هفته فاصله از عمل اول انجام گردد. اما در بیماران با NMIBC ریسک بالا هرچه زودتر رزکسیون ثانویه در طی ۶ هفته صورت گیرد.

درجه توصیه	توصیه ها
A	در رزکسیون تومورهای قابل مشاهده، نمونه برداری از بافت عضلانی زیرین جهت ارزیابی میزان هجوم الزامی میباشد.
A	سیستوسکوپی را در بیمارانی که علائمی به نفع سرطان مثانه دارند انجام دهید. سیستوسکوپی را نمیتوان با سیتولوژی یا هرگونه تست غیرمهاجم دیگری جایگزین کرد.
A	خطر قابل توجهی برای تومور باقی مانده پس از TURBT اولیه ضایعات TaT1 نشان داده شده است. این تومور باقیمانده پتانسیل بدتر کردن پیامدهای اونکولوژیک را دارد و بنابراین TURBT اولیه موثر بیشترین اهمیت را دارد
A	در بیماران مشکوک سرطان مثانه، یک TURBT و بررسی پاتولوژی نمونه (ها)ی به دست آمده به عنوان پروسه ی تشخیص و قدم ابتدایی در درمان اهمیت ویژه ای دارد
A	از استفاده بیش از حد از کوتر در هنگام TURBT به دلیل آسیب به بافت جلوگیری کنید.
A	پروتکل TURBT باید مکان، ظاهر، اندازه و چندکانونی بودن، تمام مراحل پروسه، و همینطور گستردگی و کامل بودن رزکسیون و نگرانی برای حضور CIS و تومور عود کننده در مقابل تومور اولیه را توصیف کند.
C	اگر تومور در ناحیه تریگون یا گردن مثانه باشد و یا شک به وجود CIS باشد، بیوپسی از مجرای پروستاتیک هم تهیه گردد. اگر نمونه در TURBT اولیه تهیه نشود، در صورت لزوم انجام TURBT ثانویه، بیوپسی مجرای پروستات هم تهیه شود.
B	فولگوریزاسیون یا تبخیر لیزری سرپایی بیماران برای عودهای کوچک پاپیلاری میتواند در بیماران با سابقه ی Ta LG استفاده شود.
A	در بیماران با سیتولوژی مثبت، اما سیستوسکوپی منفی، کارسینومای دستگاه ادراری فوقانی، CIS در مثانه (توسط نمونه برداری mapping و تومور در مجرای پروستاتیک (توسط بیوپسی مجرای پروستاتیک) را رد کنید.
A	TURBT ثانویه را در موقعیت های زیر انجام دهید: • بعد از TURBT اولیه ناکامل، یا در حالتی که در رابطه با کامل بودن TURBT شک وجود دارد • اگر هیچ عضله ای در نمونه، پس از رزکسیون اولیه وجود ندارد، به استثنای تومورهای Ta LG و CIS اولیه • در تومورهای T1
B	در صورت وجود اندیکاسیون، TURBT دوم در موارد منتخب زمان انجام آن ۲ تا ۶ هفته پس از برداشتن اولیه توصیه می شود.

روش های نوین برای مشاهده تومور

مطالعات مختلفی سیستم اسکوپ با نور آبی همراه با نور سفید را در تشخیص بهتر NMIBC را گزارش کرده اند (به ویژه برای CIS که توسط سیستم اسکوپ با نور سفید تشخیص داده نشود).

سیستم اسکوپ و TURBT با استفاده از نور سفید به عنوان یک روش استاندارد تشخیصی انجام می شود. با این حال، استفاده از نور سفید به تنهایی می تواند منجر به از دست دادن ضایعات غیر قابل مشاهده شود.

الف) فوتودینامیک تشخیصی (Photodynamic Diagnosis) :

تشخیص فوتودینامیک با استفاده از نور آبی پس از تزریق داخل مthane ای موادی مانند 5-aminolevulinic acid یا hexaminolaevulinic acid انجام می شود.

- تاثیر بر تشخیص سرطان مthane: بیوپسی با هدایت فلورسانس و رزکسیون نسبت به روش های استاندارد برای تشخیص تومورهای بدخیم به ویژه CIS حساس تر هستند، در یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز، فوتودینامیک تشخیصی حساسیت بالاتر ولی ویژگی کمتری نسبت به آندوسکوپ با نور سفید داشته و به رد درگیری پروستات کمک نمیکند^۵؛ گرچه، یک RCT آینده نگر نرخ تشخیص بالاتری را در بیماران با سیتولوژی مثبت شناخته شده قبل از TURBT تایید نکرد^۶.
- تاثیر بر عود سرطان مthane: بررسی و تجزیه و تحلیل سیستماتیک ۱۴ کارآزمایی بالینی، کاهش خطر عود تومور مthane را در کوتاه مدت و بلند مدت نشان داد. با این حال، هیچ تفاوتی در میزان پیشرفت و مرگ و میر وجود نداشت^۷. در مطالعه دیگری بر ۱۲ کارآزمایی بالینی خطر کمتر عود و بهبود زمان عود را با PDD نشان داد، برخلاف شواهد قبلی، یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی از انگلستان نشان داد که TURBT هدایت شده با PDD میزان عود را کاهش نمی دهد و در مقایسه با سیستم اسکوپ با نور سفید در سه سال مقرون به صرفه نبود^۸.

ب) تصویربرداری با پهنای باند باریک (Narrow-band imaging):

طبق مطالعات در تشخیص تومور مثانه نسبت به سیستم اسکوپ با نور سفید بهتر عمل میکند، اگرچه نمونه های مثبت کاذب نسبت به آن بیشتر است. سودمندی این روش عدم نیاز به ماده کنتراست بوده و همچنین برای ضایعات flat تشخیص بالاتر و کاهش عود تومور با استفاده از آن گزارش شده است.

در تصویربرداری با باند باریک (NBI)، کنتراست بین اوروتلیوم طبیعی و بافت سرطانی هیپروواسکولار افزایش می یابد. تشخیص سرطان توسط سیستم اسکوپ انعطاف پذیر NBI و بیوپسی و برداشتن با هدایت NBI بهبود یافته است.^۹ دو کار آزمایی بالینی کاهش میزان عود را در صورت استفاده از NBI در طول TURBT ارزیابی کردند.^{۱۰،۱۱} اگرچه نتایج کلی منفی بود، اما پس از سه و دوازده ماه برای تومورهای کم خطر بهبود مشاهده شد. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز توسط Russo و همکاران، دقت تشخیصی بالاتر تومورهای مثانه با PDD یا NBI را نسبت به سیستم اسکوپ با نور سفید نشان داد، در حالی که یکی دیگر RFS بهبود یافته را با هر دو روش نشان داد.^{۱۲}

از روش هایی برای بهبود رویت تومور (سیستم اسکوپ فلئورسنت، تصویربرداری باند باریک) در طی TURBT، در صورت دسترسی، استفاده کنید.

سرطان مثانه معمولاً در طی سیستم اسکوپ، تحت بی حسی موضعی شناسایی می شود. تومور مثانه گاهی در طول سیستم اسکوپ نادیده گرفته می شود. بنابراین فناوری های دیگری برای بهبود دقت سیستم اسکوپ پیشنهاد شده است.

طبقه بندی بیماران در گروه های خطر:

گروه تدوین، مدیریت NMIBC را بر اساس طبقه بندی ریسک AUA توصیه میکند. مقالات مروری گذشته نگر نشان میدهد که این طبقه بندی به طور دقیق بیماران NMIBC را بر اساس احتمال عود و پیشرفت طبقه بندی میکند.

در طبقه بندی گروه های خطر سن < ۷۰، تومورهای پاپیلری متعدد و قطر تومور < ۳cm جز ریسک فاکتورهای بالینی میباشند.

جهت محاسبه گروه خطر بیمار میتوانید به سایت www.nmibc.net مراجعه کنید.

جدول ۳: طبقه بندی گروه ریسک سرطان مثانه غیرمهاجم به عضله

ریسک کم	ریسک متوسط	ریسک بالا
• نئوپلاسم اروتلیال پاپیلاری با پتانسیل بدخیمی کم (PUNLMP) • کارسینوم اروتلیال با گرید پایین در صورتی که: ➤ Ta - و ➤ ≥ 3 سانتی متر - و ➤ منفرد	• کارسینوم اروتلیال گرید پایین در صورتی که: ➤ T1 - یا ➤ > 3 سانتی متر - یا ➤ چند کانونی - یا ➤ عود در عرض ۱ سال • کارسینوم اروتلیال گرید بالا در صورتی که: ➤ Ta - و ➤ ≤ 3 سانتی متر - و ➤ منفرد	• کارسینوم اروتلیال درجه بالا در صورتی که ➤ CIS - یا ➤ T1 - یا ➤ > 3 سانتی متر - یا ➤ چند کانونی • ویژگی های خطر بسیار بالا (هر کدام): ➤ عدم پاسخ به درمان با BCG ➤ واریان های بافت شناسی ➤ تهاجم به عروق لنفاوی یا خونی ➤ تهاجم به مجرای پروستات

درمان NMIBC

درمان داخل مثانه ای:

درمان داخل مثانه ای، برای کاهش عود و جلوگیری از پیشرفت به مراحل و درجات بالاتر میباشد. برای جلوگیری از کاشت سلول های تومور و عود زودهنگام، ممکن است یک شیمی درمانی فوری داخل مثانه ظرف ۲۴ ساعت از TURBT انجام شود (به طور ایده ال در ۶ ساعت اول)^{۱۳}. نشان داده شده است که شیمی درمانی داخل مثانه فوری، عود را در زیرگروه های منتخب (low-grade, low volume Ta urothelial cancer) از بیماران کاهش می دهد.

برای تومورهای با خطر پیشرفت متوسط یا بالا، ممکن است شیمی درمانی ادجوانت با القای داخل مثانه انجام شود. در صورت وجود پرفوراسیون مثانه یا حساسیت دارویی، درمان داخل مثانه بعد از عمل کنتراندیکه میباشد. تزریق جمسیتابین و میتومایسین و بقیه داروها هم مطرح و طبق مطالعات همگی میزان عود داخل مثانه را کاهش میدهند^{۱۴،۱۵}، تفاوت اثرگذاری بین آنها هنوز تایید نشده است. همچنین به بیماران با ریسک متوسط NMIBC یک دوره با حداقل ۶ دوز میتومایسین داخل مثانه داده شود.

به طور کلی برنامه و مدت زمان بهینه برای تزریق بیشتر شیمی درمانی داخل مثانه ای مشخص نشده است؛ با این حال، نباید بیش از یک سال باشد. اگر شیمی درمانی داخل مثانه ای تجویز می شود، دارو را در pH بهینه آن استفاده کنید و غلظت دارو را با کاهش مصرف مایعات قبل و در حین تجویز حفظ کنید.

شیمی درمانی داخل مثانه ای بلافاصله پس از عمل، میزان عود ۵ ساله را تقریباً ۳۵٪ کاهش می دهد و تعداد مورد نیاز برای درمان برای جلوگیری از عود ۷ بیمار است. با این حال، خطر پیشرفت یا خطر مرگ و میر ناشی از سرطان را کاهش نمی دهد. فقط بیماران با تومورهای اولیه یا تومورهای عود کننده با خطر متوسط با نرخ عود قبلی کمتر از ۱ بار در سال و آنهایی که دارای نمره عود EORTC 2006 کمتر از ۵ بودند از تزریق تک دوز بهره بردند. در بیماران با نمره عود $EORTC\ 2006 \geq 5$ و/یا بیماران با نرخ عود قبلی ≤ 1 بار در سال، این تزریق مؤثر نمیشود.

شیمی درمانی القایی (ادجوانت) داخل مثانه یا BCG:

نیاز به درمان کمکی بیشتر به پیش آگهی بستگی دارد. در بیماران کم خطر، تزریق تک دوز خطر عود را کاهش می دهد و به عنوان درمان استاندارد و کامل در نظر گرفته می شود. با این حال، برای بیماران با ریسک متوسط و بالا، این تزریق به دلیل احتمال قابل توجه عود و/یا پیشرفت، یک درمان ناقص باقی می ماند.

اگرچه فقط شیمی درمانی داخل مثانه بلافاصله بعد از عمل توصیه می شود، اما هر دو شیمی درمانی داخل مثانه و BCG به عنوان درمان القایی در بیماران مبتلا به NMIBC داده شده است. تزریقات شیمی درمانی بیشتر پس از تزریق تک دوز باعث بهبود Recurrence-free Survival (RFS) در بیماران با خطر متوسط میشود^{۱۶}.

در بیماران مبتلا به تومورهای با خطر متوسط و بالا، تزریق داخل مثانه‌ای BCG پس از TURBT خطر عود تومور را کاهش می‌دهد؛ این روش مؤثرتر از TURBT به تنهایی یا TURBT و شیمی‌درمانی داخل مثانه‌ای است. این درمان ۳-۴ هفته پس از TURBT با یا بدون درمان نگهدارنده شروع شده و درمان BCG معمولاً یک بار در هفته به مدت ۶ هفته انجام می‌شود، پس از آن یک دوره استراحت ۴ تا ۶ هفته‌ای، با ارزیابی مجدد کامل در هفته ۱۲ (یعنی ۳ ماه) پس از شروع درمان انجام می‌شود. در صورت بروز کانتئریزاسیون تروماتیک، باکتریوری علامت دار، هماچوری ماکروسکوپی و علایم شدید لوکال یا سیستمیک، درمان قطع گردد.

درمان نگهدارنده: نقش کموتراپی نگهدارنده کنترالرسی میباشد و رژیم های مختلفی در مطالعات ذکر شده اند. تا به امروز، قوی ترین داده ها از رژیم BCG 3 هفته ای مورد استفاده در کارآزمایی SWOG پشتیبانی می کند که نشان دهنده کاهش پیشرفت بیماری و متاستاز است^{۱۷}. مطالعات نشان می دهد که ۱ سال درمان نگهدارنده برای افراد با ریسک متوسط مناسب میباشد، در حالی که ۳ سال برای افراد با ریسک بالا ترجیح داده می شود. همچنین باید توجه داشت که مدت درمان ممکن است به دلیل مسمومیت و امتناع بیمار از ادامه آن محدود شود. برای بیمارانی که در سیستم اسکوپ بعدی بیماری باقیمانده را نشان نمی دهند، چه ۱ یا ۲ دوره درمان القایی با BCG انجام شده باشد، درمان نگهدارنده با BCG ترجیح داده می شود. این توصیه مبتنی بر یافته‌هایی است که یک دوره القایی درمان داخل مثانه و به دنبال آن یک رژیم نگهدارنده نتایج بهتری نسبت به شیمی‌درمانی داخل مثانه دارد.

رژیم دارویی SWOG به شرح زیر میباشد:

۶ هفته به عنوان درمان القایی و در ادامه تزریق های ۳ هفته ای در فواصل ۳۶، ۳۰، ۲۴، ۱۸، ۱۲، ۶، ۳ ماه پس از شروع درمان

موارد منع مطلق تزریق داخل مثانه‌ای BCG عبارتند از:

- در طول دو هفته اول پس از TURBT ؛
- در بیمارانی که هماچوری قابل مشاهده دارند؛
- پس از کاتتریزاسیون تروماتیک؛
- در بیمارانی که عفونت ادراری علامت‌دار دارند.

وجود لکوسیتواوری، هماچوری میکروسکوپی یا باکتریوری بدون علامت، از کنترل‌اندیکاسیون های تزریق BCG نبوده و تجویز آنتی بیوتیک پروفیلاکسی در این موارد نیاز نمیباشد^{۱۸}.

جدول تعیین ریسک سرطان مثانه NMIBC در موسسه تحقیقات و درمان سرطان اروپا:

فاکتور	عود	پیشرفت
تعداد تومورها		
منفرد	۰	۰
۲-۷	۳	۳
≥ 8	۶	۳
دیامتر تومور (cm)		
< 3	0	0
≥ 3	3	3
ریت عود قبلی		
اولیه	۰	۰
۱ عود/سال $\leq$	۲	۲
> 1 عود/سال	۴	۲
کتنجوری		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS همزمان		
خیر	۰	۰
بلی	۱	۶
مرحله		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
نمره کل	۰-۱۷	۰-۲۳

جهت تخمین ریسک به سایت www.eortc.be/tools/bladdercalculator مراجعه کنید.

توصیه ها	درجه توصیه
----------	------------

C	از روش هایی برای بهبود رویت تومور (سیستوسکوپی فلئورسنت، تصویربرداری باند باریک) در طی TURBT، در صورت دسترسی، استفاده کنید.
A	برای جلوگیری از کاشت سلول های تومور و عود زودهنگام، شیمی درمانی فوری داخل مثانه ظرف ۲۴ ساعت از TURBT انجام شود
A	در صورت وجود پرفوراسیون مثانه یا حساسیت دارویی، درمان ادجوانت با القای داخل مثانه بعد از عمل کنتراندیکه میباشد
A	تزریق جمسیتابین و میتومایسین و بقیه داروها مطرح و طبق مطالعات همگی میزان عود داخل مثانه را کاهش میدهند
B	اگر شیمی درمانی داخل مثانه ای تجویز می شود، دارو را در pH بهینه آن استفاده کنید و غلظت دارو را با کاهش مصرف مایعات قبل و در حین تجویز حفظ کنید.
A	نیاز به درمان کمکی بیشتر به پیش آگهی بستگی دارد. در بیماران کم خطر، تزریق تک دوز خطر عود را کاهش می دهد و به عنوان درمان استاندارد و کامل در نظر گرفته می شود.
A	فقط بیماران با تومورهای اولیه یا تومورهای عود کننده با خطر متوسط با نرخ عود قبلی کمتر از ۱ بار در سال و آنهایی که دارای نمره عود EORTC 2006 کمتر از ۵ بودند از تزریق تک دوز بهره بردند. در بیماران با نمره عود $EORTC\ 2006 \geq 5$ و/یا بیماران با نرخ عود قبلی ≤ 1 بار در سال، این تزریق مؤثر نمیشد.
A	در بیماران مبتلا به تومورهای با خطر متوسط و بالا، تزریق داخل مثانه ای BCG پس از TURBT خطر عود تومور را کاهش می دهد؛ این روش مؤثرتر از TURBT به تنهایی یا TURBT و شیمی درمانی داخل مثانه ای است.
B	درمان با BCG ۳-۴ هفته پس از TURBT با یا بدون درمان نگهدارنده شروع شده و درمان BCG معمولاً یک بار در هفته به مدت ۶ هفته انجام می شود، پس از آن یک دوره استراحت ۴ تا ۶ هفته ای، با ارزیابی مجدد کامل در هفته ۱۲ (۳ ماه) پس از شروع درمان انجام می شود.
B	۱ سال درمان نگهدارنده برای افراد با ریسک متوسط مناسب میباشد، در حالی که ۳ سال برای افراد با ریسک بالا ترجیح داده می شود.
A	موارد منع مطلق تزریق داخل مثانه ای BCG عبارتند از: • در طول دو هفته اول پس از TURBT ؛ • در بیمارانی که همچوری قابل مشاهده دارند؛ • پس از کانتريزاسیون تروماتیک؛ در بیمارانی که عفونت ادراری علامت دار دارند.

سمیت BCG

درمان با BCG داخل مthane ای با عوارض جانبی بیشتری در مقایسه با شیمی درمانی داخل مthane ای، همراه میباشد^{۱۹}. میزان بروز عفونت با BCG پس از تزریق آن، در یک کوهورت مبتنی بر دیتای رجیستری، ۱% گزارش شده است^{۲۰}.

BCG ممکن است باعث بروز پاسخ سیستمیک و تحریک کننده ایمنی و در نتیجه تولید سایتوکاین های پیش التهابی باشد. این پاسخ باعث بروز علایمی مانند سرماخوردگی شده که از ۴۸ تا ۷۲ ساعت به طول می انجامد. همچنین تزریق آن به مthane میتواند باعث علایم لوکال التهابی همانند عفونت مجاری ادراری و دیزوری را ایجاد کند. کنترل علایم با درمان کوتاه مدت و تک دوز با کینولون ها و/یا آنتی کولینرژیک ها گزارش شده است، اگرچه اکثر تحقیقات قطع BCG را در صورت بروز عوارض شدید، ذکر کرده اند. همچنین ارزیابی تزریق دوز کاهش یافته به ۳/۱ در مطالعات جهت کاهش سمیت توصیه شده است.

در صورت وجود علایم لوکال هنگام درمان نگهدارنده با BCG، کاهش دوز صورت گیرد.

کمبود BCG

درمان القایی و نگهدارنده BCG باید برای بیمارانی که در معرض خطر بالای عود هستند (T1 درجه بالا و CIS)، به ویژه در دوره نگهدارنده اولیه (یعنی ۳ و ۶ ماه پس از القا)، در اولویت قرار گیرد.

• درمان نگهدارنده BCG برای بیماران مبتلا به NMIBC با خطر متوسط می تواند با توجه به ریسک، برای اولویت بندی بیماران مبتلا به NMIBC با خطر بالا، تطبیق داده شود.

• درمان نگهدارنده BCG برای بیماران مبتلا به NMIBC با خطر بالا می تواند پس از ۱ سال متوقف شود.

• اگر BCG به طور کامل در دسترس نباشد، القا با عوامل جایگزین را در نظر بگیرید. گزینه های جایگزین عبارتند از: جمسیتابین/دوستاکسل متوالی، میتومایسین، جمسیتابین، اپی روبیسین، والروبیسین، دوستاکسل یا جمسیتابین/میتومایسین متوالی.

در صورت امکان، دوز BCG می تواند تقسیم شود (۳/۱ یا ۲/۱ دوز) به طوری که چندین بیمار بتوانند با یک ویال واحد (برای القا یا درمان نگهدارنده با اولویت بالا) درمان شوند.

مدیریت عوارض جانبی درمان

پروفیلاکسی اولیه برای جلوگیری از توکسیسیتی مربوط به BCG را جز در موارد کارآزمایی بالینی ارائه ندهید.

در صورتی که علائم توکسیسیتی پس از BCG با داروهای ضد اسپاسم یا آنالژزی غیر اپیویدی قابل کنترل نبوده و سایر علل با سیستمسکوپی رد شده اند، از یک تیم متخصص چند رشته ای مشورت بگیرید.

علائم سیستمیت	فنازوپیریدین، پروپانتلین بروماید، یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)
	اگر علائم ظرف چند روز بهبود یافت: تزریق را ادامه دهید.
	اگر علائم ادامه یابد یا بدتر شود: الف) تزریق را به تعویق بیندازید ب) کشت ادرار انجام دهید ج) درمان تجربی آنتی بیوتیکی را شروع کنید
	اگر علائم حتی با درمان آنتی بیوتیکی ادامه یابد: الف) با کشت مثبت: درمان آنتی بیوتیکی را با توجه به حساسیت تنظیم کنید ب) با کشت منفی: کینولون ها و تزریق های ضد التهابی بالقوه یک بار در روز به مدت ۵ روز (در صورت لزوم چرخه را تکرار کنید)
	در صورت تداوم علائم: داروهای ضد سل + کورتیکواستروئیدها
	در صورت عدم پاسخ به درمان و/یا مثانه کوچک و فیبروتیک: رادیکال سیستکتومی
	در صورت وجود علائم دیگر، کشت ادرار را انجام دهید تا سیستمیت هموراژیک را از بین ببرید.
هماچوری	اگر هماچوری ادامه داشت، سیستوسکوپی را برای ارزیابی وجود تومور مثانه انجام دهید
	علائم به ندرت وجود دارد: کشت ادرار انجام دهید.
پروستاتیت گرانولوماتوز علامت دار	کینولون ها
	اگر کینولون ها مؤثر نباشند: ایزونیاژید (۳۰۰ میلی گرم در روز) و ریفامپیسین (۶۰۰ میلی گرم در روز) به مدت ۳ ماه.
	قطع درمان داخل مثانه.
اپیدیدیموارکیت	کشت ادرار را انجام دهید و کینولون ها را تجویز کنید.
	قطع درمان داخل مثانه
	ارکیدکتومی در صورت آبسه یا عدم پاسخ به درمان

جدول ۵: مدیریت عوارض جانبی سیستمیک

تب	بهبود خودبخودی در عرض ۴۸ ساعت، با یا بدون تب بر
آرترا لژی و/یا آرتريت	عارضه نادر و به عنوان پاسخ اتوایمیون در نظر گرفته میشود.
	آرترا لژی: درمان با NSAIDs
	آرتريت واکنشی: درمان با NSAIDs
	در صورت عدم وجود پاسخ یا پاسخ نسبی، از کورتیکواستروئید، کینولون دوز بالا یا داروهای ضد سل استفاده کنید. ^{۲۱}
تب مداوم با درجه بالا ($38.5 < 39$ سانتی گراد برای < 48 ساعت)	قطع دائمی تزریق BCG
	ارزیابی فوری با کشت ادرار، آزمایش خون و رادیوگرافی از قفسه سینه
	درمان سریع با بیش از دو عامل ضد میکروبی در حین انجام ارزیابی تشخیصی
	با متخصص عفونی مشورت کنید.
سپسیس BCG	پیشگیری: BCG را حداقل ۲ هفته پس از TURBT شروع کنید.
	قطع BCG
	برای عفونت شدید:
واکنش های حساسیتی	• ریفامپیسین و اتامبوتول ۱/۲ گرم روزانه همراه با کینولون با دوز بالا یا ایزونیاژید برای ۶ ماه • کورتیکواستروئید زودهنگام با دوز بالا تا زمانی که علائم ادامه دارند. • آنتی بیوتیک تجربی برای پوشش گرم منفی و/یا انتروکوک ها تجویز گردد.
	آنتی هیستامین یا ضدالتهاب
	کینولون با دوز بالا یا ایزونیاژید و ریفامپیسین برای علائم مداوم استفاده کنید.
	تا زمان بهبود حساسیت، درمان را به تعویق بیندازید.

درمان NMIBC مقاوم یا عدم پاسخ به BCG

Nadofaragene Firadenovec-vncg:

برای بیماران با بیماری ریسک بالا (CIS) با یا بدون تومورهای پاپیلاری که به BCG مقاوم هستند میتوان از Nadofaragene Firadenovec-vncg که یک ژن تراپی بر پایه وکتور آدنوویروسی میباشد، استفاده کرد.

Nogapendekin alfa inbakicept-pmIn(N-803):

این ماده یک سوپراگونیست اینترلوکین-۱۵ بوده که برای بیماران با NMIBC ریسک بالا که به BCG مقاوم هستند استفاده میشود
پمبرولیزوماب:

این دارو هم به عنوان درمان سیستمیک برای NMIBC با CIS که به درمان BCG مقاوم هستند استفاده میشود.

شکست درمان پس از ایمونوتراپی با BCG داخل مثانه

چندین دسته از شکست های BCG شناسایی شده اند که به عنوان هر تومور با مرحله بالا که در طول یا بعد از درمان با BCG رخ می دهد، تعریف می شود. این موارد شامل موارد مقاوم به BCG، که در آن هیچ پاسخی وجود ندارد (BCG-refractory)، و موارد عود کننده BCG، که در آن تومور پس از پاسخ اولیه عود می کند (BCG-relapsing)، هستند. شواهد نشان می دهد که عود کننده ها ممکن است نتایج بهتری نسبت به بیماران مقاوم داشته باشند. برای شناسایی بیمارانی که بعید است از BCG بیشتر سود ببرند، دسته تومورهای بی پاسخ (unresponsive) به BCG ایجاد شد که هم شامل تومورهای مقاوم به BCG و هم برخی از تومورهای عودکننده BCG می شود. تزریق بیشتر BCG در این بیماران خطر پیشرفت بیشتری دارد. عود پس از BCG به صورت تومورهایی که گرید بالا نیستند به عنوان شکست BCG طبقه بندی نمی شوند. بیماران مقاوم به BCG بعید است از درمان بیشتر با BCG سود ببرند و به همین دلیل سیستمی رادیکال به عنوان درمان استاندارد در این بیماران میباشد. با این حال، استراتژی های مختلف حفظ مثانه، از جمله درمان های داخل مثانه سیتوتوکسیک، القاء به کمک دستگاه القا کننده و ایمونوتراپی در حال بررسی هستند.

جدول ۶: دسته بندی های مختلف عدم پاسخ به BCG

هر زمان در طول پیگیری که MIBC تشخیص داده شود.
تومور مقاوم به BCG
اگر تومور T1 HG در ماه ۳ وجود داشته باشد. اگر تومور TaHG پس از ماه ۳ و/یا در ماه ۶، پس از القای مجدد یا اولین دوره نگهدارنده وجود داشته باشد. اگر CIS (بدون تومور پاپیلاری همراه) در ۳ ماه وجود داشته و در ۶ ماه پس از القای مجدد یا اولین دوره نگهدارنده ادامه یابد. اگر بیمار همراه با CIS در ۳ ماه باشد، یک دوره اضافه BCG میتواند در ۵۰٪ موارد منجر به پاسخ کامل شود. اگر تومور HG در طول درمان نگهدارنده BCG ظاهر شود
تومور عودکننده BCG
عود تومور HG پس از اتمام دوره درمان نگهدارنده، علیرغم پاسخ اولیه
تومور بدون پاسخ به BCG
تومورهای بدون پاسخ به BCG شامل تمام تومورهای مقاوم به BCG و آنهایی که عود تومور T1/Ta HG را نشان میدهند. در طی ۶ ماه از تکمیل درمان کافی با BCG یا بیمارانی که ظرف ۱۲ ماه پس از اتمام مواجهه کافی دچار CIS میشوند.
عدم تحمل BCG
ایجاد عوارض جانبی شدید که مانع از تزریق بیشتر BCG قبل از اتمام درمان میشود.

*درمان کافی با BCG به صورت تکمیل حداقل ۵ دوز از ۶ دوز دوره اولیه القا به علاوه حداقل ۲ دوز از ۶ دوز دوره دوم القا یا ۲ دوز از ۳ دوز درمان نگهدارنده تعریف میشود.

درمان تومورهای بدون پاسخ به BCG، تومورهای عودکننده دیررس، عود LG پس از درمان با BCG و عدم تحمل BCG:

دسته بندی		گزینه های درمانی
به BCG پاسخ داده است		-
عود در حین درمان با BCG یا ۶ ماه بعد از درمان	BCG downgrading	مجدد دوره درمانی با BCG آغاز شود
	BCG upgrading	رادیكال سیستمی
پاسخ کامل به BCG داده و بعد از گذشت ۶ ماه دچار عود شده است		رادیكال سیستمی

درجه توصیه	توصیه ها
A	تک دوز شیمی درمانی داخل مثانه ای را در طی ۲۴ ساعت پس از درمان در نظر بگیرید.
C	برنامه و مدت زمان بهینه برای تزریق بیشتر شیمی درمانی داخل مثانه ای مشخص نشده است؛ با این حال، نباید بیش از یک سال باشد.
A	اگر شیمی درمانی داخل مثانه ای انجام می شود، دارو را در pH بهینه آن استفاده کنید و غلظت دارو را با کاهش مصرف مایعات قبل و در حین تجویز، حفظ کنید.

درجه توصیه	توصیه ها
C	برای بیماران با بیماری ریسک بالا (CIS) با یا بدون تومورهای پاپیلاری که به BCG مقاوم هستند میتوان از Nadofaragene Firadenovec-vncg که یک ژن تراپی بر پایه وکتور آدنوویروسی میباشد، استفاده کرد.
C	(Nogapendekin alfa inbakicept-pmIn(N-803) یک سوپر آگونیست اینترلوکین-۱۵ بوده که برای بیماران با NMIBC ریسک بالا که به BCG مقاوم هستند استفاده میشود.
B	پمبرولیزوماب به عنوان درمان سیستمیک برای NMIBC با CIS که به درمان BCG مقاوم هستند استفاده میشود.
A	در صورت وجود علائم لوکال هنگام درمان نگهدارنده با BCG، کاهش دوز صورت گیرد.
C	در درمان عوارض جانبی مرتبط با BCG، کینولون هارا با احتیاط به کار ببرید.
A	در بیماران با تومورهای بدون پاسخ به BCG، رادیکال سیستکتومی را در نظر بگیرید.
C	در بیماران با تومورهای بدون پاسخ به BCG که به دلیل بیماری های همراه کاندید رادیکال سیستکتومی نیستند، استراتژی های حفظ مثانه (شیمی درمانی داخل مثانه ای، شیمی درمانی و هایپرترمی ناشی از مایکروویو، تجویز الکتروموتور شیمی درمانی، ایمونوتراپی داخل مثانه ای یا سیستمیک؛ ترجیحاً در کار آزمایی های بالینی) ارائه دهید.

درمان بر اساس گروه خطر

❖ درمان NMIBC با ریسک کم:

این گروه بر اساس تقسیم بندی AUA شامل PUNLMP و کارسینوم اوروتلیال درجه پایین که به صورت solitary Ta≤3cm میباشد. برای این دسته ریسک عود و پیشرفت پس از TURBT پایین بوده و درمان اضافه تری نیاز نمیباشد، اگرچه القای تک دوز شیمی درمانی داخل مثانه بلافاصله پس از رزکسیون میتواند در کاهش ریسک عود کمک کننده باشد و به عنوان درمان کافی در این بیماران محسوب می شود. برنامه نظارت دقیق و مناسب برای تشخیص زودرس بیماری ضروری است.

❖ درمان بیماری با ریسک متوسط:

به دلیل خطر نسبتاً بالای عود پس از TURBT، شیمی درمانی داخل مثانه فوری بعد از عمل و به طور کلی درمان القایی (میتواند شامل شیمی درمانی و BCG شود) به مدت ۶ هفته شروع شود. باید به دسترسی و عدم کمبود BCG نیز توجه شود که در صورت کمبود آن بیماران در ریسک بالاتر بیماری به آن نیاز بیشتری خواهند داشت. در صورتی که درمان نگهدارنده BCG داده شود، القای درمان BCG با دوز کامل یک ساله به صورت تزریق ۳ بار در هفته در ماه های ۳، ۶ و ۱۲ و شیمی درمانی برای حداکثر یک سال توصیه می شود. درمان داخل مثانه ای در این دسته از بیماران ارجح میباشد، اما نظارت و پایش هم یکی دیگر از گزینه های مدیریت بیماران با ریسک متوسط میباشد. انتخاب نهایی درمان باید منعکس کننده خطر عود و پیشرفت هر بیمار و همچنین اثربخشی و عوارض جانبی هر روش درمانی باشد.

❖ درمان بیماری با ریسک بالا:

این گروه از NMIBC خطر بالایی برای عود و پیشرفت به سمت بیماری مهاجم دارد. درمان بستگی به این دارد که تومور قبلاً مقاوم یا بدون پاسخ به BCG بوده است یا خیر. در صورتی که BCG naive (بیماران با NMIBC ریسک بالا که هنوز BCG دریافت نکرده اند) باشند، درمان شامل سیستکتومی یا BCG میباشد. در این بیماران با دوز کامل BCG داخل مثانه برای یک تا ۳ سال (القاء اولیه به اضافه ۳ بار القاء هفتگی در ماه های ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰ و ۳۶) اندیکاسیون دارد. به دلیل خطر بالای پیشرفت، درمان رادیکال سیستکتومی نیز ممکن است برای بیمار مطرح شود. رادیکال سیستکتومی از دیدگاه انکولوژی ایمن ترین روش است، با این حال، با خطر عوارض و اختلال کیفیت زندگی همراه است و نشان دهنده درمان بیش از حد در برخی از بیماران است.

اگر ویژگی های بسیار پرخطری (شامل عدم پاسخ به BCG، هیستولوژی های واریانت، تهاجم لنفوسکولار و درگیری مجاری پروستات) وجود داشته باشد، به دلیل ریسک بیشتر پیشرفت به مراحل بالاتر توصیه به انجام سیستکتومی میشود، در صورتی که موارد ذکر شده وجود نداشته

باشد، دریافت BCG ارجح است. در صورتی که رادیکال سیستمیک امکان پذیر نباشد یا توسط بیمار امتناع شود، BCG داخل مثانه با دوز کامل برای یک تا ۳ سال باید انجام شود. برای برخی بیماران به دلیل عوارض جانبی و یا مقاومت، دادن BCG توصیه نشده و درمان ارجح سیستمیک می باشد، اگرچه درمان های دیگری شامل شیمی درمانی داخل مثانه با N-803، پمبرولیزوماب یا nadofaragene firadenovec می باشد. بیمارانی که کاندید سیستمیک نبوده اما بیماری عود کننده یا مداوم ریسک بالا (cTa, cT1) دارند کمورادیوتراپی همزمان انجام شود. والروبیسین برای درمان CIS تایید شده، اگرچه گروه تدوین در ارزش استفاده آن اختلاف نظر دارند.

تصمیم BCG داخل مثانه یا رادیکال سیستمیک را به بیماران با ریسک بالا ارائه داده بر اساس بحث کامل با بیمار، پرستار یا اورولوژیستی که هم تزریق BCG و هم رادیکال سیستمیک را انجام می دهد، تصمیم بگیرید. موارد زیر را در نظر بگیرید:

۱- نوع، مرحله و درجه سرطان، وجود کارسینوم در مخاط (CIS)، وجود واریانت پاتولوژی، وضعیت مجاری پروستاتیک و گردن مثانه و تعداد تومورها

۲- ریسک پیشرفت به درگیری عضله، متاستاز و مرگ

۳- ریسک understaging

۴- سود هر دو درمان، از جمله میزان بقا و احتمال درمان بیشتر

۵- ریسک هر دو درمان

۶- عواملی که بر نتایج تاثیر می گذارند (به عنوان مثال بیماری های همراه و امید به زندگی)

۷- تاثیر بر کیفیت زندگی، ظاهر و عملکرد جنسی و ادراری

درمان CIS

بیماران مبتلا به کارسینوم در مخاط (CIS) را نمی توان تنها با یک روش آندوسکوپی مدیریت کرد و باید با تزریق BCG داخل مثانه یا رادیکال سیستکتومی انجام شود. درمان با BCG، درصد کلی بیمارانی که عاری از بیماری باقی میمانند را افزایش می دهد و خطر پیشرفت تومور را کاهش می دهد. در مقایسه، رادیکال سیستکتومی فوری برای CIS منجر به نرخ بقای عالی می شود، اگرچه ممکن است بخش زیادی از بیماران بیش از حد درمان (over-treatment) شوند.

درجه توصیه	توصیه ها
A	مشاوره ترک سیگار برای بیماران سیگاری صورت گیرد.
A	نوع درمان اضافی پس از TURBT، باید بر اساس محاسبه گروه خطر بیمار و متناسب با درمان آنها صورت گیرد.
A	برای بیمارانی که تومور با ریسک کم و در بیمارانی که عود پایلاری کوچک بیش از یکسال پس از TURBT قبلی دارند، تک دوز فوری شیمی درمانی در نظر بگیرید.
A	برای بیمارانی که قادر به دریافت تک دوز شیمی درمانی نمیشوند، نرمال سالین پس از عمل یا شست و شوی مداوم با آب در مثانه را در نظر بگیرید.

درجه توصیه	توصیه ها
A	در بیماران مبتلا به تومورهای با خطر متوسط (با یا بدون تزریق فوری)، درمان یک ساله با دوز کامل BCG (القا به علاوه تزریق های ۳ هفته ای در ماه های ۳، ۶ و ۱۲) یا تزریق های شیمی درمانی (برنامه بهینه مشخص نیست) حداکثر به مدت یک سال ارائه شود. انتخاب نهایی باید در یک فرآیند تصمیم گیری مشترک با بیمار انجام شود که منعکس کننده خطر عود و پیشرفت بیماری و همچنین اثربخشی و عوارض جانبی هر روش درمانی باشد.
A	در بیماران مبتلا به تومورهای پرخطر، دوز کامل BCG داخل مثانه ای به مدت یک تا ۳ سال (القا به علاوه تزریق های ۳ هفته ای در ماه های ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰ و ۳۶) توصیه می شود. اثر مثبت بیشتر در سال های دوم و سوم دوره نگهدارنده باید در برابر هزینه های اضافی، عوارض جانبی و دسترسی به BCG سنجیده شود. همچنین ممکن است در مورد سیستمی رادیکال فوری با بیمار صحبت شود.
A	رادیکال سیستمی فوری را با بیماران با ریسک بسیار بالا مورد بحث قرار دهید برای دسته بیماران با تومور ریسک بسیار بالا (به جز تومورهای عدم پاسخ به BCG) که رادیکال سیستمی را نپذیرفته یا برای آن مناسب نبوده، القای دوز کامل BCG داخل مثانه را برای یک تا سه سال در نظر بگیرید.
C	برای بیماران دارای CIS در پوشش اپیتلیال مجاری پروستات، TURP و به دنبال آن القای BCG داخل مثانه را در نظر بگیرید.

نظارت و پیگیری

به دلیل خطر عود و پیشرفت، بیماران مبتلا به NMIBC پس از درمان نیاز به پیگیری دارند. اولین سیستموسکوپی بعد از TURBT در ماه ۳ یک شاخص پیش آگهی مهم برای عود و پیشرفت است. بنابراین، اولین سیستموسکوپی همیشه باید ۳ ماه پس از TURBT در تمام بیماران مبتلا به تومورهای TaT1 و CIS انجام شود. دفعات بعدی سیستموسکوپی و طول مدت آن و پیگیری تصویربرداری باید بر اساس میزان خطر هر بیمار تعیین شود.

❖ پیگیری NMIBC با ریسک کم

گروه کم خطر تقریباً همیشه مرحله پایین و LG هستند. عود تومور پاپیلاری کوچک Ta LG ریسک فوری برای بیمار ندارد و تشخیص زودهنگام برای درمان موفقیت آمیز ضروری نیست. در بیماران با ریسک کم، اگر اولین سیستموسکوپی بعد از ۳ ماه از انجام TURBT منفی باشد، سیستموسکوپی بعدی در ۶ تا ۹ ماه بعد و سپس به صورت سالانه تا ۵ سال انجام میگیرد. احتمال عود بعد از ۵ سال بدون عود کم است، بنابراین در تومورهای کم خطر پس از ۵ سال پیگیری، قطع سیستموسکوپی و بعد از ۵ سال فقط بر اساس اندیکاسیون بالینی انجام شود. در این بیماران، به جز تصویربرداری اولیه، تصویربرداری upper tract بدون وجود علائم اندیکاسیون ندارد. علاوه بر سیستموسکوپی، استفاده از بیومارکرهای ادراری و سیتولوژی برای پیگیری نیازی نمیشود. همچنین نیاز به پیگیری روتین این افراد بعد از ۱۲ ماه وجود ندارد.

❖ پیگیری NMIBC با ریسک متوسط

بیماران در این گروه، دارای خطر پیشرفت بین دسته‌های با ریسک کم و بالا هستند، که برنامه پیگیری را برای افراد با ریسک متوسط فراهم می‌کند. یک کارآزمایی بالینی نشان داد که NMIBC با ریسک متوسط درجه پایین را می‌توان با سیستموسکوپی هر سه ماه یکبار برای دو سال اول و به دنبال آن سیستموسکوپی سالانه تا ده سال بررسی کرد، طرحی که توسط جریان کار اسکاتلندی اکسس پذیرفته شده است. با این حال، به دلیل اطلاعات ناکافی در مورد NMIBC با ریسک متوسط درجه بالا، این گروه باید از پروتکل نظارتی مشابه NMIBC پرخطر پیروی کند.

❖ پیگیری NMIBC با ریسک بالا یا بسیار بالا

برای بیمارانی که در ابتدا تومورهای پرخطر یا بسیار پرخطری دارند که به صورت محافظه کارانه درمان می‌شوند، تشخیص سریع عودهای تهاجمی عضلانی و غیرتهاجمی عضلانی درجه بالا برای جلوگیری از تاخیرهای تهدید کننده حیات در تشخیص و درمان ضروری می‌باشد. در نتیجه، استراتژی نظارتی بهینه شامل سیستموسکوپی و سیتولوژی مکرر با پیگیری مادام العمر است، زیرا عودها حتی پس از ده سال بدون وجود تومور نیز ممکن است رخ دهند.

برای بیماران با ریسک متوسط و بالا ، پیگیری با سیتولوژی ادراری و سیستوسکوپی در ماه های سوم و ششم برای ۲ سال اول و برای دوره های (interval) طولانی تر پس از آن توصیه میشود. تصویربرداری از upper tract هر ۱ تا ۲ سال برای NMIBC ریسک بالا انجام شود. تست مارکرها مولکولی ادراری برای تومورهای اوروتلیال هم اکنون موجود شده و حساسیت بالاتری اما ویژگی کمتری را نسبت به سیتولوژی ادراری در تشخیص کانسر مثانه دارد، با توجه به این موضوع ارزیابی تومور مارکرها ادراری اوروتلیال برای ارزیابی بیماری های با ریسک بالا میتوان در نظر گرفت، اگرچه در رابطه با ارائه اطلاعات مفید اضافه تری توسط آنها مشخص نمیشود.

پیگیری NMIBC با ریسک کم

هیچ برنامه فالوآپی برای همه بیماران مناسب نیست و این جداول صرفاً به عنوان راهنمای کلی ارائه داده شده و باید برای هر بیمار بر اساس مکان دقیق بیماری، پاتولوژی و مدت زمان درمان مطابقت داده شود. ارزیابی مجدد فعالیت تومور باید در همه بیماران با علائم جدید یا بدتر شونده بیماری، بدون توجه به زمان ارزیابی های قبلی، صورت گیرد.

تست	سال						
	۱	۲	۳	۴	۵	۱۰-۵	۱۰<
سیستوسکوپی	3,12		سالانه			بر اساس اندیکاسیون بالینی	
تصویربرداری مجاری فوقانی، شکم و لگن	تصویربرداری پایه		بر اساس اندیکاسیون بالینی				
آزمایش خون	N/A						
آزمایش ادرار	N/A						

پیگیری NMIBC با ریسک متوسط

تست	سال						
	۱	۲	۳	۴	۵	۵- ۱۰	۱۰<
سیستوسکوپی	3,6,12	هر ۶ ماه	سالانه			بر اساس اندیکاسیون بالینی	
تصویربرداری مجاری فوقانی، شکم و لگن	تصویربرداری پایه	بر اساس اندیکاسیون بالینی					
آزمایش خون	N/A						
آزمایش ادرار	سیتولوژی ادرار 3,6,12	سیتولوژی ادرار هر ۶ ماه	سالانه			بر اساس اندیکاسیون بالینی	

پیگیری NMIBC با ریسک بالا

تست	سال						
	۱	۲	۳	۴	۵	۱۰-۵	۱۰ <
سیستوسکوپی	هر ۳ ماه		هر ۶ ماه			سالانه	بر اساس اندیکاسیون بالینی
تصویربرداری مجاری فوقانی	تصویربرداری پایه و در ماه ۱۲		هر ۱-۲ سال				بر اساس اندیکاسیون بالینی
شکم و لگن	تصویربرداری پایه		بر اساس اندیکاسیون بالینی				
آزمایش خون	N/A						
آزمایش ادرار	● سیتولوژی ادرار هر ۳ ماه ● تومور مارکر اوروتلیال را در نظر بگیرید		سیتولوژی ادرار هر ۶ ماه			سالانه	بر اساس اندیکاسیون بالینی

پیگیری NMIBC پس از سیستمکتومی

تست	سال						
	۱	۲	۳	۴	۵	۱۰-۵	۱۰<
سیستوسکوپی	N/A						
تصویربرداری مجاری فوقانی،شکم و لگن	CTU یا MRU(image upper tracts + axial imaging of abdomen/pelvis (در ماه ۳ و ۱۲	CTU or MRU(image upper tracts+axial imaging of abdomen/pelvis) به صورت سالانه			Renal US سالانه	بر اساس اندیکاسیون بالینی	
آزمایش خون	تست عملکرد کلیوی(الکتrolیت و کراتینین) هر ۳-۶ ماه LFT هر ۳-۶ ماه CBC,CMP هر ۳-۶ ماه در صورت انجام کموتراپی	تست عملکرد کلیوی(الکتrolیت و کراتینین) سالانه LFT سالانه B12 سالانه			B12 سالانه		
آزمایش ادرار	سیتولوژی ادراری هر ۶-۱۲ ماه urethral wash هر ۶-۱۲ ماه	سیتولوژی ادراری و urethral wash بر اساس اندیکاسیون بالینی					

پیگیری اوروتلیوم خارج مثانه

استراتژی پیگیری برای تومورهای پرخطر باید خطر عود خارج مثانه ای در مجرای ادرار پروستات برای مردان و مجاری ادراری فوقانی را برای هر دو جنس در نظر بگیرد. نرخ عود ده ساله در مجاری ادراری فوقانی از ۲/۸٪ برای CIS تا ۲۵٪ برای بیماران مبتلا به NMIBC با خطر بالا و عود مکرر متغیر است. تحقیقات کلیدی برای تشخیص زودهنگام عود خارج مثانه ای شامل سیتولوژی ادرار، سیستوسکوپی و سی تی اوروگرافی است.

درمان بیماری های عود کننده یا تداوم یافته

پیگیری بعد از ۳ ماه و بعد در فواصل زمانی طولانی تر یا در صورت درمان قبلی با BCG، درمان نگهدارنده با BCG (اختیاری)	مثانه، پروستات و جاری ادراری فوقانی همگی منفی هستند.	در صورت مثبت بودن سیتولوژی اولیه، تکرار تست سیتولوژی را در عرض ۳ ماه در نظر بگیرید یا در صورت تکرار سیتولوژی مثبت، بیوپسی نقشه برداری از جمله بیوپسی پروستات از طریق مجرای ادراری در نظر گرفته شود.	• سیتولوژی مثبت • تصویربرداری منفی • سیستوسکوپی منفی
مجددا بیمار را بر اساس گروه ریسک AUA طبقه بندی کرده و بر اساس آن مدیریت کنید	مثانه مثبت	و سیتولوژی دستگاه ادراری فوقانی را در نظر بگیرید و یورتروسکوپی را در نظر بگیرید	
کارسینوم اوروتلیال پروستات	پروستات مثبت	و سیستوسکوپی پیشرفته (enhanced) را در نظر بگیرید (در صورت وجود)	
تومورهای سیستم ادراری فوقانی	مجاری ادراری فوقانی مثبت	و منشا احتمالی در خارج مجاری ادراری (مثلاً واژن، دهانه رحم، رکتوم) است؛ در صورت لزوم به متخصص زنان یا سایر متخصصان مربوطه ارجاع دهید.	

بیماری عودکننده یا تداوم یافته به موارد زیر اطلاق می گردد :

- سیتولوژی مثبت
- تصویربرداری منفی
- سیستوسکوپی منفی

درمان بیماران با سیستوسکوپی مثبت: در بیماران تحت نظارت پس از TURBT اولیه، در صورتی که عود مجدد در سیستوسکوپی گزارش شود، باید تحت TURBT دیگری جهت طبقه بندی مجدد بر اساس گروه طبقه بندی ریسک AUA/SUO قرار گیرند.

درمان بیماران با سیتولوژی مثبت: در بیمارانی که عود گزارش نشده اما ارزیابی سیتولوژی اولیه مثبت بوده اما سیستوسکوپی و تصویربرداری منفی است، بهتر است تست سیتولوژی ۳ ماه بعد تکرار گردد، در صورتی که سیتولوژی های بعدی مثبت باشند، بیوپسی mapping منتخب شامل TURP (transurethral resection of the prostate) انجام شود. همچنین مجاری فوقانی باید ارزیابی شده و یورتروسکوپی برای تشخیص تومور صورت گیرد. اگر enhanced cystoscopy موجود است، بهتر است استفاده شود. در صورتی که سیتولوژی ادرار همچنان مثبت بوده اما هیچ تومور قابل ارزیابی در مجاری ادراری یافت نشد، جهت ارزیابی اندام مجاور (برای مثال: واژن، سرویکس، رحم، آنورکتوم) به متخصص مربوطه ارجاع داده شود. در صورتی که در ارزیابی های مجدد، مثانه، پروستات و مجاری فوقانی نتایج باز هم منفی بود، پیگیری مجدد بعد از ۳ ماه صورت گیرد. اگر بیوپسی های mapping منتخب از مثانه مثبت باشد، باید ارزیابی مجدد گروه ریسک صورت گرفته و بر اساس آن درمان برای آن شروع شود.

برای افراد با NMIBC عود شونده، در صورتی که همه موارد زیر را داشته باشند، توصیه به انجام فولگوراسیون بدون بیوپسی میشود:

- بدون سابقه قبلی کانسر مثانه با ریسک متوسط یا بالا
- فاصله بدون بیماری حداقل به مدت ۶ ماه
- عود پاپیلاری تنها (solitary papillary)
- حجم تومور ≥ ۳ میلی متر

1. Mousavian AH, Shafiee G, Sheidaei A, et al. The 15-year national trends of urinary cancers incidence among Iranian men and women; 2005-2020. *Int J Equity Health*. Jan 22 2024;23(1):13. doi:10.1186/s12939-023-02084-1
2. Salehiniya H. Bladder Cancer in Iran: An Epidemiological Review. *Res Rep Urol*. 2020;12:91-103. Kalan Farmanfarma K, MahdaviFar N, doi:10.2147/rru.S232417
3. Downes MR, Hartmann A, Shen S, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer. Working Group 1: Comparison of Bladder Cancer Grading System Performance. *Am J Surg Pathol*. Jan 1 2024;48(1):e1-e10. doi:10.1097/pas.0000000000002059
4. 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*. May 2006;175(5):1641-4. doi:10.1016/s0022-5347(05)01002-5
5. al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al. *Int J Technol Assess Health Care*. Jan 2011;27(1):3-10. doi:10.1017/s0266462310001364
6. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*. Nov 2014;32(8):1135-40. doi:10.1016/j.urolonc.2014.04.005
7. S, Buckley DI, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. Mar 2017;197(3 Pt 1):548-558. j.juro.2016.10.061/doi:10.1177/0731348316666666
8. Veeratterapillay R, Gravestock P, Nambiar A, et al. Time to Turn on the Blue Lights: A Systematic Review and Meta-analysis of Photodynamic Diagnosis for Bladder Cancer. *Eur Urol Open Sci*. Sep 2021;31:17-27. doi:10.1016/j.euros.2021.07.001
9. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. Dec 2012;110(11 Pt B):E680-7. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x
10. Kim SB, Yoon SG, Tae J, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. Mar 2018;59(2):98-105. doi:10.4111/icu.2018.59.2.98
11. 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 (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. Sep 2016;70(3):506-15. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.053
12. Russo GI, Sholkapper TN, Cocci A, et al. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. Aug 30 2021;13(17)doi:10.3390/cancers13174378

- Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. Sep 1 1980;46(5):1158-1163. doi:10.1002/1097-0142(19800901)46:5<1158::aid-cnrcr2820460514>3.0.co;2-e .۱۳
- et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials ,Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S .۱۴
- 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*. Feb 2016;69(2):231-44. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.050
- Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*. Sep 2013;64(3):421-30. doi:10.1016/j.eururo.2013.06.009 .۱۵
- MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*. Apr 1996;155(4):1233-8. .۱۶
- 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*. Apr 2000;163(4):1124-9. .۱۷
- Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*. Feb 2012;187(2):435-7. doi:10.1016/j.juro.2011.10.032 .۱۸
- 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*. Nov 2002;168(5):1964-70. doi:10.1016/s0022-5347(05)64273-5 .۱۹
- van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. 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 s0302-2838(03)00357-9/III Trial. *Eur Urol*. Oct 2003;44(4):429-34. doi:10.1016 .۲۰
- Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Artibani W, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*. Apr 2006;26(6):481-8. doi:10.1007/s00296-005-0059-2 .۲۱