

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



مرکز تحقیقات بیماریهای کلیوی و مجاری ادراری

**Urology and Nephrology Research Center**

# راهنمای بالینی درمان سرطان مثانه

UNRC Uro-oncology Committee

تهیه کننده

کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات  
بیماریهای کلیوی و مجاری ادراری

و با همکاری

گروههای ارولوژی دانشگاههای علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، مشهد،  
اصفهان، تبریز، اهواز، کرمانشاه، ارومیه، رشت و شیراز

## پیشگفتار؛

پیرو اعلام نیاز و درخواست اداره کل بیماری‌های غیر واگیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (نامه ۴/۴۹۹۴/ب مورخ ۸۷/۴/۱۷) راهنمای بالینی ملی سرطان مثانه نیاز به روش زیر در مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شد: با علم به اینکه برای تهیه گایدلاین نیاز به استخراج شواهد از متون پزشکی است، ولی به دلیل کمبود نیرو و دقت سعی شد تا از راهنماهای معتبر بالینی موجود در دنیا همانند <sup>3</sup>SIGN، <sup>1</sup>EAU، <sup>2</sup>NCCN، و <sup>4</sup>AUA استفاده گردد و در هر موضوع جهت شواهد موجود (پس از چاپ گایدلاین مورد نظر) جستجوی منابع پزشکی انجام شد. بدین وسیله پیش‌نویس اولیه راهنمای بالینی توسط **آقای دکتر ناصر شخص سلیم** آماده شد، سپس **کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری** که شامل متخصصین ارولوژی، آنکولوژی، رادیوتراپی و پاتولوژی می‌باشند، جهت بررسی راهنما و **Consensus** و بومی‌سازی آن جلسات متعددی برگزار نمودند.

سپس راهنما برای **گروه‌های ارولوژی** دانشگاه‌های علوم پزشکی سطح کشور ارسال شد و درخواست شد تا در جلسات گروه بررسی و اعلام نظر گردد. این گروه‌ها ضمن تایید راهنما نظرات علمی داشتند که در آن اعمال گردید. حاصل این فعالیت‌ها راهنمای بالینی است که در پیش رو داریم هر چند خالی از اشکال نیست. سعی می‌کنیم در بروز رسانی‌های بعدی اشکالات موجود را برطرف سازیم و روش تهیه راهنما را بهبود ببخشیم.

- 1- European Association of Urology, 2009
- 2- National Comprehensive Cancer Network, 2009
- 3- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005
- 4- American Urological Association, 2007

## اسامی گروه‌های ارولوژی:

- ۱- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۴- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۵- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۶- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۷- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
- ۸- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۹- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی رشت
- ۱۰- گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## اعضای کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری:

- |                           |   |
|---------------------------|---|
| ۱. دکتر عباس بصیری        | ریاست مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری |
| ۲. دکتر سید یوسف حسینی    | مسئول کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات             |
| ۳. دکتر ناصر شخص سلیم     | دبیر کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات              |
| ۴. دکتر محمدرضا نوروزی    | ۱۴. دکتر بهرنگ آبادپور                            |
| ۵. دکتر محسن آیتی         | ۱۵. دکتر حمید رضوانی                              |
| ۶. دکتر بهرام مفید        | ۱۶. دکتر محمد سلیمانی                             |
| ۷. دکتر کاوه سلطان زاده   | ۱۷. دکتر عرفان امینی                              |
| ۸. دکتر محمد هوشیاری      | ۱۸. دکتر علی رازی                                 |
| ۹. دکتر پیام آزاد         | ۱۹. دکتر علی طبیبی                                |
| ۱۰. دکتر فرید دادخواه     | ۲۰. دکتر صمد هژیر                                 |
| ۱۱. دکتر مجید علی عسگری   | ۲۱. دکتر علی حمیدی مدنی                           |
| ۱۲. دکتر حمید رضا میرزایی | ۲۲. دکتر سعید شاکری                               |
| ۱۳. دکتر محمود پروین      |   |

## راهنمای درمان سرطان مثانه

### -2002 TNM classification of urinary bladder cancer

#### T - Primary tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Ta Non-invasive papillary carcinoma

Tis Carcinoma in situ: 'flat tumour'

T1 Tumour invades subepithelial connective tissue

T2 Tumour invades muscle

T2a Tumour invades superficial muscle (inner half)

T2b Tumour invades deep muscle (outer half)

T3 Tumour invades perivesical tissue:

T3a Microscopically

T3b Macroscopically (extravesical mass)

T4 Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall

T4a Tumour invades prostate, uterus or vagina

T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall

#### N - Lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in a single lymph node 2 cm or less in greatest dimension

N2 Metastasis in a single lymph node more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest

Dimension, or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension

N3 Metastasis in a lymph node more than 5 cm in greatest dimension

#### M - Distant metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

## -WHO grading in 1973 and in 2004

### 1973 WHO grading

Urothelial papilloma

Grade 1: well differentiated

Grade 2: moderately differentiated

Grade 3: poorly differentiated

### 2004 WHO grading

Urothelial papilloma

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)

Low-grade papillary urothelial carcinoma

High-grade papillary urothelial carcinoma

### DIAGNOSIS:

- Symptoms
- Physical examination
- Imaging: CT,IVU,US
- Urinary cytology
- Urine molecular tests
- Cystoscopy
- Transurethral resection of TaT1 bladder tumours
- Bladder and prostatic urethra biopsies
- Fluorescence cystoscopy

## کanser مثانه در مرحله بدون تهاجم به عضله:

### مرحله $T_1, T_a$ :

در ابتدا بایستی TURT برای تشخیص و برداشتن تمام ضایعات قابل مشاهده انجام گیرد.

### Re-TUR :

در موارد زیر ۲-۶ هفته پس از TUR اول Re-TUR توصیه می‌شود:

۱. برای تومورهای متعدد و یا بزرگ T
۲. برای Ta گرید بالا: اگر انوازیون لنفوواسکلر یا رزکشن ناکامل یا عضله در نمونه رزکشن نباشد برای Re-TUR, T1 قویاً توصیه می‌شود (B).
۳. T1 (B)

### درمان‌های اضافه کمکی (Adjuvant) :

برای تومور گرید پایین Ta با حجم کم: یک دوز تک اینتراوزیکال کموتراپی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

Ta- گرید پایین مالتیپل و یا بزرگ و یا عود کرده توصیه به یک دوز تک اینتراوزیکال کموتراپی بعلاوه کورس القایی (induction course) اینتراوزیکال تراپی با BCG می‌شود.

درمان اینتراوزیکال maintenance در این مورد Optional است.

- برای Ta گرید بالا، T1 و یا CIS: یک دوز تک اینتراوزیکال کموتراپی بعلاوه یک دوره القایی BCG (induction course) و متعاقب آن maintenance therapy با BCG اینتراوزیکال توصیه می‌شود (A).

۱- ترجیحا میتوماپسین C  
۲- ( هر هفته یک دوز ) ۶هفته

## - درمان اینتراویکال maintenance :

- در بیمار با Ta گرید پایین متعدد و یا بزرگ یا عود کرده: درمان با BCG به صورت maintenance ممکن است مورد توجه قرار گیرد.
- در بیمار Ta گرید بالا T1: توصیه به درمان maintenance اینتراویکال پس از درمان القایی اینتراویکال می‌شود (A).

### مرحله CIS:

- مارکر انتخابی برای تعیین و پیگیری بیمار با CIS، سیتولوژی است (B).
- درمان CIS اینتراویکال BCG (درمان القایی شش هفته) می‌باشد (A).
- پاسخ به درمان اینتراویکال، BCG بایستی سه ماه پس از شروع درمان بررسی گردد.
- در صورت موفقیت درمان لاقبل یک سال BCG maintenance توصیه می‌گردد (A).
- اگر به درمان القایی BCG اولیه پاسخ نداد انتخاب‌های درمانی که به بیمار توصیه می‌شود شامل:

۱. یک کورس شش هفته‌ای BCG دیگر

۲. ادامه با booster های سه هفته‌ای BCG (B)

۳. رادیکال سیستکتومی

- ۵۰ درصد بیماران به کورس دوم BCG پاسخ می‌دهند
- اگر پاسخ درمانی در شش ماه پس از شروع بدست نیامد درمان انتخابی، رادیکال سیستکتومی است (B).
- بیمار با CIS حتی در صورت پاسخ کامل بایستی برای تمام عمر پیگیری گردد.

## Maintenance intravesical therapy:

- در بیمار کانسر مثانه مرحله Ta گرید بالا، T1 محدود به مثانه یا CIS برای درمان یک دوره القائی BCG و therapy Maintenance متعاقباً توصیه می‌شود (A).

- رژیم توصیه شده بر اساس بهترین شواهد که مطالعه SWOG می‌باشد: یک دوره القائی شش هفته‌ای و متعاقب آن یک کورس سه هفته‌ای در ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰ و ۳۶ ماه در صورتی که بیمار تحمل نماید.

## سیستکتومی در سرطان مثانه غیر تهاجمی:

در صورتیکه امکان درمان‌های توصیه شده فوق وجود نداشته باشد در موارد زیر خطر پیشرفت وجود دارد و سیستکتومی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد:

الف- تومور گرید بالای Ta و یا T1

ب- سایز بزرگ تومور

ج- تومور واقع در نواحی که در دسترسی راحت برای رزکشن کامل وجود ندارد.

د- وجود CIS

ه- درگیری مجرای پروستاتیک

و- انفلیتراسیون لنفاتیک یا عروقی

ز- شکست درمان اینتراوژیکال





## پيگيري تومور غير تهاجمي مثانه :

پيگيري شامل علائم باليني سمپتومهاي ادراري، UA (هماچوري)، سيستوسکوبي و سيتولوژي ادرار است.

- Ta گريد پايين : در سه ماه، ۹ ماه و بعد ساليانه براي ۵ سال (B)

- Ta گريد بالا و T1 : هر سه ماه تا دو سال سپس هر شش ماه تا دو سال سپس ساليانه

- براي تومورهاي گريد بالا، ارزيابي تصوير برداري سيستم ادراري فوقاني هر ۱-۲ سال بايستي مورد توجه قرار گيرد.

## سرطان مثانه مهاجم به عضله :

- براي تومورهاي بزرگ TUR به صورت چند قسمتي ( شامل بافت عضله) توصيه مي شود (B).
- بيوپسي از يوروتليوم با ظاهر غير طبيعي، بيوپسي مخاط به ظاهر طبيعي در موارد سيتولوژي مثبت يا وقتي تومور اگزوفتيک غير پاپيلري است توصيه مي شود (C).
- بيوپسي از مجرای پروستاتیک در موارد زیر توصيه مي شود (C) :

(۱) تومور گردن مثانه

(۲) CIS مثانه

(۳) مجرای پروستاتیک غير طبيعي

- MRI يا MDCT با کونتراست enhancement براي بیمار مناسب براي راديکال سيستکتومي توصيه مي شود (B).

- در بیمار کانسر انويزيو مثانه، MDCT قفسه سينه، شکم و لگن براي مرحله بندي بيماري بهترين است. اگر در دسترس نبود جايگزين هاي پايين تر IVU و يك CXR مي باشد (B).

## - کانسر مثانه مرحله $T_2N_0M_0$ :

- درمان مرسوم رادیکال سیستمکتومی است (B).
- نئو ادجوانت کموتراپی ترکیبی با پایه سیس پلاتین را بایستی مورد توجه قرار داد.
- در موارد ضایعه تک در یک محل مناسب و عدم CIS می توان سگمنتال سیستمکتومی انجام داد. نئو ادجوانت کموتراپی را بایستی مورد توجه قرار داد.
- Bladder Sparing : متعاقب TUR کامل ماکزیمال کموتراپی بعلاوه رادیوتراپی (فقط در بیماران بدون هیدرونفروز)
- در مواردی که در پاتولوژی PT3-4 و لنف نود مثبت بود اگر نئو ادجوانت کموتراپی انجام شده بود بایستی ادجوانت کموتراپی را مورد توجه قرار داد.
- در بیمار با بیماری ناتوان کننده زمینه‌ای با poor performance status
- درمان‌ها شامل: TURT تنها یا رادیوتراپی تنها یا کموتراپی تنهاست.

## کانسر مثانه $T_3N_0$ :

- درمان مرسوم رادیکال سیستمکتومی است (B).
- نئو ادجوانت کموتراپی بایستی قویاً مورد توجه قرار گیرد (A) .
- در مواردی که در پاتولوژی PT3-4 یا نود مثبت داریم اگر نئو ادجوانت کموتراپی نگرفته باشد بایستی ادجوانت کموتراپی مورد توجه قرار گیرد.
- Bladder Sparing: در بیماران انتخاب شده ( فقط در بیماران بدون هیدرونفروز)
- در بیمار با بیماری ناتوان کننده زمینه‌ای یا poor performance status : TURT تنها یا رادیوتراپی تنها یا کموتراپی تنها

## کانسر مثانه $T_4N_0$ :

- کموتراپی یا کموتراپی بعلاوه رادیوتراپی یا جراحی با یا بدون کموتراپی

## چند نکته:

- ◆ تمام بیماران رادیکال سیستمکتومی بایستی تحت لنفادنکتومی رژیونال قرار بگیرند. وسعت لنفادنکتومی به صورت کامل تعریف نشده است (B).
- ◆ نتو ادجوانت کموتراپی در بیماران با performance status بیشتر ازدو و نارسائی کلیه توصیه نمی شود (B).
- ◆ ایلئوم ترمینال و کولون قطعات روده‌ای انتخابی برای انحراف ادراری می باشند (B).
- ◆ اگر در بیوپسی فروزن سکشن، مارژین مجرا منفی باشد، می توان مجرا را برای عمل ارتوتوبیک حفظ نمود (C).
- ◆ اگر مارژین مجرا منفی باشد حفظ مجرا معقولانه است. اگر عمل ارتوتوبیک انجام نمی شود مجرا بایستی پیگیری منظم شود (B).
- ◆ رادیکال سیستمکتومی لاپاراسکوپیک ممکن است یک انتخاب درمانی باشد هر چند اطلاعات موجود فواید و مضرات آنرا به اندازه کافی اثبات نکرده است (C).
- ◆ در صورت مارژین منفی مجرا عمل جایگزینی مثانه ارتوتوبیک بایستی به بیمار مؤنث یا مذکر پیشنهاد شود (B).
- ◆ قبل از انجام سیستمکتومی بایستی به بیمار در مورد تمام احتمالات ممکن اطلاعات داده شود و تصمیم نهایی بر اساس توافق بین بیمار و جراح گرفته شود (B).

## درمان کانسر مثانه متاستاتیک

به دنبال اثبات متاستاز دوردست در کانسر مثانه بر اساس پروتکل زیر توصیه می‌شود:

۱. شیمی درمانی درمان اصلی محسوب می‌شود که با رژیم‌های دارویی MVAC و یا Gemzar+Cis Taxan با و بدون

۲. در بیماران با اختلال عملکرد کار کلیه بجای سیس پلاتین، کربوپلاتین و در بعضی مطالعات oxaliplatin توصیه می‌شود.

۳. در ضایعات استخوانی، علاوه بر شیمی درمانی با داروهای فوق، از Bisphosphonats می‌تواند استفاده شود و بر اساس درد بیمار و یا احتمال شکستگی و یا فشار روی نخاع، اندیکاسیون رادیوتراپی نیز خواهند داشت.

۴. زمانی که متاستاز مغزی داشته باشند، رادیوتراپی مغز نیز توصیه می‌شود.

۵. در بیماران با پاسخ کامل شیمی درمانی که متاستازهای محدود داشته‌اند، درمان لوکالیزه کانسر مثانه که قبلاً انجام نشده باشد، توصیه می‌گردد.

۶. اگر در بیمارستان متاستاتیک علائم خونریزی مثانه نیز داشته باشند، از رادیوتراپی و در موارد خونریزی خیلی شدید و غیر قابل کنترل با رادیوتراپی، از جراحی تسکینی (Palliative) نیز می‌توان کمک گرفت.

### منابع

مجموعه توصیه‌های تشخیصی و درمانی کانسر مثانه با مراجعه به چهار Guideline معتبر ارولوژی (آخرین گایدلاین موجود تا زمان تهیه این گایدلاین) شامل NCCN, AUA, EUA و SIGN و مقالات مربوطه تنظیم و در جلسه یوروآنکولوژی مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۸۹ به تصویب رسیده است. منابع موجود می‌باشد.