



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

دراسة مقارنة بين مرحلة ورم المثانة المحددة سريرياً ومرحلة الورم المثبتة جراحياً بعد استئصال المثانة الجذري .

Comparison of the Clinical and Surgical Staging in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer .

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا ((الماجستير)) في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا

محمد إياد محمد سليم شرف الدين

رئاسة

الأستاذ الدكتور

ابراهيم برغوث

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

مازن علوش

فهرس المحتويات

المخلص : 1.....

الدراسة النظرية : 3.....

لمحة جنينية 4.....

لمحة تشريحية 10.....

لمحة فيزيولوجية 18.....

لمحة عن أورام المثانة 20.....

استئصال المثانة الجذري 38.....

الدراسة العملية : 44.....

45..... مخطط البحث

53..... النتائج

66..... المناقشة

73..... المقارنة مع الدراسات العالمية

78..... الخلاصة

80..... التوصيات

81.....: المراجع

المخلص

الهدف من الدراسة :

إجراء مقارنة بين مرحلة الورم السريرية والمرحلة المثبتة بالتشريح المرضي بعد استئصال المثانة الجذري وذلك لتحديد نسبة المرضى الذين كان لديهم تباين بين الدرجتين، إضافةً لتقييم الحساسية والنوعية للوسائل المتبعة في تحديد مرحلة الورم السريرية والبحث عن القيمة التنبؤية لها كمشعر لإمكانية حدوث ترقى في مرحلة الورم Upstaging بعد الاستئصال الجذري.

التصميم :

دراسة حشدية تراجعية Retrospective cohort study .

المكان :

شعبة الجراحة البولية في مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي ومشفى البيروني الجامعي .

الطرائق والمواد :

تمت دراسة 126 حالة مريض أجري لهم استئصال مثانة جذري وتم جمع وتسجيل جميع الإجراءات التشخيصية التي أجريت قبل الجراحة والتي تم على أساسها تحديد المرحلة السريرية للورم، ومقارنة هذه الدرجة مع النتيجة التي تم الحصول عليها بعد الجراحة الاستئصالية وإرسال العينة للتشريح المرضي، و بذلك تحديد النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تباين بين النتيجتين سواء ترقى أو تراجع بالمرحلة الورمية. بالإضافة لتقييم الوسائل التشخيصية المستخدمة وهي المس المشترك بالحبس والطبقي المحوري والعينات الورمية المأخوذة بتجريف المثانة وذلك من حيث الحساسية و النوعية والقيمة التنبؤية لارتفاع الدرجة الورمية، ومقارنة النتائج الإجمالية للدراسة بالنتائج العالمية.

النتائج :

عدد مرضى الدراسة 126 مريض، كان معظمهم يقع في الأعمار بين (50-70 سنة). نسبة الذكور للإناث 1/10 , عدد المرضى الذين لديهم تباين بين المرحلة الورمية قبل وبعد الجراحة كان 73 مريض (57.93%) , 61 مريض منهم كان لديهم ترقى بالمرحلة الورمية (48.41%) .

بعد الدراسة النهائية للمثانة المستأصلة والعقد المجرفة وجد أن الغزو الوعائي اللمفي كان من أفضل المشعرات الدالة على سوء الإنذار ($P \text{ value} < 0.001$) أما باقي الوسائل التشخيصية المستعملة قبل الجراحة فكانت قيمتها التنبؤية غير حاسمة إحصائياً حيث كان المس المشترك بالجس كمؤشر على غزو الورم خارج المثانة ذو نوعية 70% وحساسية 47.8% , أما حجم الورم فكان ذو نوعية 52.6% وحساسية 86.9% , وأما الطبقي المحوري كمؤشر على إصابة العقد اللمفية الحوضية وإصابة الشحم حول المثانة فكان ذو نوعية 73.6% وحساسية 43.4%.

المناقشة :

للأسف إن تحديد المرحلة الورمية سريرياً بالنسبة لأورام المثانة قبل الجراحة لا يزال ذا دقة منخفضة على الرغم من الوسائل الشعاعية والتنظيرية المستخدمة حالياً، وهذا الأمر يعتبر مشكلة كبيرة خاصة عند المرضى الذين يتقرر لهم إجراء الجراحة الجذرية دون اللجوء للعلاج الكيماوي قبل الجراحة بسبب سوء تقدير المرحلة الورمية. حيث أن هؤلاء المرضى سيحملون إنذاراً أسوأ مما لو لجؤوا للعلاج الكيماوي قبل الجراحة.

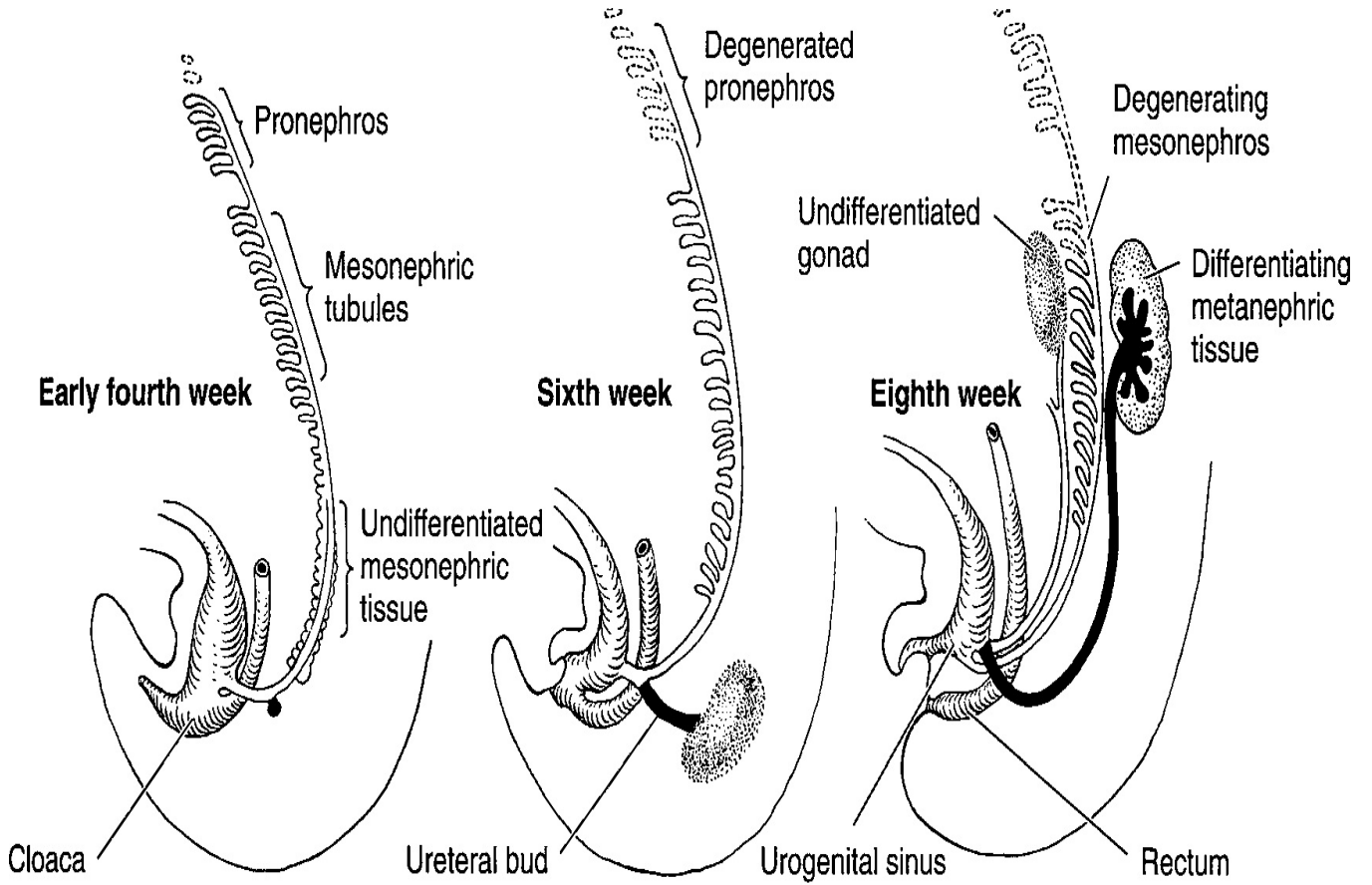
الاستنتاج :

تعتبر أورام المثانة من أصعب الأورام في تحديد المرحلة الورمية سريرياً مما يؤدي الى تباين في المرحلة الورمية المحددة سريرياً والمرحلة الورمية الفعلية عند نسبة مهمة من المرضى على الرغم من الوسائل التشخيصية المتاحة التي تبقى قيمتها التنبؤية محدودة في الوقت الحالي.

كلمات مفتاحية :

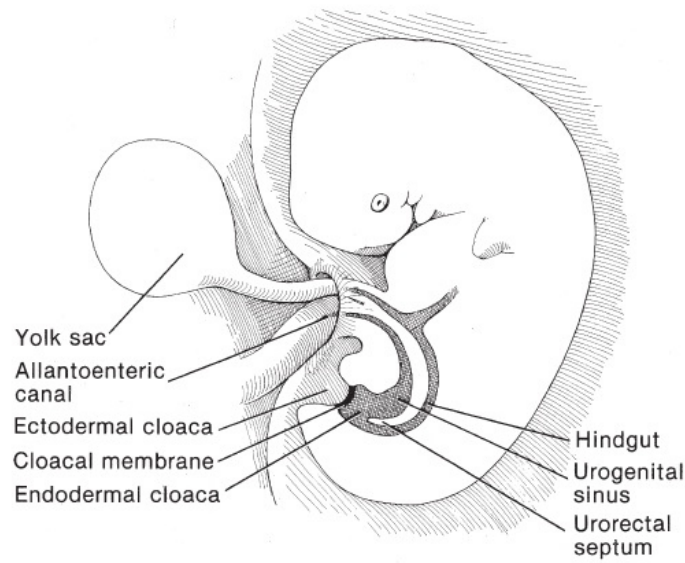
أورام المثانة – استئصال المثانة الجذري – ترقى المرحلة الورمية – المس المشترك بالجس – الطبقي المحوري – تجريف المثانة.

الدراسة النظرية



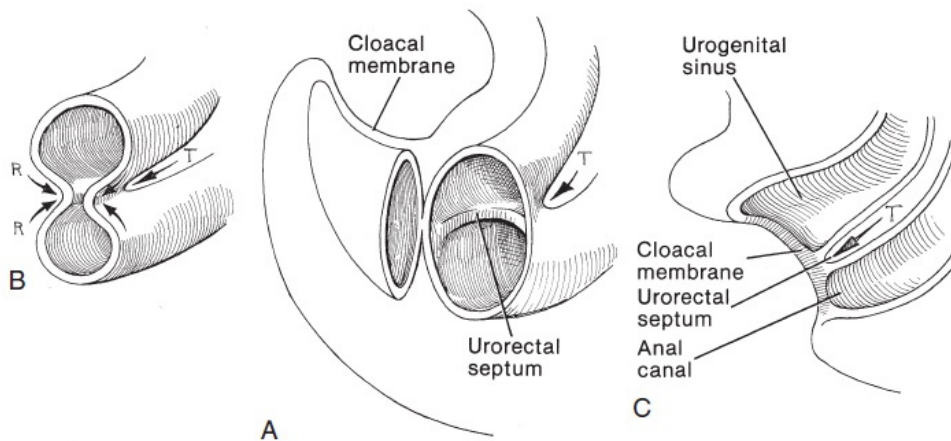
الشكل (1) التطور الجنيني للجهاز البولي

تتكون المثانة بدءاً من المقذرة (Cloaca)، الشكل (2). وفي المكان الذي تتلاقى فيه الوشيقة والمعي تنقسم المقذرة إلى قسمين بواسطة النمو الذيلي للبطية البولية الشرجية (Urorectal fold) وينمو ضمن اللمعة المقذرية من كل جهة ومن ثم تتلاقى وتلتحم.



الشكل (2) : المقذرة

وبهذا تنقسم المقذرة إلى قسمين بطني (الجيب البولي التناسلي Urogenital Sinus) وظهري (القناة الشرجية المستقيمة Rectum) وهذا يحدث خلال الأسبوع السابع من الحياة الجنينية. وتنفصل المقذرة عن الجوف الأمنيوسي بواسطة الغشاء المقذري الذي يتكون من طبقتين (الوريقة الباطنة والظاهرة). الشكل (3).



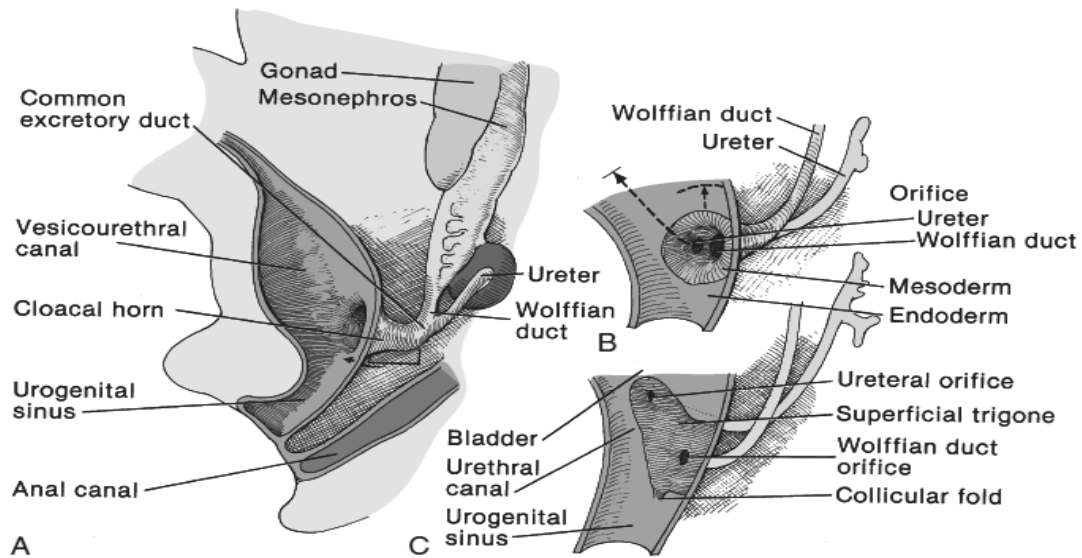
الشكل (3) انقسام المقذرة لتعطي الجيب البولي التناسلي والقناة الشرجية.

ينمو الأديم المتوسط الذي يمر حول الغشاء المقذري ليصل إلى الاتصال الذيلي للحبل السري ويتكاثر، مما يؤدي إلى ارتفاع بالسطح يسمى الحديبة التناسلية Genital Tubercle ويفصل النمو الإضافي للقسم تحت السرة من جدار البطن بين الحديبة التناسلية والحبل السري (Umbilical cord).

يدعى القسم البطني من المقذرة المقسومة الجيب البولي التناسلي البدئي Primitive، ويتمادى بالأعلى مع الوشيقة وتدعى فوهته الخارجية بالفوهة البولية التناسلية (Urogenital Ostium)، أما الجزء الظهري من انقسام المقذرة فيدعى المستقيم وفوهته الخارجية هي الشرج.

يتلقى الجيب البولي التناسلي قناة الكلية المتوسطة (Mesonephric Duct)، ويتلاشى الجزء السفلي من هذه القناة الواقع تحت منشأ البرعم الحالبى ضمن الجيب البولي التناسلي خلال الأسبوع السابع.

وهكذا يصبح لكل من البرعم الحالبى (Ureteral Bud) وقناة الكلية المتوسطة فوهة مستقلة ضمن الجيب البولي التناسلي، ومع تقدم النمو و التطور فإن فوهة قناة الكلية المتوسطة والتي ستصبح القناة الدافقة (Ejaculatory Duct) تهاجر للأسفل والأنسي، وفوهة البرعم الحالبى التي ستصبح فوهة الحالب ستهاجر للأعلى والوحشي. الشكل (4).



الشكل (4) تطور البرعم الحالبى

يمكن تقسيم الجيب البولي التناسلي إلى :

(1) الجزء البطني :

وهو سيشكل المثانة, فخلال الشهر الثالث يبدأ الجزء البطني من الجيب البولي التناسلي بالتمدد ويشكل كيساً ظاهرياً تستدق قمته إلى المريطاء المتطاولة والضيقة. تتغلق المريطاء في الأسبوع العشرين من الحياة الجنينية لتشكل الرباط السري المتوسط (Middle Umbilical Ligament) وبذلك تصبح المثانة مفصولة بشكل تام عن السرة, وسيصل الحالب في وقت لاحق بهذا الجزء.

(2) الجزء الحوضي :

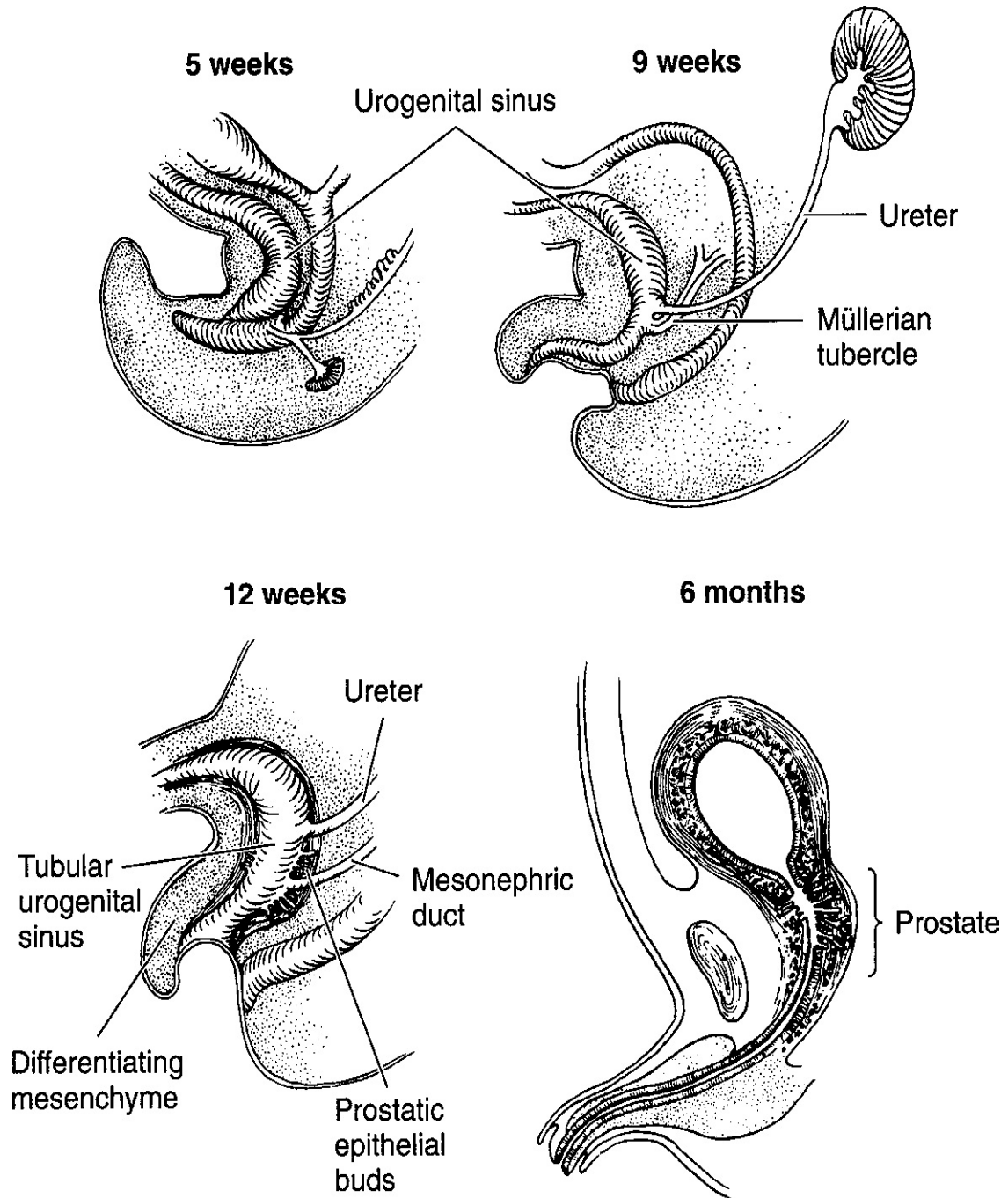
يبقى القسم الحوضي ضيقاً و أنبوبياً ويشكل كامل الإحليل عند الأنثى والقسم من الأحليل فوق الأكيمة (Supra montanal) عند الذكور.

(3) الجزء الأحليلي أو القضيبى :

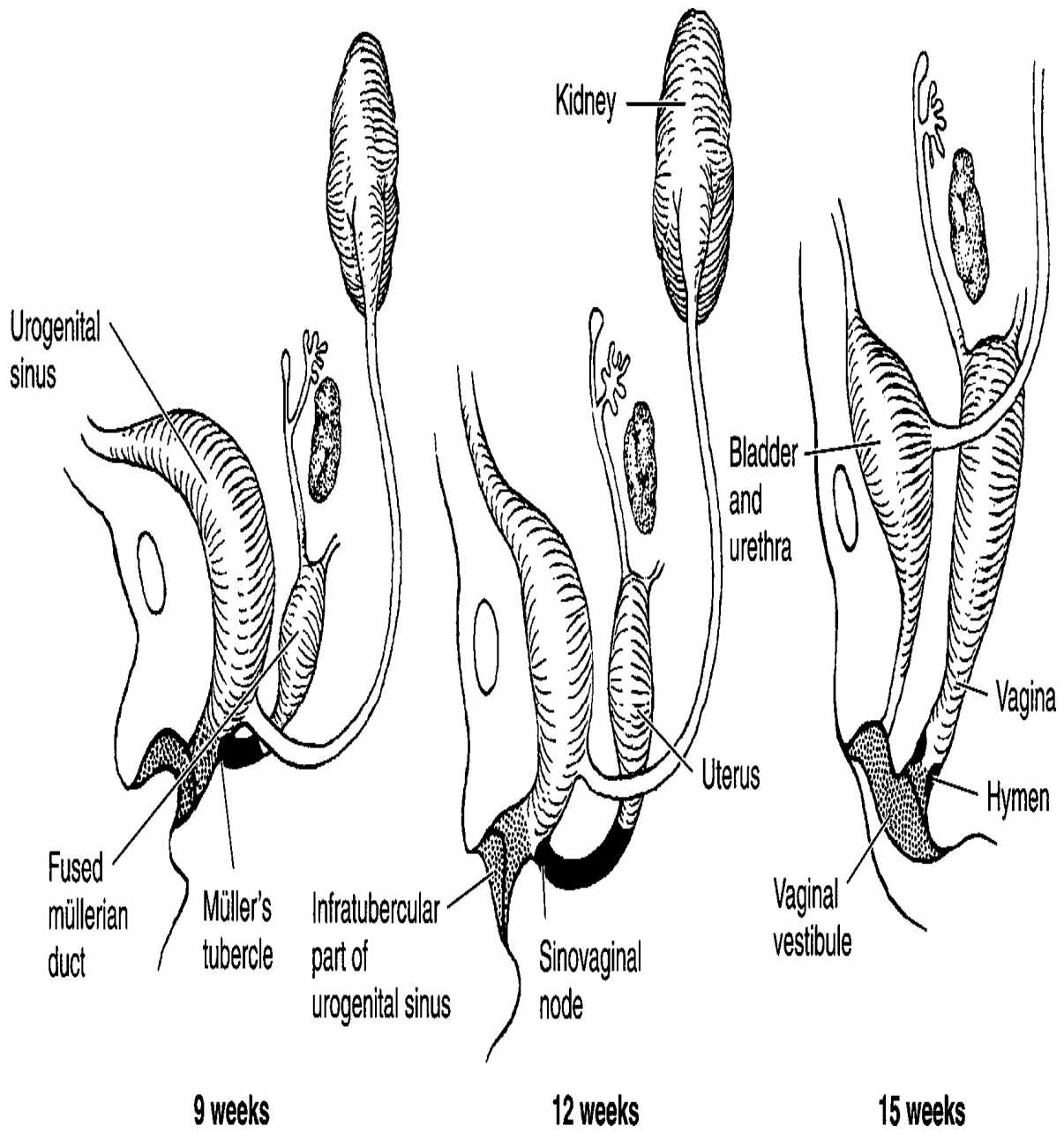
يشكل الجزء من الجيب البولي التناسلي الذي يقع أسفل انفتاح قناة مولر دهليز الفرج والخمس السفلي للمهبل عند النساء, ويشكل عند الذكور القسم تحت الأكيمة من الإحليل الموثي والغشائي.

أما الإحليل القضيبى فيتشكل بواسطة التحام الطيات الإحليلية على الوجه البطني للحديبة التناسلية, في حين أن الطيات الإحليلية عند النساء لا تلتحم وتبقى منفصلة مشكلة الشفرين الصغيرين أما الإحليل الحشفي عند الذكور فيتشكل من إعادة تقني الصفيحة الإحليلية.

و يمثل الشكل (5) تطور الجهاز البولي عند الذكور والشكل (6) تطور الجهاز البولي عند الإناث.



الشكل (5) تطور الجهاز البولي عند الذكور.



الشكل (6) تطور الجهاز البولي عند الإناث.

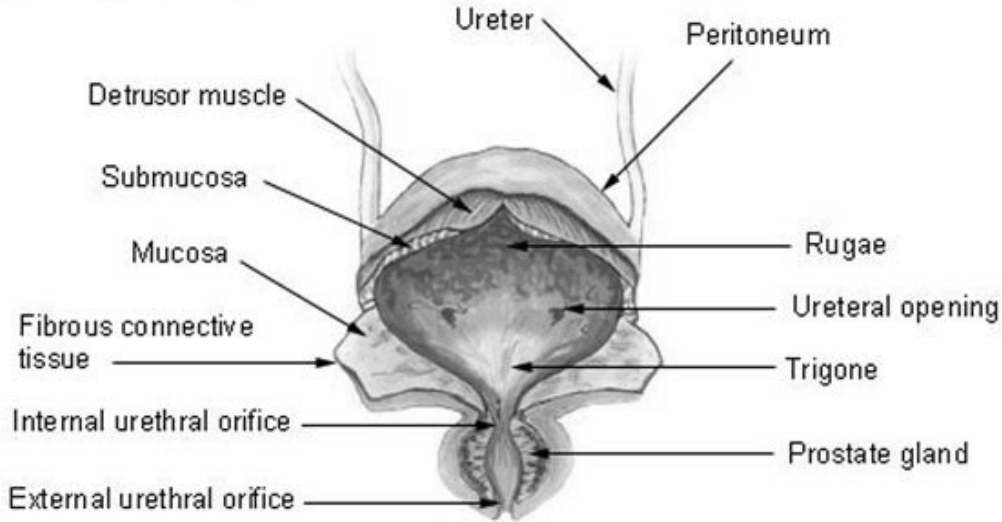
تشريح المثانة : 5

تقع المثانة مباشرة خلف عظمي العانة والمثانة الفارغة عند الشخص البالغ تقع كلياً داخل الحوض، بينما تتبارز للبطن عند الرضع.

المثانة الفارغة هرمية الشكل لها قمة (Apex) و قاعدة أو جدار خلفي بالإضافة إلى العنق و سطح علوي و سطحان سفليان.

يمتد من قمة المثانة حبل ليفي هو بقايا المريطاء (Urachus) يسير إلى أعلى في الشحم خارج البريتوان إلى السرة مكوناً الرباط السري الناصف (Median Umbilical Ligament). القاعدة أو السطح الخلفي للمثانة مثلثة الشكل وزواياها العلوية الوحشية تتصلان بالحالبين والزاوية السفلى يخرج منها الإحليل. الشكل (7).

Urinary Bladder



الشكل (7) تشريح المثانة.

الاتصالات التشريحية : 5

يغطي البريتوان الجزء العلوي من السطح الخلفي للمثانة, بينما ينفصل الجزء السفلي من السطح الخلفي عن المستقيم عند الذكور بالأسهرين والحوصلين المنويين واللفافة خلف المثانة, في حين يتوضع الرحم و المهبل بين المثانة والمستقيم عند الإناث.

تستند قاعدة المثانة والإحليل عند الإناث إلى الوجه الأمامي للمهبل, والذي يرتبط بدوره من الوحشي بثبات إلى العضلة رافعة الشرج, وبالتالي فإن تقلص الحجاب الحوضي (مثلاً عند ارتفاع الضغط داخل البطن) يدفع عنق المثانة إلى الأمام و الأعلى و لهذا دور كبير في عملية الاستمساك البولي.

السطح العلوي للمثانة مغطى كلياً بالبريتوان, وينعكس البريتوان على طول الجانبين الوحشين لهذا السطح إلى جدران الحوض الوحشية. عند امتلاء المثانة فإن سطحها العلوي يتسع ويبرز إلى أعلى داخل جوف البطن و يدفع البريتوان عن الجزء السفلي لجدار البطن الأمامي بحيث تصبح المثانة ملائمة مباشرة لجدار البطن الأمامي.

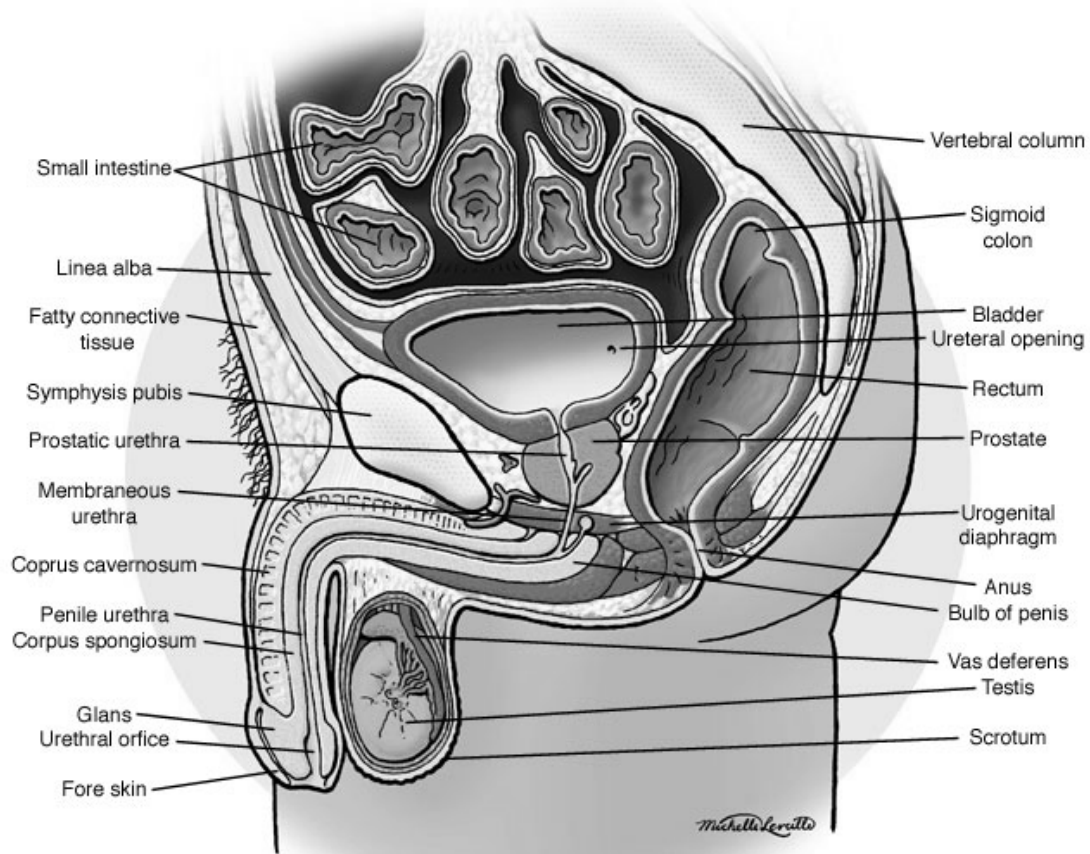
السطحان الجانبيان السفليان يجاورهما من الأمام الوسادة الشحمية خلف العانة وعظمي العانة أما إلى الخلف فإنهما تقعان ملامتين للعضلة السدادية الباطنة من الأعلى والعضلة رافعة الشرج من الأسفل.

يسمى الحيز أمام المثانة بمسافة ريتزيوس (Retzius) و يمكن الدخول إليه من الأمام عبر اللفافة المستعرضة مما يتيح الوصول إلى أحشاء الحوض وصولاً إلى الخلف حتى الأوعية الحرقفية و الحاليين.

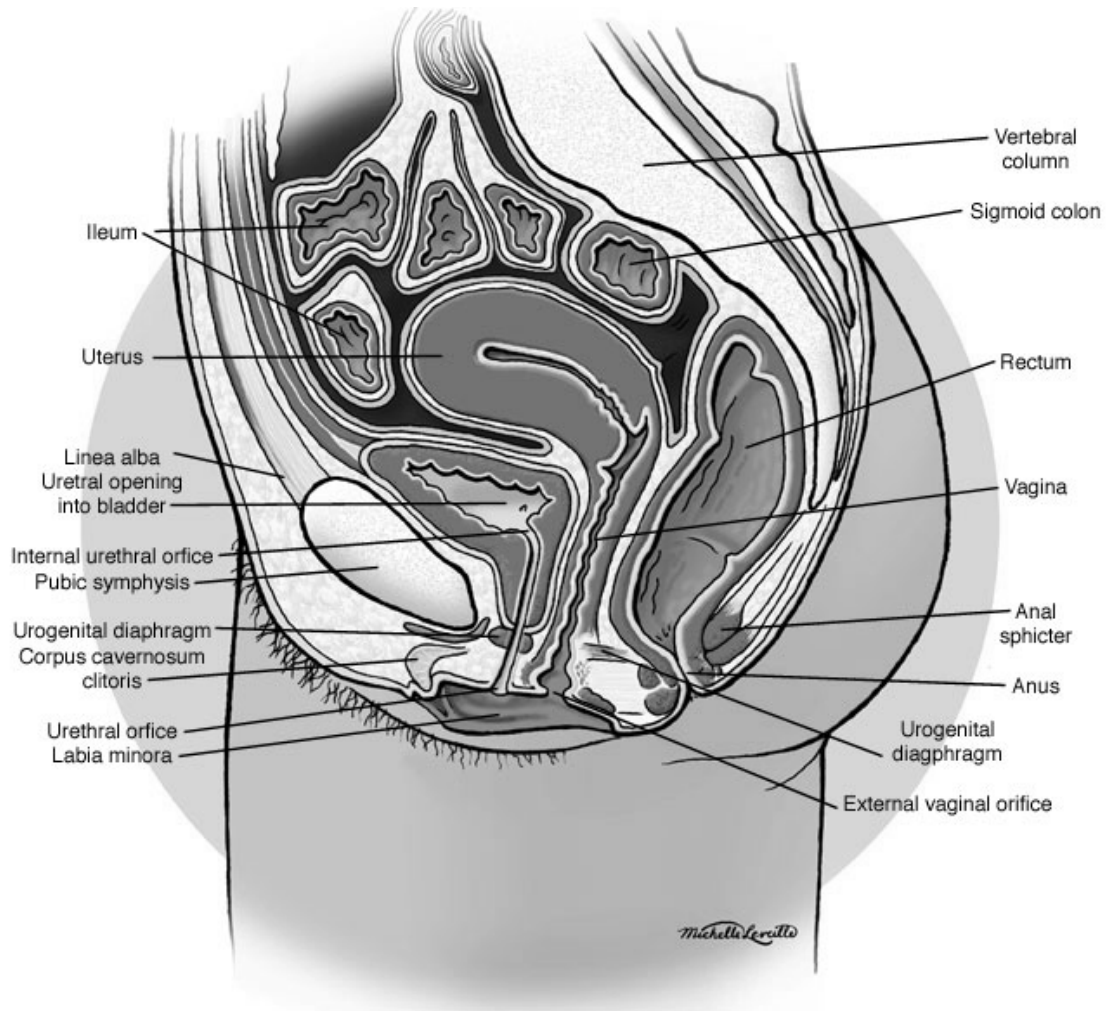
يتوضع عنق المثانة إلى الخلف من منتصف ارتفاع العانة بـ 3-4 سم ويستقر بثبات بواسطة اللفافة الحوضية و اتصاله بالبروستات, و تتواصل الألياف العضلية الملساء في جدار المثانة مع مثيلاتها في البروستات.

ينطوي الغشاء المخاطي في معظم أجزاء المثانة الفارغة في طيات كثيرة تختفي عندما تمتلئ المثانة, و تعرف مناطق المخاطية التي تغطي السطح الداخلي لقاعدة المثانة بالمثلث المثاني و هنا يكون الغشاء المخاطي أملس دائماً بسبب التصاقه المتين بالطبقة العضلية تحته.

يحدد المثلث المثاني (Trigon) من الأعلى بعرف عضلي يمتد من إحدى فتحتي الحالب إلى الأخرى ويسمى العرف بين الحالبين (Interureteric Crest). كما يتسمك الغلاف العضلي على جوانب المثلث المثاني بين الصماخ الحالب في كل جهة و بين صماخ الإحليل الباطن ليشكل ما يسمى (Bell's Muscle), و تزداد سماكة الطبقة الدائرية العضلية عند عنق المثانة لتكون معصرة المثانة.



الشكل (8) تشريح المثانة و مجاوراتها عند الذكور



الشكل (9) تشريح المثانة و مجاوراتها عند الإناث .

التشريح العصبي : 10-5 الشكل (10)

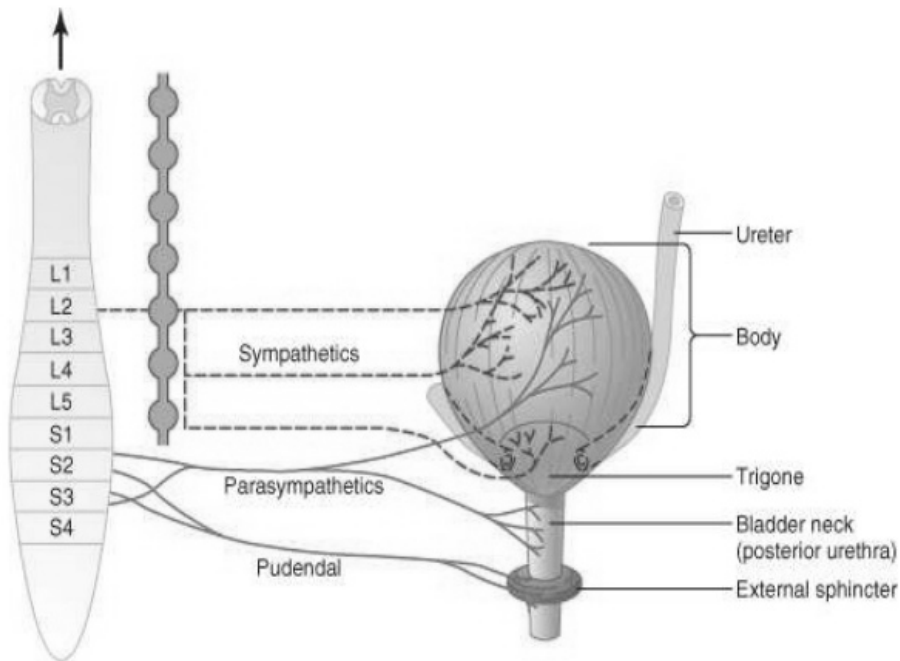
تتعصب المثانة من الضفائر الحوضية, الألياف الودية بعد العقدية التي تنشأ من العقد القطنية الأولى و الثانية لتصل إلى الضفائر الحوضية عن طريق الضفائر الخثلية.

الألياف نظيرة الودية قبل العقدية تشكل الأعصاب الحشوية التي تأتي من الأعصاب العجزية الثاني و الثالث و الرابع و تسير خلال الضفائر الحوضية لتصل إلى جدار المثانة، وأغلب الألياف

الحسية التي تنشأ في المثانة تصل إلى الجهاز العصبي المركزي عن طريق الأعصاب الحشوية الحوضية.

بعض الألياف الواردة تسير مع الأعصاب الودية عبر الضفيرة الختلية ثم يدخل إلى الشدفتين الأولى والثانية القطنية من النخاع الشوكي.

Bladder Innervation



الشكل (10) تعصيب المثانة

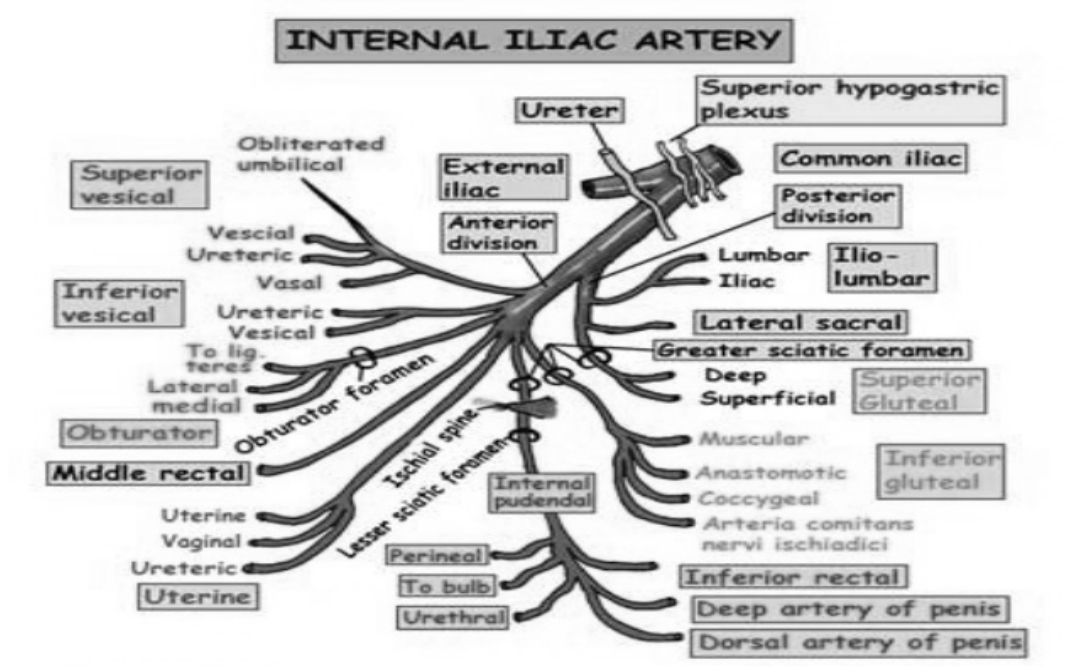
الأربطة والاتصالات اللفافية : 5

تتكثف اللفافة الحوضية لتعطي الرباط الظهري الجانبي للمثانة الذي تدخل عبره الأوعية والأعصاب إلى قاعدة المثانة, و يوجد أيضا رباط آخر يربط السرة بالمثانة يدعى الرباط السري الناصف, وهو يمثل بقايا المريطاء.

في الأسفل عند عنق المثانة توجد أربطة قصيرة تربط البروستات بعظمي العانة وتدعى الأربطة الموثية العانية (Puboprostatic Ligaments).

التروية الدموية : 10

تأتي التروية الدموية للمثانة من الشرايين المثانية العلوية والمتوسطة والسفلية، وهي فروع من التفرع الأمامي للشريان الحرقفي الباطن، كما تصل المثانة فروع صغيرة من الشريان السدادي الباطن ومن الإليوي السفلي. كما أن هناك فروعاً مثانية لكل من الشريانين الرحمي والمهبلي عند الإناث.



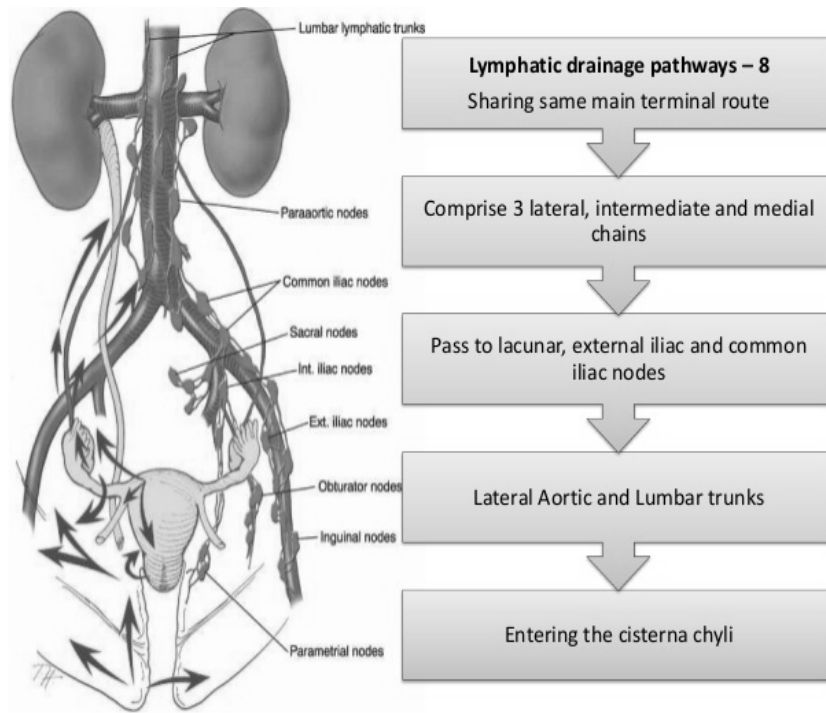
الشكل (11) الشرايين المغذية للمثانة

العود الوريدي : 10

هناك ضفيرة وريدية غزيرة محيطة بالمثانة تتوضع ما بين جدار المثانة بالخاصة والطبقة المصلية المغطية له، تنتهي هذه الأوردة في النهاية في الوريد الحرقفي الباطن وذلك بعد أن تتجمع مع بعضها في جذوع رئيسية ترافق الشرايين الموافقة أو تسير بشكل مستقل، كما تتصل الضفيرة الوريدية المثانية مع الضفيرة الوريدية الموثية (ضفيرة سانثوريني) وتصب في الوريد الحرقفي الباطن.

النزح اللمفي : 10 الشكل (12)

يصب لمف المثانة في العقد حول المثانة والعقد الحرقفية الظاهرة والحرقفية الباطنة ثم العقد الحرقفية الأصلية. ويوجد مفاغرات لمفاوية واسعة بين الأوعية اللمفية النازحة للمثانة والأوعية اللمفية النازحة للأعضاء الحوضية والتناسلية.



الشكل (12) النزح اللمفي في الحوض

البنية النسيجية للمثانة : 15 الشكل (13)

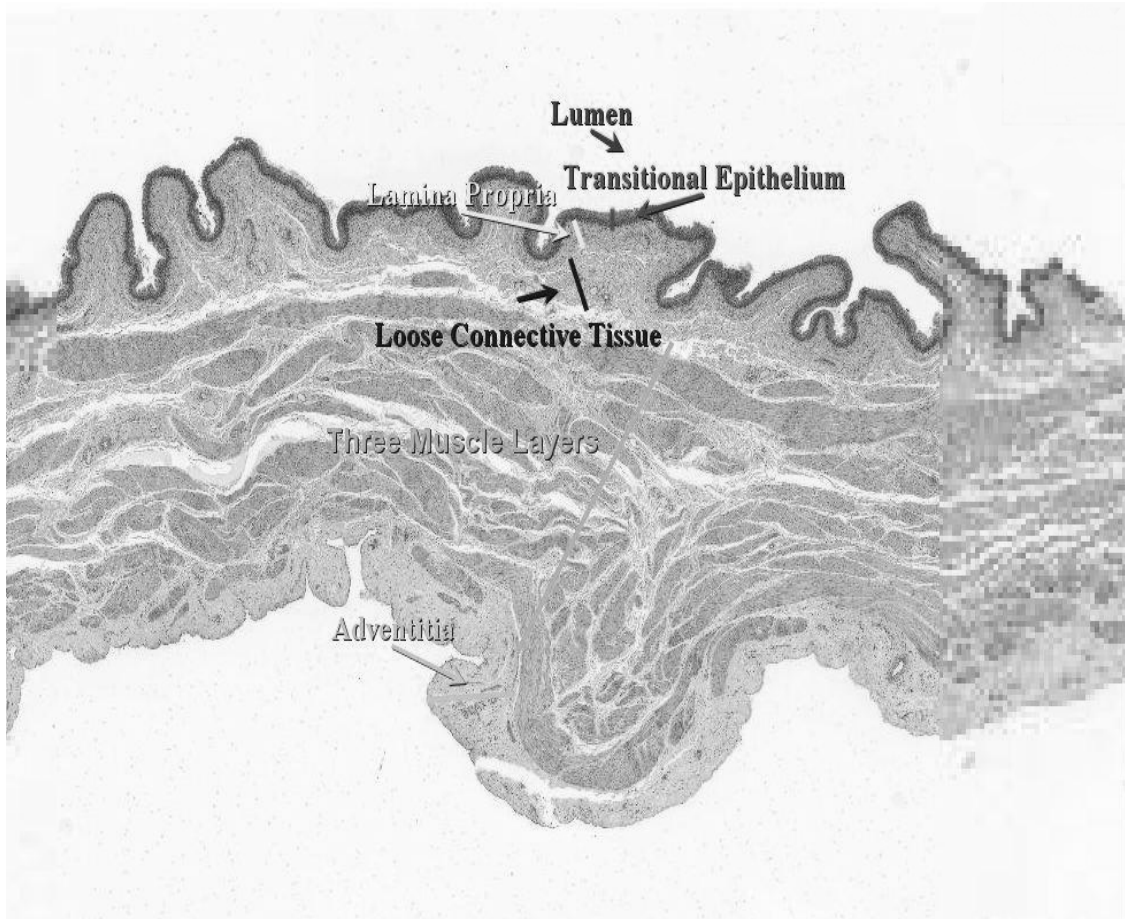
يتألف جدار المثانة من الطبقات التالية :

1. الطبقة المخاطية (Mucosa) : أو الظهارة البولية وهي بشرة انتقالية تتألف من عدة صفوف خلوية تتراوح بين 3-7 صفوف، ونميز ضمنها ثلاث طبقات هي : طبقة الخلايا القاعدية وطبقة الخلايا المتوسطة وطبقة الخلايا السطحية المقابلة لجوف المثانة.
2. الصفيحة الخاصة (Lamina Propria) : وهي طبقة ثخينة نسبياً من النسيج الضام المرن، تغطي الطبقة العضلية وتقع أسفل المخاطية، وتحتوي على العديد من الأوعية

الدموية واللمفية بالإضافة للعديد من الألياف العضلية الملساء التي تشكل ما يسمى بالعضلية المخاطية (Muscularis Mucosa).

3. الطبقة العضلية الخاصة (Muscularis) : تتكون من ثلاث طبقات عضلية ملساء داخلية طولانية، متوسطة دائرية وخارجية طولانية. تتداخل في الجزء العلوي من المثانة فيما بينها، ويزداد تمايزها في عنق المثانة، حيث تسهم الألياف الدائرية المتوسطة في تشكيل المعصرة الباطنة (Internal Sphincter)، ويسهم في ذلك الألياف العضلية للموثة والإحليل الخلفي عند الرجال.

4. الطبقة الخارجية المصلية (Adventitia) : تتألف من نسيج شحمي، وهي تغطي الطبقة العضلية وتكون مغطاة في مستوى قبة المثانة بمصلية البريتوان.



الشكل (13) البنية النسيجية للمثانة

فيزيولوجيا التبول و الاستمساك البولي :

يتألف جدار المثانة من مركب مختلط من الألياف العضلية الملساء والتي تسير باتجاهات مختلفة ولا يمكننا تمييز طبقات عضلية متميزة إلا قرب عنق المثانة حيث تنتظم الألياف العضلية في طبقة داخلية وخارجية طولانية و طبقة متوسطة دائرية.

عند الإناث تمتد الطبقة الخارجية الطولانية للأسفل على كامل طول الإحليل أما عند الذكور فإنها تنتهي عند ذروة البروستات.

الطبقة الدائرية المتوسطة تنتهي عند عنق المثانة وهي أكثر تطوراً في الناحية الأمامية.

أما الطبقة الداخلية فتبقى طولانية التوجه وتصل للنهاية البعيدة للإحليل عند الإناث وإلى ذروة البروستات عند الذكور.

إن تقارب هذه الألياف العضلية يشكل عنق مثانة سميك و غني بالتعصيب الودي عند الذكر و بشكل أقل عند الأنثى و هو يمثل المعصرة الباطنة (Internal Sphincter).

المثانة الطبيعية قادرة على التوسع بالتدريج حتى سعة 400-500 مل بدون أي زيادات ذات قيمة في الضغط داخل المثانة.

وعندما يصل شعور الامتلاء إلى الحبل الشوكي, فإن الذراع الحركي للمنعكس العجزي يسبب تقلص مستمر وفعال للمثانة وبالتالي حدوث التبول, يحدث هذا عندما يكون التحكم الإرادي بالتبول غير موجود (كما عند الرضع) أما عندما يكتمل تشكل غمد النخاعين في الجهاز العصبي المركزي فإن الطفل يصبح قادراً على تثبيط المنعكس العجزي وضبط البول حتى يصبح الوقت ملائماً وعندها يحدث التبول.

الخصائص الوظيفية للمثانة :

1. سعة طبيعية بين 400- 500 مل.
2. الشعور بحس الامتلاء.
3. القدرة على التلاؤم مع الحجوم المختلفة دون تغير ملحوظ في الضغط داخل المثانة.
4. القدرة على بدء واستمرار التقلص حتى إفراغ المثانة.
5. البدء الإرادي والتثبيط الإرادي للتبول على الرغم من الطبيعة غير الإرادية لهذا العضو.

الوحدة المعصرية :

عند كل من الذكور والإناث هناك نوعين من المعصرات :

- معصرة داخلية : لا إرادية من العضلات الملساء عند عنق المثانة.
- معصرة خارجية : إرادية ذات عضلات مخططة تمتد من منطقة المثانة حتى الإحليل الغشائي عند الذكور, وتتوضع في منتصف الإحليل عند الإناث.

الحدوث: 12:

أورام المثانة هي ثاني أشيع خباثة في السبيل البولي وهي تشكل 7% من الخباثات المشخصة حديثاً عند الرجال و 2% من الخباثات عند النساء. نسب الحدوث أعلى عند العرق الابيض من الأسود وهناك علاقة بين حدوث الورم والحالة الاجتماعية عند الجنسين.

العمر الوسطي عند التشخيص هو 65 سنة حيث تكون حوالي 75% من الأورام تكون محصورة في المثانة وحوالي 25% قد انتشرت للعقد الناحية أو أعطت نقائل لأماكن بعيدة عند المريض.

الوفيات: 12:

لقد انخفض معدل وفيات سرطان المثانة بنسبة 5% بين عامي 1995 و 2005 ويعود ذلك إلى زيادة الإقلاع عن التدخين والحد من المسرطنات البيئية واتباع نمط حياة أكثر صحية.

ويكون معدل الوفيات في سرطان المثانة أعلى في المسنين وخصوصاً فوق سن الثمانين، ويعتبر سرطان المثانة ثالث أشيع الاورام السرطانية المسببة للوفاة فوق عمر الثمانين وليس من الواضح بعد ما إذا كان السبب متعلقاً ببيولوجيا الورم أو بالمقاربة السريرية الخاطئة عند المسنين ولكن الدلائل الحديثة ترجح المقاربة السريرية كسبب شائع لوفيات السرطان عند المسنين.

لقد حسن تطور العلاج الكيماوي معدلات بقاء مرضى سرطان المثانة النقيلي لكن المقاربة السريرية السليمة المتعلقة بتوقيت التدخل وزيادة هجومية العلاج عند الاشخاص الأصحاء قد تقود حتى إلى تحسن أكبر في معدل البقاء وبالمقابل فان التشدد في علاج أورام المثانة غير الغازية (فيما يخص العلاج الكيماوي داخل المثانة أو التنظير البولي الدوري) لم يحسن معدل البقاء عند هذه الفئة من المرضى.

عوامل الخطورة & السببيات: 15-19:

يعتبر التدخين مسؤولاً عن 50% من الحالات عند الذكور و 31% من الحالات عند الإناث. و بشكل عام يُعتبر أن المدخنين لديهم خطورة بنسبة الضعف عن غير المدخنين. وقد تم إثبات وجود علاقة بين حدوث الورم والجرعة المستعملة عند المدخنين، ويعتقد أن العوامل المسرطنة المسؤولة

عن هذه الحديثة هي Alpha-naphthy-lamine و Beta-naphthy-lamine التي يتم إفرازها في بول المدخنين.

التعرض المهني مسؤول عن 15-35% من الحالات عند الذكور و 1-6% عند الإناث حيث أن العمال بالمواد الكيماوية والصبغات والمطاط والجلد والبتروول ومواد الطباعة يعتبرون من ذوي الخطورة العالية لأورام المثانة.

أيضاً المرضى الذين عولجوا بالسيكلوفوسفاميد بسبب خباثات أخرى يحملون خطورة أعلى لسرطان المثانة إضافةً للأشخاص الذين يستعملون المحليات الصناعية على الرغم من فشل العديد من الدراسات في إيجاد علاقة قطعية بين هذه المحليات وأورام المثانة .

كما أن الرض الفيزيائي للظهارة البولية سواء بالانتان أو الأدوات أو الحصيات المثانية هو عامل خطورة مؤكد لحدوث الخباثة.

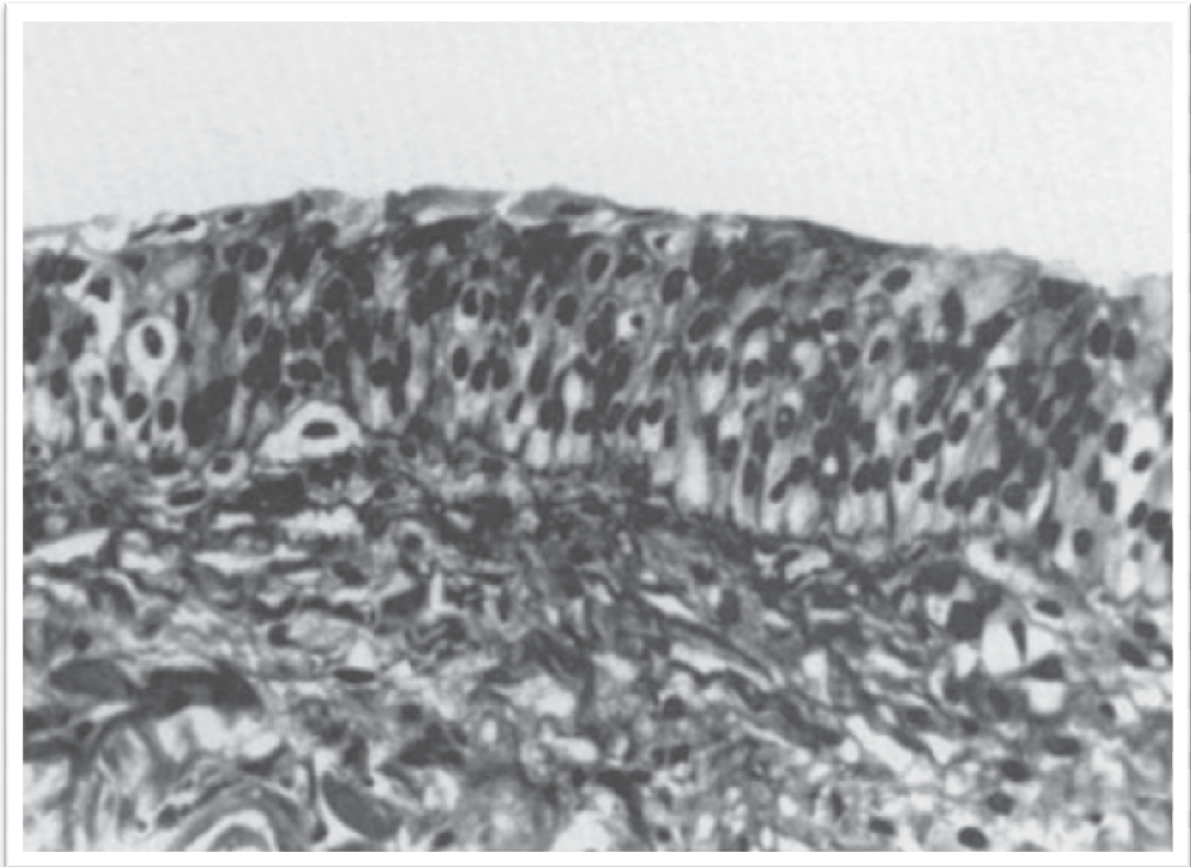
أما من الناحية الجينية فإن الحديثة المؤدية لحدوث ورم المثانة غير مفهومة تماماً لكن على الأغلب هناك تداخل لعدة عوامل تتضمن تفعيل بعض المورثات الورمية وتنشيط بعض المورثات الكابحة للأورام. حيث لوحظ على سبيل المثال دور كبير لطفرات الجين P53 كما لوحظ وجود حذف للمادة الصبغية من الذراع القصير للصبغيين 11 و 17 في أورام المثانة عالية الدرجة بينما يحدث فقد للمادة الصبغية من الذراع الطويل للصبغي 9 في جميع درجات أورام المثانة.

التشريح المرضي النسيجي :20

إن 98% من أورام المثانة هي من منشأ ظهاري وتكون معظمها من نوع سرطانة الخلية الانتقالية (TCC).

أ. **الظهارة السليمة :** تتكون الظهارة البولية السليمة من 3-7 طبقات من الخلايا الانتقالية تتوضع على غشاء قاعدي وتختلف أشكال هذه الخلايا حيث تكون الموجودة بالقاعدة ذات سرعة تكاثرية عالية بينما تكون القريبة من اللمعة أكبر حجماً وبشكل المظلة. تحت الغشاء القاعدي يوجد نسيج ضام رخو (الصفحة الخاصة) التي يمكن أن تحوي بعض الألياف العضلية التي يجب تمييزها عن الطبقة العضلية الصريحة المشككة لجدار المثانة والمؤلفة من 3 طبقات.

يبين الشكل رقم (14) البنية المجهرية للظهارة البولية



الشكل رقم (14)

ب. الأورام السليمة : و أكثرها شيوعاً :

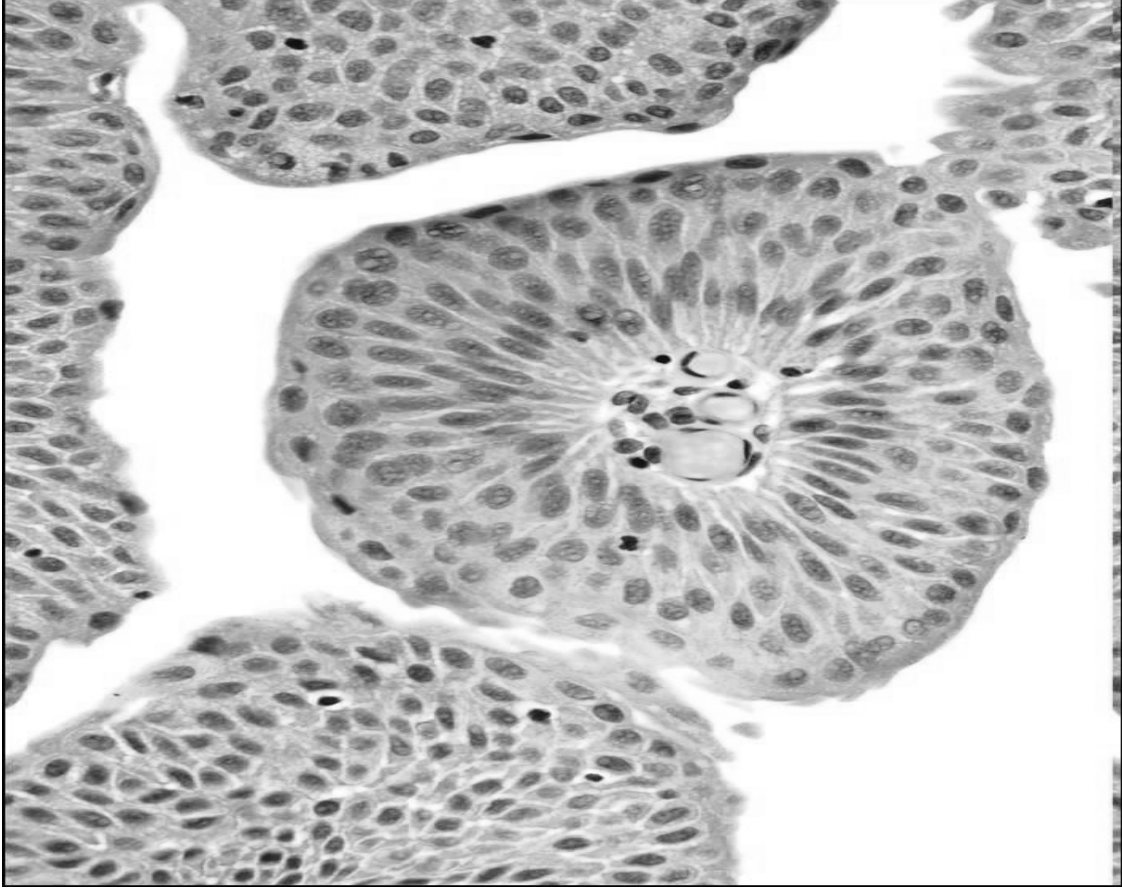
الحؤول الظهاري : يصادف لدى ما يقارب 40% من النساء ونحو 5% من الرجال، غالباً ما يكون مرتبطاً بالالتهاب أو الرضوح أو الجراحة وغالباً ما يكون متوضعاً في المثث المثاني.

الطلاوة : تبدو كمادة بيضاء رقيقة طافية في المثانة ولا تتطلب اي علاج.

الورم الحليمي المقلوب : آفة تكاثرية سليمة تترافق مع الالتهاب المزمن أو انسداد مخرج المثانة وقد تترافق مع سرطانة الظهارة البولية.

الورم الحليمي : آفة تكاثرية حميدة تكون بشكل ورم معنق ذو سويقة تتبارز من الظهارة المثانية مع تشريح خلوي طبيعي وهي نادرة وتحدث عند المرضى الأصغر سناً. الشكل (15).

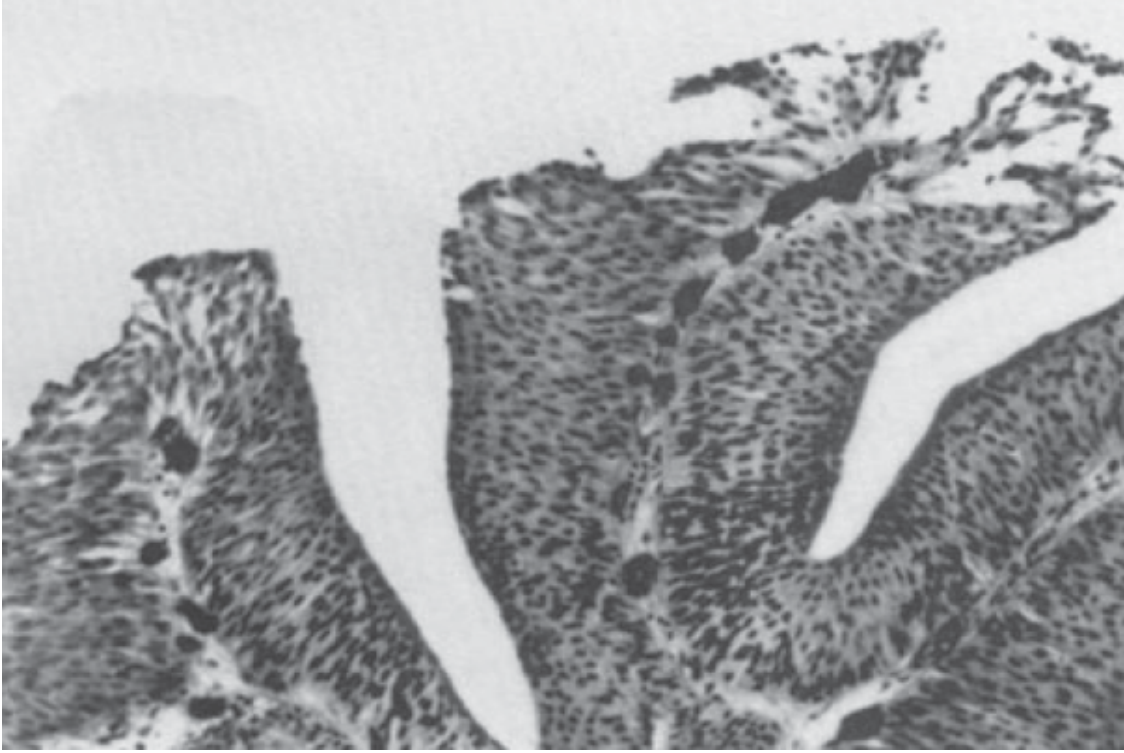
الورم الغدي كلوي المنشأ : من الأورام النادرة المسببة بالتخريش للظهارة البولية وتتألف من أنابيب غدية المظهر مشابهة للأنابيب الكلوية وقد تكون موعاة مما يفسر البيلة الدموية العيانية في أغلب الحالات.



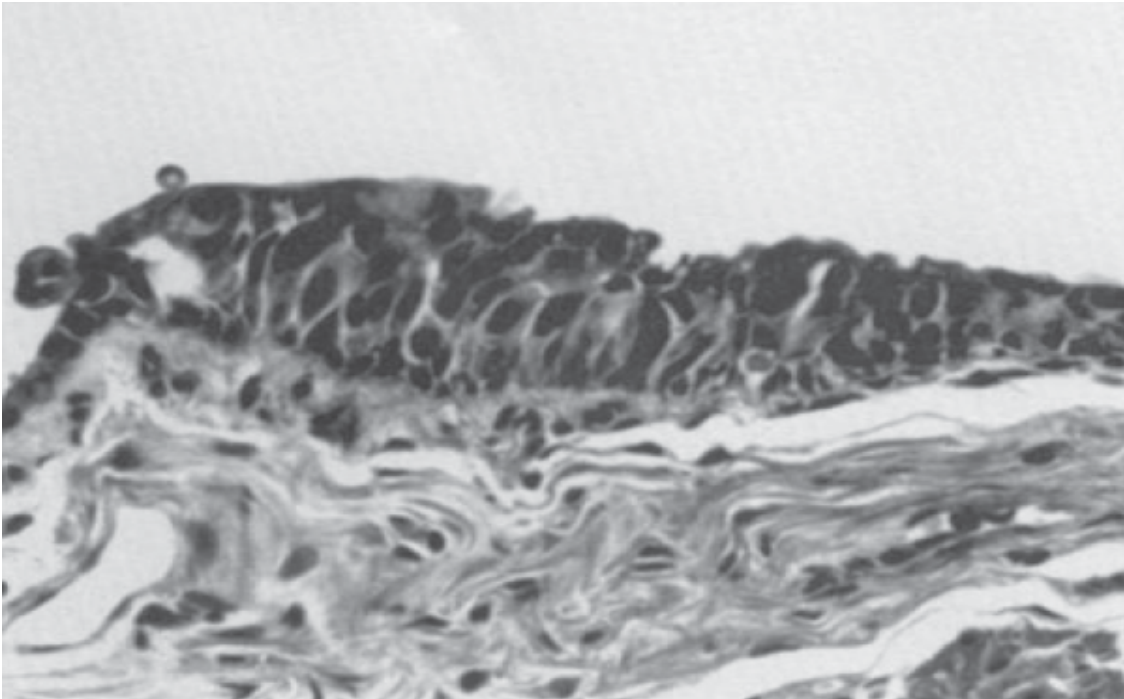
الشكل (15) الورم الحليمي السليم

التهاب المثانة الكيسي والغدي : وهي موجودات شائعة في المثانة الطبيعية تترافق مع الالتهاب أو الانسداد وتتمثل بأعشاش خلوية مبطنة وأشيع الأعراض السريرية هي الأعراض التخريشية والبيلة الدموية.
الأورام العضلية السليمة : وهي أشيع الأورام المثانية السليمة اللاظهارية.

ج. سرطانة الخلية الانتقالية (TCC) : تشكل حوالي 90% من أورام المثانة وتكون غالباً ذات مظهر حليمي أو تكون لاطئة أو متفرحة حيث تكون الأورام الحليمية غالباً سطحية أما الأورام اللاطئة فغالباً ما تكون غازية. أما السرطانة الموضوعة (CIS) فتكون بشكل ظهارة مسطحة ذات مظهر كشمي يفنق للهندسة الخلوية الطبيعية مع خلايا مفرطة الصباغ ومتعددة النوى الشكل (16)&(17) .



الشكل رقم (16) كارسينوما خلية انتقالية جيدة التمايز



الشكل رقم (17) CIS

د. الكارسينومات اللانقلالية :

1. أدينوكارسينوما : تشكل أقل من 2% من أورام المثانة قد يكون مسبوقاً بانتان مزمن أو حؤول وعند تشخيصها غالباً ما تكون غازية للعضلية, نسبة البقيا فيها لخمس سنوات أقل من 40 %.
2. الكارسينوما الحرشفية : تشكل بين 5- 10% من أورام المثانة في أمريكا وغالبا ما تكون مرتبطة بانتان مزمن أو حصيات مثانية أو استخدام مطول للقنطرة بالإضافة لارتباطها بالبلهارسيا وهذه الأورام غالباً ما تكون غازية عند التشخيص.
3. الكارسينومات اللامتمايزة : هي نادرة أقل من 2% وهي ذات خباثة عالية وغالباً ما تترافق بانتقالات.
4. الكارسينومات المختلطة : تشكل 4- 6% ومعظمها تكون كبيرة و مرتشحة عند التشخيص.

التصنيف المرحلي :18

حاليا النظام المستخدم هو نظام (TNM) حسب الجمعية الأميركية للأورام. حيث يمثل ال T وصف الورم البدني وال N حالة العقد اللمفية وال M وجود النقائل وموقعها.

هذا التصنيف موضح بالشكل رقم (18) والجدول رقم (1).

(T) الورم البدني

TX	لا يمكن تقييمه
T0	لا دليل على وجود ورم بدني
Ta	كارسينوما حليمية غير غازية
Tis	CIS
T1	الورم يغزو النسيج الضام تحت الظهارة
T2	الورم يغزو العضلية الخاصة
pT2a	الورم يغزو العضلية الخاصة السطحية (النصف الداخلي)
pT2b	الورم يغزو العضلية الخاصة العميقة (النصف الخارجي)
T3	الورم يغزو النسيج حول المثانة
pT3a	مجهرية
pT3b	عيانية
T4	الورم يغزو اي مما يلي : البروستات , الحويصلين المنويين , الرحم , المهبل , جدار البطن , جدار الحوض
T4a	الورم يغزو : البروستات , الحويصلين المنويين , الرحم , المهبل
T4b	الورم يغزو : جدار البطن , جدار الحوض

(N) العقد اللمفية

NX	لا يمكن تقييم العقد
N0	لا نقائل عقدية
N1	مجموعة عقدية وحيدة في الحوض الحقيقي
N2	عدة مجموعات عقدية في الحوض الحقيقي
N3	نقائل للعقد الحرقفية الأصلية

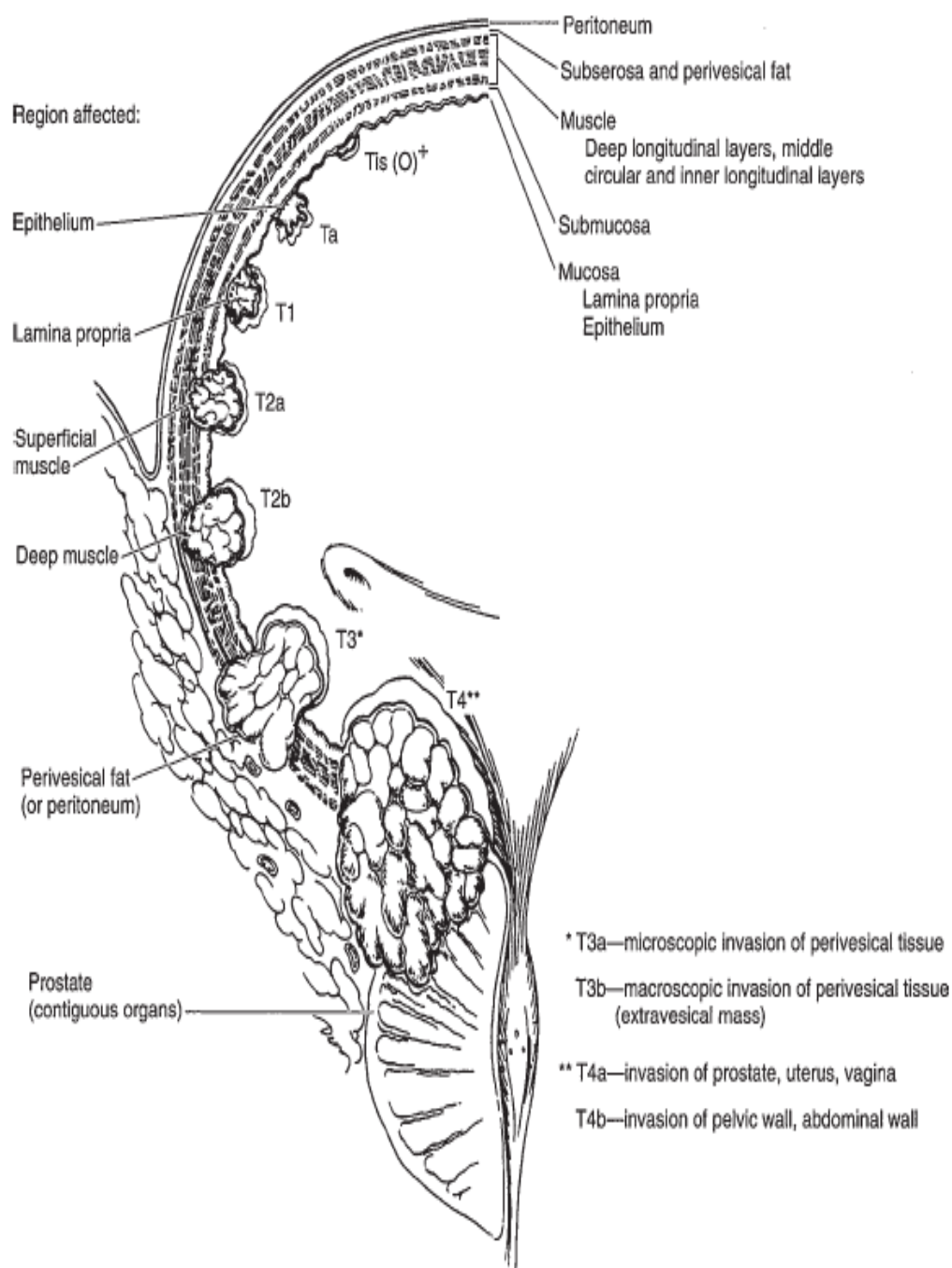
(M) النقائل البعيدة

M0	لا نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة

المجموعات الانذارية

Stage 0a	Ta N0 M0
Stage 0is	Tis N0 M0
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2a N0 M0 T2b N0 M0
Stage III	T3a N0 M0 T3b N0 M0 T4a N0 M0
Stage IV	T4b N0 M0 Any T N1-3 M0 Any T Any N M1

جدول رقم (1) : تصنيف TNM و المجموعات الانذارية



الشكل رقم (18) : درجات غزو ورم المثانة

إن الأخطاء بالتصنيف المرحلي موجودة عند المقارنة بين المرحلة الموضوعية سريرياً (بعد الفحص السريري والاستقصاءات الشعاعية والتنظيرية) والمرحلة المثبتة بالتشريح المرضي (بعد استئصال المثانة الجذري) حيث تقدر نسبة الاختلاف بين المرحلتين حسب الدراسات بين 20-80%⁽²⁾.

النكس والانتشار: 20-22

إن معدل النكس المرتفع من العلامات الواسمة لأورام الظهارة البولية والذي يقارب 80% في السرطانة عالية الدرجة غير الغازية أما الانتشار فيتم بعدة طرق هي:

- الطريق الوعائي اللمفاوي: إن العنصر الأساسي في قدرة سرطانة الظهارة البولية على الانتشار هو قدرتها على غزو الجهاز اللمفاوي والذي يرى في 25% من سرطانات الظهارة البولية الغازية. إن هذا الغزو هو علامة إنذار سيئة ومشعر مستقل لمعدل البقاء الكلي ويمكن أن يكشف تجريف الورم عبر التحليل هذا الغزو والذي يتوافق مع نتائج الفحص النهائي لمحصول استئصال المثانة الجذري في 65% من الحالات.
- الانتشار الشبيه بداء باجيت: يحدث عندما تنمو الخلايا الورمية تحت طبقة من الظهارة البولية الطبيعية المظهر ويرافق عادة (CIS) في 15% من الحالات وقد يحدث هذا النوع عبر التحليل البروستاتي والحالب البعيد وبشكل أكثر شيوعاً بعد الحقن المتكرر للعلاجات ضمن المثانة.
- الانتشار المباشر: ينجم الانتشار المباشر عبر الصفيحة القاعدية والنسيج الضام عن مجموعة من التغيرات الجينية والتي تنتج مواداً قادرة على اختراق هذه النسيج وتتضمن الكولاجينات وعوامل النمو والحركة وجزيئات الالتصاق الخلوي.

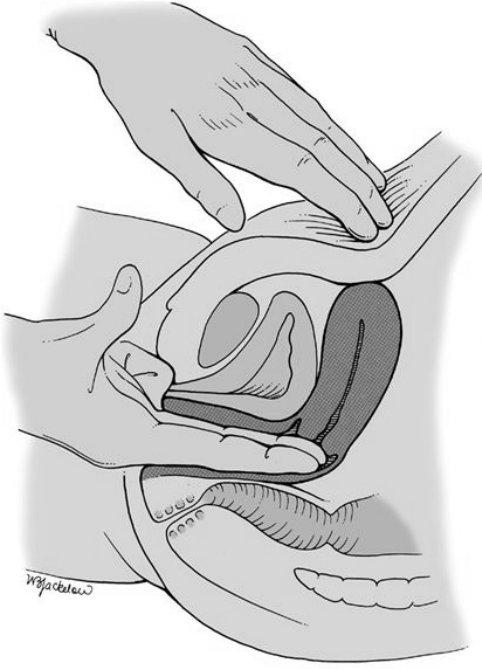
العوامل الانذارية: 20

هناك عوامل جينية تشريحية مرضية و شكلية تعتبر مشعر إنذار سيء بالنسبة لسرطان المثانة. إن عدم الاستقرار الجيني هو علامة واسمة لسرطان الظهارة البولية ولكن التغيرات في الجينات التالية: TP53, RB, PTEN تحمل إنذاراً شديداً للسوء ولكن بالرغم من التقدم الكبير في مجال علم الوراثة تبقى درجة ومرحلة الورم البدئي هي المشعر الأقوى للبقاء.

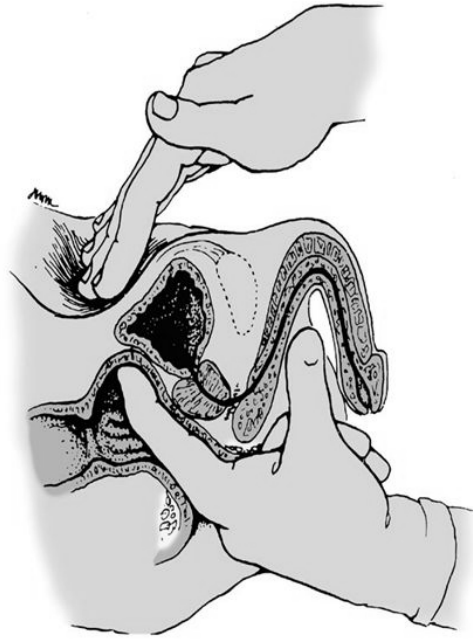
الموجودات السريرية: 26

أ. الأعراض: البيلة الدموية تكون حاضرة في 85-90% من المرضى وقد تكون مجهرية أو عيانية، متقطعة أو مستمرة وعند بعض المرضى يوجد أعراض زحيرية تخريشية وهذه تتوافق أكثر مع الأورام المنتشرة من نوع CIS. أما بالمرحلة المتقدمة فيحدث الألم العظمي بسبب النقائل وألم الخاصرة بسبب النقائل خلف البيروتوان أو الانسداد الحالبى المرافق لانتشار الورم.

ب. العلامات : الأورام الكبيرة أو الغازية تسبب تسمك جدار مثانة أو قد يتمكن الفاحص من جس كتلة الورم حيث يمكن تحري هذه الموجودات عن طريق المس المشترك بالجس الشكل (19). حيث إن وجود تثبت بالمثانة يقترح غزو الورم للبنى المجاورة. من العلامات الأخرى الضخامة الكبدية وضخامة العقد فوق الترقوة بالإضافة للوذمة اللمفاوية الناتجة عن الضخامات العقدية في الحوض.



Bimanual examination of the bladder in the female.



Bimanual examination of the bladder in the male.

الشكل (19) المس المشترك بالجس

ج. الفحوص المخبرية : أشيع الموجودات المخبرية هي وجود الكريات الحمر بفحص البول التي يمكن أن تترافق أيضاً بوجود الكريات البيض بسبب انتان مرافق. ارتفاع اليوريا والكرياتينين قد يتواجد عند حدوث انسداد بولي بسبب الورم بالإضافة لفقر الدم بسبب النزف المرافق لتنخر الورم.

الفحص الخلوي للبول : يمكن تحديد الخلايا الظهارية المتوسفة في البول سواءً كانت طبيعية أو ورمية وذلك بالفحص المجهرى لغسالة المثانة وهذا الاختبار يعتبر ذو أهمية تشخيصية

إضافةً لأهميته كاختبار للمتابعة.

ويذكر أن نسب الكشف بواسطة هذا الاختبار تصبح مرتفعة في الأورام ذات الدرجة العالية

بالإضافة للأورام من نوع CIS.

المشعرات الورمية : هناك العديد من المشعرات وما زال العديد منها تحت الدراسة ولم يتم

اعتماده, نعرض أهمها فيما يلي :

Marker	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cytology	35-61	93-100	-	-
BTA	28-100	40-96	33-80	52-94
NMP22	47-100	61-99	29-65	60-100
BTA stat	57-83	33-95	20-56	70-95
BTA TRAK	62-78	51-98	62	73
Lewis X antigen	80-97	73-86	72-81	83-98
Telomerase	62-80	60-99	84	89
FDP	33-83	66-91	79	78
Cytoberatin 20	91	85	95	76
Quantiant	45-59	71-93	-	-
Hyaluronic acid	92	93	-	-
Hyaluronidase	100	89	-	-
BLCA-4	96	100	-	-
Flow cytometry	45-72	80-87	-	-

FDP, fibrinogen/fibrin degradation products; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

د. الوسائل الشعاعية : تستخدم لتقييم الطرق البولية العلوية و درجة غزو وارتشاح الورم

وذلك بعد تشخيصه بالتنظير والخزعة.

أهم هذه الوسائل Urography MSCT الذي يمكننا من تقييم البطن والحوض بالإضافة

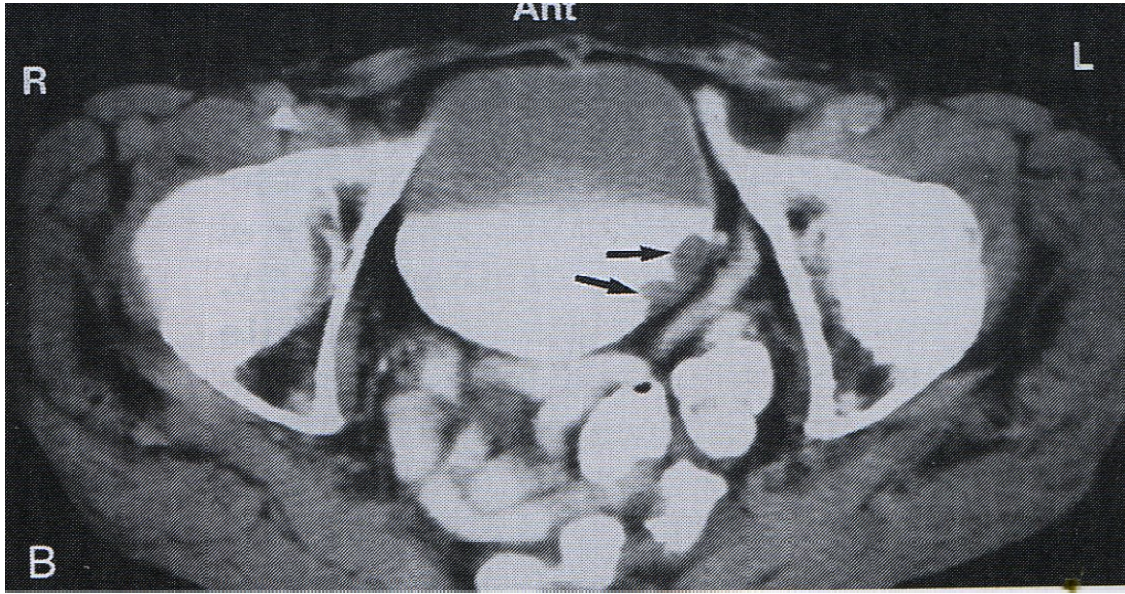
للطرق البولية العلوية ويكشف وجود الاستسقاء ويظهر فيه الورم ككتلة معنقة أو عيب

امتلاء. الشكل (20)&(21) بالإضافة لدوره في تقييم العقد الحوضية ودوره في البحث

عن وجود نقائل بعيدة ويمكن استخدام الرنين المغناطيسي MRI لكنه لم يثبت ميزة واضحة

عن الطبقي المحوري CT بالإضافة لكلفته المادية الأعلى.

كما يمكن الاستفادة من ومضان العظام لتحري النقائل العظمية.



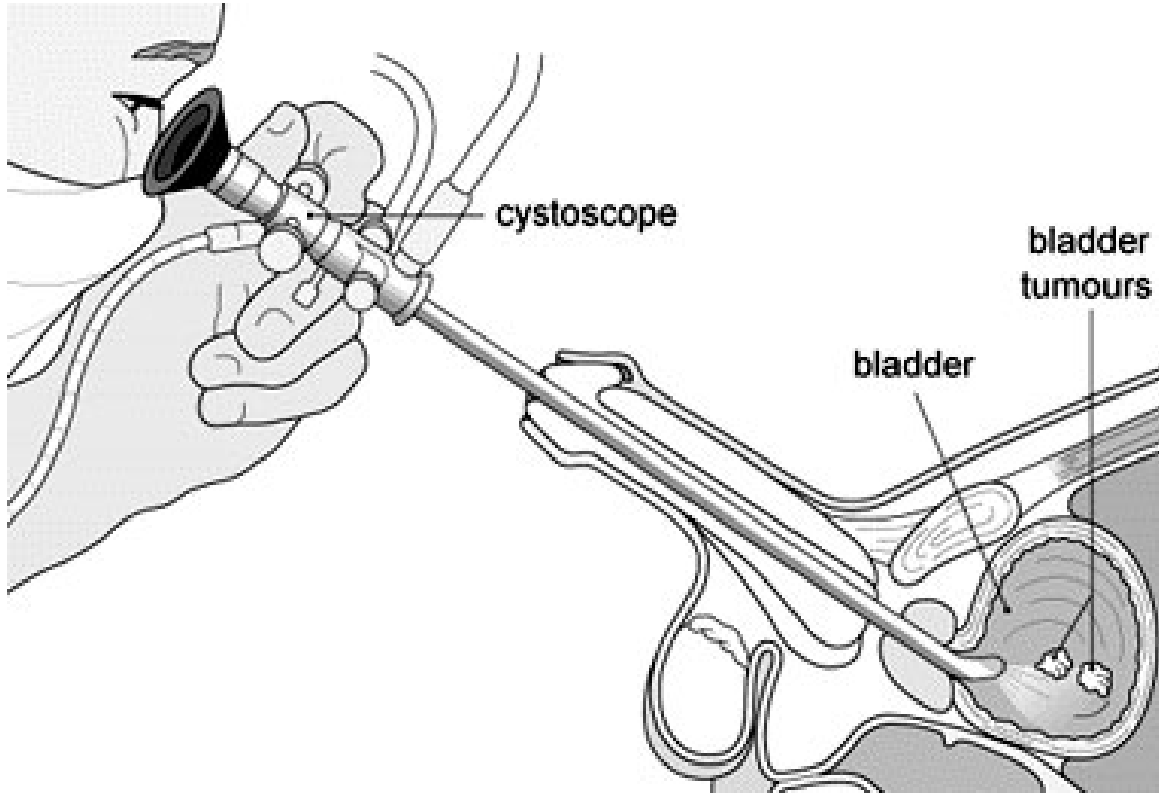
الشكل (20) ورم مثانة يظهر كعيب امتلاء على الطبقي



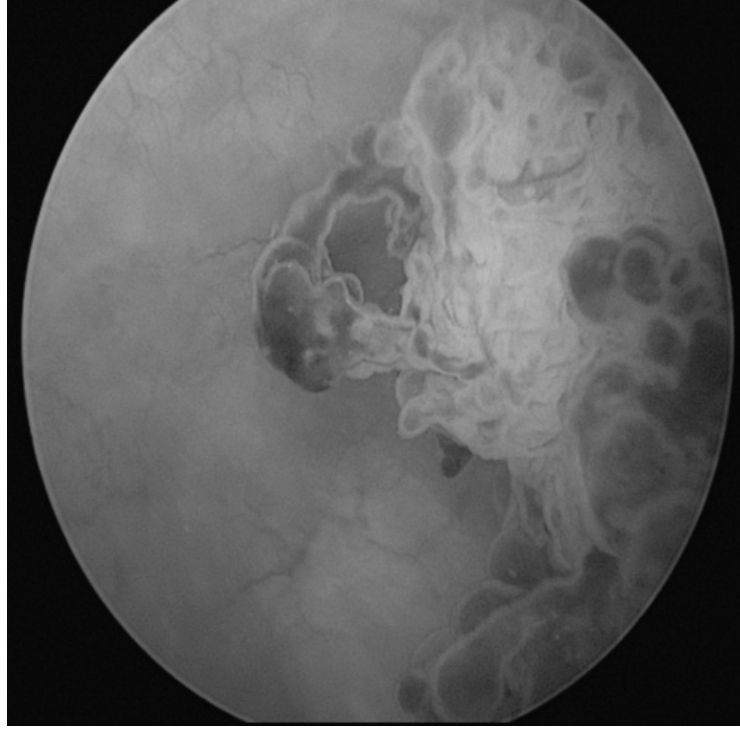
الشكل (21) ورم مثانة على الطبقي

هـ. تنظير المثانة والتجريف عبر الإحليل : تعتبر المعيار الرئيسي لتشخيص أورام المثانة ويمكن إجراؤها بالمنظار المرن أو الصلب. الشكل (22) & (23). كما يمكن استخدام التقنيات الحديثة مثل ال Blue Light Cystoscopy الذي يزيد القدرة على تشخيص الآفات بنسبة 20%.

وبعد تشخيص الورم بالتنظير يجهز المريض لإجراء المس المشترك بالجلس تحت التخدير ثم أخذ خزعات من الورم في الحالات المتقدمة أو تجريف الورم بالكامل في حالات الأورام السطحية الغير غازية.



الشكل (22) المنظار الصلب وتنظير المثانة



الشكل (23) ورم مثانة كما يظهر بالتنظير

السير الطبيعي للمرض واختيار المعالجة: 27-28

التطور الطبيعي لأورام المثانة يحدده عاملان منفصلان لكنهما على علاقة وثيقة هما النكس والترقي حيث أن أهم نمط من الترقي هي النقائل التي تمثل الخطر الأكبر على حياة المريض بينما يشكل النكس حتى بدون نقائل عامل مرضية مهم يستوجب التقييم المتكرر شعاعياً وتنظيرياً بالإضافة للعلاج المتمم داخل المثانة.

اختيار العلاج : يعتمد التدبير المرحلي لأورام المثانة على ما يلي :

Tis : تجريف كامل عبر الإحليل متبوعاً بتطبيق العلاج المناعي بال BCG داخل المثانة.

Ta : ورم وحيد منخفض الدرجة غير ناكس يعالج بالتجريف التام عبر الإحليل.

Ta : ورم كبير أو متعدد أو عالي الدرجة أو ناكس يعالج بالاستئصال التام عبر الإحليل متبوعاً بتطبيق العلاج الكيماوي داخل المثانة (6 أشواط بفاصل أسبوع بين كل جرعة) ويفضل تطبيق جرعة صيانة شهرياً لمدة سنة.

T1 : منخفض الدرجة يعالج بالتجريف التام عبر الإحليل متبوعاً بتطبيق العلاج الكيماوي داخل المثانة (6 أشواط بفاصل أسبوع بين كل جرعة) ويفضل تطبيق جرعة صيانة شهرياً لمدة سنة.

T1 : عالي الدرجة يعالج بالتجريف التام عبر الإحليل متبوعاً بتطبيق العلاج المناعي داخل المثانة (6 أشواط بفاصل أسبوع بين كل جرعة) ويفضل تطبيق جرعة صيانة شهرياً لمدة سنة.

T1-Tis : عالي الدرجة في حال النكس المتكرر والتعنيد على العلاج الكيماوي والمناعي المتمم فإن المريض يصبح مرشحاً لإجراء استئصال مثانة جذري.

T2-T4 : الأورام الغازية موضعياً هناك طرق مختلفة لتدبيرها :

أولاً: استئصال المثانة الجذري وهو الخيار الأول ويعطي أفضل النتائج بالمقارنة مع الخيارات الأخرى.

ثانياً : المعالجة الشعاعية كخيار بديل في حال رفض المريض الجراحة أو إن حالة المريض الصحية لا تسمح بالتدخل الجراحي.

ثالثاً : معالجة كيماوية متبوعة بالاستئصال الجذري حيث تفيد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في تخفيف مرحلة الورم وتقلل من الحواف الإيجابية لكن لم يثبت فائدتها في تحسين البقاء.

رابعاً : الاستئصال الجذري متبوعاً بالعلاج الكيماوي حيث تفيد المعالجة الكيماوية بعد الجراحة في تأخير النكس عند وجود حواف استئصال إيجابية.

M+,N+ : في حال وجود نقائل عقدية أو انتقالات بعيدة تستخدم المعالجة الكيماوية متبوعة بالعلاج الشعاعي أو الاستئصال الجراحي التلطيفي.

ونبين فيما يلي تلخيصاً سريعاً لما سبق.

Cancer Stage	Initial Treatment Options
Tis	Complete TUR followed by intra-vesical BCG
Ta (single, low-to-moderate grade, not recurrent)	Complete TUR
Ta (large, multiple, high-grade, or recurrent)	Complete TUR followed by intravesical chemo- or immunotherapy
T1	Complete TUR followed by intravesical chemo- or immunotherapy
T2–T4	Radical cystectomy Neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy Radical cystectomy followed by adjuvant chemotherapy Neoadjuvant chemotherapy followed by concomitant chemotherapy and irradiation
Any T, N+, M+	Systemic chemotherapy followed by selective surgery or irradiation

TUR, transurethral resection.

العلاج المرحلي لاورام المثانة

العلاج: 28

أ. العلاج داخل المثانة :

يمكن إعطاء العلاج المناعي والكيميائي عن طريق الحقن داخل المثانة وبذلك يتم تفادي التأثيرات الجهازية للأدوية المستخدمة، ويمكن استخدام الحقن داخل المثانة بشكل وقائي أو علاجي حسب توقيت إعطائه، حيث إن أغلب هذه العلاجات تعطى أسبوعياً لمدة 6 أسابيع إلا عندما تكون الغاية وقائية من الانزراعات الورمية وحينها تعطى بجرعة وحيدة بعد

التجريف مباشرةً كما يمكن إعطاؤها كجرع صيانة كل شهر أو شهرين لتخفيف نسبة النكس.

أشيع هذه العلاجات :1. الدوكسوروبيسين 2. الميتومايسين 3. الثيوتيا 4. لقاح BCG : الذي يعتبر من العلاجات المناعية، آليته التحريضية غير معروفة تماماً وهو ذو فعالية عالية علاجياً ووقائياً. وهو الأفضل تأثيراً في علاج CIS ويوجد عدة دراسات أكدت أفضليته على باقي العلاجات في الأورام السطحية عالية الدرجة.

ب. العلاج الجراحي :

1. التجريف عبر الإحليل (TUR) : يعتبر العلاج الأولي لجميع أورام المثانة حيث يسمح بتحديد مرحلة ودرجة الورم، ويحدد الحاجة لعلاجات أخرى ويمكن معالجة بعض الأورام السطحية منخفضة الدرجة بالتجريف لوحده. يجب على جميع المرضى المعالجين بالتجريف إجراء مراقبة جيدة حيث ان نسب النكس خلال 3 أشهر تتراوح بين 30-80% حسب درجة الورم.
 2. استئصال المثانة الجزئي : له استطببات محددة وقليلة نوعاً ما وقد نقص استخدام هذا الاجراء بعد اعتماد الطرق الحديثة في التحويل البولي بعد الاستئصال الجذري.
 3. استئصال المثانة الجذري : يتضمن هذا الإجراء استئصال الأعضاء الحوضية الأمامية حيث يتم عند الذكور استئصال المثانة مع الشحم المحيط بها والبروستات والحوصلين المنويين، أما عند الإناث فيتم استئصال المثانة مع الشحم المحيط بها والرحم والجدار الأمامي للمهبل والمبيضين والإحليل. ويعتبر هذا الإجراء المعيار الذهبي الشافي لأورام المثانة الغازية. تعتمد نسب النكس بعد الاستئصال على مرحلة الورم و درجته ويحدث النكس عادة خلال ال 3 سنوات الأولى.
- بعد الاستئصال يمكن تحقيق التحويل البولي باستخدام عدة تقنيات حيث تم تطوير عدة طرق تسمح بتشكيل خزان بولي مستمسك لا يحتاج فيه المريض لأي أدوات خارجية لجمع البول.

ج. العلاج الشعاعي :

يمكن استخدام التشعيع بالحزمة الخارجية بـ 5000-7000 cGY كبديل للاستئصال الجذري عند بعض المرضى. وهو علاج يتم تحمله بشكل جيد عند معظم المرضى، ونسب البقيا فيه لخمس سنوات بين 18-41% في أورام T2-T3 لكن تبقى نسب النكس عالية 33-68%. كذلك يمكن استخدام العلاج الشعاعي كعلاج وحيد عند بعض المرضى الغير مرشحين للجراحة.

د. العلاج الكيماوي :

نحو 15% من المرضى يكون لديهم نقائل قريبة أو بعيدة عند التشخيص و حوالي 30-40% من المرضى يطورون نقائل حتى بعد الاستئصال الجذري، وهنا يأتي دور العلاج الكيماوي حيث أن البروتوكولات الحديثة المعتمدة على ال Cisplatin حققت استجابة لدى 30% من المرضى كما أن هناك خيارات أخرى مثل : الميتوتركسات – الدوكسوروبيسن – الفينبلاستين – السيكلوفوسفاميد – الجيمسيتابين – 5 فلورويوراسيل.

هـ. العلاج المشترك :

يمكن الجمع بين الجراحة والعلاج الكيماوي والشعاعي حسب كل حالة. حيث يمكن إعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة (Neoadjuvant) أو بعد الجراحة (Adjuvant) كما يمكن إضافة العلاج الشعاعي حسب كل حالة أو حسب نتيجة الاستئصال الجذري.

كما أن هناك دراسات عديدة حول استخدام العلاج المشترك الكيماوي والشعاعي كخيار بديل عن الاستئصال الجذري مع تحقيق نسب مقاربة.

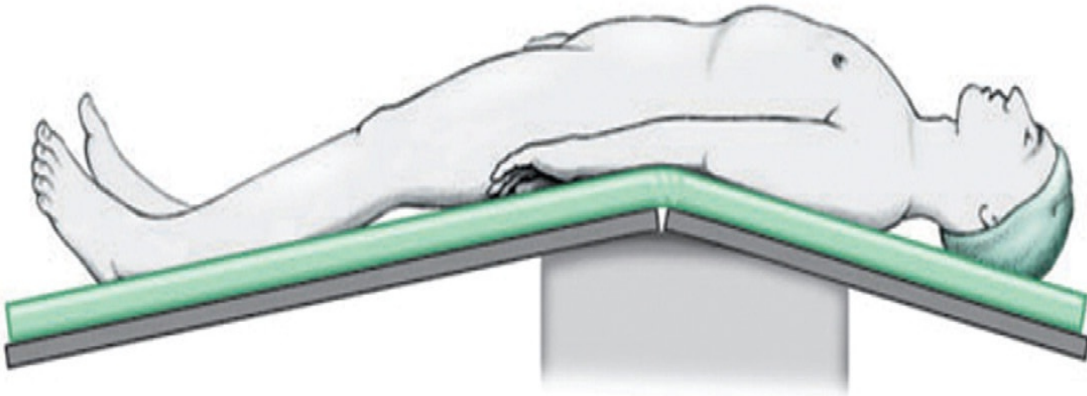
استئصال المثانة الجذري 24-28

الاستعدادات: 24

- الأورام الغازية للعضلية T2-T4.
- الحالات الناكسة من الأورام الغازية للصفحة الخاصة والمعددة على العلاج بالحقن داخل المثانة.
- السرطانة من نوع CIS الناكسة والمعددة على العلاج بالBCG داخل المثانة.

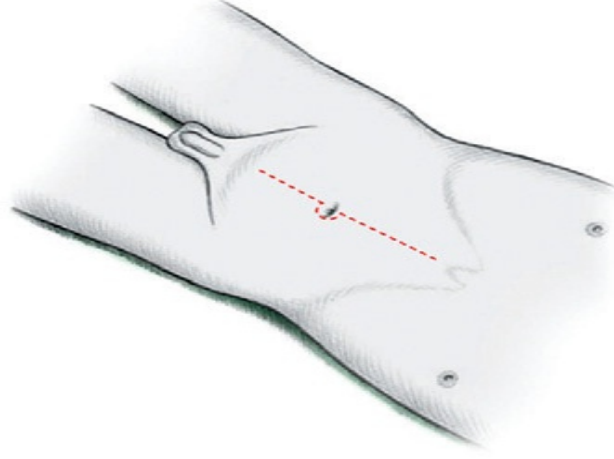
مراحل العمل الجراحي: 26-28

الوضعية: استلقاء ظهري مع فرط تمدد خفيف.



الشكل (24) الوضعية في الاستئصال الجذري

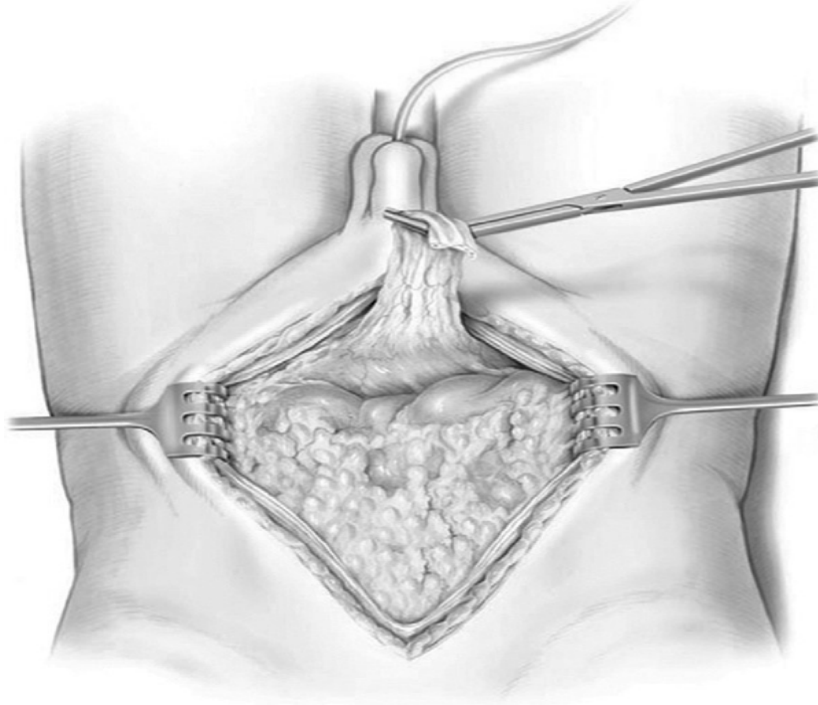
الشق الجراحي : على الخط الناصف من العانة حتى السرة ويمكن تمديده إلى فوق السرة في حال
لزم الأمر.



الشكل (25) الشق الجراحي

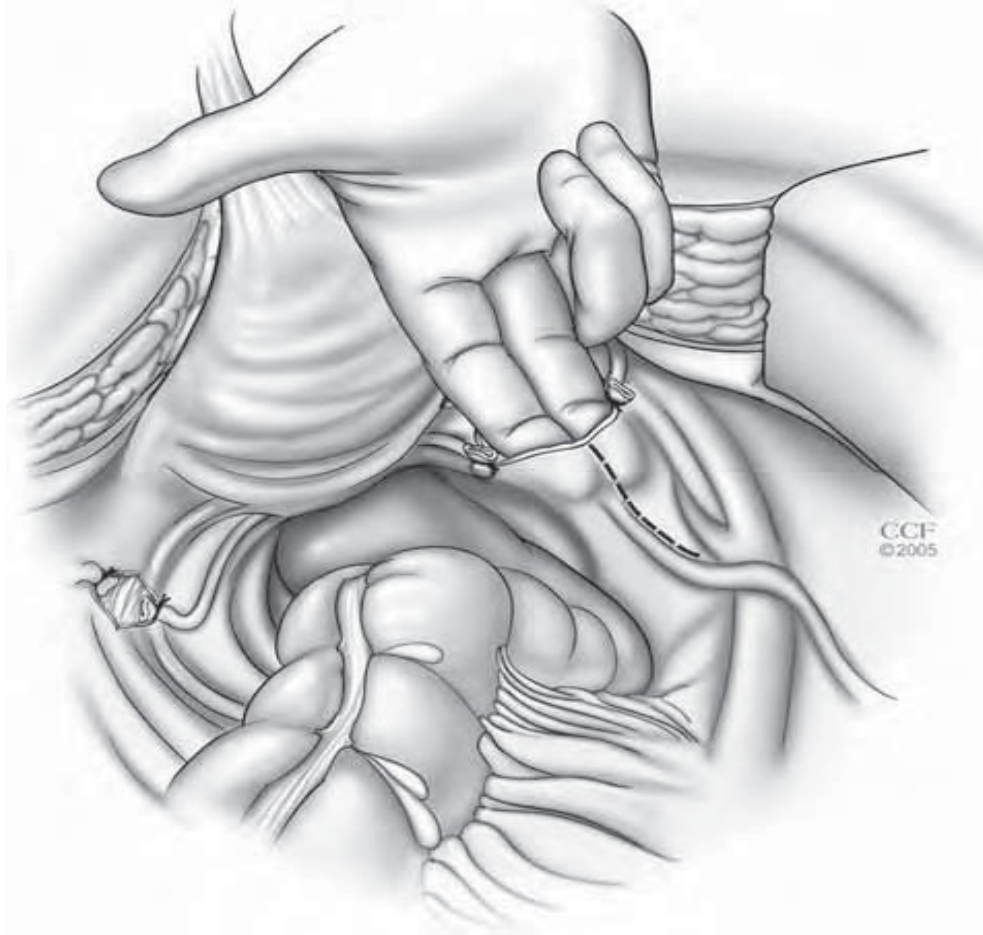
المقاربة الجراحية :

▪ فتح الطبقات والوصول إلى المثانة والبيروتوان. الشكل (26) .



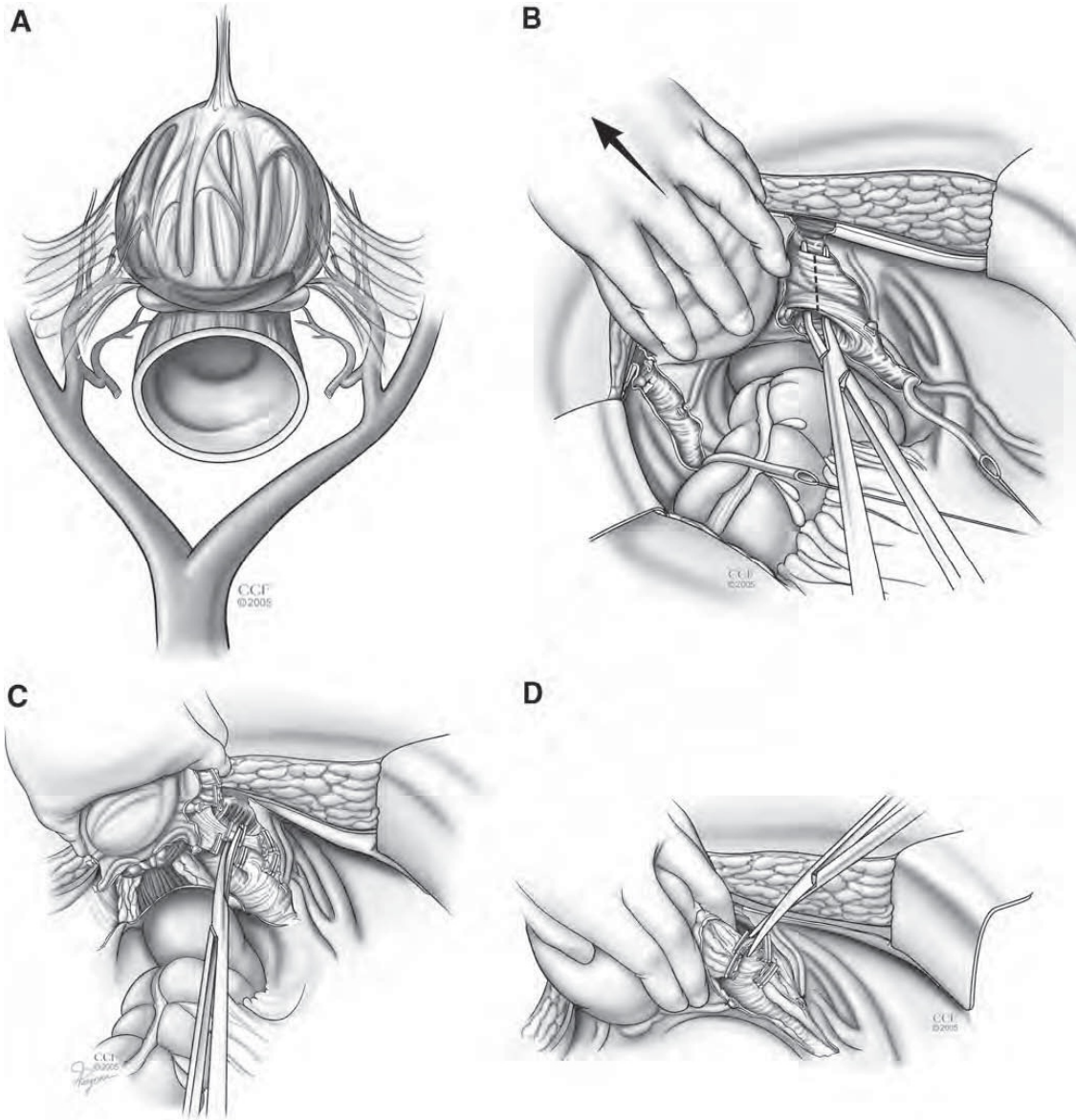
الشكل (26)

- فتح البيرتوان وعزل الأسهرين حذاء الرباط السري الجانبي وربطهما وقصهما.
- فتح البيرتوان الخلفي وعزل الحالبين وتحريرهما حتى مصبهما على المثانة ثم ربط كل حالب وقصه. الشكل (27)



الشكل (27) عزل الحالبين بعد ربط وقص الأسهرين

- عزل السويقات المثنائية الجانبية العلوية والمتوسطة والسفلية من كل جهة ومن ثم ربطها وقصها مع الانتباه للمجاورات الوعائية. الشكل (28).



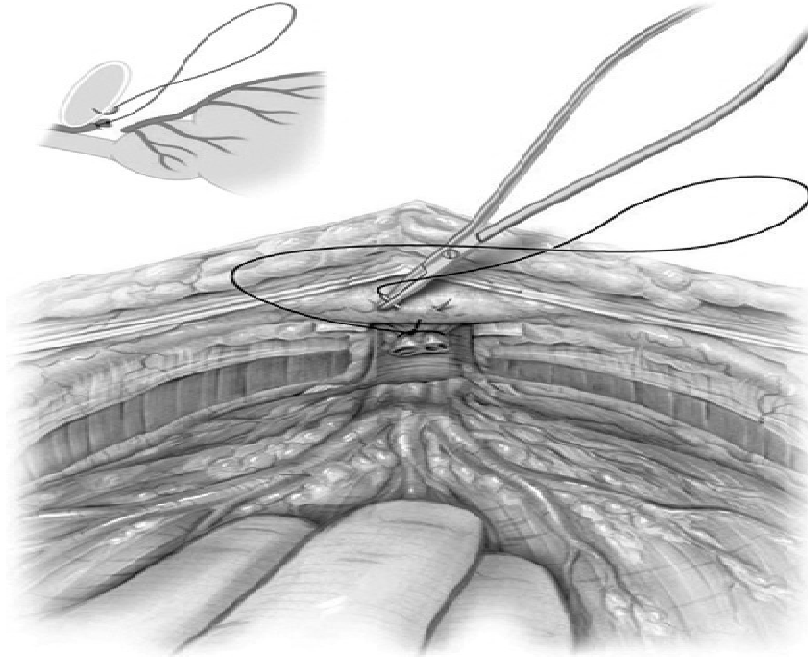
الشكل (28) يبين السويقات الجانبية للمثانة ومراحل عزلها وربطها وقصها

- الدخول إلى المسافة ما بين المثانة و المستقيم وذلك لإجراء تحرير للوجه الخلفي للمثانة بالتسليخ الكليل مع الحذر من أذية المستقيم. الشكل (29).



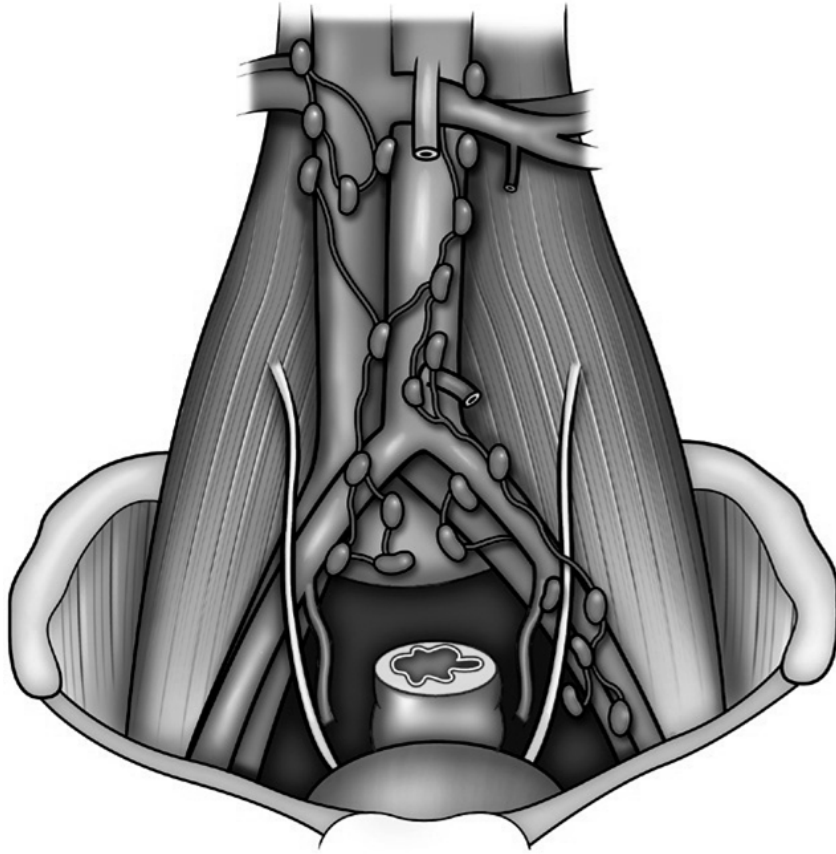
الشكل (29) تحرير الوجه الخلفي للمثانة

- ربط الصفيرة الوريدية الأمامية : بعد فتح اللقافة الحوضية يتم قص الأربطة الموثية العانية حتى نستطيع الوصول إلى قمة الموثة, ثم يتم الدخول بحذر بين المركب الوريدي لسانتوريني وألياف الاحليل (حتى لا نؤذي المعصرة البولية الظاهرة) تربط بعدها سانتوريني وتقطع. الشكل (30).



الشكل (30) ربط المركب الوريدي

- قص الإحليل : يقص الإحليل بشكل حاد حذاء الوصل الموثي الإحليلي على السطح الأمامي وتستخدم القططرة البولية كدليل إلى لمعة الإحليل, يجرى بعد ذلك تسليخ قليل للجدار الخلفي من الإحليل عن المستقيم ثم يقص وبذلك تصبح المثانة جاهزة للاستئصال.
- يستخرج محصول الاستئصال ثم توضع 6 قطب من الفايريل 0/3 على الجذمور المتبقي من الإحليل تستخدم لاحقا من أجل مفاغرة الإحليل (وذلك تبعا لطريقة التحويل البولي التي سيتم استخدامها).
- يجرى بعدها تجريف للعقد الحوضية بالطرفين ويفضل البعض إجراء تجريف العقد في بداية العملية قبل استئصال المثانة. الشكل (31).



الشكل (31) المجموعات العقدية الممكن تجريفها في الاستئصال الجذري

الدراسة العملية

مخطط البحث

مقدمة Introduction :

في هذا البحث سيتم إجراء مقارنة بين مرحلة الورم السريرية والمرحلة الحقيقية المثبتة بالتشريح المرضي بعد استئصال المثانة الجذري، وذلك لتحديد نسبة المرضى الذين كان لديهم تباين بين الدرجتين، إضافةً لتقييم الحساسية والنوعية للوسائل المتبعة في تحديد مرحلة الورم السريرية والبحث عن القيمة التنبؤية لها كمشعر لإمكانية حدوث ارتفاع لمرحلة الورم Upstaging بعد الاستئصال الجذري.

يعتبر تحديد مرحلة الورم سريرياً حجر الأساس سواء في المعالجة الآنية أو وضع الخطة المستقبلية للعلاج طويل الأمد. يتم حالياً تحديد مرحلة الورم سريرياً عبر عدة وسائل تختلف فيما بينها بالحساسية والنوعية وتتشترك بعدم امتلاك أي منها حساسية ونوعية عالية بما فيه الكفاية ليتم اعتمادها لوحدها كوسيلة لتحديد مرحلة الورم لذلك يتم الجمع فيما بينها في محاولة للحصول على أعلى درجة من الدقة في تحديد مرحلة الورم، هذه الوسائل هي :

1. المس المشترك بالجس Bimanual Examination

2. الدراسة الشعاعية وأكثر ما يستعمل هو الطبقي المحوري MSCT

3. دراسة العينات الورمية المأخوذة بتجريف الورم عن طريق الاحليل TURBT

و بالرغم من تواجد هذه الوسائل ما زال هناك مشكلة في طريقة مقاربتنا لأورام المثانة تتجلى بالتباين بين مرحلة الورم المحددة سريرياً ومرحلة الورم المثبتة بالتشريح المرضي بعد استئصال المثانة الجذري مع أو دون تجريف العقد، وهذا التباين هو ليس أمراً نادراً بل يعتبر ورم المثانة معروفاً بعدم التطابق بين المرحلة السريرية والمرحلة التشريحية المرضية بعد الاستئصال الجذري حيث تتراوح نسبة هذا التباين تبعاً لبعض الدراسات بين 20% و 80%⁽²⁾.

هذا وتكمن المشكلة الأكبر في وجود هذا التباين عند المرضى الذين شخص الورم لديهم على أنه لم يغزُ عضلية المثانة وبالتالي تم استبعادهم من فرصة تلقي العلاج الكيماوي قبل الجراحة والمعروف بدوره في تحسين الإنذار عند هؤلاء المرضى⁽³⁾، وتبرز هذه المشكلة أيضا عند المرضى الذين شخص ورمهم على أنه داخل حدود المثانة و تبين عكس ذلك بعد الجراحة حيث يختلف الإنذار اختلافا كبيرا بين الحالتين⁽⁴⁾.

بالنتيجة كان من الضروري إجراء دراسة لمعرفة نسب المرضى الذين كان لديهم اختلاف بين مرحلة الورم السريرية ومرحلة الورم بالتشريح المرضي بعد الاستئصال الجذري للمثانة، بالإضافة لأهمية دراسة دور الوسائل المستعملة لتحديد المرحلة السريرية للورم والمذكورة سابقاً في إعطاء مشعرات تنبؤية يمكننا من توقع المرضى المرشحين لتكون مرحلة الورم الحقيقية لديهم أعلى من المرحلة المحددة سريرياً Upstaging. وقد امتدت الدراسة من شهر (1) عام 2011 حتى شهر (12) عام 2014 (أربع سنوات)، و تراوحت فترة المتابعة بين (3-12 شهر) بمتوسط فترة متابعة 6 أشهر. وكان عدد مرضى الدراسة 126 مريض، كان معظمهم يقع في الأعمار بين (50-70 سنة) ونسبة الذكور للإناث 1/10. تم استبعاد المرضى الذين تبين لديهم أن الورم هو ثانوي من مصدر آخر أو أن الورم لم يكن من نوع TCC، والمرضى المجري لهم تداخل جراحي سابق على الورم مثل استئصال المثانة القسمي، والمرضى الذين استخدم في تحديد المرحلة السريرية للورم لديهم وسائل تشخيصية أخرى غير المدروسة هنا أو كان هناك نقص في المعلومات المتوفرة عن نتائج إحدى الاستقصاءات المدروسة.

أجريت الدراسة في مشافي جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي - مشفى المواساة الجامعي - مشفى البيروني الجامعي).

المواد والطرائق: Materials and Methods :

شمل البحث جميع مرضى سرطان المثانة البدئي من كافة الفئات العمرية الذين راجعوا المشافي الجامعية المذكورة، والذين أجري لهم استئصال مثانة جذري مع أو بدون تجريف عقد حوضية مرافق بغض النظر عن طريقة التحويل البولي المتبعة بعد الاستئصال الجذري وذلك في السنوات

2011-2012 - 2013 - 2014. وتم بعد استئصال المثانة الجذري إرسال محصول الاستئصال للتشريح المرضي لتحديد المرحلة الورمية الحقيقية، بالإضافة لمتابعة المرضى لمدة لا تقل عن 3 أشهر لتحري وجود نكس ورمي موضعي أو وجود نقائل بعيدة، كذلك تم دراسة الوسائل التشخيصية المتبعة في تحديد المرحلة الورمية قبل الجراحة وذلك بمقارنة المعطيات الموجودة قبل الاستئصال الجذري مع النتائج التي تم التوصل إليها بعد الاستئصال، بهدف تحديد حساسية ونوعية كل من هذه الوسائل ومعرفة الأدق بينها في التنبؤ بحصول ترقى بالمرحلة الورمية بعد الاستئصال. وتصنيف جميع النتائج التي تم التوصل إليها في جداول لتقدير النسب الحقيقية للتباين بين المرحلة المحددة سريرياً والمرحلة الحقيقية في مشافينا واستخلاص المعايير التي تفيد في تحسين مقاربتنا السريرية لأورام المثانة قبل الاستئصال.

- بلغ عدد مرضى الدراسة خلال 4 سنوات 141 مريضاً أخضعوا للدراسة بعد أخذ موافقتهم عليها.

- استبعد 15 مريض من الدراسة بسبب النقص في أحد الاستقصاءات المجراة قبل الجراحة أو وجود خلل في المتابعة بعد الجراحة كما لم يتم إدخال المرضى الذين كان الورم لديهم من نوع غير TCC.

- بلغ العدد النهائي لمرضى الدراسة 126 مريض.

- تراوحت فترة المتابعة بين 3-12 شهر بمتوسط فترة متابعة 6 أشهر.

تم جمع البيانات ووضعها في جداول وتحليل المعطيات لاستخلاص النتائج المطلوبة، وذلك حسب مايلي:

(1) توزيع المرضى حسب الفئة العمرية.

(2) توزيع المرضى حسب الجنس.

(3) توزيع المرضى حسب تاريخ إجراء الجراح .

(4) مرحلة الورم البدئية المحددة عن طريق دراسة العينات الورمية المأخوذة بطريقة التجريف عبر التحليل TURBT.

- (5) مرحلة الورم النهائية المثبتة بالتشريح المرضي بعد الاستئصال الجذري.
- (6) وجود الغزو الوعائي اللمفي في العينة المدروسة بعد الاستئصال الجذري.
- (7) العلاقة بين نتائج المس المشترك بالجس والمرحلة الحقيقية للورم المثبتة بعد الاستئصال الجذري.
- (8) العلاقة بين حجم الورم والمرحلة الحقيقية للورم المثبتة بعد الاستئصال الجذري.
- (9) العلاقة بين وجود استسقاء كلوي مرافق والمرحلة الحقيقية للورم المثبتة بعد الاستئصال الجذري.
- (10) العلاقة بين وجود علامات غزو ورمي على الطبقي المحوري (تغيم الشحم حول المثانة أو وجود ضخامات عقدية) والمرحلة الحقيقية للورم المثبتة بعد الاستئصال الجذري.
- (11) المقارنة بين المرحلة الورمية المحددة سريريا والمرحلة الورمية النهائية المثبتة بالتشريح المرضي بعد الاستئصال الجذري.
- تم جمع المعلومات السابقة وتنسيقها في جداول على شكل استبيان يتم ملؤه باستجواب المريض وإجراء الفحوصات المذكورة قبل الجراحة.

وكانت صفحة الاستبيان كالتالي :

الإستبيان

الاسم :

العمر :

العنوان :

الهاتف :

رقم الاضبارة :

السوابق العائلية:

السوابق المرضية :

السوابق الجراحية :

الأعراض السابقة لتشخيص الورم :

بيبة دموية	أعراض تخريشية	أعراض انسدادية	انتانات بولية	أعراض ورمية جهازية (نقص وزن- نقائل)	أعراض اخرى

تاريخ تشخيص الورم لأول مرة :

صفات الورم المشخص لأول مرة

المرحلة الورمية	الدرجة الورمية

عدد مرات النكس :

أنواع المعالجة التي تم تلقيها سابقا :

استئصال مثانة قسمي	علاج كيميائي سابق Neoadjuvant Therapy	حقن BCG داخل المثانة	حقن doxorubicin داخل المثانة	TURBT

نتيجة المس المشترك بالجس :

كتل حوضية مجسوسة	تثبت في حركة المثانة	طبيعي

نتيجة الطبقي المحوري :

حجم الورم	وجود استسقاء كلوي	وجود ارشاح بالشحم	وجود ضخامات عقدية

المرحلة الورمية للعينات المأخوذة بال-TURBT :

Ta	T1	T2

مرحلة الورم الموضوعة سريريا قبل الجراحة :

Ta,CIS	T1	T2	T3	T4

مرحلة الورم النهائية المثبتة بالتشريح المرضي بعد الاستئصال الجذري :

LVI -	LVI +	pT4	pT3	pT2	pT1

المتابعة بعد الاستئصال الجذري :

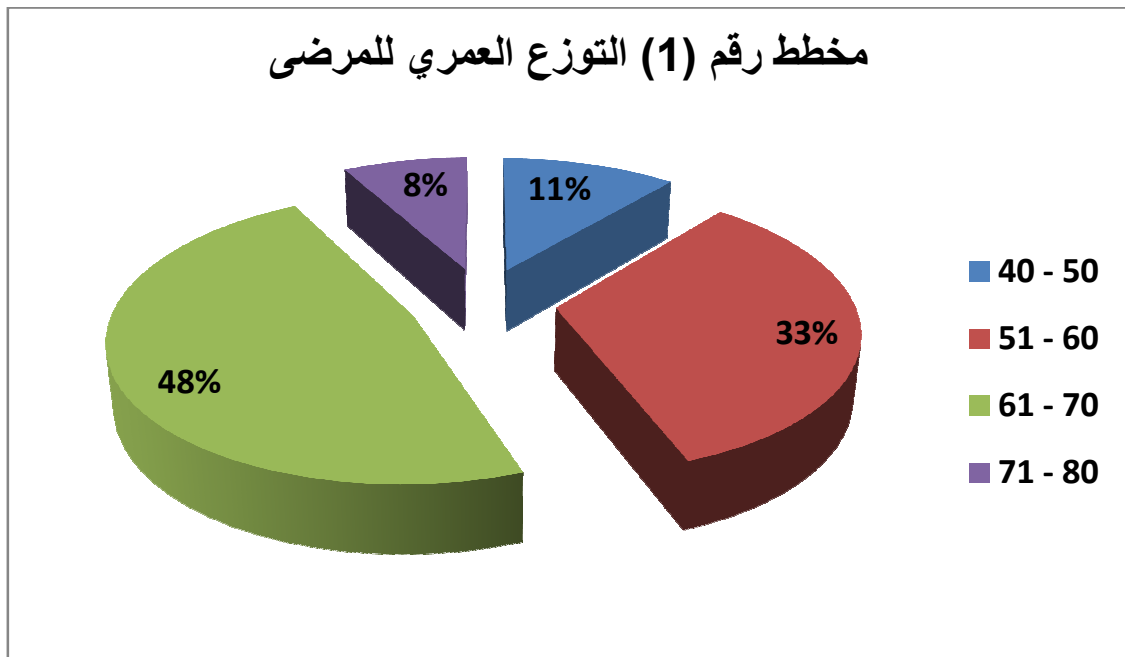
تجرى المتابعة للمرضى بعد 3 أشهر و 6 أشهر من الجراحة للبحث عن علامات النكس الموضعي والنقائل البعيدة .

6 أشهر				3 أشهر				المتابعة
نقائل بعيدة		نكس موضعي		نقائل بعيدة		نكس موضعي		
لا	نعم	لا	نعم	لا	نعم	لا	نعم	

النتائج

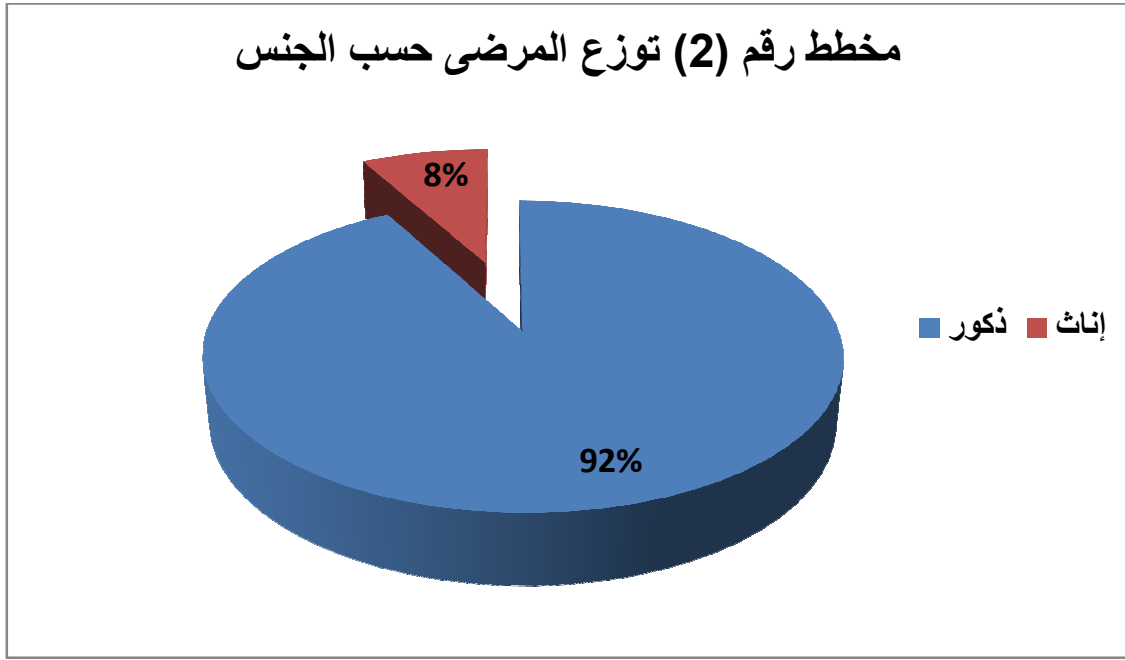
1- توزيع المرضى على المجموعات العمرية:

معظم المرضى الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري توزعوا في الفئة الثالثة (61-70 سنة) بشكل رئيسي (47.61%)، وفي الفئة الثانية (51-60 سنة) بالدرجة الثانية (33.3%). بينما كان 11.1% و 7.9% من مجموع المرضى في المجموعات (41-50) و (71-80) على الترتيب. كما في المخطط رقم (1).



2- توزيع المرضى حسب الجنس :

كانت الغالبية من مرضى الدراسة من الذكور حيث بلغ عددهم 116 مريض ذكر بنسبة (92%) بينما كان عدد الإناث في دراستنا 10 بنسبة (7.93%).



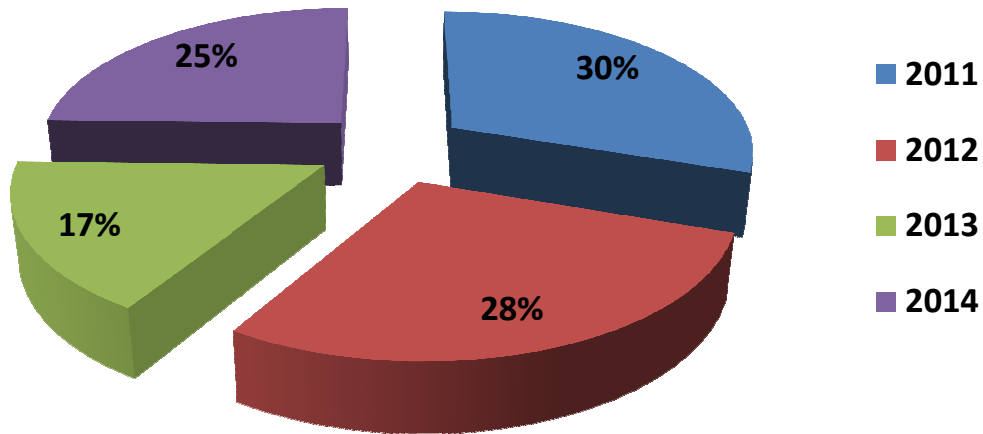
3- توزيع المرضى حسب تاريخ إجراء الجراحة :

استمرت الدراسة لمدة أربع سنوات وشملت ثلاث مراكز جامعية وبعد استبعاد المرضى الذين لا يحققون معايير الدخول في الدراسة كان توزيع المرضى حسب سنوات الدراسة كالتالي :

تاريخ الجراحة	عدد المرضى	النسبة المئوية
2011	38	30.15%
2012	36	28.5%
2013	21	16.6%
2014	31	24.6%

الجدول رقم (2) توزيع المرضى حسب تاريخ الجراحة

مخطط رقم (3) توزيع المرضى حسب تاريخ إجراء الجراحة



4- نتائج التشريح المرضي لتجريف الورم المجري عبر الإحليل TURBT (المرحلة الورمية المحددة بال TURBT) :

تم إجراء تجريف الورم عبر الإحليل TURBT كإجراء أولي لجميع مرضى الدراسة و ذلك إما بهدف تشخيصي أو علاجي، منهم من أجري لهم التجريف لمرة واحدة وتقرر بعدها إجراء الاستئصال الجذري ومنهم من أجرى عدة تجاريف (مع أو بدون علاج بالحقن داخل المثانة) تم بعدها اللجوء للاستئصال الجذري بسبب فشل الوسائل السابقة بالسيطرة على الورم.

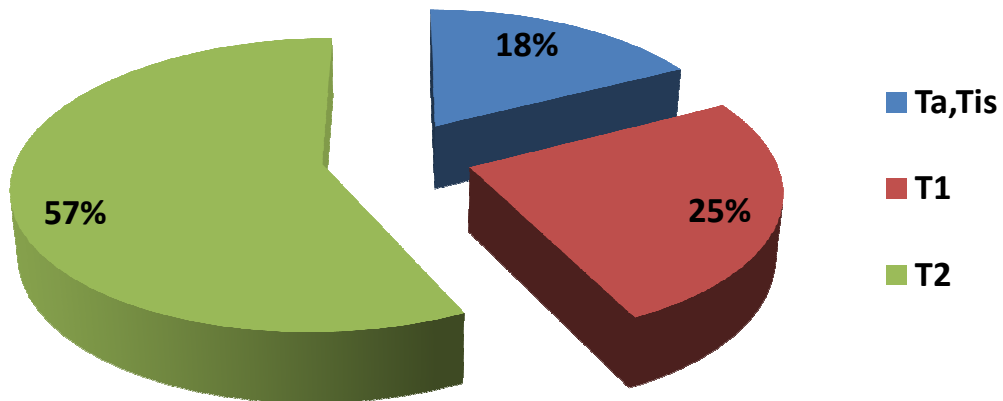
تم اعتماد المرحلة الورمية الأعلى عند المرضى الذين أجروا عدة تجاريف في دراستنا دون التمييز بين المرضى سواء تم إجراء تجريف وحيد أو متعدد.

كانت نتائج التشريح المرضي بعد TURBT كالتالي :

مرحلة الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية
Ta,Tis	22	17.46%
T1	32	25.39%
T2	72	57.15%

جدول رقم (3) توزيع المرضى حسب نتيجة TURBT

مخطط رقم (4) نتائج التشريح المرضي بعد التجريف عبر الإحليل

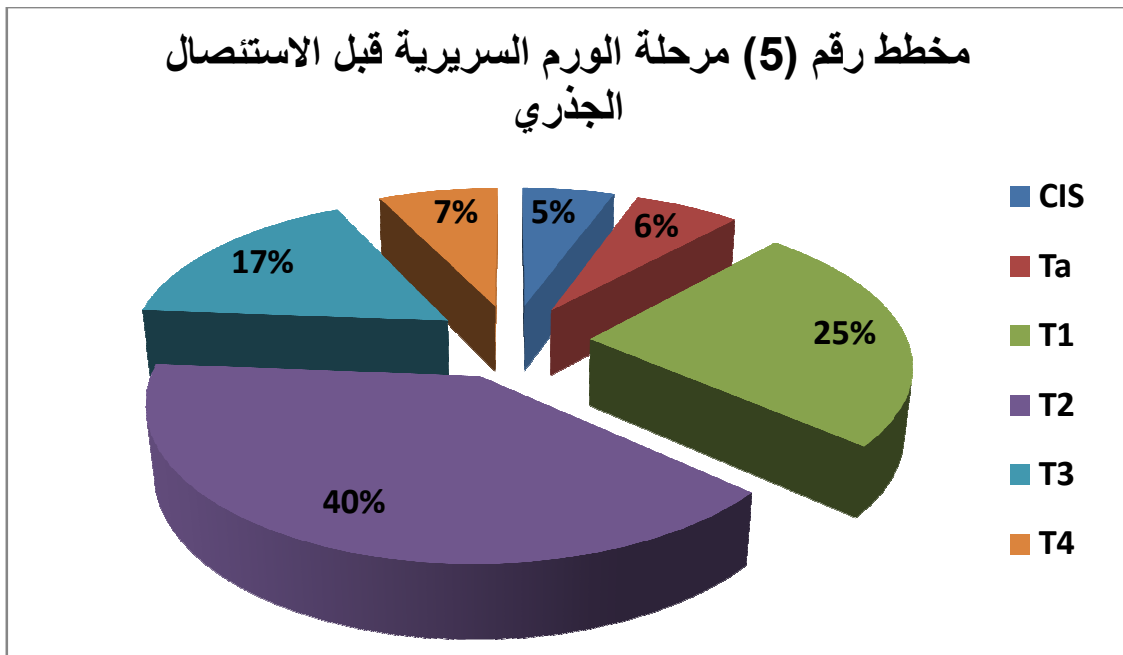


5- مرحلة الورم السريرية المحددة قبل الاستئصال الجذري :

تم وضع المرحلة السريرية لكل مريض باستخدام الوسائل التشخيصية المتاحة وكانت تلك الوسائل لدى مرضى دراستنا هي : المس المشترك بالجلس لتحديد وجود كتلة مجسوسة أو غزو ورمي يؤدي لتثبيت المثانة، تم أيضا إجراء تجريف للورم عبر الإحليل لجميع المرضى مع تحديد المرحلة الورمية للورم المجرف بعد إرسال المجروفات للتشريح المرضي، بالإضافة لذلك تم إجراء طبقي محوري لجميع المرضى لتحديد وجود غزو ورمي خارج المثانة أو نقائل عقدية بالإضافة لتحديد وجود الاستسقاء الكلوي. كانت النتائج كما يلي :

مرحلة الورم السريرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
CIS	7	5.5%
Ta	8	6.34%
T1	31	24.6%
T2	50	39.68%
T3	21	16.6%
T4	9	7.14%

جدول رقم (4) توزع المرضى حسب المرحلة السريرية



6- مرحلة الورم النهائية المثبتة بالتشريح المرضي بعد الاستئصال الجذري :

تم إجراء استئصال مثانة جذري مع أو بدون تجريف عقد (لم يتم التفريق بين وسيلة التحويل البولي المستخدمة بعد الاستئصال) وتم إرسال محصول الاستئصال للتشريح المرضي حيث تم تحديد المرحلة الورمية الحقيقية لكل مريض.

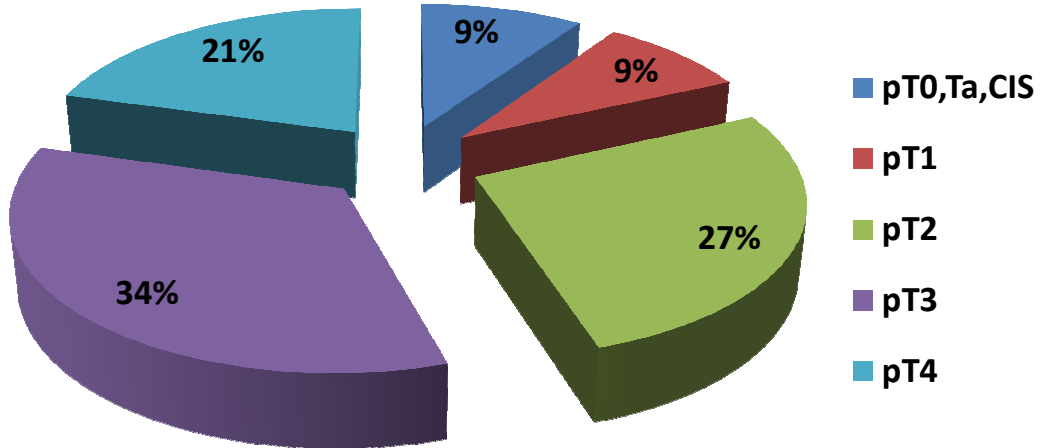
- تم اعتبار المرحلة pT0 مكافئة لوجود ورم سطحي تم استئصاله بالكامل أثناء التجريف مع أو بدون علاج متمم داخل المثانة وتم شمله مع المرحلتين CIS , Ta في نفس المجموعة الاحصائية.
- لم يتم الأخذ بسلبية أو إيجابية العقد المجرفة و ذلك بسبب عدم إجراء تجريف عقد لدى العديد من المرضى.

و كانت النتائج بعد الاستئصال كالتالي :

مرحلة الورم النهائية	عدد المرضى	النسبة المئوية
pT0,Ta,CIS	12	9.52%
pT1	11	8.73%
pT2	34	26.98%
pT3	43	34.12%
pT4	26	20.63%

جدول رقم (5) توزيع المرضى حسب المرحلة النهائية

مخطط رقم (6) المرحلة النهائية بعد الاستئصال الجذري

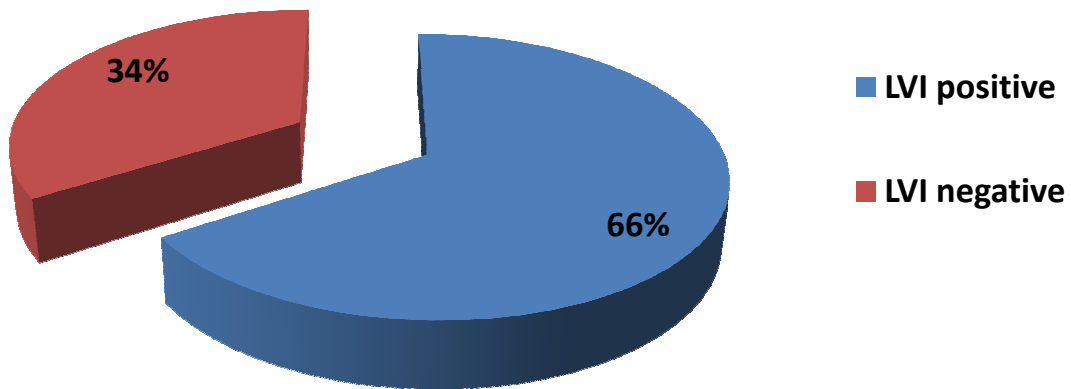


7- وجود الغزو الوعائي اللمفي في العينة المدروسة بعد الاستئصال الجذري :

بسبب اعتبار إيجابية الغزو الوعائي اللمفي مشعر إنذاري سيئ فقد تم دراسة وجوده في العينات المدروسة بعد الاستئصال الجذري.

كان عدد المرضى الذين أثبت لديهم وجود الغزو الوعائي اللمفي 83 مريض بنسبة (65.78 %) بينما كان سلبيا لدى 43 بنسبة (34.12 %).

مخطط رقم (7) وجود الغزو الوعائي اللمفي



8- المقارنة بين المرحلة الورمية المحددة سريريا والمرحلة الورمية النهائية المثبتة بالتشريح

المرضى بعد الاستئصال الجذري :

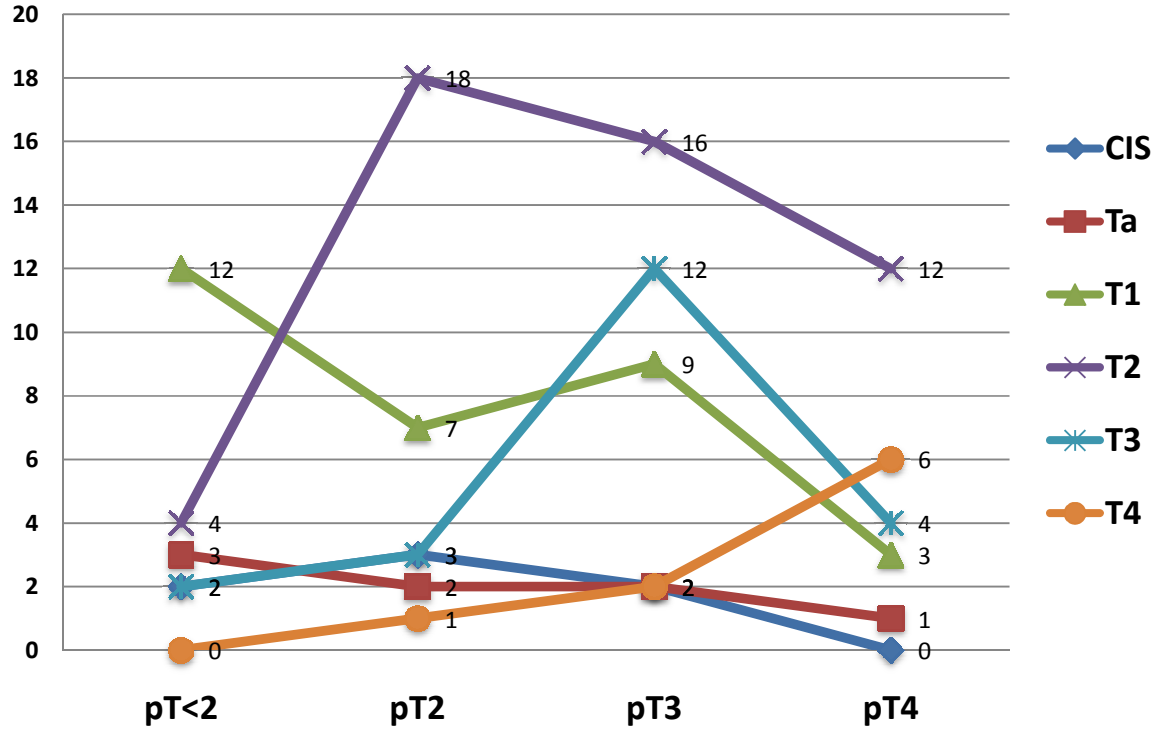
بالمقارنة بين مرحلة الورم السريرية و المرحلة الجراحية نجد النتائج التالية :

المرحلة السريرية المرحلة النهائية	CIS	Ta	T1	T2	T3	T4	المجموع
pT<2	2	3	12	4	2	0	23
pT2	3	2	7	18	3	1	34
pT3	2	2	9	16	12	2	43
pT4	0	1	3	12	4	6	26
المجموع	7	8	31	50	21	9	126
أي ارتفاع بالمرحلة الورمية	5(71.4%)	5(62.5%)	19(61.2%)	28(56%)	4(19%)	\	61(48.41%)
تغير من OC إلى nOC	2(28.5%)	3(37.5%)	9(29%)	28(56%)	\	\	42(33.3%)

جدول رقم (6) المقارنة بين المرحلة السريرية والمرحلة الجراحية لدى مرضى الدراسة

- كان عدد المرضى الذين لديهم تباين بين المرحلة الورمية السريرية والمرحلة الجراحية 73 مريض بنسبة (57.93%).
- من أصل 73 مريض كان لدى 61 مريض ترقى بالمرحلة الورمية بنسبة (48.41%).
- أما 12 مريض الباقين فكان لديهم انخفاض بالمرحلة الورمية بنسبة (9.52 %).
- من أصل مرضى الدراسة البالغ عددهم 126 كان هنالك تطابق بين المرحلة الورمية السريرية والمرحلة الجراحية لدى 53 مريض فقط وبنسبة (42 %).

مخطط رقم (8) مقارنة بين المرحلة السريرية والمرحلة الجراحية للورم



9- دراسة المس المشترك بالجنس كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

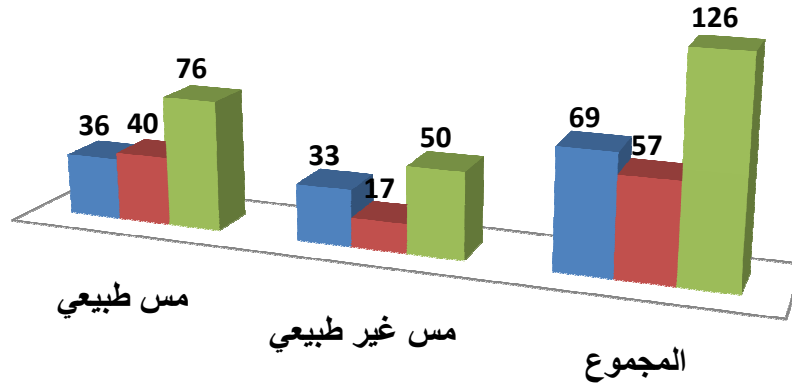
تمت دراسة العلاقة بين المس المشترك بالجنس (المستخدم في تحديد المرحلة الورمية سريريا) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

المجموع	ورم داخل المثانة T1-T2	امتداد ورمي خارج المثانة T3-T4	
76	40	36	مس طبيعي
50	17	33	مس غير طبيعي
126	57	69	المجموع

جدول رقم (7) علاقة المس المشترك بالجنس بالمرحلة الورمية

مخطط رقم (9) نتائج المس المشترك بالجس و مقارنتها مع المرحلة الجراحية

■ المجموع ■ ورم داخل المثانة T1-T2 ■ امتداد ورمي خارج المثانة T3-T4



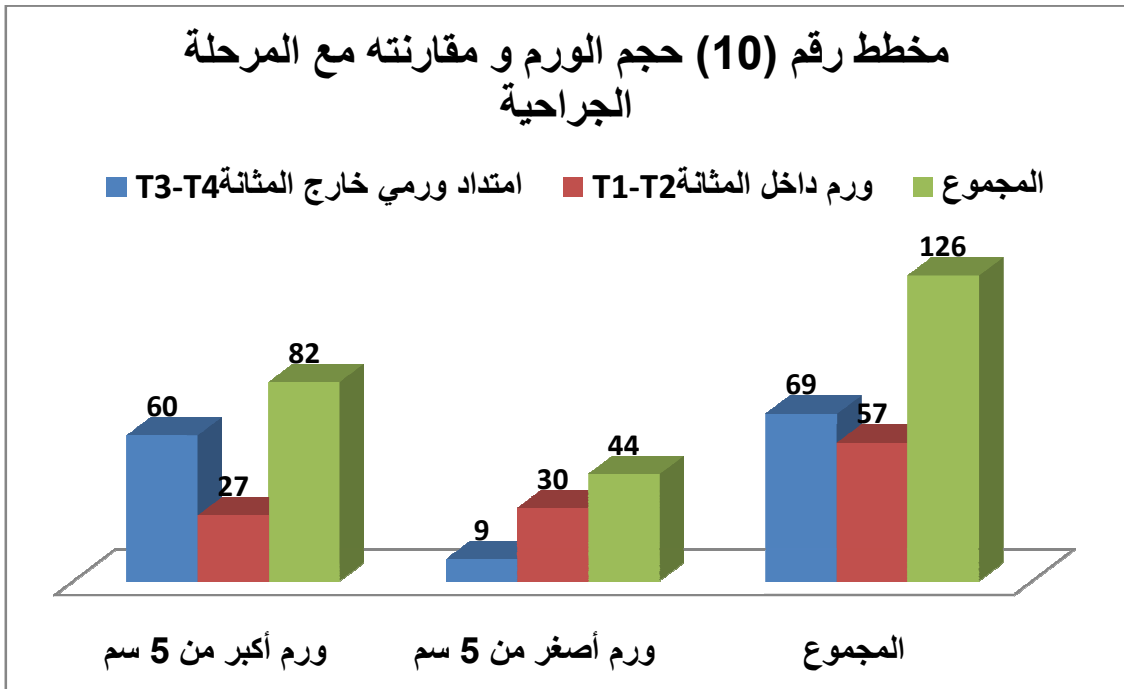
10- دراسة حجم الورم كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

تمت دراسة العلاقة بين حجم الورم (المقدّر بالوسائل الشعاعية والتنظيرية) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

المجموع	ورم داخل المثانة T1-T2	امتداد ورمي خارج المثانة T3-T4	
82	27	60	ورم أكبر من 5 سم
44	30	9	ورم أصغر من 5 سم
126	57	69	المجموع

جدول رقم (8) علاقة حجم الورم بالمرحلة الورمية

مخطط رقم (10) حجم الورم و مقارنته مع المرحلة الجراحية



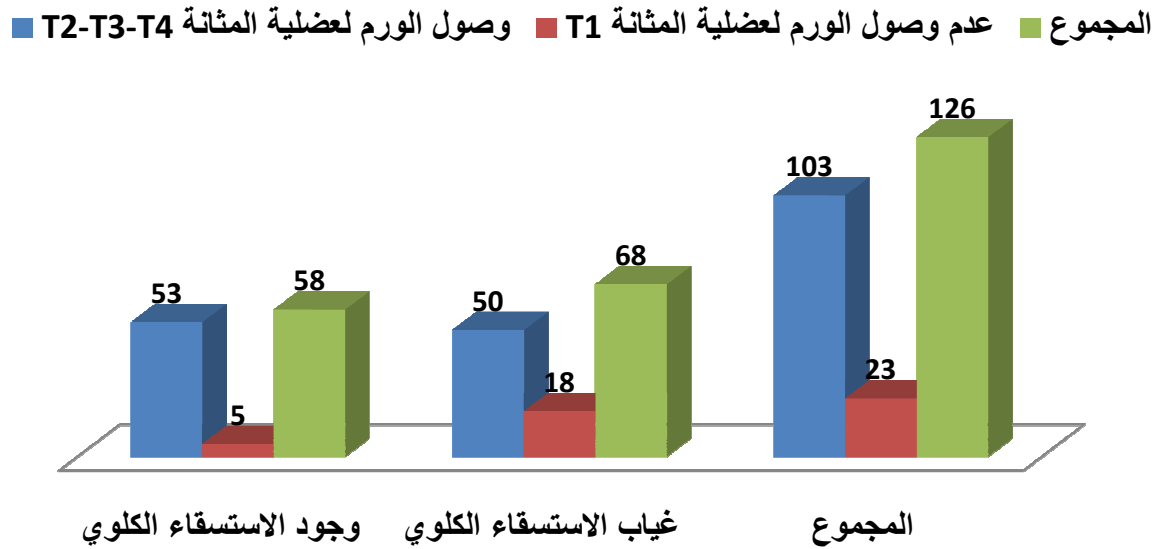
11- دراسة وجود الاستسقاء الكلوي كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

تمت دراسة العلاقة بين وجود الاستسقاء الكلوي (المكتشف بالطبقي المحوري أو الإيكو) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

المجموع	عدم وصول الورم لعضلية المثانة T1	وصول الورم لعضلية المثانة T2-T3-T4	
58	5	53	وجود الاستسقاء الكلوي
68	18	50	غياب الاستسقاء الكلوي
126	23	103	المجموع

جدول رقم (9) العلاقة بين وجود الاستسقاء الكلوي والمرحلة الورمية

مخطط رقم (11) وجود الاستسقاء الكلوي و مقارنته مع المرحلة الجراحية



12- دراسة وجود علامات غزو ورمي على الطبقي المحوري كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

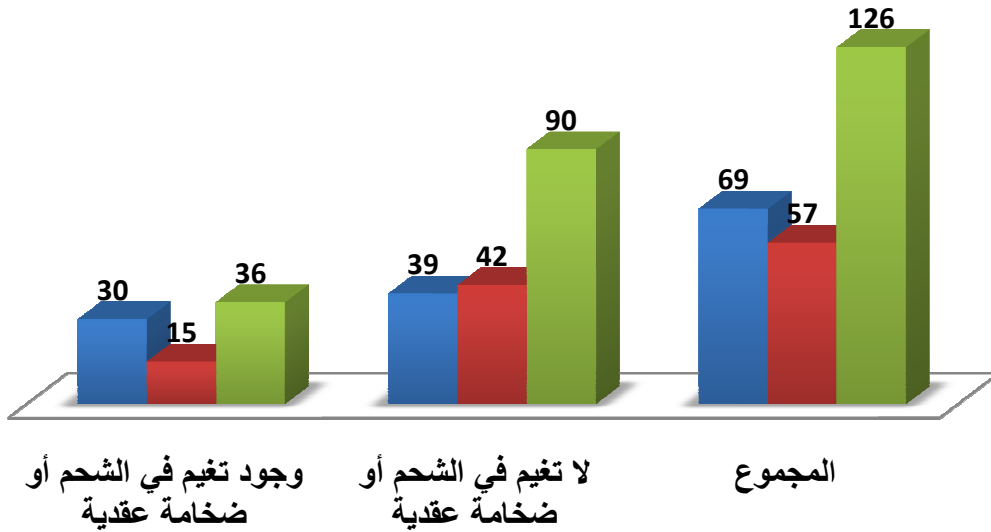
تمت دراسة العلاقة بين وجود غزو ورمي على الطبقي المحوري (تغيم بالشحم أو ضخامات عقدية حوضية) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

المجموع	ورم داخل المثانة T1-T2	امتداد ورمي خارج المثانة T3-T4	
36	15	30	وجود تغيم في الشحم أو ضخامة عقدية
90	42	39	لا تغيم في الشحم أو ضخامة عقدية
126	57	69	المجموع

جدول رقم (10) العلاقة بين موجودات الطبقي المحوري والمرحلة الورمية

مخطط رقم (12) وجود علامات غزو على الطبقي و مقارنته مع المرحلة الجراحية

■ المجموع ■ ورم داخل المثانة T1-T2 ■ امتداد ورمي خارج المثانة T3-T4



المناقشة

1- توزيع المرضى على المجموعات العمرية:

نلاحظ من المخطط رقم (1) أن الشريحة العمرية الأكبر في مجموعة مرضى الدراسة كانت بين 70-61 سنة (بلغت النسبة 47.61%) وبين 60-51 (بلغت النسبة 33.3%) وذلك كون المريض في هاتين المرحلتين من العمر مازال قادراً على تحمل التخدير وقادراً على تحمل العمل الجراحي واختلاطاته وكانت النسبة أقل (11.1%) في المجموعة الأصغر عمراً (41-50) كون احتمال حدوث أورام المثانة في هذه الفئة العمرية أقل، كما كانت النسبة أقل (7.9%) للأعمار بين (71-80) في المجموعات الأكبر عمراً كون المريض لديه أمراض أخرى (Comorbidities) تجعله غير قابلاً للتخدير والعمل الجراحي.

- بالنتيجة : 80.91% من المرضى كانت أعمارهم بين 70-51 سنة.

2- توزيع المرضى حسب الجنس :

كانت الغالبية من مرضى الدراسة من الذكور حيث بلغ عددهم 116 مريض ذكر بنسبة (92%) بينما كان عدد الإناث في دراستنا 10 بنسبة (7.93%).

حيث أنه من المعروف وجود رجحان نحو الذكور في أورام المثانة لكن كان نسبة الذكور للإناث في دراستنا 1/10 و هو أعلى من أغلب الدراسات العالمية وقد يكون بسبب عدم تقبل فكرة الاستئصال الجذري والتحويل البولي لدى الإناث في بلدنا أو كون أورام المثانة عندهم أقل فوعة و يمكن تدبيرها بالتجريف والعلاج المتمم أكثر من الذكور.

3- توزيع المرضى حسب تاريخ إجراء الجراحة :

استمرت الدراسة لمدة أربع سنوات وشملت ثلاث مراكز جامعية وبعد استبعاد المرضى الذين لا يحققون معايير الدخول في الدراسة كان توزيع المرضى حسب سنوات الدراسة كالتالي :

في عام 2011 كان عدد المرضى 38 مريض بنسبة 38.15%.

في عام 2012 كان عدد المرضى 36 مريض بنسبة 28.5%.

في عام 2013 كان عدد المرضى 21 مريض بنسبة 16.6%.

في عام 2014 كان عدد المرضى 31 مريض بنسبة 24.6%.

حيث أنه من الواضح انخفاض عدد المرضى من 2011 حتى 2013 ومن ثم عودة ارتفاع العدد في عام 2014.

4- نتائج التشريح المرضي لتجريف الورم المجري عبر الإحليل TURBT (المرحلة الورمية المحددة بال TURBT) :

تم إجراء تجريف الورم عبر الإحليل TURBT كإجراء أولي لجميع مرضى الدراسة وذلك إما بهدف تشخيصي أو علاجي، منهم من أجري لهم التجريف لمرة واحدة وتقرر بعدها إجراء الاستئصال الجذري ومنهم من أجرى عدة تجاريف (مع أو بدون علاج بالحقن داخل المثانة) تم بعدها اللجوء للاستئصال الجذري بسبب فشل الوسائل السابقة بالسيطرة على الورم.

كانت النسبة الأعلى لنتيجة التجريف T2 حيث بلغت نسبة المرضى (57.15%) وذلك كون الأورام التي تصل للعضلية هي من أشيع الاستطابات للاستئصال الجذري بالإضافة لعدم وجود أي علاج آخر يعطي نفس النتائج في الوقت الحالي.

أما أورام الدرجة الأقل من T2 فكانت نسبتها أقل بسبب وجود طرق أخرى للتدبير حيث أن الأورام التي دخلت في الدراسة من الدرجة أقل من T2 كانت إما غير قابلة للتجريف الكامل أو فشل استجابتها على العلاجات المتممة بعد التجريف أو وجود دلائل على غزو الورم بالرغم من عدم إثبات ذلك بعد التجريف، حيث كانت نسبة الأورام من الدرجة T1 (25.39%) والأورام من الدرجة Ta , Tis نسبتها (17.46%).

5- مرحلة الورم السريرية المحددة قبل الاستئصال الجذري :

تم وضع المرحلة السريرية لكل مريض باستخدام المس المشترك بالجس قبل إجراء تجريف للورم عبر الإحليل وإرسال المجروفات للتشريح المرضي، بالإضافة لذلك تم إجراء طبقي محوري. كانت العدد الأكبر من المرضى في المرحلة T2 وهذا كان متوقعاً حيث إن المرحلة السريرية T2 تعد من أهم استطبابات استئصال المثانة الجذري وكان عدد المرضى في هذه المرحلة 50 مريض بنسبة (39.68%) وفي المرتبة الثانية كان مرضى المرحلة T1 وكان هؤلاء المرضى الذين لم يكن من الممكن تدبير الورم لديهم بالتجريف مع المعالجة المتممة ضمن المثانة وكان عددهم 31 مريض بنسبة (24.6%) أما باقي المرضى فكان توزعهم كالتالي : CIS+Ta عددهم 15 مريض بنسبة (11.84%) ، T3 عددهم 21 مريض بنسبة (16.6%) ، T4 عددهم 9 مرضى بنسبة (7.14%).

6- مرحلة الورم النهائية المثبتة بالتشريح المرضي بعد الاستئصال الجذري :

تم إجراء استئصال مثانة جذري مع أو بدون تجريف عقد (لم يتم التفريق بين وسيلة التحويل البولي المستخدمة بعد الاستئصال) وتم إرسال محصول الاستئصال للتشريح المرضي حيث تم تحديد المرحلة الورمية الحقيقية لكل مريض.

و كانت النتائج بعد الاستئصال كالتالي :

كانت النسبة الأعلى بعد الاستئصال الجذري للمرحلة الورمية **pT3** حيث كان عدد المرضى 43 مريض بنسبة (34.12%).

أما المرحلة **pT2** فكان عدد مرضاها 34 بنسبة (26.98%) وذلك على الرغم من أن المرحلة السريرية T2 كانت الأشيع قبل الجراحة.

أما المرحلة **pT4** فكان عدد المرضى فيها 26 بنسبة (20.63%) مع أن المرحلة السريرية T4 كانت الأقل قبل الاستئصال الجذري.

بالنسبة لباقي المراحل الورمية فكانت كالتالي :

pT1 بنسبة (8.73%) و **pT0,Ta,CIS** بنسبة (9.52%).

7- وجود الغزو الوعائي اللمفي في العينة المدروسة بعد الاستئصال الجذري :

إن إيجابية الغزو الوعائي اللمفي في عينات تجريف الورم عبر الإحليل هو مشعر هام على ترقى المرحلة الورمية بعد الاستئصال الجذري وهو مشعر إنذاري سيئ عند وجوده في محصول الاستئصال الجذري.

للأسف لم نتمكن من دراسة الغزو الوعائي اللمفي في عينات التجريف بسبب عدم ذكر وجوده في أغلب تقارير التشريح المرضي لعينات التجريف من المراكز الجامعية الثلاث على الرغم من أهمية هذا المشعر حيث وجد في عدة دراسات عالمية وجود قيمة احصائية مهمة له كمشعر على حدوث الترقى بالمرحلة الورمية بعد الاستئصال الجذري ($P \text{ value} < 0.001$)

أما في محصول الاستئصال الجذري فكان عدد المرضى الذين أثبت لديهم وجود الغزو الوعائي اللمفي 83 مريض بنسبة (65.78%) بينما كان سلبيا لدى 43 بنسبة (34.12%).

8- المقارنة بين المرحلة الورمية المحددة سريريا والمرحلة الورمية النهائية المثبتة بالتشريح

المرضى بعد الاستئصال الجذري :

بالمقارنة بين مرحلة الورم السريرية والمرحلة الجراحية (الجدول في الصفحة 59) نجد النتائج التالية :

- من أصل مرضى الدراسة البالغ عددهم 126 كان هنالك تطابق بين المرحلة الورمية السريرية والمرحلة الجراحية لدى 53 مريض فقط ونسبة (42%).
- كان عدد المرضى الذين لديهم تباين بين المرحلة الورمية السريرية والمرحلة الجراحية 73 مريض بنسبة (57.93%).
- من هؤلاء ال 73 كان لدى 61 مريض ترقى بالمرحلة الورمية بنسبة (48.41%).
- أما لدى 12 مريض الباقين فكان لديهم انخفاض بالمرحلة الورمية بنسبة (9.52%).
- أكبر عدد من المرضى الذين حدث لديهم ترقى بالدرجة الورمية هم مرضى المرحلة السريرية T2 حيث حدث الترقى لدى 28 من أصل 50 مريض بنسبة (56%).
- يليها مرضى المرحلة T1 حيث حدث الترقى بالمرحلة الورمية لدى 19 من أصل 31 مريض بنسبة (61.2%).
- أما بالنسبة للمرحلة السريرية T3 فحدث ترقى لدى 4 من 21 مريض بنسبة (19%).
- بالمجمل حدث ترقى من مرض محصور بالمثانة (Organ confined) إلى مرض خارج المثانة (Non Organ confined) لدى 42 مريض من أصل 126 مريض وهؤلاء المرضى هم ذوو إنذار سيء.

9- دراسة المس المشترك بالجس كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

تمت دراسة العلاقة بين المس المشترك بالجس (المستخدم في تحديد المرحلة الورمية سريريا) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

كان المس طبيعى لدى 76 مريض من مرضى الدراسة، 40 مريض منهم كان الورم لديهم داخل المثانة.

كان المس إيجابي لدى 50 مريض من مرضى الدراسة، 33 مريض منهم كان الورم لديهم خارج حدود المثانة.

من الجدول رقم (7) في الصفحة (61) ومما سبق نستنتج أن حساسية المس المشترك بالجنس تبلغ 47.83% بينما النوعية تبلغ 70.18%.

وتكون القيمة التنبؤية الإيجابية 66% والقيمة التنبؤية السلبية 52.6%.

10- دراسة حجم الورم كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

تمت دراسة العلاقة بين حجم الورم (المقدر بالوسائل الشعاعية والتنظيرية) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

كان حجم الورم أكبر من 5 سم لدى 82 مريض من مرضى الدراسة، 60 مريض منهم كان الورم لديهم خارج حدود المثانة.

كان حجم الورم أصغر من 5 سم لدى 44 مريض من مرضى الدراسة، 30 مريض منهم كان الورم لديهم داخل المثانة.

من الجدول رقم (8) في الصفحة (62) ومما سبق نستنتج أن حساسية حجم الورم (أكبر أو أصغر من 5 سم) تبلغ 86.96% بينما النوعية تبلغ 52.63% .

وتكون القيمة التنبؤية الإيجابية 68.97% والقيمة التنبؤية السلبية 76.92%.

11- دراسة وجود الاستسقاء الكلوي كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

تمت دراسة العلاقة بين وجود الاستسقاء الكلوي (المكتشف بالطبقي المحوري أو الإيكو) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

كان هنالك درجة من الاستسقاء الكلوي لدى 58 مريض من مرضى الدراسة، 53 مريض منهم كان لديهم غزو لعضلية المثانة.

لم يكن هنالك استسقاء كلوي لدى 68 مريض من مرضى الدراسة، 18 مريض منهم كان الورم لديهم لم يصل لعضلية المثانة.

من الجدول رقم (9) في الصفحة (63) ومما سبق نستنتج أن حساسية وجود الاستسقاء الكلوي في تقدير غزو الورم للعضلية المثانية تبلغ 51.46% بينما النوعية تبلغ 78.26%. وتكون القيمة التنبؤية الإيجابية 91.38% والقيمة التنبؤية السلبية 26.47%.

12- دراسة وجود علامات غزو ورمي على الطبقي المحوري كعامل إنذاري والعلاقة بينه وبين ترقى المرحلة الورمية :

تمت دراسة العلاقة بين وجود غزو ورمي على الطبقي المحوري (تغيم بالشحم أو ضخامات عقدية حوضية) والمرحلة الورمية الجراحية وكانت النتائج كما يلي :

علامات الغزو الورمي على الطبقي كانت موجودة لدى 36 مريض من مرضى الدراسة، 30 مريض منهم كان الورم لديهم خارج حدود المثانة.

لم يكن هنالك علامات غزو على الطبقي لدى 90 مريض من مرضى الدراسة، 42 مريض منهم فقط كان الورم لديهم محصوراً داخل المثانة.

من الجدول رقم (10) في الصفحة (64) ومما سبق نستنتج أن حساسية الطبقي المحوري في تقدير الغزو خارج المثانة تبلغ 43.48% بينما النوعية تبلغ 73.68% .

وتكون القيمة التنبؤية الإيجابية 66.67% والقيمة التنبؤية السلبية 51.85%.

المقارنة مع الدراسات العالمية

المقارنة بين نسب توزع المرضى حسب المرحلة السريرية وحسب المرحلة الجراحية بعد الاستئصال الجذري مع الدراسات العالمية :

تمت مقارنة دراستنا مع الدراسات التالية :

1. دراسة Polat Turker et al , November 2011

Department of Surgical Oncology, Division of Urology, Princess Margaret Hospital, University Health Network ,
Department of Pathology, University Health Network, University of Toronto , Division of Urology, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada ,
Department of Surgery, Division of Urology, University of Turku, Turku,
Department of Pathology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland ,
Department of Urology, Namik Kemal University Faculty of Medicine, Tekirdag, Turkey.

2. دراسة David A. Green et al , April 2012

Department of Urology, Weill Cornell Medical College, New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA ;
Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany;
Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montréal, Québec, Canada ;
Department of Pathology , Division of Hematology and Medical Oncology, Weill Cornell Cancer Center, Weill Cornell Medical College, New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

3. دراسة Seyed H. Saadat, Mohammad O. Al-Tawil , July 2011

Department of Urology, Al-Moassat University Hospital, Damascus University, Damascus, Syria

وكانت النتائج كما يلي :

Saadat,Tawil	Green et al	Turker et al	Our Study	
	14.15%	14.28%	11.84%	CIS,Ta
20.43%	27.77%	28%	24.6%	T1
45.16%	41.62%	44.85%	39.68%	T2
25.8%	10.36%	8.1%	16.6%	T3
8.6%	6.1%	4.65%	7.14%	T4

جدول رقم (11) المقارنة بين توزع المرضى حسب المرحلة السريرية في دراستنا مع الدراسات العالمية

Saadat,Tawil	Green et al	Turker et al	Our Study	
	34.9%		9.52%	pT0,Ta,CIS
10.75%	11.9%	37.12%	8.73%	pT1
22.58%	17.9%	22%	26.98%	pT2
45.16%	25.9%	29%	34.12%	pT3
21.5%	9.5%	11.88%	20.63%	pT4

جدول رقم (12) المقارنة بين توزع المرضى حسب المرحلة الجراحية في دراستنا مع الدراسات العالمية

مقارنة نسب التباين بين المرحلة السريرية و المرحلة الجراحية بعد الاستئصال الجذري في
دراستنا مع الدراسات العالمية :

تمت المقارنة مع بعض الدراسات السابقة بالإضافة لدراسة:

Robert S. Svatek et al , April 2010

*University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, TX,
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY,
University of Southern California, Los Angeles, CA,
University of Padua, Padua, Italy,
Laval University, Québec City, QC,
McGill University Health Centre, Montréal, QC,
University of Montréal, Montréal, QC,
University of Western Ontario, London, ON, Canada,
Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Grosshadern, Munich,
Universität of Bonn, Bonn,
University of Regensburg, Regensburg,
University of Ulm, Ulm, Germany*

وهي تعتبر من أوسع الدراسات التي أجريت في هذا المجال من حيث عدد المرضى وعدد المراكز التي شملتها الدراسة وتمت المقارنة في هذه الدراسة مع عدة دراسات سابقة لذلك قمنا بمقارنة دراستنا مع هذه الدراسة والدراسات العديدة التي تم المقارنة معها .

قمنا بالمقارنة بين فترة الدراسة وعدد المرضى و التباين بين المرحلة الورمية السريرية والجراحية مع نسبة الترقى من ورم محصور داخل المثانة إلى ورم غازي خارج المثانة .

OC to nOC	Up staging	Same stage	Down staging	عدد المرضى	فترة الدراسة	
42(33.3%)	61(48.41%)	53(42%)	12(9.52%)	126	2011-2014	Our study
192(31.8%)	240(39.8%)	-	-	602	1986-2010	Turku et al
-	86(46.23%)	-	-	186	2007-2010	Saadat,Tawil
1333(37.5%)	1683(49.6%)	1089(32.1%)	621(18.3%)	3393	1979-2008	Svatek et al
39(17.7%)	74(33.6%)	97(44.1%)	49(22.3%)	220	1969-1990	Amling et al
-	47(26%)	-	-	182	1971-1989	Freeman et al
20(23%)	65(25%)	116(44%)	80(31%)	261	1979-1987	Pagano et al
30(23.6%)	55(43.3%)	-	-	127	1979-1991	Soloway et al
42(40%)	80(76.2%)	21(20%)	4(4.8%)	105	1980-1984	Cheng et al
251(32.3%)	329(43.3%)	277(35.6%)	172(22.1%)	778	1984-2003	Shariat et al
-	17(25.7%)	44(66.7%)	5(7.6%)	66	1990-2000	Bianco et al
-	31(40%)	21(26.9%)	26(33.3%)	78	1995-1999	Dutta et al
70(50%)	84(53.8%)	69(44.2%)	3(2%)	156	1995-2001	Ficarra et al
-	38(48.7%)	19(24.4%)	21(26.9%)	78	1997-1998	Hollenbeck et al

جدول رقم (13) المقارنة في نسب التباين بين المرحلة السريرية و المرحلة الجراحية بعد

الاستئصال الجذري في دراستنا مع الدراسات العالمية

المقارنة بين دراستنا و الدراسات العالمية من ناحية القيمة التشخيصية للوسائل المستخدمة في

تحديد المرحلة الورمية سريريا :

قمنا بمقارنة دراستنا بالدراسة التالية :

MEHRSAI A et al , April 2003

1. دراسة

Department of Urology, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Department of Urology, Shaheed Mohammadi Hospital, Bandarabbass University of Medical Sciences, Bandarabbass, Iran

Zek'i Bayraktar et al , March 2011

2. دراسة

Vakif Gureba Hospital Urology Department, Aksaray-Istanbul, Turkey

علامات غزو على الطبيقي	وجود الاستسقاء الكلوي	حجم الورم (أكبر من 5سم)	المس المشترك بالجس		
43.4%	51.4%	86.9%	47.8%	Our study	الحساسية
46%	50%	93%	46%	Mehrsai et al	
45%	52%	90%	48%	Bayraktar et al	
73.6%	78.2%	52.6%	70.1%	Our study	النوعية
70%	75%	41%	82%	Mehrsai et al	
75%	80%	40%	82%	Bayraktar et al	
66.6%	91.3%	68.9%	66%	Our study	القيمة التنبؤية الإيجابية
58%	93%	58%	70%	Mehrsai et al	
51.8%	26.4%	76.9%	52.6%	Our study	القيمة التنبؤية السلبية
60%	17%	87%	63%	Mehrsai et al	

جدول رقم (14) المقارنة بين دراستنا و الدراسات العالمية من ناحية القيمة التشخيصية للوسائل

المستخدمة في تحديد المرحلة الورمية سريريا

الخلاصة

يمكن في نهاية دراستنا تلخيص النتائج ومقارنتها مع النتائج العالمية كما يلي :

- ❖ كان عدد المرضى في دراستنا 126 مريض على فترة امتدت لأربع سنوات.
- ❖ نسبة المرضى في المراحل الورمية السريرية T1 , Ta , CIS في دراستنا قاربت 36% وهي مشابهة للدراسات العالمية التي تم المقارنة معها (40% - 45%) لكنها أقل من الدراسة المحلية التي قمنا بالمقارنة معها Saadat,Tawil (20.4%).
- ❖ أما المرحلة الورمية السريرية T2 فكانت نسبة المرضى 44.8% وهي متقاربة مع الدراسات العالمية والمحلية.
- ❖ المرحلة الورمية السريرية T3 في دراستنا قاربت 8% وهي مشابهة للدراسات العالمية التي تم المقارنة معها (10% - 16%) لكنها أقل من الدراسة المحلية التي قمنا بالمقارنة معها Saadat,Tawil (25.8%).
- ❖ في المرحلة الورمية السريرية T4 كانت نسبة المرضى 4.6% وهي متقاربة مع الدراسات العالمية والمحلية.
- ❖ نسبة المرضى في المراحل الورمية الجراحية T1 , Ta , CIS في دراستنا قاربت 18% وهي أقل من الدراسات العالمية التي تم المقارنة معها (37% - 45%) لكنها أكثر من الدراسة المحلية التي قمنا بالمقارنة معها Saadat,Tawil (10.7%).
- ❖ نسبة المرضى في المرحلة الورمية الجراحية T2 كانت 27% وهي أعلى قليلاً من الدراسات العالمية (18% - 22%) ومقاربة للدراسة المحلية.
- ❖ المرحلة الورمية الجراحية T3 في دراستنا قاربت 34% وهي مشابهة للدراسات العالمية التي تم المقارنة معها (26% - 30%) لكنها أقل من الدراسة المحلية التي قمنا بالمقارنة معها Saadat,Tawil (45.16%).

- ❖ في المرحلة الورمية الجراحية T4 كانت نسبة المرضى 20% وهي أقل من الدراسات العالمية (9.5% - 12%) لكنها متقاربة مع الدراسة المحلية (21.5%).
- ❖ فيما يخص حدوث الترقى الورمي فكانت نسبته في دراستنا نحو 48.4% أما في الدراسات العالمية فتراوحت النسبة بين 25% و 76.2%.
- ❖ أما تراجع المرحلة الورمية فكانت نسبته نحو 9.5% وفي الدراسات العالمية تراوحت النسبة بين 2% و 33%.
- ❖ بالنسبة للوسائل التشخيصية المستخدمة فكانت النتائج كما يلي :
- المس المشترك بالجس : الحساسية في دراستنا 47.8%، الدراسات العالمية (46%-48%) النوعية في دراستنا 70%، الدراسات العالمية (82%)
- حجم الورم : الحساسية في دراستنا 87%، الدراسات العالمية (90%-93%) النوعية في دراستنا 52.5%، الدراسات العالمية (40%-41%)
- وجود الاستسقاء الكلوي : الحساسية في دراستنا 51%، الدراسات العالمية (50%-52%) النوعية في دراستنا 78%، الدراسات العالمية (75%-80%)
- علامات الغزو على الطبقي : الحساسية في دراستنا 43%، الدراسات العالمية (46%) النوعية في دراستنا 73%، الدراسات العالمية (70%-75%)

التوصيات

- مما لا شك فيه أن أورام المثانة تعد من أصعب الأورام إن لم تكن الأصعب في تحديد المرحلة الورمية سريرياً بالوسائل المتاحة بين يدينا حالياً وقد كان هذا جلياً في دراستنا بعد النسبة الكبيرة التي وجدت في التباين بين المرحلة السريرية والمرحلة الحقيقية التي تم تحديدها بعد الاستئصال الجذري.
 - وكما رأينا وعلى الرغم من التطور الكبير في الوسائل التشخيصية الشعاعية والتنظيرية إلا أن هذه الوسائل ما تزال بعيدة عن الوصول لدقة كافية تسمح باعتماد أحدها كوسيلة تشخيصية دقيقة قادرة على تحديد مرحلة الورم سريرياً.
 - إن أهمية ما سبق تكمن في أن العديد من المرضى يتم تصنيفهم في فئة إنذارية خاطئة ويتبين لديهم بعد الاستئصال الجذري أنهم يحملون إنذار أسوأ مما كان متوقع سابقاً.
 - بعد التوصل للنتائج المذكورة في دراستنا ومقارنتها مع الدراسات العالمية فإن أهم التوصيات التي يمكن استنتاجها :
1. التقييم الدقيق لمريض ورم المثانة، ووضع استطباب التداخل ونوع التداخل الجراحي بشكل دقيق.
 2. عدم التردد أو التأخر بإجراء الاستئصال الجذري للمثانة عند وجود استطباب بالإضافة إلى ضرورة إعطاء ال Neo adjuvant chemotherapy عند المرضى الذين تنطبق عليهم معايير الإعطاء وذلك لأن أورام المثانة هي أورام غازية أكثر من المتوقع في الكثير من الحالات.
 3. التأكيد على إجراء كافة الوسائل التشخيصية المتوافرة بين يدينا بهدف زيادة دقة التشخيص المرحلي حيث تم ملاحظة إغفال إجراء المس المشترك بالجس لدى الكثير من مرضانا على الرغم من أهمية هذا الإجراء.
 4. في العديد من الدراسات العالمية كان وجود الغزو الوعائي اللمفي في عينات التجريف TURBT من أهم المشعرات الدالة على حدوث ترقى بالمرحلة الورمية وهو ذو أهمية إحصائية كبيرة لكن للأسف يتم إهمال ذكره في تقارير التشريح المرضي لعينات التجريف في مشافينا لذلك من الضروري التأكيد على أقسام التشريح المرضي في المراكز الثلاث عدم إغفال ذكر وجود الغزو الوعائي اللمفي في تقاريرهم.

المراجع References

- 1) **Jemal A , Bray F , Center MM , Ferlay J ,Ward E , Forman D** . Global cancer statistics . *CA Cancer J Clin* 2011 ; **61** : 69 – 90
- 2) **Bostrom PJ , van Rhijn Bas WG , Fleshner N et al** . Staging and staging errors in bladder cancer . *Eur Urol Suppl* 2010 ; **9** : 7
- 3) **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 – 49 ; discussion 49 – 51
- 4) **McLaughlin S , Shephard J , Wallen E , Maygarden S , Carson CC , Pruthi RS** . Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer . *Int Braz J Urol* 2007 ; **33** : 25 – 31 ; discussion -2
- 5) **Svatek RS , Shariat SF , Novara G et al** . Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort . *BJU Int* 2011 ; **107** : 898 – 904
- 6) **Guzzo TJ , Magheli A , Bivalacqua TJ et al** . Pathological upstaging during radical cystectomy is associated with worse recurrence-free survival in patients with bacillus Calmette Guerinrefractory bladder cancer . *Urology* 2009 ; **74** : 1276 – 80
- 7) **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 – 66
- 8) **Clark PE** . Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer . *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 ; **9** : 821 – 30

- 9) **Epstein JI , Amin MB , Reuter VR , Mostofi FK** . The world Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee . *Am J Surg Pathol* 1998 ; **22** : 1435 – 48
- 10) **Sobin DH , Wittekind CH , eds.** TNM classification of malignant tumors . 6th ed . New York : Wiley-Liss , 2002 : 199 –202
- 11) **Eble J , Sauter G , Epstein J et al** . *The World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital System* . Lyon : IARC Press , 2004
- 12) **Cheng L , Neumann RM , Weaver AL et al** . Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens . *Am J Clin Pathol* 2000 ; **113** : 275 – 9
- 13) **Grimm MO , Steinhoff C , Simon X , Spiegelhalder P , Ackermann R , Vogeli TA** . Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study . *J Urol* 2003 ; **170** : 433 – 7
- 14) **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 – 4
- 15) **Zlotta AR , Fleshner NE , Jewett MA** . The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update . *Can Urol Assoc J* 2009 ; **3** : S199 – 205
- 16) **Lerner SP , Tangen CM , Sucharew H , Wood D , Crawford ED** . Patterns of recurrence and outcomes following induction bacillus Calmette-Guerin for high risk Ta, T1 bladder cancer . *J Urol* 2007 ; **177** : 1727 – 31

- 17) **Herr HW** . The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors . *J Urol* 1999 ; **162** : 74 – 6

- 18) **Miladi M , Peyromaure M , Zerbib M , Saighi D , Debre B** . The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours . *E ur Urol* 2003 ; **4 3** : 241 – 5

- 19) **Schwaibold HE , Sivalingam S , May F , Hartung R** . The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer . *BJU Int* 2006 ; **97** : 1199 – 201

- 20) **Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration**. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis . *L ancet* 2003 ; **3 61** : 1927 – 34

- 21) **Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration** . Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer . *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; (2) : CD005246

- 22) **David KA , Milowsky MI , Ritchey J , Carroll PR , Nanus DM** . Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base . *J Urol* 2007 ; **178** : 451 – 4

- 23) **Advanced Bladder Cancer (ABC) 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 – 5 ; discussion 5 – 6

- 24) **Bolenz C , Herrmann E , Bastian PJ et al** . Lymphovascular invasion is an independent predictor of oncological outcomes in patients with lymph node-negative urothelial bladder cancer treated by radical cystectomy: a multicentre validation trial . *B JU Int* 2010 ; **106** : 493 – 9

- 25) **Canter D , Guzzo T , Resnick M et al** . The presence of lymphovascular invasion in radical cystectomy specimens from

patients with urothelial carcinoma portends a poor clinical prognosis . *BJU Int* 2008 ; **102** : 952 – 7

26) Lotan Y , Gupta A , Shariat SF et al . Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy . *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 6533 – 9

27) Kunju LP , You L , Zhang Y , Daignault S , Montie JE , Lee CT . Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical cystectomy specimens . *J Urol* 2008 ; **180** : 1928 – 32

28) Streeper NM , Simons CM , Konety BR et al . The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer . *BJU Int* 2009 ; **103** : 475 – 9

{ { والله ولي التوفيق } }