



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

تدبير أورام المثانة السطحية بالتجريف بالتنظيري المشترك بالحقن بجرعة
وحيدة من العلاج الكيماوي داخل المثانة خلال 24 ساعة بعد الجراحة

The management of superficial bladder tumors
(Ta-T1) by endoscopic resection combined with a
single-dose post-operative intravesical
chemotherapy within 24 hours

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الجراحة البولية

رئيس قسم الجراحة :

بإشراف:

الأستاذ الدكتور محمد الأحمد

الأستاذ الدكتور عدنان الأحمد

إعداد طالب الدراسات العليا:

مهند حمد العائد

2020-2021

فهرس المحتويات

4.....	فهرس الصور والأشكال التوضيحية
4.....	فهرس الجداول
6.....	فهرس المخططات
8.....	القسم النظري
9.....	1- لمحة تشريحية عن المثانة Anatomy:
11.....	2- وبائيات سرطان المثانة Epidemiology of Bladder Cancer
12.....	3- عوامل الخطر لسرطان المثانة Risk Factors :
13.....	4- التصنيف المرحلي والنسجي لأورام المثانة :
13	1-4 تصنيف TNM لأورام المثانة :
17.....	2-4 الدرجة النسيجية Grade:
19.....	5- الإجراءات التنظيرية التشخيصية :
19	1-5 تنظير المثانة (Cystoscopy):
19.....	2-5 التنظير المتألق (PDD) Photodynamic diagnosis :
21.....	6- استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT:
23.....	7- اختلاطات التجريف عبر الإحليل TURBT:
23.....	8- خزعات المثانة والإحليل الموثي:
24.....	9- استئطاب إعادة التجريف Re-TURBT:
24.....	10- تصنيف مرضى NMIBC وفقاً لخطورة النكس والترقي الورمي.
.....	11- العلاج الكيماوي داخل الم Intravesical therapy
28	1-11 مبادئ المعالجة الكيماوية داخل المثانة.
28	2-11 المعالجة الكيماوية الداعمة ضمن المثانة:
29	3-11 : التحضير المثالي للمعالجة الكيماوية بالحقن ضمن المثانة.
30.....	4-11 المواصفات المثالية للخطة العلاجية.
30.....	5-11 : خطورة ظهور أورام جديدة بعد المعالجة الكيماوية بالحقن داخل المثانة.
30.....	12 الأسس التجريبية للمعالجة الكيماوية داخل المثانة
31.....	1-12 خيارات المعالجة الكيماوية بالحقن ضمن المثانة.
31.....	2-12 : الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة (early single dose)
31.....	(postoperative intravesical chemotherapy)
33	3-12 المعالجة الكيماوية المساعدة بالحقن ضمن المثانة (Intravesical adjuvant chemotherapy):

- 34.....12-4- المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة بعلاج الصيانة:
- 35.....13-الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية داخل المثانة
- 35.....13-1 Mitomycin C:
- 372-13 Doxorubicin : يعرف كذلك بـ Adriamycin أو Adriablastin.....
- 383-13 Valrubicin:
- 3914 : العلاج المناعي داخل المثانة: Intravesical Immunotherapy.....
- 40.....14-1- الجوانب العملية لتطبيق العلاج بحقن BCG داخل المثانة :.....
- 44.....14-2 البرنامج العلاجي بحقن BCG داخل المثانة:.....
- 45.....14-314-3 سمية BCG : BCG Toxicity.....
- 50.....14-4 ملاحظات حول طريقة إعطاء الحقن :.....
- 51.....14-5 الخيارات العلاجية عند المرضى غير المستجيبين على حقن BCG:.....
- 52الإنترفيرون ألفا INF- α :.....
- 53.....Valrubicin
- 54.....Gemcitabine.....
- 55Docetaxel.....
- 55.....علاجات حديثة واعدة.....
- 58.....15- استئصال المثانة الجذري في أورام المثانة غير الغازية للطبقة العضلية.....
- 60.....16- برنامج المتابعة لمرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية Follow-up :.....

القسام

- 62.....العملي.....
- 63.....مبررات الدراسة:.....
- 63.....أهداف الدراسة:.....
- 64.....المواد والطرائق Material and Methods
- 65.....تصميم الدراسة والمدة الزمنية.....
- 66.....عينة الدراسة السريرية (Clinical Materials).....
- 66Inclusion criteria : معايير القبول في الدراسة.....

66.....	Exclusion criteria : معايير الإقصاء من الدراسة
67.....	طريقة الدراسة
69.....	الاستبيان
72.....	Results : النتائج
88.....	<u>دراسة العلاقة بين حدوث النكس وإجراء الحقن فور انتهاء التجريف عند مجمل مرضى العينة</u>
	<u>دراسة العلاقة بين حدوث النكس وإجراء الحقن خلال الساعات الستة التالية للتجريف (باستثناء الحقن فور انتهاء</u>
92.....	التجريف) عند مجمل مرضى العينة:.....
93.....	<u>دراسة تأثير توقيت الحقن في تطور نسبة النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR:</u>
98.....	دراسة تأثير توقيت الحقن في تطور نسبة النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR:
101.....	دراسة الترقى:
102.....	دراسة الإختلاطات:
102.....	دراسة الوفيات:
103.....	لمناقشة Discussion :
120.....	الاستنتاج: conclusion:
121.....	التوصيات Recommendations:
121.....	الملخص (ABSTRACT):
124.....	المراجع

فهرس الصور والأشكال التوضيحية

رقم الشكل	المحتوى	رقم الصفحة
الصورة (1)	شكل ترسمي يمثل المظهر الخارجى للمثانة	9
الصورة (2)	تشريح النزح المفاوى للحوض عند الذكر	10
الصورة (3)	تشريح طبقات المثانة	11
الصورة (4)	تصنيف أورام المثانة حسب درجة الارتشاح الورمى	15
الصورة (5)	شكل ترسمي يوضح المرحلة الورمى T حسب تصنيف TNM	16
الصورة (6)	الفرق بين تصنيفى WHO عام 1973 و 2004 للدرجة النسيجية	19
الصورة (7)	دور PDD فى تشخيص الآفات اللابدة CIS	21

فهرس الجداول

جداول القسم النظرى

رقم الجدول	المحتوى	رقم الصفحة
الجدول (1)	تصنيف TNM لأورام المثانة عام 2018	15
الجدول (2)	حساب نقاط الترقى والنكس حسب (EORTC)	25
الجدول (3)	جدول EORTC لتقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و 5 سنوات	26

26	جدول EORTC لتقدير خطورة التقدم الورمي حسب مجموع النقاط وحساب معدل التقدم بعد سنة و5 سنوات	الجدول (4)
27	جدول EAU لتقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي	الجدول (5)
30	تأثير المعالجة الكيميائية داخل المثانة على حدوث الأورام بعد تطبيق كي كهربائي على مخاطية المثانة حسب Soloway	الجدول (6)

جداول القسم العملي

رقم الصفحة	المحتوى	رقم الجدول
67	أسباب استبعاد بعض المرضى خارج الدراسة	الجدول (7)
68	الاختيار العشوائي (Random numbers) للمرضى ضمن مجموعة الدراسة	الجدول (8)
70	مضادات استطباب تلقي العلاج بحقن BCG عند مرضى خطورة النكس المرتفعة	الجدول (9)
74	توزع مرضى الدراسة حسب الجنس	الجدول (10)
75	توزع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية	الجدول (11)
75	توزع مرضى العينة حسب عادة التدخين	الجدول (12)
76	نسب الأعراض والعلامات الموحية بالورم	الجدول (13)
77	توزع المرضى حسب عدد البؤر الورمية المكتشفة بتنظير المثانة	الجدول (14)
77	يبين توزع المرضى حسب قطر الورم المكتشف بتنظير المثانة	الجدول (15)
78	توزع المرضى حسب معدل النكس السابق	الجدول (16)
78	توزع المرضى بالنسبة لمرحلة الورم T	الجدول (17)
79	توزع المرضى بالنسبة لدرجة الورم	الجدول (18)
80	توزع المرضى حسب الصفات التشريحية المرضية للورم	الجدول (19)
81	توزع المرضى حسب مجموع نقاط حرز النكس الورمي	الجدول (20)
82	توزع المرضى حسب فئات خطورة النكس الورمي	الجدول (21)
83	توزع المرضى حسب فئات خطورة النكس الورمي في كل مجموعة من مجموعات المعالجة	الجدول (22)
84	حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة بعد 3 أشهر من التجريف	الجدول (23)

الجدول (24)	حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة الثانية بعد 6 أشهر من التجريف	84
الجدول (25)	حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة الثالثة بعد 9 أشهر من التجريف	85
الجدول (26)	حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة الرابعة بعد سنة من التجريف	86
الجدول (27)	مجموع حالات النكس المكتشفة بالمراقبة الأربعة	86
الجدول (28)	العلاقة بين نسبة النكس وإجراء الحقن.	88
الجدول (29)	توزع حالات النكس في مجموعة المرضى HRR	93
الجدول (30)	حالات النكس الجديدة عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR	94
الجدول (31)	توزع حالات النكس في مجموعة المرضى LIRR	96
الجدول (32)	حالات النكس الجديدة عند مرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR	97
الجدول (33)	توزع مرضى أورام المثانة بين الجنسين حسب إحصائيات الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)	104
الجدول (34)	توزع مرضى أورام المثانة تبعاً للفئة العمرية حسب إحصائيات الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)	105
الجدول (35)	مقارنة بين دراستنا ومراجعة Sylvester حول الصفات التنظيرية لأورام المثانة السطحية	108
الجدول (36)	مقارنة بين دراستنا ومراجعة Sylvester حول الصفات التشريحية المرضية لأورام المثانة السطحية	109

فهرس المخططات

رقم المخطط	المحتوى	رقم الصفحة
المخطط (1)	مخطط يبين التوزع العددي لمرضى المجموعات الثلاثة	73
المخطط (2)	توزع المرضى العددي حسب الدرجة والمرحلة.	80
المخطط (3)	مجموع حالات النكس المكتشفة في نهاية الدراسة	87
المخطط (4)	النسبة المئوية لمجموع حالات النكس في نهاية الدراسة	87
المخطط (5)	رسم بياني لتأثير تطبيق الحن (بغض النظر عن توقيتته) على إجمالي حالات النكس.	89

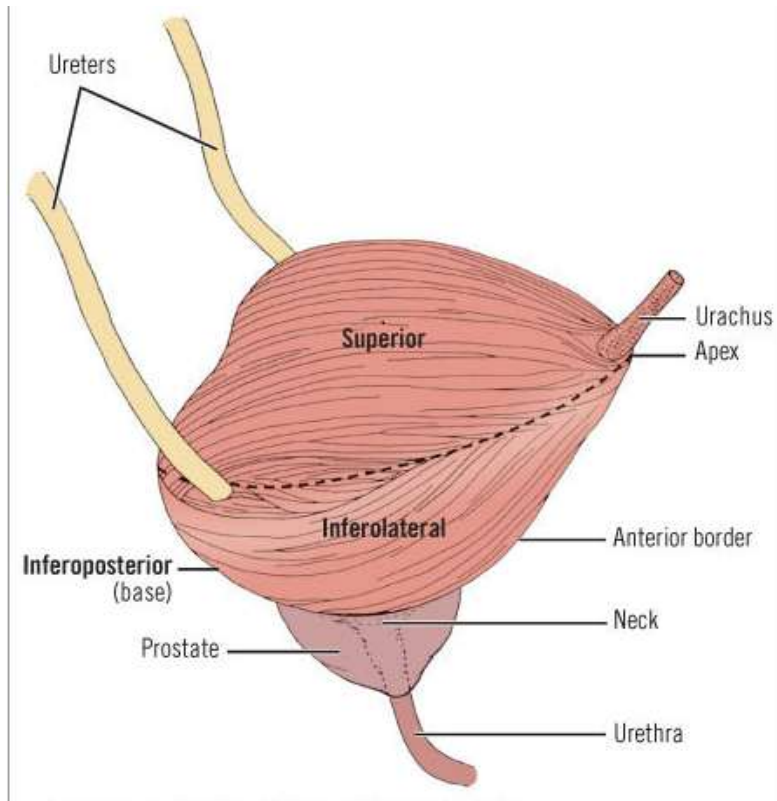
89	رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن (بغض النظر عن توقيته) على نسبة النكس.	المخطط (6)
90	رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف على إجمالي حالات النكس	المخطط (7)
90	رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف على نسبة النكس	المخطط (8)
91	رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف على إجمالي حالات النكس	المخطط (9)
92	رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف على نسبة النكس	المخطط (10)
95	عدد حالات النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR خلال فترة المتابعة.	المخطط (11)
95	نسب النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR خلال فترة المتابعة.	المخطط (12)
98	عدد حالات النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR خلال فترة المتابعة.	المخطط (13)
99	نسب النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR خلال فترة المتابعة	المخطط (14)
100	مقارنة بين عدد حالات النكس عند مرضى الدراسة	المخطط (15)
101	مقارنة بين نسب النكس عند مرضى الدراسة	المخطط (16)

الدراسة

النظرية

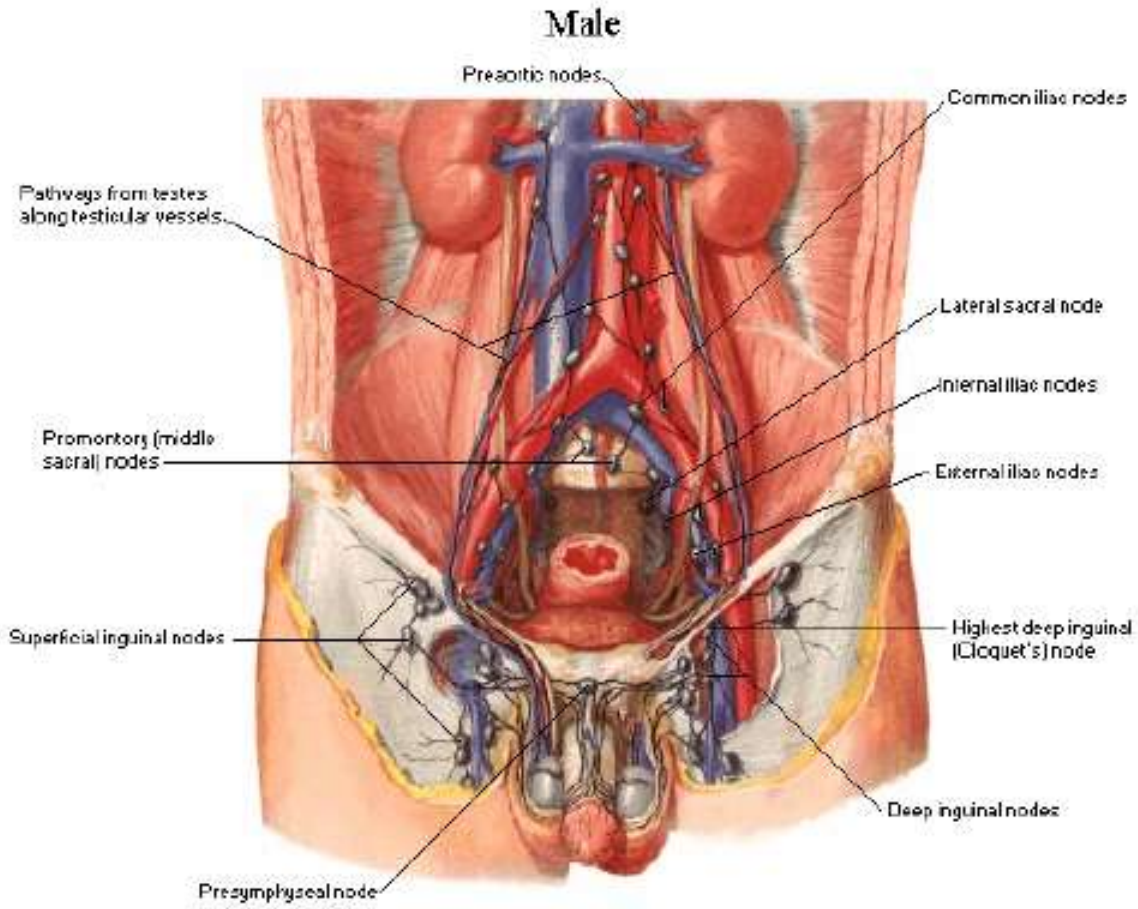
1- لمحة تشريحية عن المثانة : Anatomy

المثانة هي عضو أجوف عضلي يخدم كخزان للبول. تبلغ سعة المثانة عند البالغ حوالي 400-500 مل. تتروى المثانة من الشرايين المثانية العلوية والمتوسطة والسفلية وهي فروع من التفرع الأمامي للحرقفي الباطن بالإضافة لفروع صغيرة من الشريان السدادي والإليوي السفلي. ويتجه العود الوريدي عبر أوردة تساير الشرايين إلى الوريد الحرقفي الباطن. وأما النزح اللمفاوي يتجه إلى العقد حول المثانة وحول الشريان الحرقفي الظاهر والباطن والأصلي.⁽¹⁾



الصورة (1) شكل ترسمي يمثل المظهر الخارجي للمثانة

Dyson M (ed). Urinary system. In: Williams PL (ed). Gray's Anatomy (38th ed). New York: Churchill Livingstone, 1995, p. 1841

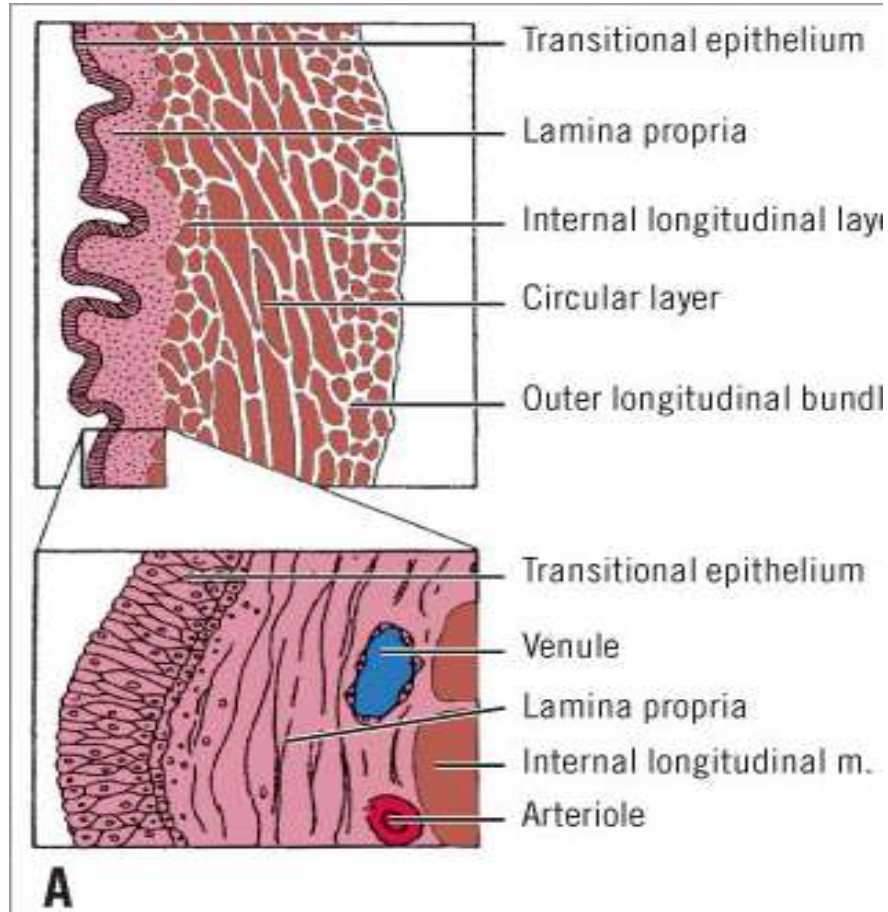


الصورة (2) تشريح النرح اللفاوي للحوض عند الذكر

Frank H. Netter: Atlas of Human Anatomy, 4th Edition, Saunders; Philadelphia, June 12, 2006, P.687

تغطي الطبقة الداخلية للمثانة ببشرة ذات خلايا انتقالية تتألف من حوالي ست طبقات خلوية تتجمع فوق بعضها لتعطي مخاطية سميكة في المثانة الفارغة، وتنشأ على حساب هذه الطبقة أورام البشرة البولية الانتقالية TCC التي أصبحت تسمى حديثاً أورام الظهارة البولية UCC. تحت البشرة توجد الصفيحة الخاصة lamina Propria وهي طبقة من نسيج ضام مرن وأوعية دموية، كما تتخللها ألياف عضلية ملساء تشكل طبقة رقيقة تعرف بالعضلية المخاطية،

وتحت هذه الطبقة توجد الطبقة العضلية الخاصة muscalris Propria وهي طبقة سميكة من الألياف العضلية الملساء وتشكل ما يُعرف بالعضلة المفرغة للمثانة (detrusor).⁽¹⁾



الصورة (3) تشريح طبقات المثانة

Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's Textbook of Anatomy (5th ed). Philadelphia:
Lippincott-Raven, 1997, p. 668

- وبائيات سرطان المثانة Epidemiology of Bladder Cancer :

يعتبر سرطان المثانة من النمط TCC ورم البشرة الانتقالية (وحياناً يسمى ورم الظهارة البولية UCC) أشيع خباثات السبيل البولي، ويحتل المرتبة السابعة للخباثات عامة عند الرجال والسابعة عشرة عند النساء. يقدر معدل الوقوع العالمي بحوالي 9 / 100,000 لدى الرجال و2 / 100,000 لدى النساء (معطيات العام 2010).⁽²⁾ وتقدر أرجحية الحدوث عند الذكور بحوالي 3-4 أضعافها عند الإناث بسبب زيادة نسبة التدخين عند الذكور وزيادة التعرض المهني لديهم للمواد المسرطنة أكثر من النساء.⁽³⁾ وتقدر فرصة إصابة ذكر أبيض بسرطان البشرة البولية urothelial cancer بحوالي 3.7% خلال حياته كاملة، في حين إنّ احتمال إصابة الأنثى يقارب 1.7% خلال فترة حياتها.⁽³⁾

يزداد معدل حدوث سرطان المثانة مع تقدم العمر ويبلغ ذروته في العقد الثامن من الحياة وتكون هذه الزيادة أوضح عند الذكور.⁽⁴⁾ وعلى الرغم من زيادة نسبة الحدوث ومعدل الوفيات لأورام المثانة طردياً مع التقدم في العمر إلا أنه من الممكن أن يحدث في أي عمر، وتكون عادة أورام المثانة عند الشباب أكثر تمايزاً وأبطأ سيراً من كبار السن.⁽⁵⁾

يبلغ معدل الوفيات العالمي العائد لسرطان المثانة 4 لكل 100,000 ذكر مقارنةً بما يقارب 1,1 لكل 100,000 أنثى.⁽⁶⁾

إن حوال 75% من سرطان المثانة المشخص محدود في المخاطية والطبقة تحت المخاطية (غير غازٍ للعضلية) Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)، أي في المراحل (Ta,T1,CIS).^{(3),(4)}

3- عوامل الخطر لسرطان المثانة Risk Factors :

- **العمر Age** : إن معدل حدوث أورام المثانة يزداد طردياً مع تقدم العمر حتى يبلغ ذروته في العقد الثامن من العمر.⁽⁴⁾
- **الجنس Sex** : أشيع عند الذكور بمقدار 3-4 أضعاف.

- **التدخين: Smoking:** ويعتبر أهم عامل خطر ويشكل 50% من الحالات، حيث يحتوي دخان التبغ على العديد من الأمينات العطرية والمركبات التي تطرح بدورها عن طريق الكلية إلى المثانة. ويزداد خطر حدوث أورام المثانة بنحو 2-6 أضعاف عند المدخنين ويزداد الخطر بزيادة مدة التدخين وشدته. مع العلم بأن إيقاف التدخين ينقص خطر الإصابة بمقدار 40% (أي لا يعود إلى نفس مستواه عند غير المدخنين) لذلك يجب تشجيع مريض ورم المثانة على الإقلاع عن التدخين فوراً. (10)، (12)
- **التعرض المهني Occupational exposure:** إن بعض المواد والمركبات الكيميائية مثل: Aromatic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, chlorinated hydrocarbon التي يتعرض لها عمال الدهان والأصبغة والمعادن والمشتقات البترولية ترفع خطورة الإصابة بسرطان المثانة. (11)
- **الأدوية Drugs:** وجد ترابط ضعيف بين التعرض لبعض الأدوية مثل السيكلوفوسفاميد والبيوغليتازون وزيادة حدوث سرطان المثانة. (7)
- **العرق Race:** أكثر شيوعاً عند العرق الأبيض القوقازي بمقدار الضعف عن العرق الأسود الإفريقي. ولكن سرطان المثانة عند الأفارقة يتظاهر بمرحلة متقدمة ومعدل وفيات أعلى. (7)، (8)
- **الالتهاب المزمن Chronic Inflammation:** إن الالتهاب المزمن والتخريش المستمر لمخاطية المثانة (حصى المثانة – قنطرة مديدة – البلهارسيا) يؤهب لسرطان مثانة من النوع شائك الخلايا SCC. (8)، (9)
- **تشعيع الحوض Pelvic Radiation:**

4- التصنيف المرحلي والنسجي لأورام المثانة :

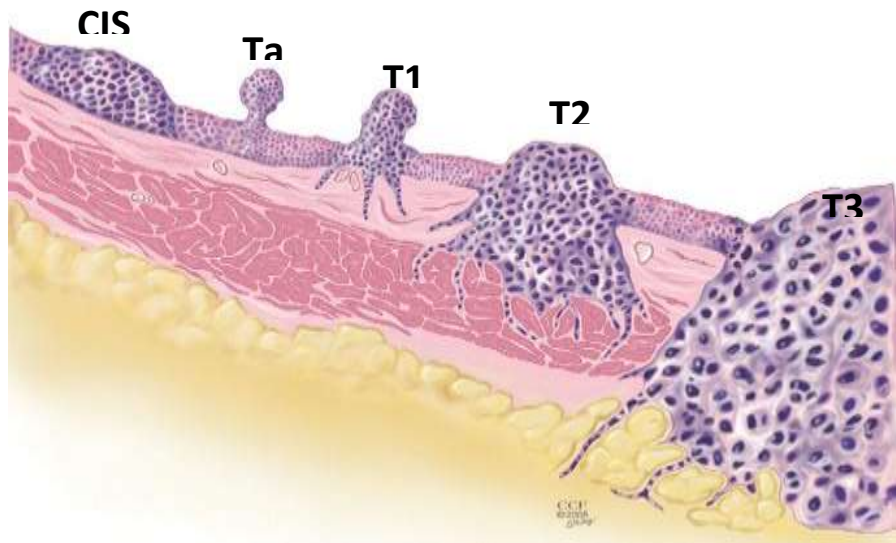
1-4 تصنيف TNM لأورام المثانة :

إنّ تصنيف TNM للأورام المعتمد من قبل الاتحاد الدولي لمحاربة السرطان UICC عام 2009 قد تمّ تحديثه عام 2016، ولكن من دون أي تعديلات تخص أورام المثانة، وأدرج أيضاً ضمن الدلائل الإرشادية للجمعية الأوروبية للمسالك البولية في إصدارها الأحدث (EAU 2018) Guideline. وقد صُنّفت فيه أورام المثانة حسب درجة غزو الورم البدئي T و إصابة العقد اللمفاوية N وكذلك حسب وجود نقائل جهازية بعيدة وذلك وفق الجدول التالي: (18)

T	الورم البدني Primary tumor
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدني
T0	لا دلائل على وجود ورم
Ta	ورم حليمي غير غازي (محدد بالمخاطية)
Tis	سرطانة موضعية (ورم لاطئي) (Carcinoma in situ)
T1	ورم يغزو الصفيحة المخصوصة (النسيج الضام تحت المخاطية)
T2	ورم يغزو الطبقة العضلية ويقسم إلى: T2a: ورم يغزو العضلية سطحياً (النصف الداخلي) T2b: ورم يغزو العضلية عميقاً (النصف الخارجي)
T3	ورم يغزو النسيج الشحمي حول المثانة ويقسم إلى قسمين: T3a: غزو مجهري للنسيج حول المثانة T3b: غزو عياني للنسيج حول المثانة (كتلة خارج المثانة)
T4	ورم يغزو الأعضاء التالية: بروسات، مهبل، رحم، جدار البطن، جدار الحوض ويقسم لقسمين: T4a: ورم يغزو البروسات أو الحويصلات المنوية أو الرحم أو المهبل T4b: ورم يغزو جدار البطن أو جدار الحوض
N	نقائل العقد اللمفاوية Lymph nodes
Nx	النقائل العقدية غير مقيّمة
N0	لا دلائل على نقائل للعقد

N1	نقيلة لعقدة واحدة بالحوض الحقيقي (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	نقائل لعدة عقد بالحوض الحقيقي (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	نقائل للعقد اللمفاوية الحرقفية الأصلية ((common iliac lymph node(s))
M	النقائل البعيدة Distant metastasis
M0	لا دلائل على وجود نقائل بعيدة
M1a	نقائل لعقد لمفية غير محلية non-regional
M1b	وجود نقائل بعيدة أخرى

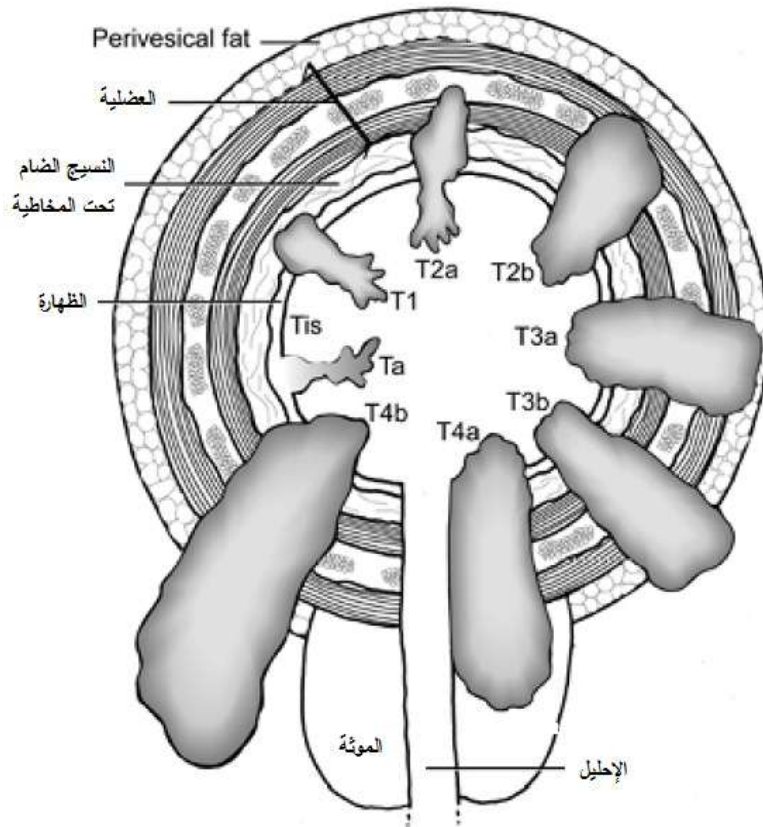
الجدول (1) تصنيف TNM لأورام المثانة عام



2018

الصورة (4) تصنيف أورام المثانة حسب درجة الارتشاح الورمي

Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology, eleventh Edition. Chapter 93, page 2206 ,figure 93-1.



الصورة (5) شكل ترسمي يوضح المرحلة الورمية T حسب تصنيف TNM

From Greene FL, et al., eds. AJCC Cancer Staging Atlas. New York: Springer; 2006.

تشكل الأورام (CIS، T1،Ta) أو ما يعرف بالأورام غير الغازية للعضلية (Non-muscle-) invasive Bladder Cancer NMIBC) ما نسبته (70-80) % من أورام المثانة عند التشخيص. حيث تشكل Ta حوالي 70% و T1 حوالي 20% و CIS حوالي 26% من مجموع أورام NMIBC.(13)

قد تحصل أخطاء في تحديد المرحلة الورمية اعتماداً على الفحص الباثولوجي لمجروفات المثانة المأخوذة عبر الإحليل TUR إذا ما قورنت بنتائج الفحوصات الشعاعية ونتائج دراسة عينات استئصال المثانة عند نفس المرضى، وعادة ما يحصل تدني في تقدير المرحلة Understaging وخاصة في أورام المرحلة T1 والأورام عالية الدرجة (HG) High Grade وقد يصل ذلك لنسبة 53%. (15)

إن عمق الغزو والامتداد الورمي ضمن الصفيحة الخاصة أو ما يدعى (substaging T1) قد أظهر أهمية في كثير من الأبحاث الحديثة، وحتى أنه أخذ مكاناً في أحدث تصنيفات منظمة

الصحة العالمية WHO لعام 2016. وعلى الرغم من وجود عدة تصنيفات جزئية للمرحلة T1 إلا أن التصنيف الأكثر أهمية يعتمد على غزو مركب (العضلية المخاطية-الضفيرة الوعائية muscularis mucosae-vascular plexus (MM-VP)، حيث يعتبر T1a هي وصول الغزو الورمي فوق MM-VP فقط، في حين يعتبر T1b هي امتداد الغزو الورمي ضمن MM-VP، أما T1c فتعبر عن وصول الغزو الورمي إلى تحت MM-VP. وقد ظهر حديثاً تصنيف جديد يعتمد على انتشار الغزو ضمن الصفيحة الخاصة: T1 (T1m) T1 microinvasive ، T1e extensive-invasive، وقد أظهر هذا التصنيف قيمة إنذارية هامة خاصة عند المرضى المعالجين بحقن BCG داخل المثانة.⁽¹⁴⁾

السرطانة اللابدة CIS: وهي عبارة عن ورم خلية ظهارة بولية عالي الدرجة (High Grade) مسطح (لاطئ) محدد بالمخاطية ولكنه يشكل طليعة لتطور أورام غازية عالية الدرجة، ويحدث هذا التطور في 40-83% في حال عدم العلاج المناسب. وقد تظهر أثناء تنظير المثانة بشكل بؤر حمرة قد تشخص بشكل خاطئ على أنها التهابية المنشأ ويغلب أن تكون متعددة البؤر.⁽¹⁶⁾ وتصنف إلى الأنماط التالية:

- ✓ **أولية (Primary):** وتظهر بشكل بؤر CIS معزولة غير مترافقة أو مسبقة بأي آفة حلينية ودون سوابق سرطانة لابدة مشخصة سابقاً.
- ✓ **ثانوية (Secondary):** CIS مشخصة في سياق متابعة مريض مشخص TCC.
- ✓ **مرافقة (Concurrent):** CIS مرافقة لأي ورم ظهارة بولية آخر.
- ✓ **ناكس (Recurrent):** نكس CIS معزول بعد استجابته للعلاج بالحقن داخل المثانة.⁽¹⁷⁾

2-4 الدرجة النسيجية Grade:

إن أول تصنيف للدرجة النسيجية تم وضعه عام 1973 و قسم درجة الخباثة النسيجية لثلاث درجات:

- ✓ درجة 1 (Grade1): خلايا جيدة التمايز.
- ✓ درجة 2 (Grade 2): خلايا متوسطة التمايز.
- ✓ درجة 3 (Grade3): خلايا سيئة التمايز.

وفي عام 2004 تم تعديله من قبل منظمة الصحة العالمية ليصبح تصنيف الآفات الحليمية على الشكل التالي:

✓ ورم ظهارة بولية حليمي (Urothelial Papilloma): ويعتبر ورماً سليماً

✓ ورم ظهارة بولية مع كمون خبثاء منخفض (PUNLMP)

(Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)

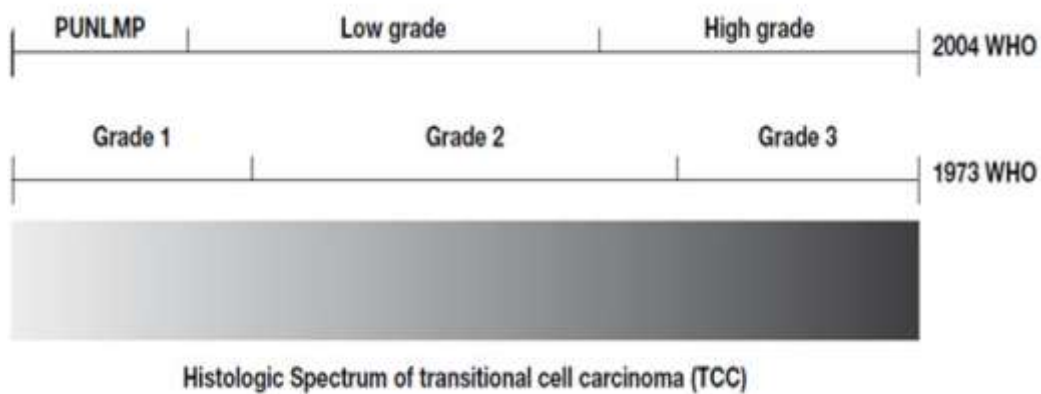
✓ ورم حليمي منخفض الدرجة (Low Grade)

✓ ورم حليمي عالي الدرجة (High Grade) ⁽¹⁴²⁾

وعلى الرغم من بعض التعديلات الطفيفة التي أجريت على تصنيف الدرجة النسيجية عام 2016 من قبل WHO إلا أن جميع الأبحاث والدراسات لا تزال تعتمد على التصنيفين السابقين. ⁽¹⁹⁾

لا يمكن اعتبار الورم الحليمي ذي كمون الخبثاء المنخفض (PUNLMP) آفة سليمة تماماً رغم أنه لا يبدي علامات خبثاء نسيجية، وذلك بسبب ميله للنكس، وتعتبر الدرجة (PUNLMP) محصورة بأورام المرحلة Ta. وما زال كلا التصنيفين مستخدماً حتى الآن في الدراسة الباثولوجية لأورام المثانة.

تميل الأورام عالية الدرجة للغزو لذلك غالباً ما تأتي كأورام غازية للعضلية أو من المرحلة T1 أو CIS بعكس الأورام منخفضة الدرجة التي تميل لأن تكون قليلة الغزو وبطيئة السير إلا إذا ترافقت مع أورام عالية الدرجة مثل CIS ⁽¹⁴²⁾. ويعرض الشكل التالي الفروقات بين التصنيفين:



الصورة (6) الفرق بين تصنيفي WHO عام 1973 و 2004 للدرجة النسيجية

MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol 2007 Apr;51(4):889-98

5- الإجراءات التنظيرية التشخيصية :

1-5 تنظير المثانة (Cystoscopy):

يعتمد التشخيص النهائي لأورام المثانة على تنظير المثانة وأخذ عينات من المناطق المشبوهة وفحصها نسيجياً. كما أن تشخيص CIS يعتمد على التنظير وإجراء فحص خلوي لعينة بول قبل التنظير (Cytology) وفحص خزعات متعددة من المثانة.⁽²⁰⁾

يمكن إجراء تنظير المثانة في العيادة باستخدام المنظار المرن تحت التخدير الموضعي، أو يُجرى باستخدام المنظار الصلب وعدسة 30° وباستخدام الكاميرات من أجل التكبير وتسجيل الموجودات، وينصح باستكمال التنظير بالعدسة 70° لتحري الأماكن صعبة الرؤية بالعدسة 30 كالمنطقة حول عنق المثانة.⁽²¹⁾

يمكن الاستغناء عن التنظير التشخيصي في حال أثبتت الاستقصاءات الشعاعية السابقة وجود ورم بالمثانة، على اعتبار أنَّ المريض سيخضع للتجريف TURBT بجميع الأحوال.⁽²²⁾

ويجب أن يتضمن التنظير استقصاء كامل مخاطية المثانة لتجنب إغفال أورام، وفي حال وجود بؤرة مشبوهة يجب تسجيل كامل مواصفاتها (الموقع، العدد، الحجم). كما يعد تنظير المثانة وسيلة مهمة لمتابعة المرضى بعد تجريف الأورام.⁽²³⁾

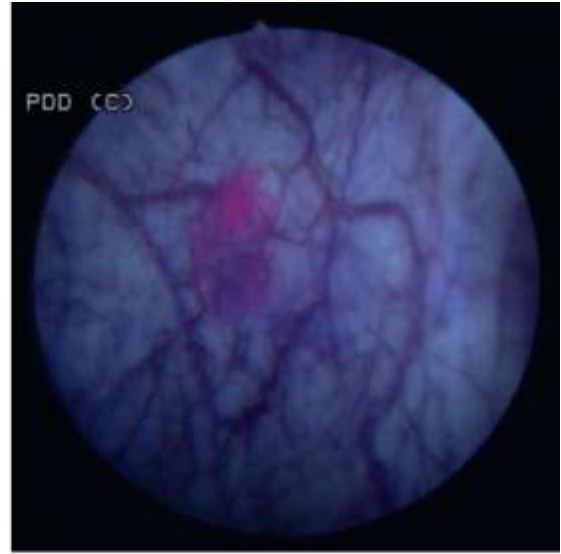
2-5 التنظير المتألق (PDD) Photodynamic diagnosis :

ويتم فيه تنظير المثانة بالضوء البنفسجي بعد حقن مادة 5-aminolaevulinic acid (ALA)، ويمكن استعمال مادة أخرى تسمى hexaminolaevulinic acid (HAL)، حيث تتألق البؤر الورمية حتى الصغيرة منها باللون الأحمر عند تعرضها للون البنفسجي، مما يزيد من حساسية التنظير المتألق أكثر من التنظير التقليدي الذي يستعمل فيه منبع الضوء الأبيض. وتعتبر الخزعات من المناطق المشبوهة تحت التنظير المتألق أكثر حساسية وخاصة للسرطانة اللابدة carcinoma in situ (CIS)^{(24)،(25)}

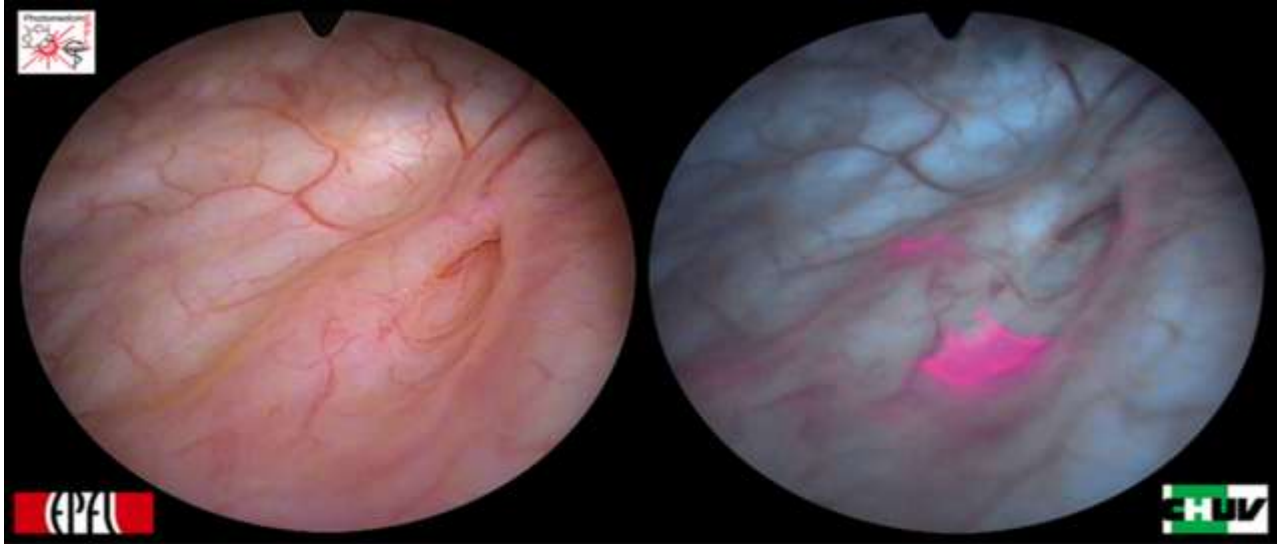
ولكن الخزعات المأخوذة بالتنظير المتألق تعطي نوعية أقل من الخزعات المأخوذة بالضوء الأبيض نظراً لبعض الإيجابية الكاذبة التي تظهر بالخزعة من المناطق المتألقة بالأحمر،⁽²⁵⁾ حيث من الممكن أن تكون المناطق المتألقة عبارة عن مناطق التهابية أو منطقة تجريف سابقة أو خلال أول ثلاثة أشهر بعد حقن BCG. ^{(26)؛(27)} وقد أثبتت الكثير من الدراسات أثبتت دوره في تخفيف النكس الورمي بنسبة 9%. ^{(28)؛(29)}



White light microscopy reveals normal appearing mucosa.



Blue light microscopy reveals accumulation of hexaminolevulinate in an area proven subsequently to contain a small focus of carcinoma in situ.



Visualisation of a small flat carcinoma in situ which is barely visible in the white light mode. Left: conventional image under white light illumination. The lesion is not visible. Right: carcinoma in situ clearly fluorescing in the red

الصورة (7) دور PDD في تشخيص الآفات الالابدة CIS

Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology, eleventh Edition. Chapter 93, page 2211, figure 93-6,93-7

6- استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT:

ويهدف إلى إزالة جميع الآفات المشبوهة عيانياً وإرسالها للفحص النسيجي لوضع التشخيص الدقيق النهائي، ويجب أن يجرى التجريف بشكل منهجي على النحو التالي: (30)

- أولاً: إجراء فحص مشترك (مس مشترك بالجلس) تحت التخدير العام أو الناحي.
- ثانياً: إدخال منظار التجريف تحت الرؤية المباشرة عند الرجال لتجري مخاطية الإحليل.
- ثالثاً: تجري كامل مخاطية المثانة بحثاً عن آفات مشبوهة.

- رابعاً: تجريف البؤر الورمية وأخذ خزعات من الإحليل الموثي أو باقي مناطق المثانة (حسب الاستطباب)

تعتمد استراتيجية تجريف الأورام على حجم الآفة:

✓ أورام صغير (>1سم): يمكن تجريفها كاملة en-bloc مع جزء من الجدار المثاني تحتها.

✓ أورام كبيرة: يتم تجريفها على أجزاء منفصلة: الجزء المتنبت ثم العضلية تحتها ثم حواف الورم، ودراستها بشكل منفصل لمعرفة الامتداد الأفقي والعمودي للورم ويساعد ذلك على الاستئصال التام للبؤرة.⁽³¹⁾

✓ يعتبر التجريف العميق غير ضروري في البؤر الصغيرة والمشخصة سابقاً منخفضة الدرجة LG

يعتبر التجريف الصحيح والكامل ضرورياً للحصول على أفضل إنذار، حيث يحمل غياب العضلية في عينات التجريف خطراً كبيراً لبقاء أورام وحدوث النكس السريع.⁽³¹⁾

يجب إعادة المس المشترك مع الجس في نهاية التجريف، ويعتبر استمرار جس الكتلة بعد التجريف دليلاً على غزو الورم، كما يُعتبر توتر البطن وانتفاخه بعد التجريف دليلاً على انتقاب المثانة داخل البريتوان. إنَّ لتجريف ورم المثانة المتوضع ضمن رتج خطورة خاصة، إذ إنه وبسبب غياب العضلية يميل للغزو من المرحلة T1 مباشرة للمرحلة T3، كما أنَّ خطر انتقاب المثانة أثناء التجريف مرتفع لنفس السبب.⁽³²⁾

ويجب الانتباه لعدم استخدام التخثير بالقرب من فوهة صماخ الحالب لتجنب التندب الحاصل الذي قد يؤدي للانسداد، ويعتبر التيار القاطع آمناً حتى لو تم تجريف الفوهة نفسها.⁽³³⁾

هناك ملاحظتان هامتان في تجريف الأورام عبر التنظير TURBT وهما: أولاً خطورة ترك بقايا ورمية وبالتالي ارتفاع خطر النكس Recurrence والتقدم الورمي Progression، وثانياً خطر إنقاص المرحلة Understaging بسبب إغفال بؤر غزو للعضلية في حال عدم وجود عضلية في عينة المجروفات، مما يؤدي لإتباع خطة علاجية خاطئة.⁽³⁴⁾

7-اختلاطات التجريف عبر الاحليل TURBT:

يعتبر النزف البسيط والأعراض التخريشية من أشيعها، ولكنها محددة لذاتها لا تشكل خطراً. (35) أما الاختلاطات الأخطر كالنزف الغزير وانتقاب المثانة فتشكل نسبة قليلة أقل من 5%. (36)

ويمكن التقليل من خطورة الانتقاب باتباع بعض الخطوات وهي: (37)

1. تجنب فرط امتلاء المثانة.
 2. تجريف الأورام الكبيرة على مراحل.
 3. إجراء التجريف تحت التخدير العام مع إرخاء عضلي لتجنب حدوث المنعكس السداي وذلك في الأورام المتوضعة على الجدار الجانبي.
- معظم حالات الانتقاب تحدث خارج البريتوان ويتم تدبيرها بترك القثطرة الإحليلية لمدة أطول، ولكن قد يحدث الانتقاب داخل البريتوان ويحتاج لتدخل جراحي. يُعتبر خطر حدوث انزراعات ورمية غير شائع ولكنه يزداد عند الحاجة للإصلاح الجراحي للانتقاب. (34) كما تُعتبر متلازمة TUR غير شائعة في تجريف أورام المثانة. (36)

8- خزعات المثانة والإحليل الموثي:

ينصح بأخذ خزعات من جميع المناطق المشبوهة من مخاطية المثانة، سواء خزعات باردة أو بواسطة عروة التجريف لأن السرطانة اللابدة قد تأخذ شكل سطح محمر لا يمكن تمييزه في بعض الأحيان عن الالتهاب كما قد تأخذ شكل المخاطية الطبيعية. (16)

ينصح بإجراء الخزعات العشوائية من مناطق طبيعية المظهر من مخاطية المثانة في حال إيجابية الفحص الخلوي للبول Cytology قبيل التنظير مع عدم وجود أورام عيانية، وما عدا ذلك لا يعتبر إجراءً روتينياً. (38)

كما يستطب في بعض الحالات أخذ خزعات من الإحليل الموثي: منها حالات الأورام القريبة من المثلث المثاني والعنق، بالإضافة لحالات وجود سرطانة لابدة CIS، أو وجود مناطق مشبوهة عيانية في الإحليل الموثي، أو إيجابية Cytology مع عدم وجود أورام عيانية (كجزء من خزعات المثانة العشوائية). (39)

9- استئطباب إعادة التجريف Re-TURBT:

بسبب الخطورة العالية لوجود بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المثانة غير الغازية للعضلية T1,Ta^{(40)؛(41)}، حيث وجدت بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المرحلة T1 بنسبة 33-53%، وبنسبة 41.4% بعد تجريف أورام Ta HG^{(41)؛(42)}، وأيضاً بسبب خطورة حدوث إنقاص المرحلة الورمية (Understaging) والتي تُصحح بنسبة 4-25% بعد إعادة تجريف أورام T1 واكتشاف غزو للعضلية وترتفع النسبة حتى 50% في حال إجراء استئصال مثانة، مما يعطي تبريراً لإجراء إعادة التجريف عبر الإحليل في بعض الحالات.^{(43)؛(44)؛(45)}

وباعتبار أن علاج الأورام الغازية للعضلية مختلف كلياً لذلك تعتبر دقة التحديد المرحلي مهمة جداً. وقد خلصت بعض الدراسات إلى أهمية إعادة التجريف Re-TURBT في إطالة مدة الحياة الخالية من النكس recurrence-free survival^{(46)؛(47)} لذلك يُوصى بإعادة التجريف في الحالات التالية:

1. بعد تجريف أول غير كامل.
 2. غياب العضلية في عينة التجريف البدئي (باستثناء أورام Ta low grade و CIS البدئي).
 3. الأورام T1.
 4. الأورام عالية الدرجة High grade ما عدا CIS البدئية.
- لا يوجد إجماع حول التوقيت الأفضل لإعادة التجريف، ولكن الفترة المقترحة هي بعد 2-6 أسابيع من التجريف الأول (وسطياً شهر).⁽⁴⁷⁾

10- تصنيف مرضى NMIBC وفقاً لخطورة النكس والترقي

الورمي:

يعد النكس Recurrence شائعاً في أورام المثانة لذلك تتعدد وسائل السيطرة عليه كالمراقبة التنظيرية أو الحقن داخل المثانة أو المشاركة بينهما. وتحدث أغلب حالات النكس خلال السنة الأولى من المتابعة، ويشكل الترقي الورمي progression تحدياً كبيراً في العلاج والمتابعة.

ولحساب خطورة النكس أو الترقى فقد وضعت المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان (EORTC) عام 2006 حَزْر (Score) وجداول لحسابه تعتمد على المعايير الإنذارية التالية: عدد البؤر، حجم الورم، معدل النكس السابق، مرحلة الورم T، الدرجة G، وجود Cis مرافق (48)

ويعرض الجدول التالي طريقة حساب النقط من حيث خطورة النكس والترقى الورمي، وبحسب مجموع النقاط لكل مريض يصنف ضمن مجموعة الخطر المناسبة والتي تحدد احتمال النكس

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total Score	0-17	0-23

والترقى للمريض.

الجدول (2) حساب نقاط الترقى والنكس حسب (EORTC)

Recurrence score حرز النكس	احتمال النكس Probability of recurrence		مجموعة الخطورة بالنسبة للنكس Recurrence risk group
	بعد سنة واحدة %	بعد خمس سنوات %	
0	15 (10-19)	31 (24-37)	منخفض Low risk
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)	متوسط Intermediate risk
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)	متوسط Intermediate risk
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)	مرتفع High risk

الجدول (3) تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و5 سنوات

حرز التقدم الورمي Progression score	احتمال التقدم الورمي Probability of progression		مجموعة الخطورة بالنسبة للتقدم Progression risk group
	at 1 yr %	at 5 yr %	
0	0.2 (0-0.7)	0.8 (0-1.7)	منخفض Low risk
2-6	1 (0.4-1.6)	6 (5-8)	متوسط Intermediate risk
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)	مرتفع High risk
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)	مرتفع High risk

الجدول (4) تقدير خطورة التقدم الورمي حسب مجموع النقاط وحساب معدل التقدم بعد سنة و5 سنوات

ومن هذه الجداول يتضح أن تعدد البؤر الورمية وحجم الورم هي المشعرات الأهم المنبئة بالنكس الورمي، في حين أن تواجد مركب CIS مرافق ، الدرجة العالية، المرحلة T1 هي المشعرات الأهم المنبئة بالتقدم الورمي.(48)

واعتماداً على جداول EORTC وعلى عدد من المعايير الإنذارية فإن الدلائل الإرشادية للمجموعة الأوروبية للمسالك البولية EAU Guidelines 2018 قد قسمت المرضى إلى ثلاث مجموعات بناء على درجة الخطورة للنكس والتقدم الورمي: (49)

المواصفات Characteristics	مجموعة الخطر Risk group
ورم بدني ، وحيد ، حجمه أقل من 3 سم ، Ta ، G1(LG) ، دون CIS	أورام منخفضة الخطورة Low-risk tumors
كافة الأورام التي لا تنتمي للمجموعة منخفضة الخطورة أو المجموعة مرتفعة الخطورة (بين المجموعتين)	أورام متوسطة الخطورة Intermediate-risk tumors
أي مما يلي : • ورم T1 • ورم (G3) HG • CIS • ورم ناكس ، متعدد ، حجمه أكبر من 3 سم ، Ta G1or G2 (جميع هذه الصفات يجب ان تتواجد في هذا البند)	أورام مرتفعة الخطورة High-risk tumors

الجدول (5) جدول EAU لتقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي

11- المعالجة الكيميائية داخل المثانة

Intravesical chemotherapy

يستند الأساس المنطقي في استخدام المعالجة الكيميائية داخل المثانة في علاج أورام المثانة غير الغازية للعضلية على معرفة التطور الطبيعي للورم، وخاصة من حيث نزعته

(propensity) الواضحة والكبيرة للنكس، في حين أن النزعة للترقي (progression) بسيطة نسبياً⁽⁵⁰⁾

إن الغرض من تطبيق المعالجة الكيميائية داخل المثانة هو الوقاية من الانزراع (implantation) الورمي سواء أثناء التجريف أو بعده بفترة قصيرة، وكذلك إزالة البقايا الورمية المجهرية التي تكون منشأ للنكس السريري فيما بعد، وهو ما نسميه بالوقاية الكيميائية (chemoprophylaxis)، وهذه المعالجة نادرة ما تستخدم لعلاج ورم مثانة غير مستأصل بقصد إزالته وهو ما يسمى اصطلاحاً بالقطع الكيميائي (chemoresection)⁽⁵¹⁾

بدئ باستخدام الأدوية القابلة للحقن ضمن المثانة (intravesical installation) كعلاج تجريبي لأورام الظهارة البولية في المثانة، ومن ثم درس تأثيرها على النكس الورمي، أما بالنسبة لتأثير هذه الأدوية على الترقى الورمي فلا يوجد دليل واضح على أن لها تأثيراً مباشراً على ترقى أورام المثانة⁽⁵⁰⁾، لكن من المرجح أن تأثيرها هنا غير مباشر اعتماداً على إنقاصها معدلات النكس.

11-1 مبادئ المعالجة الكيميائية داخل المثانة :

Principal of intravesical chemotherapy

—أنماط الاورام التي يمكن استخدام المعالجة الكيميائية فيها:

إن تحليل العوامل الإنذارية لأورام المثانة من خلال معرفة تطورها الطبيعي، هو أمر هام لتحديد احتمال حدوث النكس والترقي فيها، ونظراً لكون الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي ضمن المثانة ذات تأثير واضح في خفض نسبة النكس دون أن يكون لها التأثير نفسه في خفض نسبة الترقى، ونظراً لكون هذه الأدوية ذات تأثير موضعي مكان تطبيقها فإن تأثيرها محدود بالمثانة فقط، ولذلك توجه المعالجة الكيميائية نحو الأورام التي تحمل خطورة نكس عالية وخطورة ترقى منخفضة، والتي ليس لها امتداد نحو السبيل المفرغ العلوي أو الإحليل الموثي⁽⁵¹⁾

المواصفات المثالية للدواء المستخدم في المعالجة الكيميائية داخل المثانة :

-يجب أن يكون الدواء المستخدم في المعالجة الكيميائية ضمن المثانة فعالا في إزالة (erdication) الأورام

-أن يمكننا من تجنب حدوث النكس والترقي

-يجب أن يكون استخدامه بسيطا وقصير الأمد

-التأثيرات الجانبية الموضعية والعامة قليلة

-كما يجب أن يكون ذا كلفة مقبولة

من المفيد أن نعلم أن الوزن الجزيئي 200KD هو الحد الفاصل الذي يمكن للدواء إذا تجاوزه أن يمر للدوران العام وبالتالي يحدث تأثيرا جهازيا .

من الواضح مما سبق أن مواصفات مثالية كالتى سبق ذكرها لا يمكن أن تتوفر في مركب واحد أبدا ،لذلك ظهر العديد من الأدوية التي تطبق ضمن المثانة كعلاج كيميائي ،كما أجريت دراسات متعددة للمقارنة بين هذه الأدوية من حيث تأثيراتها المختلفة على الأورام المثانية غير الغازية للعضلية وخاصة نسبة حدوث النكس فيها ،وجمعت نتائج هذه الدراسات في بحث تحليلي لها أظهر انخفاض نسبة النكس بعد سنة واحدة بمقدار 38% ،أيما كان الدواء المستخدم ،ويستمر انخفاض نسبة النكس في السنتين الثانية والثالثة لكن بنسب تختلف من دواء لآخر (52)

11-3 التحضير المثالي للمعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة :

لا يوجد الكثير من الدراسات أو التجارب المتعلقة بتحديد الشروط الصحيحة لإجراء الحقن ضمن المثانة ،كما أن الحركية لدوائية لهذه المركبات لا تزال غير معروفة جيدا بالنسبة للكثيرين من أطباء الجراحة البولية .

هناك عوامل عدة يمكنها أن تغير قدرة هذه الأدوية على تسميم الخلايا (cytotoxicity) الورمية عند حقنها في المثانة مثل PH البول ،الأسمولية (osmolarity) وتركيز الدواء في البول ،ولذلك فإن ترشيد (rationalization) طريقة حقن العلاج الكيميائي ضمن المثانة أمر ضروري ويتم ذلك من خلال :

-جعل البول قريبا من المقدار الذي يكون فيه تأثير الدواء أعظما وهو المائل للقلوية

-تخفيف الحصيل البولي بالطلب من المريض ألا يتناول السوائل قبل قدومه لأخذ العلاج (53)، وذلك لأن تركيز الدواء أهم من مدة تلقي العلاج (54)

من الواضح أن عدم ترشيد طريقة الحقن واختلاف الجرعات المستخدمة في الدراسات المجراة على هذه الأدوية تفسر النتائج المتناقضة لها

11-4 المواصفات المثالية للخطة العلاجية :

-لايوجد تحديد لعدد مرات الحقن المثالية رغم أن تأثير جرعة الدواء المستخدم في الحقن مثبت بالتجارب السريرية

-توجد نتائج متناقضة فيما يتعلق باستخدام جرعة واحدة في خطة المعالجة لمدد مختلفة

- توجد نتائج متناقضة فيما يتعلق بجرعة الصيانة (maintenance)

-من الممكن لمريض لم يستجب للعلاج بدواء معين ،أن يستجيب للعلاج بدواء آخر (55)

-كما أنه يمكن اللجوء للمعالجة المناعية بحقن الBCG ضمن المثانة في حال فشل المعالجة الكيميائية ضمن المثانة (56)

11-5-خطورة ظهور أورام جديدة بعد المعالجة الكيميائية بالحقن داخل المثانة:

إن الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية داخل المثانة هي مسرطنات محتملة ،لكن لا يوجد أي دليل على ظهور أورام مثانية جديدة بسبب تطبيق المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة (57) .

12- الأسس التجريبية للمعالجة الكيميائية داخل المثانة:

Eperimental bases of intravesical chemotherapy

قام soloway (58) في نطاق بحثه عن إمكانية انزراع خلايا ورمية في ظهارة المثانة بعد تجريف الورم المثاني عبر الإحليل (trans-urethral resection of bladder tumor) أواختصارا TURBT بتطبيق كي كهربائي على مخاطية المثانة عند فئران التجارب بشكل يشبه تأثير التجريف التنظيري عند الإنسان ،ثم حقن محلولاً يحوي خلايا سرطانية مثانية ضمن مثانات هذه الفئران فتطور عند أكثر من 90% منها أورام سرطانية ،وفي مجموعة أخرى من الفئران طبق المعالجة الكيميائية بعناصر مختلفة بحقنها ضمن المثانة فظهر انخفاض مذهل لنسبة حدوث الأورام السرطانية عندها (الجدول 1 يوضح النتائج) وهذا يدعم تطبيق المعالجة الكيميائية بعدتجريف أورام المثانة مباشرة .

العلاج	عدد الفئران	عدد الأورام	%	P value
المجموعة الشاهد	18	14	78	
Thiotepa	14	5	36	0.02
Mitomycin	15	5	33	0.01
Cis-platine	12	0	0	0.001

الجدول (6):تأثير المعالجة الكيميائية داخل المثانة على حدوث الأورام بعد تطبيق كي كهربائي على مخاطية المثانة حسب Soloway (58)

12-1- خيارات المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة :

إن الخيارات المتاحة لحقن أدوية المعالجة الكيميائية ضمن المثانة من حيث توقيت المعالجة ومدتها وجرعتها، كانت ولا زالت مدار نقاش واختلاف بين الباحثين ، لكن تنقسم طرق العلاج هذه لثلاثة أقسام :

-الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة early (single dose postoperative intravesical chemotherapy)

-المعالجة الكيميائية المساعدة بالحقن ضمن المثانة

(intravesical adjuvant chemotherapy)

-جرعة الصيانة من المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة

(maintenance therapy)

وسوف ندرس كلا على حدة مع التفصيل بالحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة كونه يشكل الجزء الهام من موضوع البحث في هذه الأطروحة

12-2-الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة (early single dose postoperative intravesical chemotherapy)

يتم بحقن المادة العلاجية ضمن المثانة في الفترة التالية للعمل الجراحي وخلال الساعات 24 التالية للتجريف

هناك العديد من الأسباب التي تدعم فكرة تطبيق جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة، فمن المعروف أن نصف حالات النكس في أورام المثانة ينجم عن عملية التجريف نفسها بسبب احتمال انزراع الخلايا الورمية في مكان التجريف الذي يكون قد تعرض للكي الكهربائي، وبالتالي أصبح قابلاً لانزراع هذه الخلايا وهذا ما أثبتته الدراسات التجريبية على الفئران (58)

هناك ذروتان هامتان في النكس الورمي، ذروة مبكرة ناجمة عن رجعة (recurrence) الورم أو بقاءه رغم العلاج، بينما تتجم الذروة الثانية غالباً عن ورم بدئي ثانٍ (59)، والحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة يفيد فقط في الذروة المبكرة، حيث تعمل هذه الأدوية على تخريب الخلايا الورمية الجائلة في البول بعد تجريف ورم المثانة، وربما يكون لها تأثير مستأصل (chemoresection) للورم المجهرى الباقي مكان التجريف السابق، ولذلك يجب بدء الوقاية من الساعات الأولى لبدء انزراع الخلايا الورمية

أكثر الأدوية استخداما في هذه الطريقة العلاجية هي Mitomycin C ،Epirubicin،Doxorubicin،Thiotepa، حيث تحقق بعد تحضيرها كل حسب شكله الصيدلاني وتحقق ضمن المثانة عبر القثطار الموضوع بعد الجراحة وتبقى لمدة تتراوح من 30-120 دقيقة قبل أن يتم تفريغ المثانة

أما بالنسبة لقوة تأثيرها الواقى من النكس فقد أظهر sylvester (60) أن لهذه الأدوية نتائج متقاربة من حيث قدرتها على تخفيف نسبة النكس .

لا يمكن الحصول على هذه الميزة العلاجية للحقن المبكر للحقن المبكر ضمن المثانة إلا إذا تم الحقن خلال الساعات الأربعة والعشرين التالية لإجراء التجريف علما أن التوقيت الأكثر استخداما هو خلال الساعات الستة الأولى التالية للتجريف (61) ،وقد أظهرت دراسة Hendricksen أن الحقن إذا لم يتم خلال اليوم الأول بعد الجراحة فإنه يفقد ميزته الوقائية تلك(62) .

نشر العديد من الدراسات التي تدعم فكرة تطبيق الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة ،أجرى sylvester مراجعة لسبع دراسات حول نكس الأورام المثانية السطحية شملت 1476 مريضا ،728 منهم عولجوا بالحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة ،فيما عولج 748 منهم بالتجريف والمراقبة فقط ،فأظهرت هذه الدراسة التحليلية أن النكس عند من عولجوا معالجة كيميائية باكرة بعد التجريف بلغ 36.7% مقابل 48.4% عند من عولج بالتجريف دون حقن(60)

Gudjonsson (63) أظهر أن الأورام منخفضة خطورة النكس حسب حرز المنظمة الأوروبية لأبحاث ومعالجة السرطان (European Orgaisation for Research and Treatment of Cancer) او ما يعرف اختصارا EORTC وبحرز من 0-2 يستفيدون جيدا من تطبيق الحقن المبكر ضمن المثانة ،أما Berrum Svennung (64) فقد أظهر أن تطبيق الحقن الباكر ضمن المثانة عند 8. مرضى يقي من حدوث النكس عند مريض واحد

لا توجد براهين واضحة على أن الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف أورام المثانة الناكسة أصلا ينقص حدوث النكس بعد تجريفها ،لكن Kaasinen بين أن الحقن بعد التجريف قد يكون له تأثير على خطة المعالجة الكيميائية المساعدة فيما بعد عند المرضى الذين لديهم خطورة نكس عالية أو معتدلة (65) ،وبالمقابل لا توجد دراسات حول تأثير الحقن الباكر ضمن المثانة على المعالجة ب BCG في الأورام التي تحمل خطورة ترقى عالية

بناء على كل ماسبق فقد أوصت الجمعية الأوروبية للجراحة البولية (European Association of Urology) أو اختصارا (EAU) بتطبيق الحقن ضمن المثانة بعد التجريف لكل المرضى الذين يتم تجريف كامل الورم لديهم دون أي اختلاط أثناء الجراحة ،أما الجمعية الأمريكية للجراحة البولية (American Urological Association) أو اختصارا (AUA) فقد أوصت بالحقن عند وجود ورم مثانة سطحي منخفض الدرجة ويتوقع حدوث نكس له ،لكن هذه

التوصيات تبقى اختيارية نظرا لكون المرحلة والدرجة غير معروفتين بعد التجريف، إضافة لعدة تساؤلات تطرح حول التأثيرات الجانبية وعدم الفعالية في الأورام الغازية للعضلات (66)

بالمجمل يعد تطبيق الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة منخفض خطورة النكس، يعد علاجا وحيدا بعد التجريف ولا يحتاج لإجراء بعده سوى المراقبة بالتنظير، أما الأورام متوسطة خطورة النكس فيعد هذا الحقن خطوة أولى لمعالجة لاحقة ضمن المثانة، وفيما يتعلق بالأورام عالية الخطورة بالنسبة لاحتمال حدوث الترقى فيها فتعد هذه الطريقة مقبولة كونها تنقص نسبة النكس من خلال إنقاصها لغرس الخلايا الورمية في سرير الورم، وهؤلاء المرضى يخضعون عادة لمعالجة مناعية ب BCG.

ذكر حدوث عدة اختلاطات للحقن ضمن المثانة بعد تجريف الورم، وهي ناجمة عموما عن حدوث تسريب للدواء بسبب ثقب المثانة، ولذلك يجب عدم تطبيق الحقن عند وجود ثقب في المثانة أو حتى الشك به سواء كان داخل أو خارج الصفاق، أو إذا كان هناك تجريف واسع السطح أو نزف يتطلب إرواء المثانة باستمرار في الفترة التالية للتجريف (67)

بعد تطبيق الحقن تعطى تعليمات واضحة للجهاز التمريضي للتأكد دوما من وجود جريان مستمر للبول عبر القطار المثاني

3-12- المعالجة الكيميائية المساعدة بالحقن ضمن المثانة (Intravesical adjuvant chemotherapy)

تعتمد الحاجة إلى تطبيق معالجة كيميائية إضافية داخل المثانة لمرضى أورام المثانة السطحية على العوامل الإنذارية لدى كل مريض، وهذه العوامل يمكن تحديدها من خلال جداول خاصة تتعلق بحساب اكتمال النكس والترقي بشكل رقمي، وسيأتي تفصيلها لاحقا

وعموما عند مرضى أورام المثانة السطحية ممن لديهم خطورة نكس منخفضة، يكتفى بالحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة، حيث يعد هذا العلاج كافيا لهم ويخضعون بعدها للمراقبة الدورية فقط، (60) أما بالنسبة للمرضى الذين لديهم خطورة نكس متوسطة (intermediate) أو مرتفعة فإن العلاج بالجرعة الوحيدة بعد الحقن يبقى غير كاف بسبب خطورة النكس والترقي عند هؤلاء المرضى (69)

إن اختيار المعالجة المساعدة بالحقن ضمن المثانة بين المعالجة الكيميائية أو المناعية بحقن BCG يعتمد على الهدف من هذه المعالجة وما إذا كنا نريد خفض احتمال النكس أم الترقى

فالأورام ذات احتمال النكس العالي والترقي المنخفض يعالجون بالمعالجة الكيميائية ضمن المثانة حيث تكون فعالة عندهم في خفض نسبة النكس وذلك عند تطبيقها بعد التجريف بعدة أسابيع، وأغلب هؤلاء المرضى من ذوي الأورام منخفضة الخطورة .

أما مرضى الأورام عالية الدرجة فلا تكون هذه المعالجة كافية عندهم لذا نلجأ للمعالجة المناعية بحقن BCG ضمن المثانة لمنع أو على الأقل لتأخير ترقى الورم عندهم (70)

أثبت Huncharek فعالية المعالجة الكيميائية داخل المثانة في الوقاية من نكس الأورام حديثة التشخيص، (71) كما أثبت في دراسة أخرى فعالية هذه المعالجة في منع تكرار نكس هذه الأورام الناكسة (52)

يبقى التساؤل الأخير وهو: متى يجب البدء بهذه المعالجة وكم مرة يجب تطبيق العلاج ضمن كل شوط (course) علاجي، وما هي الفترة الفاصلة بين كل جرعتين؟

لا تزال هذه الأسئلة مطروحة في الواقع دون إجابات حاسمة، حيث أنه من الممكن البدء بالمعالجة الكيميائية المساعدة بالحقن ضمن المثانة بعد أسبوع من التجريف لكن أغلب الآراء تتفق على البدء بها بعد 2-4 أسابيع من إجراء التجريف (58)، أما عدد الجرعات فيتراوح بين 6-8 جرعات بمعدل جرعة واحدة أسبوعياً (72)

لكن هل نحتاج لمعالجة أخرى بعد ذلك؟ هذا أمر وارد فقد نحتاج لما نسميه بعلاج الصيانة (maintenance therapy)، أو الاتجاه للمعالجة المناعية بـ ال BCG وهذا يتوقف على حالة كل مريض .

12-4- المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة بعلاج الصيانة

(maintenance intravesical chemotherapy):

تعرف بأنها تعرض الضهارة البولية بشكل دوري مستمر (periodic continued exposure) لأحد أدوية العلاج الكيميائي ضمن المثانة وذلك بعد تحقق الاستجابة الكاملة للمعالجة الكيميائية الأولية (59)

يعد هذا النمط من العلاج أمراً هاماً لأنقاص احتمال نكس الورم المثاني، وربما ترقيه .

يطبق بمقدار جرعة واحدة شهرياً لمدة تتراوح بين 3-12 شهراً، رغم أنه لا توجد أي معطيات حاسمة حول مدة هذا العلاج

أظهرت دراسة أجراها Bouffieux ضمن فريق منظمة EORTC، أنه عند المرضى الذين تلقوا المعالجة بالحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد تجريف ورم المثانة في حال طبق عندهم علاج الصيانة داخل المثانة بجرعة شهرية لمدة 6 أشهر، أولمدة سنة كاملة، فإن النتيجة هي ذاتها بالنسبة للوقاية من النكس الورمي، وهذه النتيجة أظهرتها دراسة أخرى أجريت في اليابان (73) مؤكدة أن العلاج بالصيانة لمدة 6 أشهر أولمدة سنة يحمل نفس مقدار الوقاية من النكس. بالمقابل فإن المعالجة الكيميائية المساعدة التي يتلوها علاج الصيانة تحقق وقاية أكبر من النكس مما لو طبقت بمفردها (74)

كل هذه المعطيات تتفق على أمر واحد فقط وهو أن المعالجة الكيميائية بعلاج الصيانة بعد مرور سنة على التجريف لا تقدم أي فائدة إضافية في خفض نسبة النكس (68).

13-الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية داخل المثانة :

استخدم العديد من الأدوية في المعالجة الكيميائية داخل المثانة سواء كحقن مبكر بعد التجريف أو كمعالجة مساعدة (adjuvant therapy) على عدة جرعات مع أو بدون جرعات صيانة

أهم الأدوية المستخدمة هي :

Mitomycin C-

Doxorubicin ومشتقاته وأهمها Epirubicin و Valrubicin

Thiotepa-

Gemcitabine-

-مشتقات ال Taxanes وهما paclitaxel و Docetaxel

Mitoxantrone-

وسنفضل في كل من **Mitomycin C** كونه الأكثر استخداما و **Doxorubicin** كونه المستخدم في دراستنا هذه.

Mitomycin C-13-1: هو الدواء الأكثر استخداما في المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة

لأورام المثانة غير الغازية للعضلية، له تأثير جيد في تخفيض نسبة النكس الورمي ، في عام 2007 دعمت الجمعية الأميركية للجراحة البولية الحقنة الوحيدة من **Mitomycin C** كعلاج داخل المثانة مباشرة بعد التجريف عبر الإحليل لأورام المثانة غير الغازية للعضلية بهدف التخفيف من النكس الورمي، ثم استخدم لاحقاً ضمن برامج علاجية تتضمن حقنة أسبوعياً لمدة 6-8 أسابيع وجرعات تتراوح من 20-60 مغ ، مع برامج صيانة مختلفة.

الدوائيات (pharmacology) مضاد حيوي مشتق من *streptomyces caespitosus*

وهو عنصر مؤكل (alkylating agent) يبلغ وزنه الجزيئي **344KD** وبالتالي لا يستطيع الوصول للدوران العام، يتواجد بشكل مسحوق ثابت في حرارة المحيط، ينحل بالماء أو المذيبات العضوية (Organic solvents)، يفقد فعاليته ببطء في الضوء العادي لكن ليس في الأشعة فوق البنفسجية

Mitomycin C غير مستقر في الوسط الحامضي، أو الوسط شديد القلوية، فالبول الحامضي يفقده فعاليته عند الحقن ضمن المثانة لذلك يوصى بقلونة البول (alkalization) عند المريض قبل تطبيق الحقن

آلية التأثير (mechanism of action): يقوم بالكلية DNA الخلية الورمية فيثبط تركيبه وبالتالي يتوقف نمو الخلية الورمية (75) (49).

-الشكل الصيدلاني (Pharmaceutical form): يتواجد النموذج المعد للحقن ضمن المثانة على شكل مسحوق (powder) في بالات (vials) عيار 5مغ و 20مغ ، ويحفظ في درجة حرارة المسحوق في الماء المعقم ليتم الحصول على ذوبان كامل ، وحالما يتم تحضير المحلول (solution) ، يتوجب حمايته من الضوء ، وإذا لم يستخدم خلال 24 ساعة بعد حله فإنه يبقى ثابتاً لمدة 14 يوماً في حرارة 4 درجة ، 7 أيام في حرارة الغرفة ، ويجب أن نعلم أن استخدام أي مذيب غير الماء ينقص من ثبات المحلول. (49)

-طريقة الاستخدام (mode of administration): يستخدم Mitomycin C عموماً بالطريق الوريدي أو الموضعي بالعين أو ضمن المثانة حسب استطباب الاستخدام .

يهمنا استخدامه ضمن المثانة حيث تستخدم جرعة 20-60مغ في كل مرة يتم فيها الحقن ضمن المثانة ، والجرعة الموصى بها هي 40مغ (49) ، رغم أن بعض الدراسات تظهر أن جرعة قدرها 30مغ لها نفس التأثير الدوائي لجرعة 40مغ (76).

تحل هذه الجرعة في 20مل من الماء ويوصى المريض بالإقلال من السوائل المأخوذة قبل العلاج مع قلونة البول للحصول على $\text{pH} > 6.5$ (49).

-التأثيرات الجانبية (Side effects): ذكر العديد منها عند تطبيق الحقن ضمن المثانة كالغثيان والإقياء ، وارتفاع الحرارة ، الطفح (rash) ، الحكة (itching) ، وهناك بالطبع الأعراض الموضعية المثانية كتكرار التبول (frequency) ، وعسرة التبول (dysuria) ، البيلة الدموية ، التهاب المثانة الجرثومي أو الكيميائي أو التهاب المثانة بالحمضات (eosinophilic cystitis) ، (76)

-الخطة العلاجية (therapeutic schedule): يمكن أن يتم الحقن مرة وحيدة بعد تجريف الورم وخلال 24 ساعة بعد التجريف ، أو يطبق كعلاج كيميائية مساعدة (adjuvant chemotherapy) بمعدل مرة أسبوعياً لمدة 8 أسابيع مع أو بدون جرعة صيانة مرة واحدة شهرياً لمدة سنة . تكلف الجرعة الوحيدة من MMC \$ 246 دولاراً أميركياً.

2-13 - Doxorubicin يعرف كذلك بـ Adriamycin أو Adriablastin:

وهو من الأدوية الشائعة الاستخدام كعلاج كيميائي معد للحقن ضمن المثانة لعلاج أورام المثانة السطحية، وهو مثل **Mitomycin C** يساعد في الوقاية من النكس الورمي في الأورام المثانية، لكن دون أن يكون له دور هام في تقليل احتمالات الترقى في هذه الأورام. (50)

الدوائيات: (49) يعد مضادا حيويًا من زمرة anthracycline مشتق من streptomyces peucetius bar caesius، يبلغ وزنه الجزيئي 580KD وبالتالي فهو لا يعبر للدم عند حقنه ضمن المثانة .

الدواء فعال في وسط $3 < \text{PH} < 9.8$ ، لكنه يفقد ثباته في الوسط شديد الحموضة أو شديد القلوية يمكن أن يذوب في الماء أو المصل الملحي أو حمض الهيدروكلوريك، حساس للضوء لذا يعبأ ببالات ذات لون بني كامد أو مغلقة بأوراق ألومنيوم .

آلية التأثير: (49)(76) يعزى تأثير **Doxorubicin** على الخلايا الورمية لكونه يقتحم سلسلة DNA وليثبط تركيب الحمض النووي، كما أنه يثبط نسخ RNA (TRANSCRIPTION) وبالتالي يثبط تركيب البروتينات، كما أنه يرتبط بالغشاء القاعدي للخلية ويثبط المرحلة S من الانقسام الخلوي .

الشكل الصيدلاني: يتواجد بشكل محلول معبأ في بالات محمية من الضوء تحوي 50 مغ محلول في 25 مل، ويجب أن تبقى مبردة، وتبقى المادة الدوائية ثابتة خلال سنتين.

طريقة الاستخدام: يستخدم **Doxorubicin** بالطريق الوريدي أو بالطريق الموضعي ضمن المثانة، يتم حقن 50 مغ محلول ضمن 50 مل من الماء المعقم أو المحلول الملحي الفيزيولوجي، ويتم الحقن عن طريق قثطار معقم، ويوصى المريض بإقلال السوائل قبل إجراء الحقن ضمن المثانة (2)، وفي دراسة Garnick أظهر أن التأثير الواقي من النكس عند استخدام جرعة أكبر من 50 مغ هو أكثر وضوحاً مما لو كانت الجرعة أقل من 50 مغ (78).

لم تظهر الدراسات مرور **Doxorubicin** للدوران العام عند حقنه ضمن المثانة، لكن ذكر أنه ينفذ (Penetrate) ضمن الصفيحة المخصوصة والطبقة العضلية (79).

التأثيرات الجانبية: ذكر حدوث التهاب مثانة كيميائي المنشأ (chemical cystitis) وما يسببه من تواتر التبول، عسرة التبول والإلحاح البولي، كما ذكر حدوث حالات قليلة من نقص السعة المثانية (reduced bladder capacity) إضافة لبعض حالات الترفع الحاروري أو الارتكاس الأرجي. (49)(80)

الخطة العلاجية: يمكن أن يتم الحقن مرة وحيدة بعد تجريف الورم وخلال 24 ساعة بعد التجريف، أو يطبق كمعالجة كيميائية مساعدة بمعدل مرة أسبوعياً لمدة 6-8 أسابيع مع أو بدون جرعة صيانة مرة واحدة شهرياً ولمدة 6-12 شهراً .

Valrubicin هو نظير صناعي للدوكسوروبيسين Doxorubicin، وهو العقار الكيميائي الوحيد الحاصل على FDA-Approved كعلاج داخل للمثانة لأورام CIS المعنونة على BCG عند المرضى غير المرشحين لإجراء استئصال مثانة.

بنية valrubicin معدلة عن الدوكسوروبيسين بهدف تحقيق قبض داخل خلوي سريع مع تخفيف من السمية القلبية.

الدواء جيد التحمل مع آثار جانبية قليلة أهمها مرتبط بالأعراض البولية السفلية.

أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى CIS المعندين على BCG والذين تلقوا علاجاً داخل المثانة لستة أسابيع بحقن valrubicin 800مغ أن معدل الاستجابة التامة يصل حتى 18 %، ولكن البقاء الخالية من النكس الورمي لا تتجاوز 10% خلال سنة و 4% خلال سنتين.⁽⁸¹⁾

النتائج المتواضعة على المدى البعيد، والتكلفة العالية جداً (6000 \$) لهذا العلاج تطرح تساؤلات هامة حول جدوى الفعالية من ناحية التكلفة المادية cost-effectiveness.⁽⁸²⁾

فشل المعالجة الكيميائية ضمن المثانة

:Failure of intravesical chemotherapy

عند نكس ورم المثانة غير الغازي للعضلية، الذي عولج بالحقن الكيميائي ضمن المثانة بعد التجريف، يمكن عندها أن نطبق العلاج بحقن BCG ضمن المثانة⁽⁸³⁾.

14-العلاج المناعي داخل المثانة: Intravesical Immunotherapy

حقن BCG (Bacillus Calmette and Guérin):

نشأ دور BCG في علم الأورام من حقيقة ملاحظة أن المرضى المصابين بالسل لديهم نسبة إصابة بالأورام السرطانية منخفضة فيما لو تم مقارنتهم مع المرضى غير المصابين بالسل، وكان السل كان بمثابة عامل حماية ضد الإصابة بالسرطان. وقد أظهرت مزيد من الأبحاث التي أجريت على الحيوان أن BCG يحرض استجابة التهابية غير مباشرة تسبب نخرًا في الورم وترأجه.⁽⁸⁴⁾

أول تطبيق عملي لاستخدام BCG في مجال أورام المثانة كان من قبل Morales وزملائه عام 1976 ضمن معهد باستور Psateur للأحياء الدقيقة⁽⁸⁵⁾ حيث تم إعطاء 10 مرضى 6 حقن أسبوعية ضمن المثانة من BCG 120 مغ المحلولة في 50 مل سيروم ملحي بالترافق مع حقن BCG ضمن الأدمة. أفضت النتائج المشجعة إلى دراسات محكمة ومعمقة نتج عنها إثبات الدور الذي يلعبه BCG في إنقاص نسبة النكس الورمي مقارنة مع التجريف عبر الإحليل فقط. وفي عام 1990 اعتبر BCG علاجاً موافقاً عليه من منظمة الغذاء و الأدوية العالمية FDA Approved كعلاج بدئي لأورام السرطانة اللابدة CIS في المثانة، وكعلاج وقائي لمنع نكس الأورام الحليمية papillary tumors ليصبح بذلك حجر الزاوية كعلاج متمم لأورام الظهارة البولية غير الغازية للطبقة العضلية في المثانة.⁽⁸⁶⁾

لقد وصف في تاريخ استخدام BCG منذ اكتشاف تأثيره المضاد ورمي عدة طرق إعطاء:

1-حقن ضمن الأدمة 2-حقن ضمن الآفة 3-الطريق الفموي 4- حقن ضمن المثانة 5- الحقن ضمن المثانة مع الحقن تحت الجلد

قام Martinez و Pineiro عام 1977 بدراسة طرق الإعطاء بالحقن ضمن الأدمة لوحده أو بالحقن المباشر ضمن الآفة و في قاعدة الورم وخلصا إلى النتائج الآتية : لم يؤت الحقن ضمن الأدمة لوحده نفعاً عند المرضى الذين استخدم عندهم BCG لأغراض علاجية، ولم يكن مقنعاً بنتائجه عند المرضى الذين استخدم عندهم لأغراض الوقاية، كما أن الحقن المباشر ضمن الآفة ترافق مع إمراضية عالية وآثار جانبية هامة، وتطلب تناظير مثانة متكررة محفوفة بمخاطر

نشر العصيات الحية للدوران الدموي. تلك النتائج أفضت لاحقاً إلى إهمال هاتين الطريقتين و اعتبارهما غير فعاليتين. (87)

وفي عام 1990 أثبتت الدراسة التي قام بها Lamm DL وزملاؤه عدم فعالية الطريق الفموي بتاتاً في مجال أورام المثانة رغم أمنه نسبياً وندرة اختلاطاته بعد أن تمت مقارنته بالطرق الأخرى للإعطاء بالحقن ضمن المثانة مع الحقن ضمن الأدمة. (88)

ثم قام Brosman عام 1982 بدراسة طريق الإعطاء بالحقن داخل المثانة حيث تم حقن 16 مريض بهذه الطريقة، ونتج عن ذلك قلب تفاعل السلين الجلدي purified protein derivative (PPD) skin test من سلبي إلى إيجابي خلال 6 أسابيع من بدء العلاج، وقلب أيضاً تفاعل السلين عند المرضى الثلاث المتبقين من سلبي إلى إيجابي خلال 12 أسبوع، مما يثبت أن الحقن داخل المثانة لوحده قادر على إنتاج استجابة مناعية كافية.

لقد تمت دراسة المشاركة بإعطاء لقاح BCG حقناً داخل المثانة مع حقن داخل الأدمة بعدة أبحاث، وعلى الرغم من أمان هذه المشاركة وعدم إثبات إحداث سمية أعلى من الحقن داخل المثانة لوحده، لم تتمكن تلك الدراسات من إثبات تفوق هذه المشاركة على الحقن داخل المثانة لوحده في تحقيق النتائج العلاجية المرجوة. (88)، (89)

14-1- الجوانب العملية لتطبيق العلاج بحقن BCG داخل المثانة :

أولاً : علاج السرطانة اللابدة في المثانة Carcinoma in situ :

قبل تبني BCG كعلاج لأورام CIS، فإن خطورة الترقى الورمي عند مرضى CIS ترتفع بمعدل 7 % سنوياً، كما أن الترقى إلى داء غازي للعضلية يحدث عند 54% منهم خلال سنتين إلى خمس سنوات. (90)

شكل استخدام BCG في علاج مرضى CIS نقلة نوعية هامة، حيث إن 50% من المرضى يحققون استجابة جيدة لفترة تصل حتى 4 سنوات. ويحقق 30% من المرضى خلواً من الورم أو النكس أو الترقى خلال 10 سنوات، ولكن المتابعة الحثيثة مطلوبة حيث يظهر أغلب النكس الورمي خلال الخمس سنوات الأولى. (91)

ولا يمكن إنكار حقيقة الطبيعة السيئة لأورام CIS حيث أن حوالي 19 % من المرضى المستجيبين بشكل بدئي على العلاج بحقن BCG سيترقى الورم لديهم إلى داء غازي للعضلية ولكن مقابل 95 % من المرضى غير المستجيبين على BCG. مما يبرهن الإنذار الهام الذي تلعبه استجابة مريض CIS على العلاج بحقن BCG في التنبؤ بمعدل الترقى الورمي.⁽⁹²⁾

لقد تم استخدام العلاج الكيماوي بالحقن داخل المثانة في علاج مرضى CIS إلا أن معدل الاستجابة البدئية المطلوبة لم يتجاوز 48% في حين تمكن حقن BCG من تحقيق معدل استجابة تصل حتى 73-92 %. وفي دراسة قام بها Sylvester وزملاؤه عام 2005 على 600 مريض CIS: حقق 68 % من المرضى المعالجين بحقن BCG استجابة تامة على العلاج، في حين لم يتجاوز معدل الاستجابة التامة على العلاج الكيماوي داخل المثانة 48%. ومن بين المستجيبين على العلاج حافظ 68% من المرضى المعالجين بحقن BCG مقابل 47% من المعالجين بحقن الكيماوي داخل المثانة على الخلو من الورم من خلال متابعة وسطية لحوالي 3.75 سنة. وكانت المعدلات النهائية للخلو من الورم خلال المتابعة هي 51% لمجموعة العلاج بحقن BCG مقابل 27% لمرضى العلاج الكيماوي ضمن المثانة.⁽⁹⁴⁾

وبالتالي مقارنة مع العلاج الكيماوي فإن BCG يزيد معدل الاستجابة التامة لمرضى CIS والنسبة المئوية من المرضى الذين يسجلون خلواً من المرض خلال 10 سنوات، وينقص أيضاً من خطورة الترقى الورمي. وبناء على ذلك فإن الجمعية الأميركية البولية AUA دعمت في توصياتها عام 2007 BCG داخل المثانة كعلاج بدئي مفضل لمرضى CIS.⁽⁹³⁾

ثانياً : علاج السرطانة اللابدة CIS في الإحليل الموثي :

يحمل مرضى السرطانة اللابدة CIS في المثانة خطورة توضع خارج مثاني في الإحليل الموثي والطرق البولية العليا. ويحمل مرضى توضع CIS خارج المثانة إنذاراً أسوأ من CIS في المثانة لوحدها.

بالنسبة للبروستات فإن CIS ممكن أن تنحصر في الطبقة الظهارية للإحليل الموثي أو ضمن الأقمية البروستاتية، ويجب تفريق هذه الحالات عن الغزو الورمي لسدى البروستات (المرحلة T4a) من أورام المثانة حيث يكون استئصال المثانة الجذري الفوري إلزامياً.⁽⁹⁴⁾

يمكن علاج مرضى CIS ضمن ظهارة الإحليل الموثي بحقن BCG ضمن المثانة، ومن الممكن أن يفيد تجريف البروستات عبر الإحليل TURP في تحسين تماس عصيات BCG مع الإحليل الموثي. (83) أما توضعات CIS في الأقفنية البروستاتية فهناك نتائج واعدة من حقن BCG داخل المثانة، ولكن لا تزال ضمن دراسات صغيرة ومحدودة، ولم تعط حتى الآن نتائج حاسمة يمكن الاعتماد عليها كتوصيات في هذا المجال، ومن الجدير التفكير بالاستئصال الجراحي. (95)

ثالثاً : دور BCG في علاج الورم المتبقي: Residual Tumor

بإمكان حقن BCG داخل المثانة أن يقضي على الأورام الحليمية المتبقية، ولكن يجب ألا يتم استخدامه كعلاج بديل عن التجريف. لقد أظهرت أبحاث قام بها , Brosman 1982 Coplen 1990 Schellhammer 1986 أن حقن BCG داخل المثانة حقق استجابة تصل لنحو 60% في القضاء على الأورام الحليمية المتبقية. (96)

كما أن سرطانة الظهارة والأقفنية البروستاتية السطحية يمكن أن تعالج بحقن BCG مع معدل خلو ورمي يصل لحوالي 50%. ويمكن لإجراء TURP المحدود مع التخثير أن ينقص بشكل فعال من حدود وحجم الورم، ويسهل تعرض سطح البروستات لعصيات BCG.

رابعاً : فعالية BCG في الوقاية من النكس الورمي : Prophylaxis to Prevent Recurrence

تعود حقيقة إثبات دور BCG في الوقاية من النكس الورمي إلى عدة أبحاث قديمة كان على رأسها Brosman عام 1982 و Morales عام 1992، حيث أظهر انخفاضاً بمعدل النكس الورمي بما يقارب 30% وذلك باستخدام برنامج الحقن الستة من BCG. (96)، (97)

ثم أظهرت دراسات وأبحاث لاحقة أن معدل النكس الورمي قد انخفض حوالي 20-65% وبمعدل وسطي 40% باستخدام حقن BCG (98). وخلص Han and Pan بدراستهما التي أجريت عام 2006 أن استخدام برنامج الصيانة maintenance schedule قد أنقص بشكل هام إحصائياً معدل النكس الورمي مقارنة مع المعالين بالبرنامج التحريضي البادئ induction therapy فقط. (99)

وفيما يتعلق بالأورام الحليمية عالية الخطورة على وجه التخصيص T1 HG، فقد أثبتت عدة دراسات فعالية BCG في تخفيض معدل النكس الورمي التي وصلت إلى 16-40% وهي تقل بشكل واضح عن معدلات النكس الورمي دون استخدام BCG.⁽¹⁰⁰⁾

خامساً : فعالية BCG في منع أو تأخير الترقى الورمي: tumor progression

تمكنت الأبحاث التي أجريت على BCG من إثبات امتلاكه خاصية مميزة فريدة وهامة جداً وهي التأثير على الترقى الورمي.

أظهرت دراسة Herr عام 1998 على 86 مريض ورم مثانة غير غازٍ للطبقة العضلية عالي الخطورة أن BCG قد أخر الترقى الورمي مقارنة مع التجريف عبر الإحليل TUR فقط، كما خفض معدل استئصال المثانة الجذري عند مرضى CIS مقارنة مع غير المعالجين بحقن BCG (11% مقارنة بنحو 55% على الترتيب).⁽¹⁰¹⁾

ورغم الفائدة المرجوة في منع الترقى الورمي، فإن المتابعة اللاحقة بعد 15 عاماً تظهر أن 27% فقط من المرضى المعالجين بحقن BCG كانوا على قيد الحياة ومع مثانة سليمة وظيفياً. وبالتالي فإن البيانات المتاحة وفقاً للدراسات تثبت بأن BCG بإمكانه أن يؤخر الترقى الورمي لمرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية، ولكن ميزات البقاء على المدى البعيد لا تزال مثار جدل وغير محددة بدقة.

أظهرت دراسة Sylvester عام 2002 انخفاض خطورة الترقى الورمي بمقدار 27% عند المرضى المعالجين بحقن BCG مقارنة مع غير المعالجين به وذلك من خلال متابعة وسطية لمدة 2.5 سنة، وبمقدار 23% في دراسة Bohle and Bock عام 2004 من خلال متابعة وسطية لحوالي 26 شهراً. وفي كلتا الدراستين فإن تفرد العلاج بحقن BCG في تأخير الترقى الورمي مقارنة مع العلاج الكيماوي كان فقط عند المرضى الذين خضعوا لبرنامج الصيانة maintenance BCG therapy. في حين لم يظهر العلاج الكيماوي داخل المثانة أي فعالية في منع الترقى الورمي.⁽¹⁰²⁾

لقد أوصت الجمعية الأميركية للجراحة البولية AUA باستخدام حقن BCG داخل المثانة كعلاج يؤخر الترقى الورمي لمرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية. (93)

2-14 البرنامج العلاجي بحقن BCG داخل المثانة :

إنّ البرنامج التحريضي البادئ **induction therapy** الذي تم وضعه من قبل Morales كان عبارة عن ست حقن بفواصل أسبوعي. لقد تم اختيار ذلك تجريبياً، بالإضافة إلى أنّ سلالة Frappier (إحدى السلالات الفرعية لعصيات BCG) المستخدمة وقتها كانت معبأة في ست فيالات vials منفصلة، كما أنّ الآثار الجانبية الملاحظة كانت تستمر لأقل من أسبوع. ولقد كتب Morsles في هذا المجال : "من خلال تجاربنا وتجارب الآخرين تبين أن 3 أسابيع هي المدة الصغرى المطلوبة بعد التمنيع للوصول إلى ارتكاس فرط حساسية متأخر delayed hypersensitivity reaction. إن طريق إعطاء BCG ضمن الأدمة بالترافق مع الحقن داخل المثانة لم يعزز التعرف الجهازى enhanced systemic recognition فحسب، بل وفر أيضاً علامة ظاهرة للاستدلال على كفاءة الاستجابة المناعية. ومن خلال الملاحظة فإن الارتكاس الجلدي المصاحب للحقن ضمن الأدمة الذي تم الوصول إليه بعد 4-5 أسابيع لم يتعزز أكثر مع استخدام المزيد من الحقن، كما أن مختبرات فرايير Frappier Labs تزودنا بعبوات تحوي 6 فيالات، لذلك ارتأينا أن نوقف العلاج بعد 6 أسابيع مفترضين أن ما نراه على الجلد يحدث أيضاً في مخاطية المثانة ". ولكن Morales لم يحسم البرنامج الأمثل لاستخدام BCG إذ كتب تعقيباً على بحثه المشهور عام 1976 " هذا البرنامج هو برنامج اعتباطي يعتمد على خيار تجريبي مستند على الملاحظة أكثر من استناده على قاعدة مثبتة، ومن الممكن أن يتعدل في المستقبل حالما تتوفر معطيات ومعلومات جديدة ". (85)

إن العدد الأمثل من حقن BCG خلال البرنامج البادئ غير معروف بشكل نهائي. قد تكون 4 حقن كافية عند المرضى الممنعين ضد السل لتضخيم وتفعيل الاستجابة المناعية، في حين يحتاج غير الممنعين سابقاً ضد السل إلى الجرعات الستة كاملة للحصول على التحريض المناعي الكافي.

ولكن بما أن الاستجابة المناعية الخلوية المحرصة بحقن BCG تتناقص مع الزمن فإن برنامج العلاج التحريضي ذي الجرعات الستة غير كاف لتحقيق الفعالية المطلوبة من BCG، بل إن برنامج الصيانة maintenance therapy مطلوب وضروري.⁽¹⁰³⁾

Maintenance therapy

لقد وصفت عدة برامج للصيانة تتراوح من سنة واحدة حتى ثلاث سنوات. أكثرها انتشاراً هي 3 حقن بفواصل أسبوعي تعطى في الأشهر 3، 6، 12، 18، 24، 30، 36، بعد إتمام البرنامج التحريضي البادئ ذي الحقن الستة، أي بمجموع 27 حقنة وذلك عند المرضى عاليي الخطورة. أما عند المرضى متوسطي الخطورة يمكن استخدام برنامج الصيانة لعام واحد فقط أي 3 حقن بفواصل أسبوعي في الأشهر 3، 6، 12.⁽¹⁰³⁾ ومن البرامج الأخرى التي تحمل نتائج واعدة هو حقنة وحيدة في الأشهر 3، 6، 9، 12 بعد إتمام البرنامج التحريضي البادئ، في حين لا يستطب استخدام BCG أساساً عند مجموعات المرضى منخفضي الخطورة. ورغم الفائدة الواضحة من السنتين الإضافيتين لبرنامج الصيانة عند مرضى الخطورة المرتفعة يبقى من الحسيف الموازنة بين الفائدة المرجوة والاختلاطات أو الآثار الجانبية الممكن حدوثها، وإقرار إمكانية الاستمرار بالعلاج بناء على تحمل المريض.

إن العدد الأمثل من الحقن المستخدمة في برنامج الصيانة ومدة البرنامج وتواتر الحقن غير محدد بشكل نهائي، بل يعتمد على المريض وحالته المناعية. ومن المتفق عليه أن مدة عام واحد من العلاج ببرنامج الصيانة هي المدة الصغرى المطلوبة لإظهار تفرد BCG في منع الترقى الورمي وتفوقه على العلاج الكيماوي داخل المثانة في منع النكس الورمي.⁽¹⁰⁴⁾

3-14 سمية BCG: BCG Toxicity

مقارنة بالعلاج الكيماوي داخل المثانة يحمل العلاج بحقن BCG آثاراً جانبية أهم من الناحيتين الموضعية و الجهازية.

لقد أجريت الكثير من الأبحاث لدراسة الآثار الجانبية المرافقة لاستخدام BCG وكيفية تدبيرها أهمها دراسة Lamm عام 1992، Gontero عام 2010⁽¹⁰⁵⁾، Witjes عام 2008⁽¹¹²⁾، Rischmann عام 2000

أهم التأثيرات الجانبية الموضعية :

- 1-البيلة الدموية
- 2-علامات التهاب مثانة محرض بعصيات BCG (أعراض بولية سفلية تخريشية - تعدد بيلات) BCG-induced cystitis
- 3-التهاب بروستات حبيبيومي
- granulomatous prostatitis
- 4- التهاب خصية و بربخ درني
- 5- انكماش المثانة Bladder contracture

و أهم التأثيرات الجهازية الممكن حدوثها هي أعراض نزلية flu-like symptoms (تعب عام- ألم عضلي ومفصلي – ترفع حروري أقل من 38.5° لمدة 48 ساعة) - ارتكاس تأقي – غثيان..

إنّ استمرار الترفع الحروري لمدة تتجاوز 48 ساعة أو بلوغه أكثر من 38.5 درجة قد يشير إلى سمية جهازية هامة تتطلب إيقاف العلاج وإجراء تقييم إنتاني قد يبرر البدء بالعلاج بمضادات السل والصادات الحيوية. ومن الممكن أن تصل هذه السمية الجهازية إلى حد إنتان درني معمم يتطلب الاستشفاء والعلاج الفوري والهجوم بمضادات السل.⁽¹⁰⁶⁾

تقود الآثار الجانبية الموضعية أو الجهازية إلى إيقاف العلاج لدى 20% من المرضى. وإنّ ثلثي المرضى الذين يضطرون لإيقاف العلاج بسبب السمية يحدث ذلك خلال الستة أشهر الأولى من العلاج، وإن مزيداً من العلاج ببرنامج الصيانة بعد تجاوز الأشهر الست الأولى لا يترافق على الأغلب بزيادة في حدة الآثار الجانبية و يكون تحمل المريض جيداً.⁽¹⁰⁷⁾

لقد قامت الشركات الدوائية العالمية المصنعة لحقن BCG وعلى رأسها شركة ORGANON الدوائية بجمع الآثار الجانبية المحتملة المترافقة مع استخدام العقار، و ذكرت حتى النادرة جداً منها، وقامت بترتيبها حسب نسب الشيوع وفق ما يلي :

شائع جداً very common: يصيب أكثر من شخص من بين 10 أشخاص

- ✓ التهاب المثانة المحرض بحقن BCG (BCG-induced cystitis) : حرقه وألم خلال التبول – تعدد بيلات- بيلة دموية ، وتختفي تدريجياً خلال يومين.
- ✓ أعراض نزلية (flu-like symptoms) : ترفع حروري معتدل – تعب ووهن عام، تحدث عادة بعد الحقن بحوالي 4 ساعات و تستمر لمدة 24-48 ساعة.

شائع common : يصيب أقل من شخص من بين 10 أشخاص

- ✓ ألم مفصلي – التهاب مفاصل
- ✓ آلام عضلية
- ✓ غثيان وإقياء
- ✓ ألم بطني أو إسهال
- ✓ إلحاحية بولية
- ✓ حمى عالية وعرواءات
- ✓ التهاب رئوي
- ✓ إنتان بولي سفلي
- ✓ اضطراب بتحليل البول والراسب

غير شائع uncommon: يصيب أقل من شخص من بين 100 شخص

- ✓ طفح جلدي
- ✓ يرقان
- ✓ صعوبة تبويل
- ✓ فقر دم
- ✓ نقص صفيحات الدم مترافقاً مع كدمات وأعراض تعب عام
- ✓ نقص تعداد الكريات البيض بالدم
- ✓ اضطراب مخبري بوظائف الكبد
- ✓ انكماش المثانة وإعاقة الجريان البولي

نادر rare : تصيب أقل من شخص من بين 1000 شخص

✓ التهاب بربخ

✓ سعال مزمن

نادر جداً very rare : تصيب أقل من شخص من بين 10000 شخص

✓ صداع

✓ ألم ظهري

✓ تورم الأطراف

✓ انخفاض ضغط الدم

✓ نفخة بالبطن / عسرة هضم / عدم ارتياح بعد الوجبة

✓ نقص شهية / انخفاض بالوزن

✓ تساقط أشعار

✓ نمل أو إحساس واخز وحكة بالجلد

✓ إنتانات عينية (التهاب عنبة، التهاب ملتحمة)

✓ نعاس ، دوار

✓ التهاب قصبات

✓ ألم بالحلق

✓ ضخامة عقد لمفية

✓ تشكل حبيبومات حشوية (كبد، بروتينات ...)

✓ التهاب بروتينات

✓ متلازمة رايتز

✓ سل جلدي

✓ التهاب عظم ونقي

✓ خراجة كلوية أو خراجة بسواس حول كلوية

✓ ارتفاع قيمة PSA

✓ حرقة أو حكة أو ألم حارق بالأعضاء التناسلية الأنثوية

✓ ألم صدري

- ✓ إنتان سلي بالغرسات والطعوم والبدايل الصناعية الطبية (الطعوم الوعائية الابهريية – مزيلات الرجفان القلبية – المفاصل الصناعية)

اعتبارات خاصة حول سمية BCG:

أولاً: مضادات استطبابات BCG:

للتخفيف من سمية العلاج بحقن BCG يجب الالتزام بالاستطبابات المحددة لتطبيق هذا العلاج والابتعاد عن مضادات الاستطباب.

مضادات الاستطباب القطعية :

- المرضى المثبتين مناعياً أو مكبوحى المناعة
- مباشرة بعد تجريف ورم المثانة عبر الإحليل
- قصة سابقة للخمج بعصيات BCG
- بيلة دموية عيانية
- بعد قثطرة إحليلية راضة
- السلس التام المريض (لن يحتفظ بالمادة)

مضادات الاستطباب النسبية:

- إنتان سبيل بولي
- اضطراب بوظيفة الكبد يعرقل استخدام الإيزونيازيد في حال حدوث خمج بعصيات BCG
- إصابة سابقة بالسل
- سوء بالحالة العامة
- العمر المتقدم

مضادات استطباب غير محسومة (لا يتوفر بيانات كافية للأخذ بها كقاعدة):

- مرضى البدائل الصناعية prosthetic material : لم تظهر الأبحاث القليلة المجراة أي خطورة حول زيادة نسبة الإنتان أو الاختلاطات الأخرى.(109)
- الجزر الحالبى
- الأدوية المضادة للعامل المنخر الورمي Anti-tumor necrosis factor medications (نظرياً تجعل المريض عرضة للخمج بعصيات BCG)

يبدأ العلاج بعد أسبوعين على الأقل من تجريف الورم عبر الإحليل وهي الفترة الكافية لإعادة ترميم الظهارة البولية مما يخفف من خطر تسرب هذه العصيات الحية إلى الدوران الدموي.

يجب إجراء تحليل بول وراسب مباشرة قبل الحقن لنفي وجود إنتان بولي فعال أو ببيلة دموية مهمة بهدف إنقاص خطر التسرب الجهازى لهذه العصيات. يعتبر الإنتان البولي الفعال سبباً لتأجيل الحقن إلى أن يتم تدبيره، لأن ترافق التهاب المثانة الجرثومي مع التهاب المثانة بعصيات BCG بإمكانه أن يقود إلى ارتكاس التهابي شديد، وبالتالي سوء في الآثار الجانبية بالإضافة إلى أن استخدام الصادات لعلاج الإنتان الجرثومي سيؤثر حكماً على عيوشية عصيات BCG مخففاً من التأثير المضاد للورم وما ينتج عنه من انخفاض في الفعالية.(122) ولكن لم يجد HERR في دراسته التي نشرها عام 2012 سبباً لتأجيل الحقن في حال وجود ببيلة جرثومية لا عرضية.

في حال كانت القطرة الإحليلية راضة خلال تركيبها من الضروري تأجيل الإجراء عدة أيام حتى أسبوع حسب شدة الأذية الراضة.(110)

14-4 ملاحظات حول طريقة إعطاء الحقن :

" BCG هي عصيات حية "... حقيقة يجب أن يتذكرها جيداً الطبيب والمساعد من أجل استخدام جميع الاحتياطات الطبية اللازمة للكادر الطبي والتمريضي. يجب أن يتم تحضير العبوة والحقن بتقنيات عقيمة جيداً. ولتجنب انتقال العدوى فإن الأدوية المعدة للحقن يجب ألا تحضر في نفس الغرفة التي يتم فيها تحضير BCG للحقن ضمن المثانة، وبالتالي يفضل إجراء الحقن بغرفة مستقلة، وكل المعدات التي تستخدم بتماس مع عبوة BCG يجب التخلص منها وتعبئتها مع النفايات الحيوية الخطرة ضمن نظام ترحيل النفايات الطبية.

على الطبيب والمساعد ارتداء القفازات الطبية خلال تحضير العبوة للحقن، ويُفضّل ارتداء القناع (الماسك) والرداء الطبي (الغاون) لتجنب استنشاق العصيات خلال التحضير أو تماسها مع منطقة خدش أو أذية جلدية.

تحضير الفيال Vial للحقن :

المستحضر الدوائي متوفر بشكل Vial تحوي المادة الفعالة على هيئة بودرة مجففة مجمدة.

نملاً 1 مل من المحلول الفيزيولوجي N.S كلور الوصوديوم 0.9% بدرجة حرارة 4-25° مئوية بمحقنة صغيرة سعة 3مل، ونحقنها داخل الفيال، و نترك المحلول مدة دقيقة ليتشكل المعلق ثم نقوم بتدوير أو إمالة الفيال بلطف حتى يتشكل معلق متجانس، ومن الممكن خلط المحلول من خلال سحبه إلى المحقنة وإعادته إليها مجدداً بلطف مرتين أو ثلاث مرات، وما يهم هنا هو تجنب الخلط عبر التحريك العنيف أو الرج القوي للفيال خشية تكتل وتجمع العصيات من جهة وحفاظاً على فعالية العلاج. إن تشكل الرغوة بالمحلول هي علامة للرج العنيف الذي يجب تجنبه. المعلق الناتج يكون غيمي المظهر ثم نقوم بتمديده عبر إضافته إلى محقنة تحوي 49مل من المحلول الفيزيولوجي لنحصل بذلك على 50 مل من معلق عصيات BCG الممددة .

من الجدير بالذكر أن المحلول الذي تم الحصول عليه يجب أن يحفظ بالثلاجة بدرجة حرارة 2-8° مئوية وأن يتجنب تعريضه لأشعة الشمس المباشرة ويجب أن يتم استخدامه خلال ساعتين كحد أقصى. والمحلول المتبقي الذي لم يتم استخدامه يجب التخلص منه بعد مرور ساعتين.

يوصى المريض بتخفيف السوائل في الليلة السابقة للحقن والامتناع عن المنبهات كالكافيين لمدة 6-8 ساعات قبل الحقن، حيث إن تخفيف السوائل والمدرات والكافيين في الليلة السابقة للحقن يخفف التأثير التمديدي لعصيات BCG بالبول ويسهل القدرة على حبس المحلول بالمثانة المدة الكافية. من الضروري إفراغ المثانة قبل الحقن. يتم تركيب قنطرة إكليلية بلطف، وإن صعوبة إدخال القنطرة والمحاولات الرضاة لإدخالها هي سبب كافي لتأجيل الحقن لمدة 10 أيام على الأقل، ثم يتم حقن المحلول إلى المثانة عبر القنطرة الإكليلية بدفع الجاذبية مع تجنب الحقن العنيف. يحتفظ المريض بالمحلول ضمن مثانته لساعتين على الأقل وينصح بالتقلب على جنبه الأيمن ثم الأيسر وتغيير وضعيته كل 10-15 دقيقة لتحقيق تعريض كافي لسطح المثانة مع العصيات المحقونة، كما يُنصح المريض الذكر أيضاً بالتبول بعد ساعتين بوضعية الجلوس لتجنب تطاير البول وما يحمله من عصيات حية على المرحاض أو حوله.

يتم نصح المريض بتنظيف المرحاض بالمبيّضات والمعقمات المنزلية وإعادة التعقيم بعد كل تبويل خلال الست ساعات الأولى رغم عدم وجود خطر ملحوظ من الإنتان المباشر بالتماس، ولكن لا مانع من نصح المريض بذلك. وينصح أيضاً بزيادة الوارد من السوائل بعد الحقن من أجل شطف المثانة من العصيات المحقونة.

14-5 الخيارات العلاجية عند المرضى غير المستجيبين على حقن BCG:

إن تدبير المريض الذي لم يستجب على العلاج بحقن BCG داخل المثانة يحمل تحدياً كبيراً نظراً للخطورة العالية التي يحملها لترقي الدرجة والمرحلة الورمية كما سبق وذكرنا.

ويمكن تصنيف الخيارات العلاجية ضمن بندين رئيسين :

1-العلاجات المحافظة

2-الجراحة الجذرية الباكرة

لا يوجد إجماع عام حول الطريقة المثلى في التدبير، إذ تختلف حسب كل مريض، ولكن القاعدة العريضة التي يجب الارتكاز عليها عند الاختيار تتعلق بتقدير خطورة ترقي الورم، والحالة العامة والإمراضيات المرافقة.

على سبيل المثال فإن مرضى الداء المعند على BCG (BCG Refractory) – مرضى المجموعة الأولى من التصنيف السابق) هم مجموعة عالية الخطورة، حيث يحمل المرضى الذين يكشف لديهم ورم عالي الدرجة غير غازي للعضلية خلال 3 أشهر من العلاج بحقن BCG خطورة ترقي ورمي تصل إلى 82%، لذا يجب أن يكون استئصال المثانة خياراً ملحاً وعاجلاً ما أمكن في حال كان المريض لائقاً صحياً، ويحتفظ بخيار إعادة تجربة الحقن داخل المثانة للمرضى غير اللائقين للجراحة أو الراضين لها.⁽¹¹¹⁾

وفيما يلي بعض من الخيارات العلاجية المحافظة الأخرى التي يمكن اللجوء إليها :

أولاً: الإنترفيرون ألفا α -INF:

الإنترفيرون هو بروتين سكري يتم إنتاجه كاستجابة لتحريض مستضدي. تملك هذه المركبات خصائص مضادة للورم عديدة تتضمن تثبيط اصطناع النوكليوتيدات، تأثير مضاد للتكون

الوعائي، تحريض تحرر السيتوكينات من خلال تفعيل الخلايا التائية و البائية T-cell , B-cell وتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells . من بين الأنماط الفرعية من الانتريفيرون فإن الإنتريفيرون ألفا $INF-\alpha$ هو أكثر الأنماط دراسة وتجريباً، ويكون أكثر فعالية بجرعة 100 مليون وحدة على الأقل على الرغم من الجرعة المثلثى والبرنامج الأفضل لإعطائه غير محدد بشكل قطعي.

الانتريفيرون كعلاج مفرد يعتبر أعلى كلفة وأقل فعالية من BCG ضمن المثانة في تخفيف نكس الأورام الحليمية، وفي علاج الأورام اللابدة CIS، حيث لا تتجاوز فعاليته على المدى البعيد بالنسبة لعلاج CIS 15%، مع معدل نكس يتراوح بين 16-60% متجاوزاً بشكل ملحوظ معدل النكس المرافق لاستخدام BCG بشكل مفرد.⁽¹¹²⁾

لقد تمت دراسة المشاركة بين BCG والانتريفيرون وأثبت نجاح هذه المشاركة عند المرضى المعنفين على BCG مع إمكانية خفض جرعة BCG، مما يعني تخفيف الآثار الجانبية مع الحفاظ على الفعالية.⁽¹¹²⁾

في دراسة بحثية قام بها O'Donnell MA و زملاؤه عام 2004 ، وأخرى أيضاً قام بها Joudi FN عام 2006 اعتمدت على عدة مراكز لدراسة هذه المشاركة العلاجية بشكل بدئي أو كخيار عند المرضى الذين سجلوا نكساً ورمياً على BCG، حيث تم إعطاء المرضى شوطاً علاجياً بادئاً متضمناً جرعة مخفضة من BCG بالمشاركة مع 50 مليون وحدة من الإنتريفيرون لمدة 6 أسابيع متبوعاً بأشواط داعمة لمدة 3 أسابيع في الأشهر 3 ، 9 ، 15. ومن خلال متابعة وسطية لعامين فإن المرضى الذين تلقوا هذه المشاركة بعد حدوث نكس ورمي على BCG بمفرده نجح 45% منهم في الحفاظ على خلو ورمي لعامين، مقابل 60 % من المرضى الذين استخدمت لديهم هذه المشاركة كعلاج بدئي. نتائج هذه الدراسة تثبت فائدة هذه المشاركة كخط علاجي عند المرضى الناكسين على العلاج بحقن BCG، ويبدو أن تفوق هذه المشاركة عند استخدامها كخيار بدئي على استخدامها كخط علاجي بعد النكس على BCG ينبع من الطبيعة السيئة التي تحملها الأورام الناكسة على BCG أساساً، ولا تجعل منها خياراً أولاً على الإطلاق خاصة مع التكلفة العالية التي تحملها، حيث تتراوح تكلفة الجرعة العلاجية من الانتريفيرون بين \$ 1340 -670 دولاراً أميركياً.⁽¹¹³⁾

الآثار الجانبية:

الإنترفيرون بشكل عام جيد التحمل. أهم الآثار الجانبية المرافقة هي الأعراض النزلية -Flu like symptoms وتحدث بنسبة 20%، أما أعراض التهاب المثانة Cystitis فيشاهد عند أقل من 5% من المرضى.⁽¹¹³⁾

الجرعة العلاجية:

نحتاج لجرعات عالية من الإنترفيرون لا تقل عن 50-100 مليون وحدة حتى تظهر الفعالية العلاجية، ولكن الجرعة المثلى والبرنامج الأمثل غير محددين بدقة.

Valrubicin :

Valrubicin هو نظير صناعي للدوكسوروبيسين Doxorubicin، (تم ذكره سابقاً) وهو العقار الكيماوي الوحيد الحاصل على FDA-Approved كعلاج داخل للمثانة لأورام CIS المعنّدة على BCG عند المرضى غير المرشحين لإجراء استئصال مثانة.

بنية valrubicin معدلة عن الدوكسوروبيسين بهدف تحقيق قبض داخل خلوي سريع مع تخفيف من السمية القلبية.

الدواء جيد التحمل مع آثار جانبية قليلة أهمها مرتبط بالأعراض البولية السفلية.

أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى CIS المعنّدين على BCG والذين تلقوا علاجاً داخل المثانة لستة أسابيع بحقن valrubicin 800مغ أن معدل الاستجابة التامة يصل حتى 18 %، ولكن البقيا الخالية من النكس الورمي لا تتجاوز 10% خلال سنة و 4% خلال سنتين.⁽⁸¹⁾

النتائج المتواضعة على المدى البعيد، والتكلفة العالية جداً (6000 \$) لهذا العلاج تطرح تساؤلات هامة حول جدوى الفعالية من ناحية التكلفة المادية cost-effectiveness.⁽⁸²⁾

Gemcitabine يصنف من العقاقير السامة خلويًا cytotoxic التي تحاصر اصطناع DNA وتسبب الموت الخلوي المبرمج apoptosis، وتستخدم بالطريق الجهازي في علاج سرطان المثانة المتقدم. (114)

وقد وصفت عدة أبحاث استخدام Gemcitabine بطريق الحقن داخل المثانة في علاج أورام المثانة غير الغازية للعضلية.

ففي الداء الناكس بعد استخدام BCG لدى مقارنة استخدام Gemcitabine مع استخدام Mitomycin c، يحقق Gemcitabine داخل المثانة (معدلات خلو ورمي disease-free rates تصل حتى 72% ومعدل ترقى ورمي 40%) مقارنة مع (معدل خلو ورمي 61% ومعدل ترقى ورمي 45.5%) يحققه Mitomycin c. (115)

ولدى مقارنة إعادة الشوط العلاجي من BCG (6 حقن لمدة 6 أسابيع متبوعة بثلاث حقن في الأشهر 3، 6، 12) مع استخدام Gemcitabine بنفس هذا البرنامج العلاجي ذلك عند المرضى الذين يطورون نكساً ورمياً غير غاز للعضلية بعد استخدام BCG، فإن Gemcitabine يحقق معدل نكس ورمي أقل (52.5% مقارنة مع 87.5% لإعادة الشوط العلاجي من BCG)، ومعدلات ترقى ورمي أقل (33% مقابل 37.5%)، ومعدلات أطول من البقيا الخالية من النكس recurrence-free survival rate (3.9 شهراً مقابل 3.2 شهراً).

إن المشاركة بين العلاجات داخل المثانة قد تحسن من معدلات النكس والترقى الورمي عند المرضى المعندين على BCG، حيث أظهرت الدراسات أن المرضى الذين تلقوا 6 حقن من Gemcitabine متبوعة بعلاج داعم من MMC قد حققوا معدلات استجابة تامة تصل حتى 68% و معدلات بقيا خالية من النكس الورمي تصل حتى 48% خلال سنة و 38% خلال سنتين. (116)

الآثار الجانبية:

Gemcitabine داخل المثانة جيد التحمل، وقد سجلت حالات قليلة من عسرة تبويل شديدة وسمية جهازية. (114)

تتراوح تكلفة العلاج بحقن Gemcitabine بين (540 - 1080 \$) للجرعة الواحدة.

خامساً: Docetaxel

Docetaxel علاج كيميائي جهازى يستخدم بشكل واسع في الأورام الخبيثة.

يحقق استخدام Docetaxel حقناً داخل المثانة في الداء المعند على BCG معدل استجابة بدئية تامة تصل حتى 56% بعد العلاج بستة حقن من Docetaxel، ولكن معدلات البقيا الخالية من النكس الورمي تصل حتى 40% خلال سنة و تنخفض حتى 25% خلال 3 سنوات. (117)

علاجات حديثة واعدة :

nab -Paclitaxel (1) Nanoparticle albumin-bound (paclitaxel)

تركز العلاجات الحديثة على تطوير تقديم العلاج الهدي إلى الخلايا الورمية. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel علاج جديد من عائلة taxane تم إضافته إلى الألبومين لتحسين الحلوية والنقل داخل الخلوي. وقد استخدم كعلاج جهازى في سرطان الثدي وأظهر تفوقاً على Paclitaxel. وحديثاً تم استخدام nab - Paclitaxel كعلاج داخل المثانة عند المرضى الذين سجلوا نكساً ورمياً غير غاز للعضلية بعد MMC أو BCG . وقد نجح 28 % من المرضى الذين تلقوا الحقن الستة من هذا العلاج في تحقيق استجابة تامة بدئية بعد 12 أسبوع من العلاج، مع ندرة المعلومات حول الفعالية على مدى أطول من المتابعة التي بدورها ما زالت بحاجة لأبحاث ودراسات. (118)

Oportuzumab monatox (VB4-845) (2)

Oportuzumab monatox يصنف من بين العلاجات المناعية المطورة صناعياً، وهو بروتين اندماجي معاد تركيبه من أضداد مؤنسنة لجزيء الالتصاق للخلايا الظهارية humanized anti-epithelial cell adhesion molecule antibody المرتبطة مع الذيفان الخارجي للزوائف Pseudomonas exotoxins. عندما يتم قبط الدواء من قبل الخلية الورمية يتحرر الذيفان الخارجي ويسبب الموت الخلوي المبرمج apoptosis (118).

لقد تم استخدام هذا العلاج عند مرضى أورام المثانة المعندين على BCG في دراسة Kowalski عام 2012 حيث أعطي بجرعة 30 مغ حقناً داخل المثانة أسبوعياً لستة أسابيع متبوعة بعلاج داعم (3 حقن كل 3 أشهر)، وقد سجل معدل استجابة تامة بنسبة 40 % خلال 3 أشهر، وتنخفض النسبة إلى 15.6% فقط خلال 12 شهراً. (119)

Oportuzumab داخل المثانة جيد التحمل ، ويترافق استخدامه مع آثار جانبية خفيفة إلى متوسطة الشدة تتمثل بأعراض مثانية موضعية. (118)

recombinant adenovirus-mediated interferon (rAd-(3) INFα)

ومن أنظمة التوصيل العلاجي الحديثة ما يستخدم العلاج الجيني Gene therapy، على سبيل المثال استخدام الفيروسات الغدية المطورة صناعياً recombinant adenovirus لإحداث تغيير في الظهارة البولية بحيث ينتج عنه تحسين وصول الانترفيرون العلاجي وتأمين تحقيق مستويات عالية منه. (118)

في دراسة Dinney CP عام 2013 أجريت على المرضى المعندين على BCG حيث تم إعطاء المرضى حقن داخل المثانة من rAd-INFα الحاوية على $10^9 \times 3$ - $10^{11} \times 3$ جزيء / مل والمعدة مع سواغ مناسب. لم تلاحظ سمية هامة للعلاج وتم الاستدلال على كفاءة العلاج من عيار مستويات الانترفيرون في البول التي أظهرت معدلات عالية لمدة طويلة ، ولقد حقق 43% من المرضى استجابة تامة خلال 3 أشهر، ونجح 14.3% من المرضى في الحفاظ على خلو ورمي لمدة عامين من المتابعة. (120)

Photodynamic therapy (PDT) (4)

يعتمد هذا العلاج على عوامل ضيائية photosensitizers التي يمكن أن تتفاعل عند تعريضها لضوء بطول موجة معينة وتسبب الموت الخلوي من خلال تشكيل الجذور الحرة free radicals التي تستهدف الأوعية الدقيقة وتؤدي إلى استجابة التهابية حادة.

يتم إعطاء العامل الحساس ضوئياً داخل المثانة، وبعد يومين إلى ثلاثة أيام بعد أن يتم تصفية المادة من النسيج الطبيعي يتم تعريض المريض لعلاج ضوئي بالليزر الأحمر داخل المثانة بطول موجة 630 نانومتر ولمدة 12-20 دقيقة. الإثارة الضوئية تجعل العامل الحساس ضوئياً المتبقي أساساً في النسيج غير الطبيعي (الورمي) يتفاعل مع الأكسجين الجزيئي لتشكل جذور حرة وأكسجين ارتكاسي والتي تلعب دوراً ساماً خلوياً.

الجيل الأول من العوامل الضيائية (الحساسية ضوئياً) تملك آثاراً جانبية هامة فعلى الرغم من الفعالية الجيدة التي يحملها porfi mer sodium (Photofrin®) إلا أن استخدامه ترافق مع نسبة هامة من الحساسية الجلدية الضوئية.

لاحقاً استخدم 5-aminolevulinic acid (5-ALA) فموياً، ولكنه ترافق مع آثار جانبية غير مرغوبة كهبوط الضغط وتسرع النبض⁽¹⁹²⁾، وعند استخدام (5-ALA) بطريق الحقن داخل المثانة فإن Photodynamic therapy يحقق معدلات استجابة عند مرضى CIS تصل إلى 66% وعند مرضى الأورام الحليمية تصل إلى 51% لمدة 37-48 شهراً، كما تصل معدلات الخلو من النكس الورمي عند المرضى غير المستجيبين على BCG حتى 40% لعامين. إلا أن الآثار الجانبية المرافقة لهذا العلاج كانت مأخذاً هاماً حد بشكل هام من انتشاره، وعلى رأس تلك الآثار الجانبية انكماش المثانة و تهيج المثانة 50 % وحساسية جلدية 19%⁽¹²¹⁾.

ومن الأجيال الحديثة للعوامل الضيائية برز Radachlorin كعامل حساس ضوئياً مع نتائج واعدة، حيث أظهرت دراسة Lee JY عام 2013 على المرضى الناكسين بعد استخدام BCG أن استخدام Radachlorin في سياق Photodynamic therapy قد حقق معدل

خلو من النكس الورمي يصل حتى 90.9% خلال عام و 64.4% خلال عامين دون أن يترافق مع سمية هامة.

15- استئصال المثانة الجذري في أورام المثانة غير الغازية للطبقة

العضلية

رغم العلاج بالحقن داخل المثانة فإن عديداً من أورام المثانة عالية الدرجة غير الغازية للطبقة العضلية ستترقى إلى ورم غازي مع خطورة وفيات من السرطان. على الرغم من أن معدل الاستجابة البدئية للعلاج بحقن BCG لدى مرضى CIS قد يتجاوز 80% فإن المرضى الذين لا يستجيبون على العلاج بحقن BCG سيترقون إلى داء غازي في 50% من الحالات. ولعل النكس الباكر يحمل إنذاراً هاماً (حسب جداول CUETO الإنذارية)⁽¹²²⁾، حيث يحمل مرضى T1 الناكسين على BCG خلال الأشهر الثلاثة الأولى من بدء العلاج (أول تنظير مراقبة) خطورة ترقى ورمي تصل حتى 82% مقابل 25% فقط عند الذين لا ينكسون خلال الأشهر الثلاثة الأولى⁽¹²³⁾،⁽¹²⁴⁾

حقيقة خطورة الترقى التي تحملها الأورام المعنودة على BCG يبرر بشكل لا يقبل الجدل صحة خيار استئصال المثانة الجذري .

أجرى Sogani PC and Herr HW دراسة هامة في نيويورك عام 2001 لمعرفة فائدة الاستئصال الجراحي الباكر لدى المرضى الناكسين بعد العلاج بحقن BCG في تحسين البقيا. شملت هذه الدراسة 307 من مرضى أورام المثانة عالية الخطورة غير الغازية للعضلية تم علاجهم بالتجريف عبر الإحليل مع حقن BCG داخل المثانة، ومن خلال المتابعة فإن 90 مريضاً منهم (أي ما يقابل 29%) قد سجلوا نكساً ورمياً وخضعوا لاستئصال مثانة جذري، وعند متابعتهم بعد الجراحة لمدة 8 سنوات كان 49% منهم على قيد الحياة. ولمعرفة تأثير توقيت الجراحة على البقيا وكذلك دور طبيعة النكس الورمي بعد BCG في إطالة البقيا بعد الجراحة، تم تحليل البيانات وكان من أصل 90 مريض ناكس بعد BCG هناك 39% نكس ورمي غير غاز للعضلية مقابل 61% نكس ورمي غاز للعضلية. ولقد كان معدل البقيا لمدة 8 سنوات يصل حتى 92% عند مجموعة مرضى النكس الورمي غير الغازي للعضلية الذين أجريت لهم الجراحة خلال مدة أقل من سنتين في حين كان معدل البقيا 56% عند إجراء الجراحة بعد سنتين من النكس. أما بالنسبة لمجموعة المرضى الذين سجلوا نكساً ورمياً غازياً

للعضلية فإن معدل البقاء كان 41% عند إجراء الجراحة خلال مدة أقل من سنتين مقابل 18% عند إجراء الجراحة بعد سنتين من النكس. وكانت نتيجة هذه الدراسة تدعم بشكل كبير الاستئصال الجراحي الباكر ما أمكن بعد فشل العلاج بحقن BCG داخل المثانة. (125)

يمكننا القول أن معدل البقاء لعشر سنوات لمرضى أورام المثانة غير الغازية للطبقة العضلية الذين يخضعون لاستئصال مثانة جذري 67-92 % (وسطياً 80 %) (126) كما أن المرضى الذين يترقون نحو داء غازي بعد فشل العلاج بحقن BCG يحملون إنذاراً أسوأ من المرضى الذين يتظاهرون بداء غازي للعضلية منذ البداية. (127)

ومن جهة أخرى فإن قسماً من مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية التي تحمل عوامل إنذار سيئة عديدة تجعل من خيار استئصال المثانة الفوري *immediate cystectomy* خياراً جيداً ومقبولاً دون إضاعة الوقت بتجريب العلاج بحقن BCG. كما أظهرت الكثير من الدراسات أن الدقة بتشخيص المرحلة الورمية عبر TUR لمرضى T1 غير حاسمة، إذ إن 27-50% من المرضى يترقى التقدير المرحلي إلى T2 عند استئصال المثانة. (128)

ومن هنا يمكن تقسيم استئصال المثانة الجذري عند مرضى الداء غير الغازي للعضلية إلى قسمين :

• **استئصال المثانة الباكر *early radical cystectomy* بعد فشل العلاج بالحقن داخل المثانة:**

• **استئصال المثانة الفوري *immediate radical cystectomy* عند مرضى مجموعة الخطر الأعلى للترقي *highest risk for progression* ويمكن حصر**

هذه المجموعة حسب ما ذكرته الدلائل الإرشادية للجمعية الأوروبية للمسالك البولية في إصدارها الأحدث EAU Guidelines 2018 وفق ما يلي :

✓ أورام المرحلة T1 HG المتعددة و/أو الكبيرة (>3سم).

✓ أورام المرحلة T1 HG مع CIS في المثانة.

✓ الأورام T1 HG الناكسة بشكل مبكر

✓ في أورام T1 HG و CIS في الإحليل الموثي

- ✓ وجود غزو وعائي لمفاوي في عينة التشريح المرضي
- ✓ في حالة وجود أنماط مغايرة في التشريح المرضي (غير TCC)

(128)

16- برنامج المتابعة لمرضى أورام المثانة غير الغازية

العضلية Follow-up:

بسبب ميل أورام المثانة للنكس والترقي تعتبر المتابعة أمراً ضرورياً، ويحدد برنامج المتابعة اعتماداً على تقدير خطورة النكس والترقي، ويجب مراعاة الأمور التالية (129)

1. يعتبر من الضروري جداً التشخيص الباكر والفوري للغزو الورمي للطبقة العضلية، أو لحدوث نكس عالي الدرجة لأن تأخر المعالجة يهدد حياة المريض.

2. نكس الأورام منخفضة الخطورة يكون تقريباً دائماً بمرحلة ودرجة منخفضة، وإن وجود نكس ورمي حليمي صغير Ta LG لا يعتبر تهديداً لحياة المريض، ويمكن تخثير النكس فقط بشكل آمن. (130)

3. تعتبر نتائج التنظير بعد أول ثلاثة أشهر مشعراً هاماً لنكس وترقي الورم (129) «(131) لذلك يجب البدء دوماً بالتنظير بعد ثلاثة أشهر في سياق مراقبة أورام المثانة T1\Ta CIS\ (132) «(133)

4. يعتبر خطر النكس بعد 5 سنوات خالية من النكس منخفضاً جداً في الأورام منخفضة الخطورة، لذلك يمكن استبدال تنظير المثانة بإجراء أقل غزواً بعد 5 سنوات من المتابعة. (134)

5. بالنسبة للأورام متوسطة الخطورة فإن النكس وارد حتى بعد 10 سنوات، لذلك تستطب المراقبة مدى الحياة. (134) «(135)

6. يزداد خطر حدوث نكس ورمي في السبيل البولي العلوي عند مرضى الدرجة العالية ومتعددي البؤر.

ولا يوجد حتى الآن بديل أقل غزواً من تنظير المثانة في مراقبة النكس الورمي. (136)

توصي الدلائل الإرشادية الأمريكية (AUA Guidelines) بإجراء تنظير مثانة كل 3 أشهر خلال أول سنتين، ثم كل 6 أشهر لمدة 2-3 سنوات بعدها، ثم سنوياً، لأن أكثر حالات النكس تحدث أول سنتين. (137)

أما الجمعية الأوروبية للمسالك البولية فإنها توصي في دلائلها الإرشادية الأحدث عام 2018 (EAU Guidelines 2018) بالآتي: (138)

1. الأورام منخفضة الخطورة للنكس والترقي تراقب بالتنظير بعد 3 أشهر وفي حال سلبيته يعاد بعد تسعة أشهر ثم سنوياً لمدة 5 سنوات

2. الأورام مرتفعة الخطورة للترقي تتم المراقبة بالتنظير بالإضافة إلى cytology كل 3 أشهر لمدة سنتين ثم كل 6 أشهر لمدة 5 سنوات ثم سنوياً بعدها. ويجب إجراء تقييم شعاعي سنوي للطرق البولية العلوية.

3. والأورام متوسطة الخطورة للترقي الورمي تتابع بشكل وسطي بين الحالتين السابقتين.

وأمام أي حالة نكس لورم غير غازي للعضلية يعاد تطبيق برنامج المتابعة التنظيرية من الصفر (كل ثلاثة أشهر).

وتكتسب الدراسة الخلوية للبول cytology أهمية كبيرة خاصة في مراقبة مرضى الداء عالي الدرجة، حيث تشير الإيجابية إلى وجود ورم عالي الدرجة وهذا يستدعي إجراء تنظير مثانة والبحث عن موجودات غير طبيعية، وفي حال عدم وجود ورم عياني يُستطب إجراء الخزعات العشوائية random biopsies أو التنظير باستخدام التقنيات المساعدة (التنظير المتألق PDD) للبحث عن CIS، بالإضافة إلى البحث عن توضع خارج مثانية (الطرق البولية العلوية أو الإحليل الموثي).

الدراسة

العملية

مبررات الدراسة (Justifications):

- 1--شيوخ أورام المثانة السطحية في سوريا ، إذ أنها تأتي في المرتبة الثالثة عند الرجال بعد أورام الرئة والأنبوب الكولوني المستقيمي ، بنسبة 8.18% من السرطانات ، وبمعدل وقوع 100000/7.5 نسمة ، وفي المرتبة الخامسة بين السرطانات عموماً بمعدل وقوع 100000/4.4 نسمة (140)
- 2- نسبة النكس المرتفعة فيها وذلك نظراً لطبيعة المعالجة الموضعية المعتمدة على التجريف والحقن ضمن المثانة
- 3- رغم فعالية المعالجة بحقن ال BCG، إلا أنه يحمل آثاراً جانبية لا يزال يسبب نفور البعض منه ، وهذا يستدعي محاولة البحث عن طرق أخرى للتدبير
- 4- فعالية الحقن الباكر بجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة خلال الساعات الـ 24 التالية للتجريف في الوقاية من حدوث النكس وخاصة إذا تم الحقن خلال الساعات الستة الأولى بعد التجريف، وفقدان هذه الفعالية إذا تم الحقن بعد مرور اليوم الأول من التجريف ، مما يوحي بأن الفعالية ترتبط بقرب الحقن من وقت التجريف ، لكن لم يتم تحديد هذا التوقيت بشكل حاسم للحصول على أفضل وقاية ، مما يستدعي البحث عن هذا التوقيت المثالي
- 5- أهمية النكس الحاصل بعد 3 أشهر في مسار المرض فيما بعد (141) (142) ، وبالتالي فكلما خففنا النكس الباكر ساعد ذلك على تخفيف نسبة النكس في المستقبل

هدف الدراسة (Purpose of the study):

- 1-تحديد نسبة النكس في أورام المثانة السطحية ، وارتباط ذلك بمجموعة الخطورة عند المريض
- 2-تحديد ارتباط نسبة النكس بإجراء الحقن خلال 24 ساعة التالية للتجريف ، وبالتحديد خلال الساعات الستة التالية للتجريف ، وعلاقة ذلك بتوقيت الحقن خلال هذه الفترة
- 3-اختبار التوقيت الأمثل للحقن بغية الحصول على أقل نسبة نكس مبكر

المواد والطرائق

MATERIAL and METHODS

مكان وزمان الدراسة

معايير القبول والاستبعاد

حجم العينة ومجموعات الدراسة

كيفية إجراء الدراسة

مكان البحث:

شعبة الجراحة البولية في مشفى الأسد الجامعي ، مشفى المواساة الجامعي ،كلية الطب جامعة دمشق

فترة الدراسة :

سنتان من تاريخ البدء بالبحث في 2017/6/1

بداية الدراسة في 2017/6/1

بداية المراقبة 2017/7/1

أدخل آخر مريض في الدراسة 2018/9/13

أجري آخر تنظيف مراقبة في 4 / 2019/12/

الدراسة :

الدراسة سريرية مستقبلية تحليلية عشوائية (clincal prosective analytic randomized study) تقوم على تجريف أورام المثانة عند كل المرضى المراجعين للشعب البولية في مشفى

الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي بدمشق خلال فترة الدراسة ،مع إجراء الحقن الكيميائي ضمن المثانة لقسم منهم مختارين عشوائيا وبأوقات مختلفة خلال اليوم الأول بعد الجراحة ومتابعة ظهور النكس خلال فترة سنة كاملة من تاريخ التجريف عند المرضى المعالجين بالحقن أو بدونه ،ومن ثم تقدير نسبة النكس بين المرضى ومقارنة النتائج بين المجموعات المختلفة لمن ثبت وجود أورام مثانة سطحية عندهم خلال فترة المتابعة .

عينة الدراسة السريرية (Clinical Materials)

1) أدخل في الدراسة كل مريض أورام المثانة المراجعين للعيادة والشعب البولية في مشفى الأسد والموساة الجامعيين بدمشق منذ بداية الدراسة في 2017/6/1 وحتى 2018/9/13 والذين شخص عندهم :

- ❖ ورم مثانة بدئي أو ناكس وغير مترافق بأي آفة ورمية في الطرق المفرغة العليا
- 2) لم يدخل الدراسة كل مريض مصاب بورم مثانة بدئي أو ناكس، مترافق مع ورم في الطرق المفرغة العليا
- 3) استبعد بعض المرضى من الدراسة بعد أن أدخلوا فيها في الحالات التالية :

❖ المرضى الذين تعرضوا لاختلاط أثناء الجراحة يمنع من تطبيق الحقن باكرا ،كتقّب المثانة أثناء التجريف ،حيث يصبح تطبيق الحقن مضاد استطباب لديهم بسبب وجود سمية جهازية للدواء

❖ المرضى الذين احتاجوا لإرواء المثانة بشكل مستمر بسبب النزف بعد الجراحة ،وبالتالي لم يمكن تطبيق الحقن عندهم لعدم إمكانية ترك المثانة دون تفريغ الجلطات مما يعني عدم الاستفادة من الحقن

❖ المرضى الذين حدث لديهم خلل في تطبيق الجرعة سواء من حيث التوقيت (تطبيق الحقن بعد أكثر من 6 ساعات) أو الكمية المحقونة (إعطاء جرعة زائدة أو ناقصة)

❖ المرضى الذين أضرّهم التشريح المرضي لديهم وجود غزو ورمي للعضلية ،حيث لم نعد أمام حالة ورم سطحي بل غاز للعضلية

❖ المرضى الذين لم يلتزموا بخطة المتابعة بشكل يؤثر على فعالية تحري توقيت النكس

❖ المرضى الذين كشف لديهم وجود آفة ورمية في الطرق المفرغة العلوية أثناء فترة الدراسة

❖ المرضى الذين استدعت حالتهم استئصال مثانة جذري باكر ،أو مرضى الأورام التي فيها خطورة نكس مرتفعة تستدعي الإسراع في تطبيق حقن ال BCG ضمن المثانة كون انتظار نتيجة البحث دون المباشرة بالعلاج ب BCG قد تشكل خطورة على حياتهم ،واستثنى من ذلك مجموعة من المرضى الذين رفضوا العلاج المقترح أو الذين وجد لديهم مضاد استطباب لهذا العلاج

بلغ عدد المرضى الذين أدخلوا الدراسة بشكل مبدئي 256 مريضا ، تم استبعاد 60 منهم ، وبقي ضمن الدراسة 196 مريضا، أما اسباب الاستبعاد فكانت كمايلي:

سبب الاستبعاد من الدراسة	عدد المرضى
ثقب مثانة	3
نزف بعد الجراحة	2
ورم غاز للعضلية PT2	13
عدم الالتزام بخطة المتابعة	9
اكتشاف ورم طرق مفرغة أثناء الدراسة	1
تحويل للعلاج بحقن BCG ضمن المثانة	32
المجموع	60

الجدول رقم (7):أسباب استبعاد بعض المرضى خارج الدراسة

ونكرر هنا أن بعض المرضى كان يتوجب تحويلهم للعلاج بحقن BCG ضمن المثانة ، لكن ذلك لم يتم لوجود مضاد استطباب طبي أو بسبب رفض المرضى للحقن لأسباب مختلفة ،وسياتي تفصيل هذه الأسباب فيما بعد

طريقة الدراسة السريرية (Clinical Method):

قسم المرضى عشوائيا إلى ثلاث مجموعات ،لكل منها خطة علاجية مختلفة عن الأخرى:

المجموعة أ:تجريف الورم تنظيريا دون تطبيق الحقن داخل المثانة
المجموعة ب: تجريف الورم تنظيريا وتطبيق الحقن الكيميائي الباكر داخل المثانة وذلك فور انتهاء التجريف وفي غرفة العمليات
المجموعة ج: تجريف الورم تنظيريا وتطبيق الحقن الكيميائي داخل المثانة وذلك خلال الساعات الستة الأولى التالية للجراحة بعد وصول المريض لسريره في الشعبة البولية
تم التقسيم بناء على جدول الاختبار العشوائي (جدول رقم 8):

0	1	0	2	2	0	1	0	2	1	2	0	2	1	1	2	1	2	0	2	2	2	1	0	2	1	1	1	0	2	1	2	2	2	1	2	1
2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	0	1	0	0	0	2	0	2	1	0	2	0	2	0	2	0	1	0	1	2	2	2	2	0	1	2	2
1	0	1	2	1	1	1	0	2	1	0	2	0	1	1	2	0	0	1	2	2	2	0	2	0	0	1	0	1	2	1	0	2	1	2	0	2
0	1	0	2	1	0	1	0	1	1	1	2	1	2	1	2	0	1	0	1	0	0	2	1	0	2	1	0	0	1	2	1	1	2	1	2	2
2	2	0	2	2	2	1	0	1	0	2	0	2	0	0	1	0	0	1	1	2	1	1	2	2	0	0	2	0	0	1	1	2	0	0	1	2
1	1	2	1	0	2	0	0	2	0	1	0	0	2	1	1	0	1	0	0	1	2	2	0	2	0	0	0	0	2	2	0	1	0	0	0	2
1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	2	2	2	2	0	0	1	0	0	2	1	1	0	1	0	0	2	2	2	2	0	1	2	2	1
2	2	0	1	0	2	0	0	1	0	1	2	2	1	0	0	2	2	0	0	1	2	1	1	0	0	0	2	0	1	1	2	1	2	0	0	1
0	2	2	0	0	1	0	0	0	2	2	0																									

الجدول (8): جدول الاختيار العشوائي (Random numbers) للمرضى ضمن مجموعة الدراسة حيث وضع المرضى ذوي الرقم 0 كمجموعة تعالج بالتجريف دون حقن (المجموعة أ)

أما المرضى ذوو الرقم 1 فكونوا المجموعة ب التي عولج أفرادها بالتجريف والحقن الفوري للعلاج الكيميائي ضمن غرفة العمليات (المجموعة ب)

وأخيرا شكل المرضى ذوو الرقم 2 المجموعة ج التي عولج أفرادها بالتجريف والحقن الكيميائي خلال 6 ساعات من انتهاء الجراحة (المجموعة ج) أرسلت العينات المجرفة للدراسة التشريحية المرضية .

تم الحقن الكيميائي بمادة Doxorubicin بمقدار 50مغ/50مل، حيث كانت تمتد العبوة ب25مل من المصل الملحي الفيزيولوجي (علما أن البالة تحوي 50مغ/25مل من المصل الملحي الفيزيولوجي)

يغلق القطار لمدة ساعتين ثم يفتح ليتم نزع المادة الدوائية من المثانة يخرج المريض من المستشفى مع القطار أوبدونه حسبما تستدعي حالته يراجع كل مريض وفق خطة المتابعة التالية :

المتابعة الأولى :بعد 3 أشهر من التجريف

المتابعة الثانية :بعد 6 أشهر من التجريف

المتابعة الثالثة :بعد 9 أشهر من التجريف

المتابعة الرابعة والأخيرة :بعد سنة كاملة من التجريف

تمت المتابعة بإجراء تنظير مثانة بالمنظار الصلب بحثا عن وجود نكس ورمي عياني

صممت استمارة خاصة بالدراسة لكل مريض تدون فيها كافة المعلومات والمعطيات قبل وأثناء الجراحة وأثناء فترة المتابعة .

رقم الاستمارة	الاسم			العمر	رقم الاضبارة
عوامل الخطورة	مهنية	عائلية		تدخين	
السوابق العلاجية لأورام المثانة	عدد مرات التجريف السابقة	العلاج المرافق المطبق سابقا			
التشخيص	بيلة دموية	اعراض اخرى	كشف اثناء المراقبة	الايكو	الاشعة
التنظير	ورم وحيد	ورم متعدد البؤر	ورم لاطئ معنق	ورم كبير الحجم 2<سم	صغير الحجم 2>سم
معطيات تشخيصية أخرى					
مجموعة المعالجة		A		B	
التشريح المرضي	المرحلة	الدرجة: تصنيف 2004		الدرجة: تصنيف 1973	
المراقبة	لايوجد نكس	نكس وحيد	نكس متعدد	معطيات الدراسة الخلوية	
بعد 3 اشهر					
بعد 6 اشهر					
بعد 9 اشهر					
بعد سنة					
سبب الاستبعاد من الدراسة					
طريقة تدبير النكس					

بعد معرفة نتيجة الدراسة التشريحية المرضية ، يحسب الحرز الخاص بكل مريض حسب نظام EORTC لتحديد خطورة النكس ، ومعرفة مجموعة الخطورة التي ينتمي إليها . أرسل المرضى الذين كانت لديهم خطورة نكس عالية (10-17 نقطة) لتلقي العلاج بحقن BCG ضمن المثانة وتم إخراجهم من الدراسة كما ذكر سابقا .

لكن المرضى الذين كان هناك مضاد استطباب عندهم لتلقي المعالجة بحقن BCG ضمن المثانة ، أو من رفض منهم تلقي علاج إضافي لأسباب مختلفة ، فتم إدراجهم ضمن الدراسة كون الحقن بجرعة كيميائية داخل المثانة ليس مضاد استطباب عندهم وهو قد يحقق لهم الفائدة (وهذا ما ستظهر الدراسة صحته من عدمها)، وقد أدرج المرضى مرتفعي الخطورة والذين رفضوا تلقي أي علاج إضافي ضمن المجموعة الشاهد التي لم يجرى الحقن عندها ، أما المرضى الذين يوجد لديهم مضاد استطباب لتلقي العلاج ب BCG فقد تم إجراء حقن **Doxorubicin** عندهم وأدرجوا عشوائيا ضمن المجموعتين (ب) و (ج) ، علما أن الجمعية الأوربية للجراحة البولية توصي بتطبيق هذا الحقن عند كل المرضى في اليوم الأول التالي للتجريف⁽⁶⁶⁾ خاصة وأن تحديد خطورة النكس لا يتم إلا بعد اكتمال الدراسة التشريحية المرضية وهذا يحتاج لعدة أيام بعد التجريف ، بينما يتم الحقن خلال الساعات الأربعة والعشرين التالية للتجريف (والأفضل خلال الساعات الستة التالية للتجريف) .

والجدول (9) يبين أسباب عدم تلقي هذه الفئة للعلاج بحقن BCG وتوزع المرضى :

عدد المرضى	مضاد استطباب تلقي العلاج ب BCG
16	عمر فوق 80 سنة
5	إصابة سلية سابقة
6	حالة عامة سيئة
4	وجود مرض كبدي
11	إنتان بولي معند على العلاج
19	رفض تلقي العلاج بالحقن ضمن المثانة
61	المجموع

الجدول (9): مضادات استطباب تلقي العلاج بحقن BCG عند مرضى خطورة النكس المرتفعة

من المهم الإشارة إلى أن المريض يدخل في إحصائيات الدراسة في إحدى حالتين :

1- إكمال فترة المتابعة لسنة كاملة دون نكس ، حيث يعد من الحالات غير الناكسة التي نجحت فيها خطة المعالجة التي درسناها وتحقق الهدف من الدراسة أو:

2- كشف نكس ورمي ضمن المثانة خلال أي مرحلة من مراحل المتابعة الأربعة ، وهذا يحسب من ضمن الحالات الناكسة التي فشلت فيها خطة المعالجة التي درسناها فعاليتها .

إن المرضى الذين ثبتت فعالية خطة المعالجة عندهم ، استمرت متابعتهم وترصد الحالة الورمية عندهم بما يتوافق مع توصيات الجمعية الأوربية للجراحة البولية من حيث تواتر المراقبة التنظيرية عندهم .

أما المرضى الذين حدث النكس عندهم واحتسبوا من ضمن الجزء الذي فشلت خطة المعالجة عندهم ، فهؤلاء يتم إجراء التجريف مرة ثانية ويطبق برنامج المعالجة المساعدة حسب توصيات الجمعية الأوربية للجراحة البولية من تطبيق الحقن ب BCG ، أو تطبيق المعالجة الكيميائية العادية ضمن المثانة .

النتائج

Results

النتائج (Results):

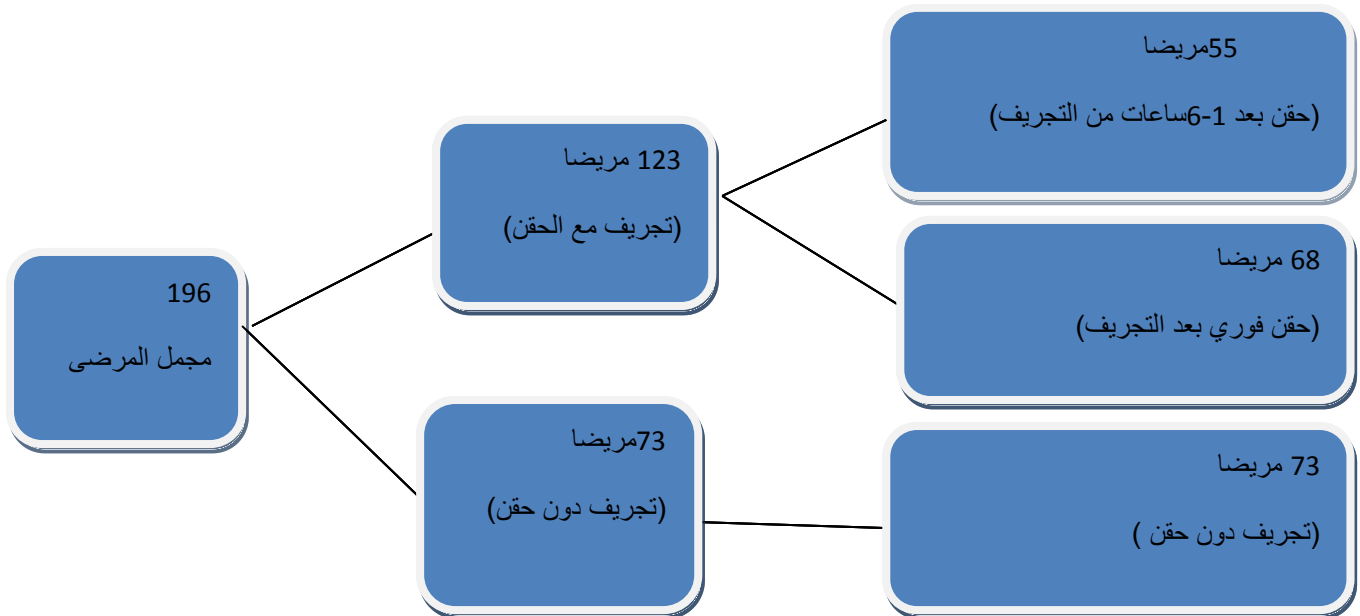
كما ذكرنا سابقا ،بلغ عدد المرضى الذين أدخلوا في الدراسة مبدئيا 256 مريضا تم قبولهم في الشعب البولية في مشفى الأسد الجامعي والمواساة والبيروني الجامعيين بدمشق ،حيث تم إجراء تجريف ورم المثانة عبر التنظير عند كل مريض وتلا ذلك الحقن عند من هم ضمن المجموعتين (ب) و(ج)

وبعد استبعاد عدد من المرضى (60 مريضا) حسب الأسباب التي ذكرت سابقا ،بقي ضمن الدراسة 196 مريضا كان توزعهم كالتالي:

المجموعة (أ): 73 مريضاً .

المجموعة (ب): 68 مريضاً .

المجموعة (ج): 55 مريضاً .



المخطط (1): مخطط يبين التوزيع العددي لمرضى المجموعات الثلاثة

توزيع المرضى حسب الجنس :

كما هو الحال في كل الإحصائيات المتعلقة بأورام المثانة، توجد أرجحية عددية واضحة للذكور، حيث بلغ عدد الذكور في العينة 170 أي ما يشكل 86.73% من أفراد العينة مقابل 26 من الإناث أي ما يشكل 13.27% من أفراد العينة، وكانت نسبة الذكور إلى الإناث ما يقارب 6.5: 1 والجدول (10) يبين ذلك بالتفصيل

الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	170	86.73%
الإناث	26	13.27%
المجموع	196	100%

الجدول رقم (10): توزيع مرضى الدراسة حسب الجنس

توزيع المرضى حسب الفئات العمرية :

ترواحت أعمار مرضى الدراسة بين عمر 21 سنة وعمر 92 سنة، وكان العمر المتوسط هو 60 سنة .

قسم المرضى حسب أعمارهم إلى فئات عمرية عقدية، تشمل كل منها عقدا من السنين، وبدء بالأعمار التي تقل عن 40 سنة نظرا لقلّة أعدادهم نظريا والذين بلغ عددهم 12 مريضا يشكلون 6.12% من عينة الدراسة، تلا ذلك فئة الأعمار بين 40-49 سنة وكان عددهم 22 مريضا يشكلون 11.22% من عينة الدراسة، ثم فئة الأعمار 50-59 سنة وبلغ عددهم 76 مريضا يشكلون 34.18% من مرضى الدراسة، أما الأعمار من 60-69 سنة فبلغ عدد أفرادها 61 مريضا يشكلون 31.12% من مرضى الدراسة، في حين كان عدد المرضى بين 70-79 سنة 18 مريضاً يشكلون 9.18% من مرضى العينة كاملة، وأخيرا مرضى الأعمار فوق 80 سنة الذين بلغ عددهم 16 مريضا بنسبة 8.16% من مجموع مرضى العينة .

يلاحظ أن ما يقرب ثلثي مرضى العينة تتراوح أعمارهم بين 50-69 سنة، في حين يتوزع الثلث الآخر على بقية الأعمار، كما نلاحظ قلة عدد مرضى قطبي الفئات العمرية، أي تحت سن الأربعين أو فوق سن الثمانين .

والجدول (11) يبين التوزيع العمري لمرضى العينة المدروسة :

الفئة العمرية(بالسنوات)	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 39 سنة	12	6.12%
49-40	22	11.22%
59-50	67	34.18%
69-60	61	31.12%
79-70	18	9.18%
أكبر من 80	16	8.16%
المجموع	196	100%

الجدول (11):توزيع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية

التدخين عند مرضى العينة :

بلغ عدد المرضى المدخنين في العينة 150 مريضاً أي ما نسبته 76.53% من مجموع مرضى العينة، من هؤلاء يوجد 95 مريضاً (48.47% من مجمل المرضى) يدخنون أكثر من 20 لفافة يومياً منذ أكثر من خمس سنوات وأطلق عليهم اسم المدخنون بشدة، فيما يدخن الباقون عدداً أقل من اللفافات أو منذ مدة أقصر وتمت تسميتهم بالمدخنين،، فيما بلغ عدد غير المدخنين 46 مريضاً أي بنسبة 23.476% من المرضى، والجدول (12) يوضح توزيع المرضى بالنسبة لعادة التدخين

مقدار التدخين	عدد المرضى	النسبة المئوية
مدخن أكثر من 20 لفافة/يوم منذ أكثر من خمس سنوات	95	48.47%
مدخن بمقدار أقل أو منذ		

زمن أقصر	55	%28.06
غير مدخن	46	%23.47
المجموع	196	%100

الجدول(12):توزع مرضى العينة حسب عادة التدخين

ظروف كشف الورم عند مرضى الدراسة :

نستعرض في هذه الفقرة الأعراض والعلامات السريرية أو الشعاعية الموحية بوجود الورم ،علما بأن التشخيص النهائي تم بتنظير المثانة عند كل المرضى .

قبل البدء بتفصيل الحديث عن الأعراض الموحية بوجود الورم عند مرضى العينة ،يجب الإشارة إلى أن العديد من المرضى كان لديهم أكثر من عرض أو علامة في الآن نفسه .

كما يجب التنويه إلى أن كل المرضى الذين كشف لديهم الورم للمرة الأولى أخضعوا للتصوير بالصدى ،وكان منهم من كشف لديه الورم عرضا بصورة الصدى عند إجرائها لسبب آخر .

كان العرض الأكثر مشاهدة هو البيلة الدموية العيانية ،حيث كانت موجودة عند 151 من مرضى العينة أي أن نسبة تواجدها عند مرضى العينة بلغت %77.04 فيما شكا 29 مريضا (%14.80) من أعراض تخريشية سفلية ،أما البيلة الدموية المجهرية (بدون بيلة دموية عيانية)

فكانت موجودة عند 24 مريضاً أي بنسبة %12.24 من المرضى ،وكان سبب إجراء الإيكو هو البحث عن مشكلة هضمية أو نسائية غالبا ،إضافة للكشف العرضي بالأمواج فوق الصوتية كان هناك كشف عرضي لأورام مثانة عند 3 مرضى (%1.53) أجري لهم تصوير طبقي محوري أو رنين مغناطيسي .

ونذكر أخيرا أن 97 مريضا كشف وجود ورم مثانة عندهم لدى إجراء تنظير مثانة دوري ضمن خطة ترصد ورم معالج سابقا وكانت نسبة هؤلاء %49.49 من مرضى العينة

والجدول (13) يبين تفصيل ذلك :

العرض أو العلامة	عدد المرضى	النسبة المئوية
البيلة الموية العيانية	151	%77.04
البيلة الدموية المجهرية	29	%14.80
أعراض تخريشية سفلية	24	%12.24
الكشف بالإيكو غرافي	89	%89.90
كشف عرضي بالوسائط الشعاعية	3	%1.53
كشف أثناء تنظير المثانة الدوري	97	%49.49

الجدول(13): نسب الأعراض والعلامات الموحية بالورم

يجب الإشارة هنا إلى أن البيلة الدموية العينية كانت موجودة عند 84 مريضاً ممن شخص لديهم ورم المثانة لأول مرة أي أن نسبة ظهورها تبلغ 84.84% من المرضى حديثي التشخيص، كما أن التصوير بالصدى أجري عند كل شخص لديه ورم مثانة بدئي فكان إيجابياً عند 89 مريضاً منهم أي بنسبة 89.9%.

توزيع المرضى حسب الصفات التنظيرية للورم :

نبحث هنا في توزيع المرضى من حيث صفات الأورام، تلك الصفات التي كشفت أثناء تنظير المثانة قبل إجراء التجريف، وللتنويه فقد استخدمنا صفات الأورام في جدول منظمة EORTC للبحث في كيفية توزيع المرضى عددياً بالنسبة لهذه الصفات .

فالنسبة لعدد البؤر الورمية التي كشفت أثناء التنظير، تم التمييز بين ثلاث فئات من حيث عدد الأورام، فالمرضى الذين كشف لديهم ورم وحيد في المثانة بلغ عددهم 101 مريضاً أي ما نسبته 51.53% من مجمل عدد المرضى، والمرضى الذين لديهم 2-7 بؤر بلغ عددهم 87 مريضاً، أي ما نسبته 44.39% من مجمل المرضى، وفي حين كان هناك 8 مرضى لديهم ثماني بؤر ورمية أو أكثر وكانت نسبتهم 4.08%. والجدول (14) يوضح ذلك

عدد البؤر الورمية	عدد المرضى	النسبة المئوية
ورم وحيد	101	51.53%
2-7 أورام	87	44.39%
8 أورام أو أكثر	8	4.08%
المجموع	196	100%

الجدول (14): توزيع المرضى حسب عدد البؤر الورمية المكتشفة بتنظير المثانة

أما بالنسبة لحجم الورم، فقد اعتمد قطر الورم المقدر ب 3سم كحد فاصل بين مجموعتين وهو الحد الذي استخدمته المنظمة الأوروبية لبحوث وعلاج السرطان في معاييرها .

بناء على هذا التصنيف كان هناك 135 مريضاً لديهم ورم قطره أقل من 3سم، وهؤلاء يشكلون 68.88% من حجم العينة، بينما كان الباقون وعددهم 61 مريضاً لديهم أورام أكبر من 3سم قطراً ونسبتهم 31.12% من حجم العينة، والجدول (15) يبين ذلك :

قطر الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 3 سم	135	68.88%
أكبر أو يساوي 3 سم	61	31.12%
المجموع	96	100%

الجدول (15): يبين توزيع المرضى حسب قطر الورم المكتشف بتنظير المثانة

وعند الحديث عن معدلات النكس السابقة، يقسم المرضى لثلاث فئات :

فئة الأورام البدئية التي تكشف وتعالج للمرة الأولى، وبلغ عددهم 99 مريضاً في دراستنا ونسبتهم 50.51%، وفئة الأورام الناكسة بمعدل نكس أقل من مرة واحدة سنوياً، وبلغ عددهم 87 مريضاً يشكلون 44.39% من مرضى العينة المدروسة .

وأخيراً فئة الأورام الناكسة بمعدل أكبر من نكس واحد سنوياً وبلغ عددهم 10 مرضى ونسبتهم 5.10% من مجموع مرضى العينة .

والجدول (16) يوضح ذلك

معدل النكس السابق	عدد المرضى	النسبة المئوية
ورم بدئي	99	50.51%
معدل النكس أقل من مرة سنوياً	87	44.39%
معدل النكس أكثر من مرة سنوياً	10	5.10%
المجموع	196	100%

الجدول (16): توزيع المرضى حسب معدل النكس السابق

توزيع المرضى حسب الصفات التشريحية المرضية للورم :

نستخدم هنا أيضاً المقاييس المعتمدة من قبل منظمة EORTC المتعلقة بالصفات التشريحية المرضية للورم، وهي درجة الورم، مرحلة الورم، ووجود مركب CIS أو غيابه.

من الواضح أن هذه الصفات تؤخذ من خلال تقرير المشرح المرضي الذي يعطى بعد التجريف

وبالنسبة لمرحلة الورم T ، وبما أننا نقوم بدراسة الأورام السطحية في المثانة ونخص منها الأورام Ta و T1، فمن البديهي أن التقسيم من حيث المرحلة يشمل هاتين المرحلتين أي الأورام Ta التي لا تصل للصفحة المخصصة، حيث بلغ عدد المرضى الذين كانت أورامهم من هذه المرحلة 36 مريضاً تبلغ نسبتهم 18.37% من مجموع مرضى العينة، وكان عدد المرضى من أورام المرحلة T1 التي تصل حتى القسم العميق من الصفحة المخصصة 160 مريضاً ونسبتهم 81.63% والجدول (17) يبين ذلك :

مرحلة الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية
Ta	36	18.37%
T1	160	81.63%
المجموع	196	100%

الجدول (17): توزيع المرضى بالنسبة لمرحلة الورم T

فيما يتعلق بدرجة الورم، وقبل البدء بتوزيع المرضى يجب أن نذكر أن النظام المستخدم هو WHO 2004، ورغم معرفتنا الكاملة بعدم التطابق بين هذا التصنيف وتصنيف WHO 1973، الذي يستخدم لتحديد خطورة النكس والتلقي عادة، إلا أننا نؤكد على أن ذلك لم يؤثر على المعالجة الواجب تقديمها للمرضى كون مرضى G3 يعدون جميعاً من المرضى High Grade وكذلك الأمر بالنسبة للدرجات الأخرى وبالتالي لم يكن هناك أي حالة من under-grading، وبالنتيجة نجد أن المرضى توزعوا بين ثلاث فئات :

الأولى وهي فئة الأورام PUNLMP حسب تصنيف WHO 2004 ⁽¹⁴³⁾ أو ما كان يدعى G1 حسب تصنيف WHO 1973 ⁽¹⁴⁴⁾، وكان عددهم 10 مرضى فقط بنسبة 5.10% من مرضى العينة .

والفئة الثانية هي فئة مرضى الأورام منخفضة الدرجة (Low Grade) حسب تصنيف WHO 2004 وسيرمز لها اختصاراً بـ (LG)، وهؤلاء المرضى كانوا يصنفون بمعظمهم من الدرجة G2 حسب تصنيف WHO 1973، وكان عدد المرضى من هذه الفئة 136 مريضاً بنسبة تبلغ 69.39% من مرضى العينة .

وعند الانتقال إلى الفئة الثالثة وهي فئة مرضى الأورام مرتفعة الدرجة (High Grade) حسب تصنيف WHO 2004 وسيرمز لها اختصاراً بـ (HG)، وهؤلاء المرضى كانوا يصنفون بمعظمهم من الدرجة G3 حسب تصنيف WHO 1973، وكان عدد المرضى من هذه الفئة 50 مريضاً بنسبة تبلغ 25.51% من مجموع مرضى العينة .

وبيين الجدول (18) ذلك بالتفصيل :

النسبة المئوية	عدد المرضى	درجة الورم
5.10%	10	PUNLMP
69.39%	136	LG
25.51%	50	HG
100%	196	المجموع

الجدول (18): توزيع المرضى بالنسبة لدرجة الورم

يبقى الحديث عن وجود مركب CIS من عدمه ففي مرضى العينة المدروسة، وجد هناك مريضان فقط لديهما مركب CIS مرافقان للورم المثاني، وقد أدى هذا لأن يصبحا ضمن مجموعة المرضى ذات الخطورة المرتفعة لتلقي الورم، فتم تحويلهما للعلاج بحقن BCG ضمن المثانة مما أدى لاستبعادهما من الدراسة، وعدم دخولهما في إحصاءاتها ونتائجها النهائية .

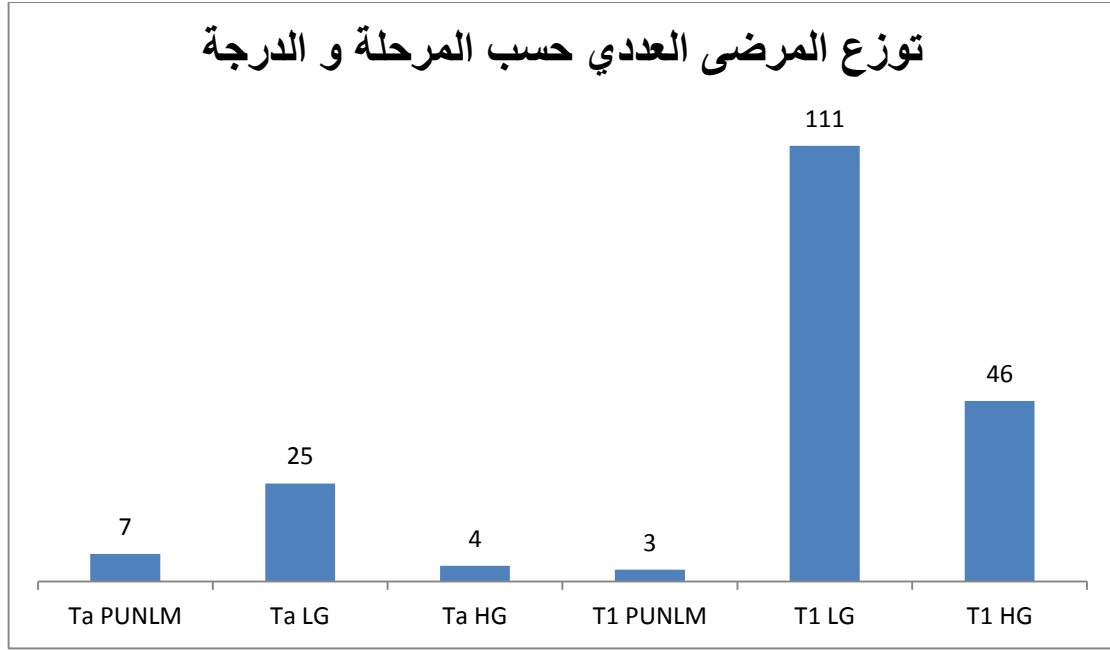
لا شك أن هناك مشكلة غير مفسرة في تشخيص وجود مركب CIS ضمن المثانة وهذا يستدعي البحث عن السبب وراء ذلك لدى زملائنا المشرحين المرضيين .

يمكننا إجمال الجدولين (17) و(18) في جدول واحد (الجدول 19) يبين معطياتهما معا بشكل مفصل ، وهذا سيساعدنا على فهم الخطوات اللاحقة من الدراسة فيما بعد :

المجموع %	T1 %	Ta %	
10 (%5.10)	3 (%1.53)	7 (%3.57)	PUNLMP
136 (%69.39)	111 (%56.63)	25 (%12.76)	LG
50 (%25.51)	46 (%23.47)	4 (%2.04)	HG
196 (%100)	160 (%81.63)	36 (%18.37)	المجموع

الجدول (19): توزيع المرضى حسب الصفات التشريحية المرضية للورم

ولو درسنا توزيع المرضى آخذين بعين الاعتبار كلاً من الدرجة والمرحلة معاً لوجدنا أن الأورام **T1LG** تمثل الغالبية العظمى من الأورام حيث عدد المرضى يبلغ 111 مريضاً بنسبة تبلغ 56.63% من مجموع مرضى العينة بينما كانت أصغر المجموعات هي أورام المثانة **T1 PUNLMP** وكانوا ثلاث مرضى نسبتهم لا تتجاوز 1.53% من مرضى العينة ، والمخطط (2) يبين تفصيل ذلك .



المخطط (2):توزع المرضى العددي حسب الدرجة والمرحلة.

توزع المرضى حسب مجموعات خطورة النكس :

تهتم دراستنا بدراسة تأثير خطة المعالجة المقترحة على نسبة النكس ،ولذلك كان من البديهي معرفة خطورة حدوث النكس عند كل مريض من المرضى كي نستطيع تقييم فعالية هذه الخطة العلاجية .

اعتمدنا في تقدير خطورة النكس على معايير المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان ،المسماة EORTC ،والتي وضعت جدولاً يعبر عن احتمال حدوث النكس بمقابل رقمي،وكانت هذه الفكرة ذات أهمية كبيرة في التعبير عن خطورة حدوث النكس اعتماداً على الصفات التنظيرية والتشريحية المرضية للورم.

وكما هو الأمر بالنسبة لخطورة النكس ،كذلك هو بالنسبة لخطورة التلقيح ،حيث وضعت منظمة EORTC جدولاً مماثلاً اعتماداً على الصفات التنظيرية والتشريحية المرضية للورم ،لكن بالطبع يوجد اختلاف بين حزري النكس والتلقيح ،فقد يحمل الورم خطورة نكس مرتفعة ،مع خطورة تلقيح منخفضة أو متوسطة،وقد يكون مرتفع الخطورة بالنسبة لحدوث النكس والتلقيح معاً .

من ملاحظة الحريز المتعلقين بتقدير احتمال النكس والترقي نجد أن احتمال النكس يرتبط بالصفات التنظيرية ونسبة النكس السابق للورم أكثر من ارتباطه بالصفات التشريحية المرضية، وبالعكس يرتبط احتمال الترقى بالصفات التشريحية المرضية للورم أكثر من ارتباطه بصفاته التنظيرية .

لقد قمنا بدراسة توزع المرضى حسب خطورة النكس فقط كون الدراسة تهتم بتأثير العلاج المقترح على نسبة النكس عند المرضى ،أما خطورة الترقى فهي خارج مجال بحثنا لأسباب نوردها لاحقاً.

عند دراسة مرضى العينة، وبعد حساب الحريز المتعلق بالنكس لكل مريض على حدة ،وجدنا أن المرضى يتوزعون على فئات خطورة النكس كمايلي :

فئة المرضى منخفضي خطورة النكس (Low Risk of Recurrence) وسنشير لها اختصاراً ب(LRR) ويوجد فيها سبعة مرضى فقط يشكلون 3.57% من مجموع أفراد العينة .

فئة المرضى متوسطي خطورة النكس (Intermediate Risk of Recurrence) وسنشير لها اختصاراً ب(IRR)،وهي تحوي فئتين فرعيتين ،حسب عدد نقاط الحريز الموضوع من قبل منظمة EORTC ،يحويان بمجموعهما 143 مريضاً ،يشكلون 72.96% من إجمالي المرضى.

أما الفئة الثالثة فهي مجموعة المرضى مرتفعي خطورة النكس (High Risk of Recurrence)،وسنشير إليها اختصاراً (HRR)، وفيها 46 مريضاً يشكلون 23.47% من مجمل مرضى العينة .

ونلاحظ هنا قلة عدد المرضى منخفضي خطورة النكس ،بينما يشكل المرضى متوسطي خطورة النكس حوالي ثلاثة أرباع العينة ،في حين يشكل المرضى مرتفعي خطورة النكس أقل من ربع العينة .

وقد تم دمج هذه المعطيات في الجدولين (20)و(21):

إجمالي نقاط حريز النكس	عدد المرضى	النسبة المئوية
0	7	3.57%
1-4	74	37.76%
5-9	69	35.20%
10-17	46	23.47%
-	196	100%

الجدول (20): توزيع المرضى حسب مجموع نقاط حرز النكس الورمي

ولو وزعنا المرضى حسب فئات خطورة النكس ينتج لدينا الجدول التالي :

فئة خطورة النكس	إجمالي نقاط الحرز	عدد المرضى	النسبة المئوية
منخفض الخطورة	0	7	3.57%
متوسط الخطورة	1-9	143	72.96%
مرتفع الخطورة	10-17	46	23.47%
المجموع	-	196	100%

الجدول (21): توزيع المرضى حسب فئات خطورة النكس الورمي

قمنا بتقسيم المرضى إلى فئات حسب خطورة النكس لديهم، لكن صغر حجم عينة المرضى منخفضي خطورة النكس (7 مرضى فقط) جعلنا نتجه لدمجها مع مجموعة المرضى متوسطي خطورة النكس نظراً لتقارب العوامل الإنذارية عند كلا المجموعتين، وأشرنا للفئة الجديدة اختصاراً (LIRR) والتي أصبحت تحوي 150 مريضاً بنسبة 76.53% من مرضى العينة، فيما بقيت مجموعة المرضى مرتفعة خطورة النكس على حالها (46 مريضاً).

قمنا بعد ذلك بإحصاء حالات النكس عند كل مجموعة من مجموعات المعالجة أ، ب، ج، في كل فترة من فترات المتابعة والترصد .

أما بالنسبة لخطورة الترقى فلم نقوم بدراستها كونها تخرج عن نطاق البحث وتحتاج لدراسة مستقلة طويلة الأمد على مدار عدة سنوات وذلك لنتمكن من الحصول على نتائج ذات مصداقية

وقد كان توزيع المرضى كفئات خطورة ومجموعات معالجة على النحو الذي يبينه الجدول

(22)

المجموع	المعالجة بالتجريف مع الحقن خلال 6 سا	المعالجة بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	المعالجة بالتجريف دون حقن	
46	12	15	19	مجموعة المرضى مرتفعي خطورة النكس (HRR)
150	43	53	54	مجموعة المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس (LIRR)
196	55	68	73	المجموع

الجدول (22):توزع المرضى حسب فئات خطورة النكس الورمي في كل مجموعة من مجموعات المعالجة

نتائج المتابعة الأولى:

أجريت المتابعة الأولى بعد مرور ثلاثة أشهر على إجراء تجريف ورم المثانة ،وقد تبين نتيجة إجراء التنظير لمرضى الدراسة وجود تسع حالات نكس جديدة تتوزع كمايلي:

-ثلاث حالات نكس بين المرضى HRR وغير المعالجين بالحقن .

-حالة نكس وحيدة بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف

-حالة نكس وحيدة بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن خلال 6ساعات بعدالتجريف.

-4حالات نكس بين المرضىLIRR وغير المعالجين بالحقن .

-حالةنكس وحيدة بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف.

- حالة نكس وحيدة بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن خلال 6ساعات بعد التجريف .

ويمكن تلخيص ذلك في الجدول (23)

مجموعة خطورة النكس	معالجة بالتجريف دون حقن	معالجة بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	معالجة بالتجريف والحقن خلال 6 ساعات التالية له	المجموع
HRR	3	1	1	5
LIRR	4	1	1	6
المجموع	7	2	2	11

الجدول(23): حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة بعد 3أشهر من التجريف

نتائج المتابعة الثانية :

أجريت المتابعة الثانية بعد مرور ستة أشهر على إجراء تجريف ورم المثانة ،وقد تبين نتيجة إجراء التنظير لمرضى الدراسة وجود تسع حالات نكس جديدة تتوزع كمايلي :

-3حالات نكس بين المرضى HRR وغير المعالجين بالحقن .

-حالة نكس وحيدة بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف.

-حالة نكس وحيدة بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن خلال 6ساعات بعد التجريف .

-حالتا نكس بين المرضى LIRR وغير المعالجين بالحقن .

- حالة نكس وحيدة بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف

- حالة نكس وحيدة بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن خلال 6 ساعات بعد التجريف .

ويمكن تلخيص ذلك في الجدول رقم (24):

مجموعة خطورة النكس	معالجة بالتجريف دون حقن	معالجة بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	معالجة بالتجريف والحقن خلال 6 ساعات التالية له	المجموع
HRR	3	1	1	5
LIRR	2	1	1	4
المجموع	5	2	2	9

الجدول (24): حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة الثانية بعد 6 أشهر من التجريف

نتائج المتابعة الثالثة:

أجريت المتابعة الثالثة بعد مرور تسعة أشهر على إجراء تجريف ورم المثانة، وقد تبين نتيجة إجراء التنظير لمرضى الدراسة وجود 10 حالات نكس جديدة تتوزع كما يلي:

- 4 حالات نكس بين المرضى HRR وغير المعالجين بالحقن.

- حالة نكس وحيدة بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف.

- حالتا نكس وحيدة بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن خلال 6 ساعات بعد التجريف .

- 3 حالات نكس بين المرضى LIRR وغير المعالجين بالحقن .

- عدم وجود حالات نكس بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف.

- عدم وجود حالات نكس بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن خلال 6 ساعات بعد التجريف .

ويمكن تلخيص ذلك في الجدول رقم (25):

مجموعة خطورة النكس	معالجة بالتجريف دون حقن	معالجة بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	معالجة بالتجريف والحقن خلال 6 ساعات التالية له	المجموع
HRR	4	1	2	7
LIRR	3	0	0	3
المجموع	7	1	2	10

الجدول (25): حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة الثالثة بعد 9 أشهر من التجريف

نتائج المراقبة الرابعة:

أجريت المتابعة الرابعة بعد سنة على إجراء تجريف ورم المثانة ،وقد تبين نتيجة إجراء التنظير لمرضى الدراسة وجود 12 حالة نكس جديدة تتوزع كمايلي:

3- حالات نكس بين المرضى HRR وغير المعالجين بالحقن.

-حالتا نكس بين المرضى HRRو المعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف.

- حالتا نكس بين المرضى HRR والمعالجين بالحقن خلال 6ساعات بعد التجريف.

- حالتا نكس جديدتان بين المرضى LIRR وغير المعالجين بالحقن .

-حالة نكس وحيدة بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن الفوري بعد التجريف.

-حالتا نكس بين المرضى LIRR والمعالجين بالحقن خلال 6ساعات بعد التجريف.

ويمكن تلخيص ذلك في الجدول رقم (26):

مجموعة خطورة النكس	معالجة بالتجريف دون حقن	معالجة بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	معالجة بالتجريف بالحقن خلال 6 ساعات التالية له	المجموع
HRR	3	2	2	7
LIRR	2	1	2	5
المجموع	5	3	4	12

الجدول(26):حالات النكس الجديدة المكتشفة عند المراقبة الرابعة بعد سنة من التجريف

النتائج النهائية بعد مرور سنة على التجريف :

نحصل على النتائج النهائية من الجدول (27)الذي يتضمن عدداحالات النكس ونسبها المئوية ضمن كل مجموعة :

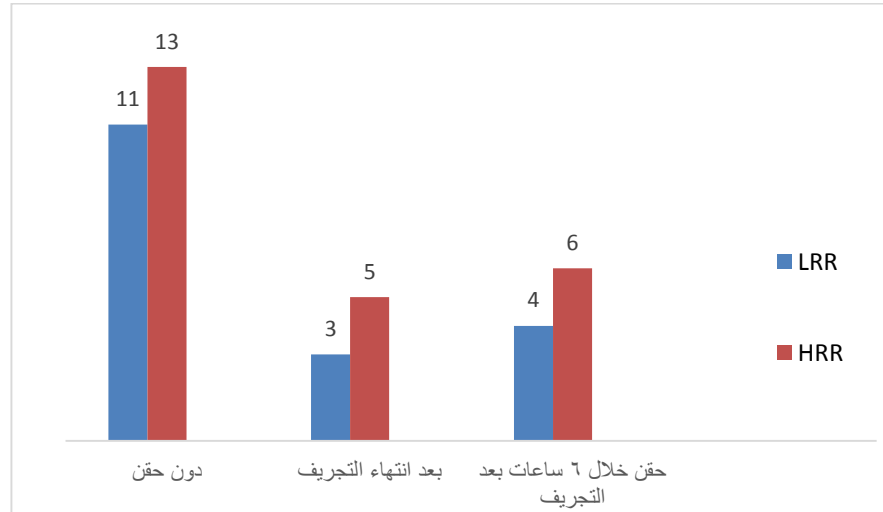
مجموعة خطورة النكس	معالجة بالتجريف دون حقن	معالجة بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	معالجة بالتجريف مع الحقن خلال 6ساعات التالية له	المعالجة بالتجريف مع الحقن (ب+ج)	المجموع
HRR	19/13 (%68.42)	15/5 (%33.33)	12/6 (%50)	27/11 (%40.74)	46/24 (%52.17)
LIRR	54/11 (%20.37)	53/3 (%5.66)	43/4 (%9.30)	96/7 (%7.29)	150/18 (%12)
المجموع	73/24 (%32.88)	68/8 (%11.76)	55/10 (%18.18)	123/18 (%14.63)	196/42 (%21.43)
P value	0.001≤P≤0.01				0.05≤P≤0.06
	0.01≤P≤0.01				

الجدول (27):مجموع حالات النكس المكتشفة بالمراقبات الأربعة

نلاحظ من الجدول السابق ان حالات النكس يعد سنة من التجريف تتوزع كما يلي:

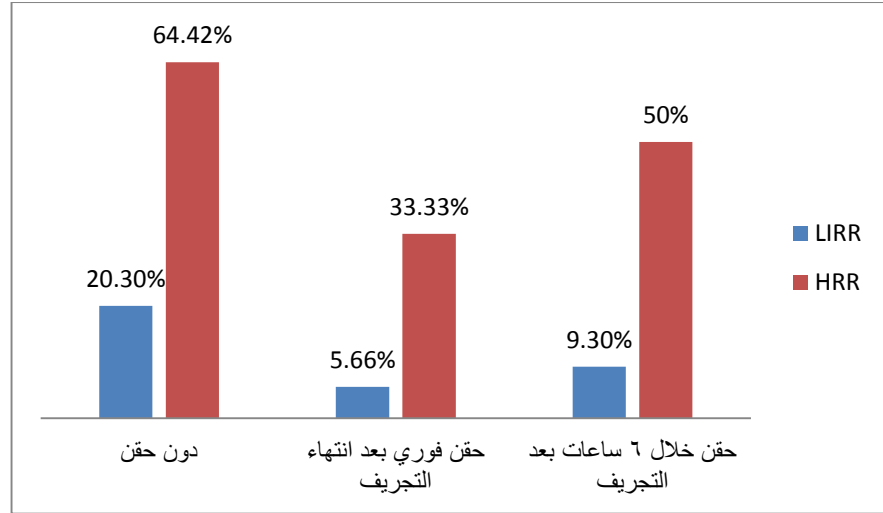
- 13 حالة نكس بين المرضى HRR وغير المعالجين بالحقن.
- 5 حالات نكس بين المرضى HRR المعالجين بالحقن الفوري بعد انتهاء التجريف.
- 6 حالات نكس بين المرضى HRR المعالجين بالحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف.
- 11 حالة نكس بين المرضى LIRR غير المعالجين بالحقن.
- 3 حالات نكس بين المرضى LIRR المعالجين بالحقن الفوري بعد انتهاء التجريف.
- 4 حالات نكس بين المرضى LIRR المعالجين بالحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف.

ويظهر المخطط (3) رسماً توضيحياً لمجموع حالات النكس السابقة:



المخطط (3): مجموع حالات النكس المكتشفة في نهاية الدراسة

كما يظهر المخطط (4) مقارنة بين نسب النكس في كل مجموعة من المرضى:



المخطط (4): النسبة المئوية لمجموع حالات النكس في نهاية الدراسة

دراسة العلاقة بين حدوث النكس وإجراء الحقن (بغض النظر عن توقيت الحقن) عند مجمل مرضى العينة:

قمنا بالمقارنة بين حدوث النكس عند المرضى المعالجين بالتجريف دون حقن داخل المثانة والمرضى المعالجين بالتجريف مع الحقن داخل المثانة سواء الحقن الفوري بعد التجريف أو الحقن خلال 24 ساعة (تحديداً خلال الساعات الستة الأولى) بعد التجريف.

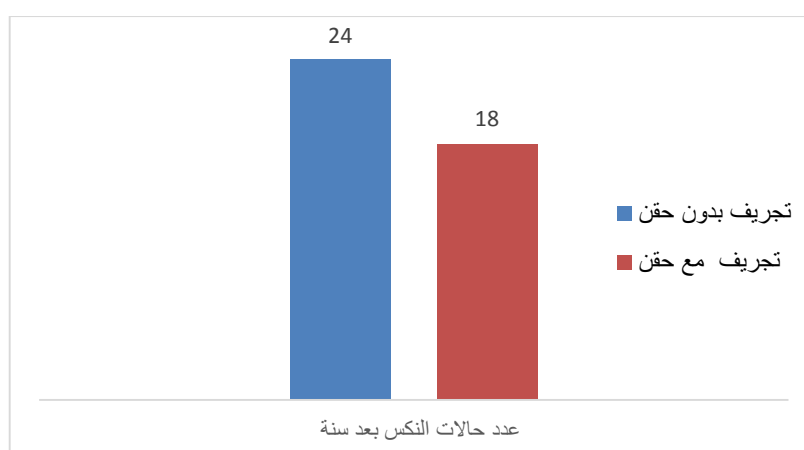
بلغ عدد المرضى المعالجين بالتجريف دون حقن داخل المثانة 73 مريضاً، وكان عدد الحالات الناكسة في مراحل المتابعة الأربعة على التوالي هي: 7، 5، 7، 5، أي أصبح عدد الحالات الناكسة 24 مريضاً أي بنسبة 32.88% في حين بقي 49 مريضاً دون نكس أي ما نسبته 67.12%. في حين بلغ مجموع المرضى المعالجين بالتجريف المتبوع بالحقن سواء الفوري أو خلال 6 ساعات بعد التجريف 123 مريضاً وكان عدد الحالات الناكسة في مراحل المتابعة الأربعة على التوالي هي: 4، 4، 3، 7، أي أصبح عدد حالات النكس 18 مريضاً في نهاية

الدراسة أي بنسبة تبلغ 14.63% في حين بقي 105 مرضى منهم دون نكس أي بنسبة 85.37%. ويمكن تمثيل هذه المعطيات في الجدول (28) الذي يوضح تزايد حالات النكس في كل مرحلة من المراحل

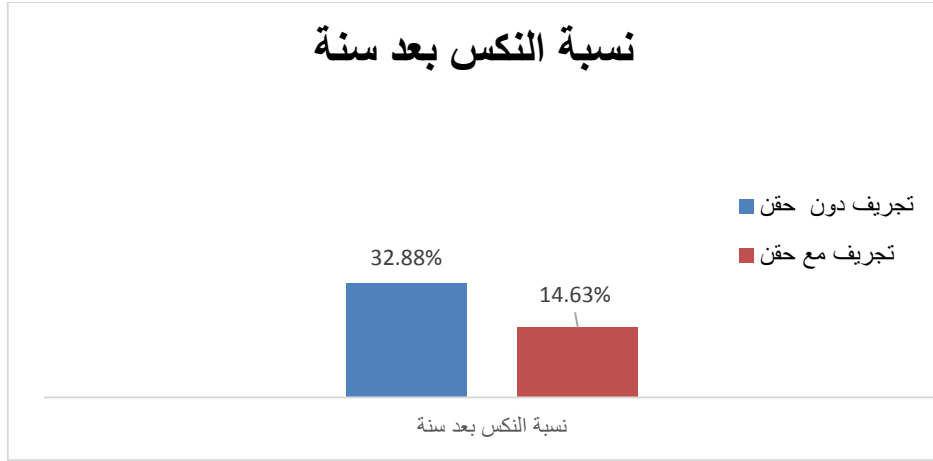
عدد الحالات الناكسة	المعالجة بالتجريف دون حقن (73 مريضاً)	المرضى المعالجين بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف (68 مريضاً)	المرضى المعالجين بالتجريف خلال 24 ساعة التالي للتجريف (55 مريضاً)	المعالجة بالتجريف مع الحقن (ب + ج) (123 مريضاً)
بعد 3 اشهر	7	2	2	4
بعد 6 اشهر	5	2	2	4
بعد 9 اشهر	7	1	2	3
بعد سنة	5	3	4	7
عدد حالات النكس الكلية (%)	73/24 (%32.88)	68/8 (%11.76)	55/10 (%18.18)	123/18 (%14.63)
P value		$0.01 \geq p \geq 0.001$	$0.05 \geq p \geq 0.06$	$0.01 \geq P \geq 0.001$

الجدول (28): العلاقة بين نسبة النكس وإجراء الحقن.

ويوضح المخططان (5) و (6) هذه العلاقة بشكل بياني يمثل تطور عدد ونسب حالات النكس بعد كل متابعة في المرضى المعالجين بالحقن مقارنة مع المرضى غير المعالجين بالحقن.



المخطط (5): رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن (بغض النظر عن توقيته) على إجمالي حالات النكس.



المخطط (6): رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن (بغض النظر عن توقيته) على نسبة النكس.

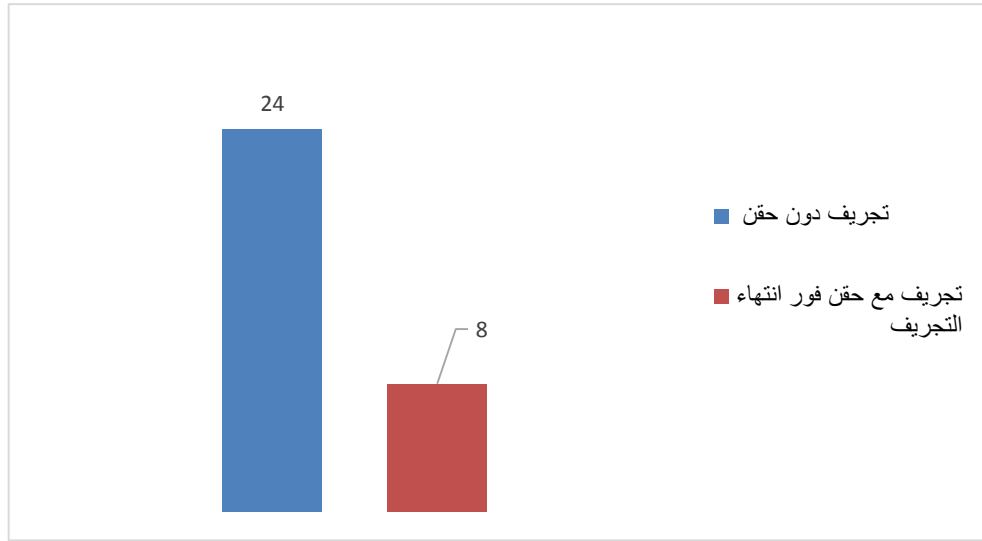
نلاحظ أن الفرق يتسع بين المرضى الذين طبق عندهم الحقن عن المرضى الذين لم يطبق عندهم، حيث أن عدد حالات النكس رغم تقاربه في بعض الأحيان إلا أن اختلاف حجوم العينات يجعل الفروق في النسب المئوية أوضح. هذا ما يؤكد الجدول (28) الذي يظهر وجود أهمية إحصائية كبيرة لتطبيق الحقن بغض النظر عن توقيت الحقن خلال 24 ساعة التالية للتجريف (وبالتحديد خال الساعات الستة التالية للتجريف)

دراسة العلاقة بين حدوث النكس وإجراء الحقن فور انتهاء التجريف عند مجمل مرضى العينة:

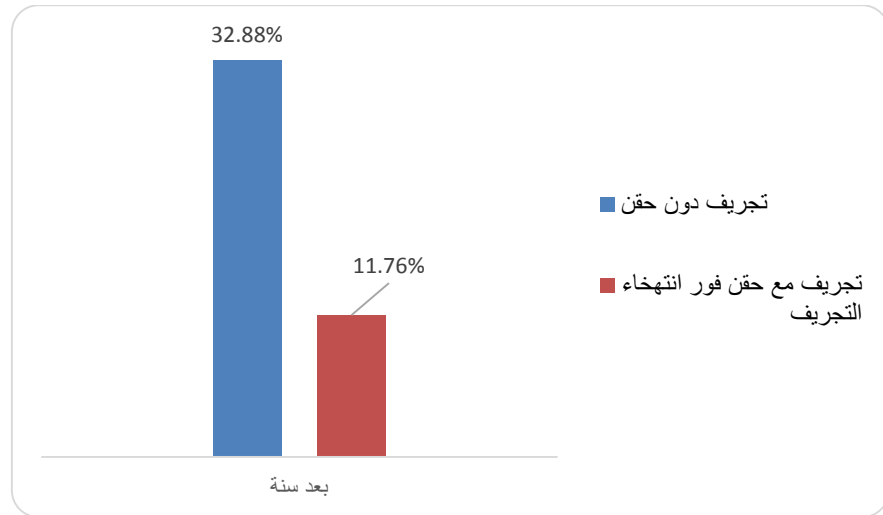
بلغ مجموع المرضى المعالجين بالتجريف المتبوع بالحقن الفوري 68 مريضاً، وكان عدد حالات النكس في مراحل المتابعة الأربعة على التوالي هي 2، 2، 1، 3 لتصبح 8 مرضى في نهاية الدراسة أي بنسبة تبلغ 11.76% في حين بقي 60 مريضاً منهم دون نكس أي بنسبة 88.24%.

يوضح الشكلان (7) و (8) هذه العلاقة بشكل بياني يمثل تطور عدد ونسب حالات النكس بعد كل متابعة في المرضى المعالجين بالحقن الفوري مقارنة مع المرضى غير المعالجين بالحقن

وذلك اعتماداً على معطيات الجدول (27).



المخطط (7): رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف على إجمالي حالات النكس.



المخطط (8): رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف على نسبة النكس

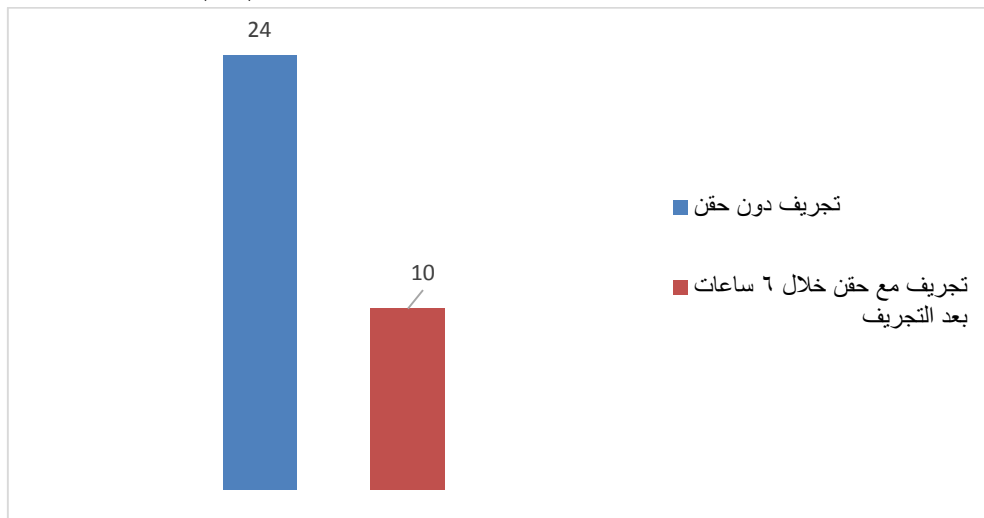
نلاحظ تقارب المخططين البيانيين بشكل واضح وذلك بسبب تقارب عددي أفراد العينتين (73 و 78 مريضاً)، ويظهر جلياً نقص عدد ونسبة الحالات الناكسة عند تطبيق حقن العلاج الكيميائي ضمن المئاة فور انتهاء التجريف.

إن الجدول (28) يبين بوضوح أن الحقن فور انتهاء التجريف يسهم بشكل كبير في التخفيف من نسبة النكس، حيث تؤكد معطيات هذا الجدول على وجود أهمية إحصائية واضحة لتطبيق الحقن الفوري بعد التجريف.

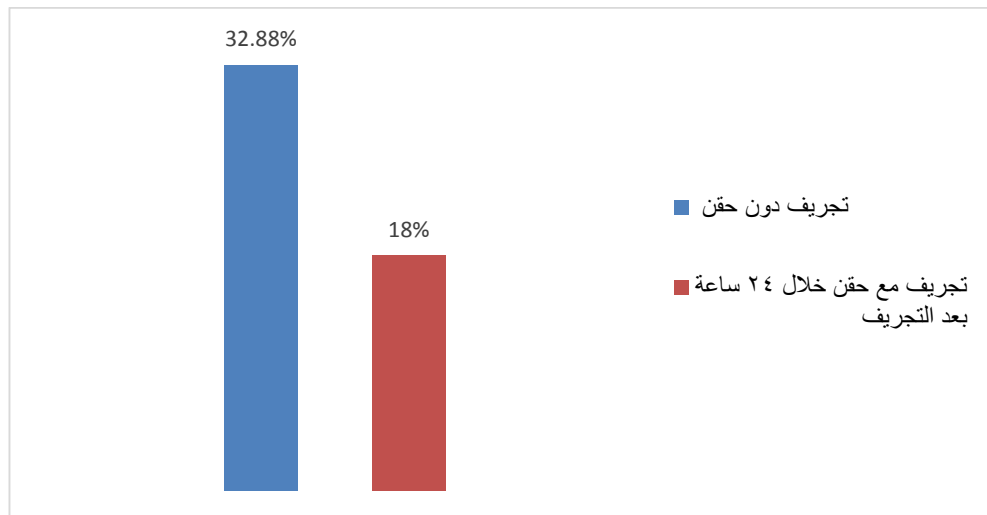
دراسة العلاقة بين حدوث النكس وإجراء الحقن خلال الساعات الستة التالية للتجريف
(باستثناء الحقن فور انتهاء التجريف) عند مجمل مرضى العينة:

بلغ مجموع المرضى المعالجين بالتجريف المتبوع بالحقن خلال الساعات الستة التالية للتجريف 55 مريضاً، وكان عدد الحالات الناكسة في مراحل المتابعة الأربعة على النحو التالي هي: 2، 2، 2، 4 لتصبح 10 مرضى في نهاية الدراسة أي بنسبة تبلغ 18.18% في حين بقي 45 مريضاً منهم دون نكس أي بنسبة 81.82%.

يوضح المخططان (9) و (10) هذه العلاقة بشكل بياني يمثل تطور عدد ونسب حالات النكس بعد كل متابعة في المرضى المعالجين بالحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف مقارنة مع المرضى غير المعالجين بالحقن وذلك اعتماداً على معطيات الجدول (28).



المخطط (9): رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف على إجمالي حالات النكس



المخطط (10): رسم بياني لتأثير تطبيق الحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف على نسبة النكس

نلاحظ من الشكلين السابقين وجود فجوة بين المخطط البياني لعدد حالات النكس والمخطط البياني لنسب النكس، والسبب يعود لاختلاف حجمي العينتين (73 و 55 مريضاً)، ويكل الحالات يبقى أثر تطبيق الحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف واضحاً في التقليل من النكس رغم أن أهميته الإحصائية أقل من المجموعتين الآخرين. الجدول (28).

والسبب يعود برأينا للصغر النسبي في حجم عينة المرضى المعالجين بالحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف.

دراسة تأثير توقيت الحقن في تطور نسبة النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR:

يجب أن نعيد التأكيد هنا على أن إدخال المرضى مرتفعي خطورة النكس والترقي ضمن الدراسة كان بناء على أحد أمرين:

1- رفض مجموعة من هؤلاء المرضى لأي علاج مرافق للتجريف وهؤلاء أدخلوا ضمن المجموعة الشاهد التي عولج أفرادها بالتجريف فقط.

2- وجود مضاد استطباب عند مجموعة أخرى من هؤلاء المرضى لتطبيق حقن BCG ضمن المثانة وبالتالي اكتفي بالحقن بجرعة وحيدة بعد التجريف وتم توزيع هؤلاء المرضى على المجموعتين (ب) و (ج).

عند دراسة حالات النكس ضمن كل مجموعة خطورة نجد أن مجموعة المرضى عالية خطورة النكس HRR حدث ضمنها 24 حالة نكس خلال فترة المتابعة أي مايشكل 7.14% من مجمل حالات النكس الكلية والبالغة 40 حالة تتوزع كما يلي:

13 حالة نكس عند مرضى HRR المعالجين بالتجريف دون حقن.

5 حالات نكس عند مرضى HRR المعالجين بالتجريف والحقن فور انتهاء التجريف

6 حالات نكس عند مرضى HRR المعالجين بالحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف.

ويمكن إدراج ذلك بالجدول (29):

طريقة المعالجة	تجريف دون حقن	تجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	تجريف مع الحقن خلال 24 ساعة بعد التجريف	مجل حالات التجريف مع الحقن (ب+ج)
عدد حالات النكس	19/13	15/5	12/6	27/11
P value	$0.02 \leq P \leq 0.05$	$0.3 \leq P \leq 0.5$	$0.05 \leq P \leq 0.07$	

الجدول (29): توزع حالات النكس في مجموعة المرضى HRR

نلاحظ من الجدول (29) ان الحقن ضمن المئانة فور انتهاء التجريف كان ذا أهمية إحصائية واضحة في التخفيف من نسبة النكس ضمن مجموعة المرضى HRR في حين لم يكن له نفس الأهمية الإحصائية عند تطبيق الحقن خلال 6 ساعات بعد التجريف. أو عند حساب مجمل حالات الحقن سوية. عند دراسة تطور عدد ونسب حالات النكس خلال كل فترة مراقبة نجد ان تطور هذه النسب كان كالتالي:

- ازداد عدد حالات النكس عند مرضى HRR المعالجين بالتجريف دون حقن حيث كان هناك 3 حالات نكس في الشهر الثالث، وثلاث حالات جديدة في الشهر السادس ثم 4 حالات جديدة في الشهر التاسع، وأخيراً ثلاث حالات جديدة بمرور سنة كاملة فيكون حالات النكس 13 حالة.
- ازداد عدد حالات النكس عند مرضى HRR المعالجين بالتجريف مع الحقن الفوري بعد انتهاء التجريف حيث كان هناك حالة نكس وحيدة في الشهر الثالث وحالة جديدة في الشهر السادس، ثم حالة جديدة في الشهر التاسع، وأخيراً حالتان جديدتان بمرور سنة كاملة فيكون مجموع حالات النكس 5 حالات.
- ازداد عدد حالات النكس عند مرضى HRR المعالجين بالتجريف مع الحقن خلال 6 ساعات بعد انتهاء التجريف حيث كان هناك حالتا نكس في الشهر الثالث، وحالة وحيدة

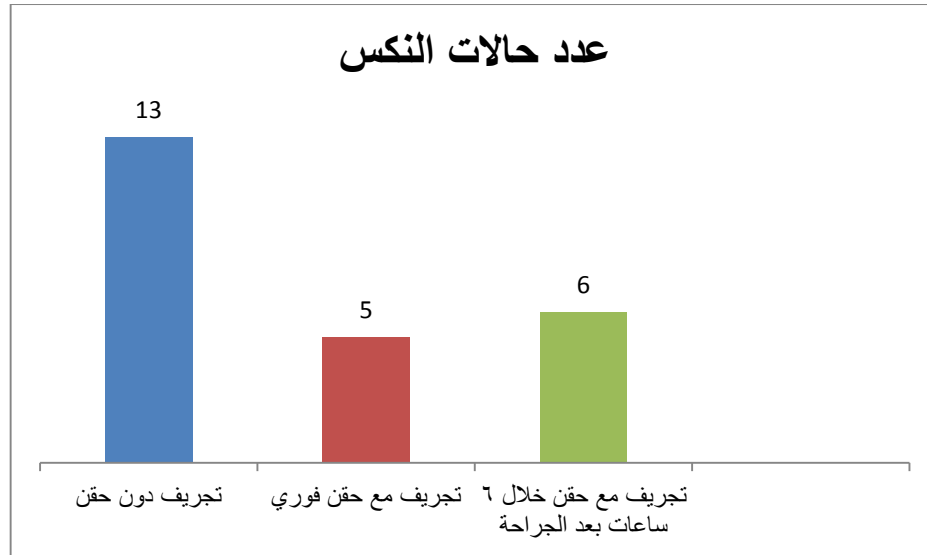
جديدة في الشهر السادس، ثم حالتان جديدتان في الشهر التاسع ، وأخيراً حالتان جديدتان بمرور سنة كاملة فيكون مجموع حالات النكس 6 حالات.

- ويمكن إدماج تلك المعلومات في الجدول (30):

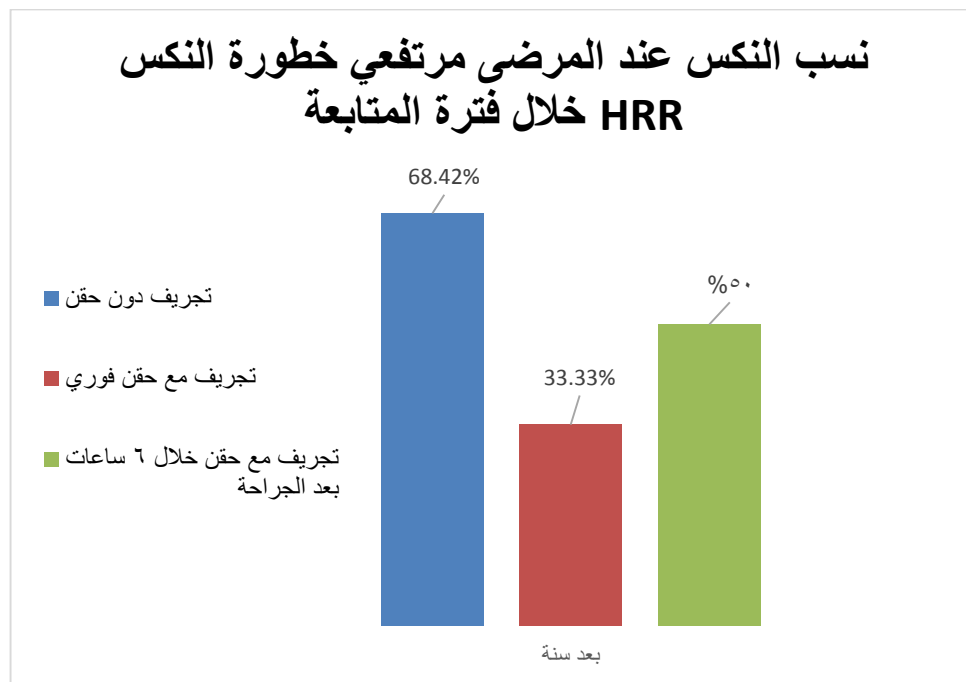
عدد حالات النكس الجديدة	المرضى المعالجين بالتجريف دون حقن	المرضى المعالجين بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	المرضى المعالجين بالحقن خلال 24 ساعة التالية للتجريف	المعالجة بالتجريف مع الحقن (ب+ ج)
بعد 3 اشهر	3	1	1	2
بعد 6 اشهر	3	1	2	3
بعد 9 اشهر	4	1	2	3
بعد سنة	3	2	2	4
عدد حالات النكس الكلية (%)	19/13 (68.42%)	15/5 (33.33%)	12/6 (50%)	27/11 (40.74%)

الجدول (30): حالات النكس الجديدة عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR

يظهر في الجدول السابق اختلاف واضح في عدد حالات النكس في نهاية الدراسة بين مرضى كل من المجموعات الثلاثة، فمرضى المجموعة الأولى حدث النكس عند 13 مريضاً من أصل 19 مريضاً أي بنسبة تبلغ 68.42%، في حين أن النكس حدث عند 5 مرضى في المجموعة الثانية بنسبة نكس تبلغ 33.33%، و6 مرضى في المجموعة الثالثة بنسبة تبلغ 50%، ونلاحظ هنا ارتفاع عدد حالات النكس ونسبتها في نهاية الدراسة عند المرضى مرتفعي خطورة النكس في المجموعات الثلاثة، مع زيادة واضحة عند مرضى المجموعة الأولى الذين لم يتم عندهم حقن أي علاج كيميائي في المثانة بعد تجريف الورم تنظيرياً، ويوضح كل من المخططان (11) و (12) هذا الفرق بوضوح.



المخطط (11): عدد حالات النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR خلال فترة المتابعة.



المخطط (12): نسب النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR خلال فترة المتابعة.

دراسة تأثير توقيت الحقن في تطور نسبة النكس عند المرضى منخفضي

ومتوسطي خطورة النكس LIRR:

في مجموعة المرضى منخفضة ومتوسطة خطورة النكس LIRR، هناك 18 حالة نكس تشكل 42.86% من مجموع حالات النكس في الدراسة وتنتوزع كما يلي:

- 11 حالة نكس عند مرضى LIRR المعالجين بالتجريف دون حقن.
- 3 حالات نكس عند مرضى LIRR المعالجين بالتجريف والحقن فور انتهاء التجريف.
- 4 حالات نكس عند مرضى LIRR المعالجين بالحقن خلال 6 ساعات التالية للتجريف.

ويمكن إدراج ذلك بالجدول (31):

طريقة المعالجة	تجريف دون حقن	تجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	تجريف مع الحقن خلال 6 ساعات بعد التجريف	مجمل حالات التجريف مع الحقن
عدد حالات النكس	54/11	35/3	43/4	96/7
P value	$0.02 \leq P \leq 0.03$	$0.1 \leq P \leq 0.2$	$0.01 \leq P \leq 0.02$	

الجدول (31): توزع حالات النكس في مجموعة المرضى LIRR

نلاحظ من الجدول (31) أن الحقن ضمن المئاة فور انتهاء التجريف كان ذا أهمية إحصائية واضحة في التخفيف من نسبة النكس ضمن مجموعة المرضى LIRR، وكان الأمر ذاته عند تطبيق الحقن خلال الساعات الستة الأولى عموماً عند الأخذ بالاعتبار مجمل حالات الحقن بغض النظر عن التوقيت الذي تم فيه الحقن خلال هذا اليوم في حين لم يكن له نفس الأهمية الإحصائية عند تطبيق الحقن خلال 6 ساعات بعد التجريف.

عند قيامنا بدراسة تطور عدد ونسب حالات النكس خلال كل فترة مراقبة بالنسبة لمرضى LIRR نجد أن تطور هذه النسب كان كالتالي:

- ازداد عدد حالات النكس عند مرضى LIRR المعالجين بالتجريف دون حقن حيث كان هناك 4 حالات نكس في الشهر الثالث، وحالتان جديدتان في الشهر السادس، ثم 3

حالات جديدة في الشهر التاسع، وأخيراً حالتان جديدتان بمرور سنة كاملة فيكون مجموع حالات النكس 11 حالة.

- ازداد عدد حالات النكس عند مرضى LIRR المعالجين بالتجريف مع الحقن الفوري بعد انتهاء التجريف من حالة واحدة فقط في الشهر الثالث، وحالة جديدة وحيدة في الشهر السادس، ولم تسجل أي حالة نكس في الشهر التاسع، بينما سجلت حالة جديدة وحيدة بمرور سنة كاملة، فيكون مجموع حالات النكس 3 حالات فقط.

- ازداد عدد حالات النكس عند مرضى LIRR المعالجين بالتجريف مع الحقن خلال 6 ساعات بعد انتهاء التجريف من حالة واحدة فقط في الشهر الثالث، وحالة جديدة وحيدة في الشهر السادس، ولم تسجل أي حالة نكس في الشهر التاسع، بينما سجلت حالتا نكس جديدتان بمرور سنة كاملة، فيكون مجموع حالات النكس 4 حالات فقط.

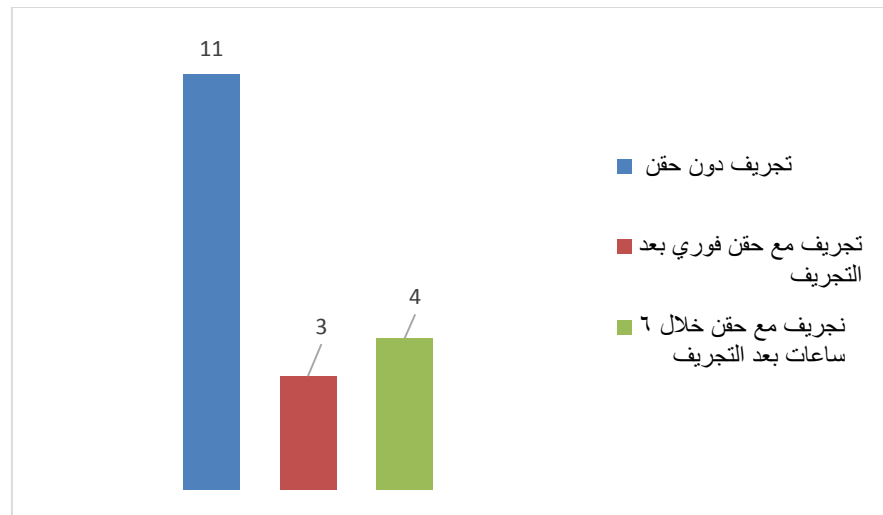
ويمكن إدماج تلك المعلومات في الجدول (32).

عدد حالات النكس	المرضى المعالجين بالتجريف دون حقن	المرضى المعالجين بالتجريف مع الحقن فور انتهاء التجريف	المرضى المعالجين بالحقن خلال 24 ساعة التالي للتجريف	المعالجة بالتجريف مع الحقن (ب + ج)
بعد 3 اشهر	4	1	1	2
بعد 6 اشهر	2	1	1	2
بعد 9 اشهر	3	0	0	0
بعد سنة	2	1	2	3
المجموع (%)	54/11 (2.37%)	53/3 (5.66%)	43/4 (9.30%)	96/7 (7.29%)

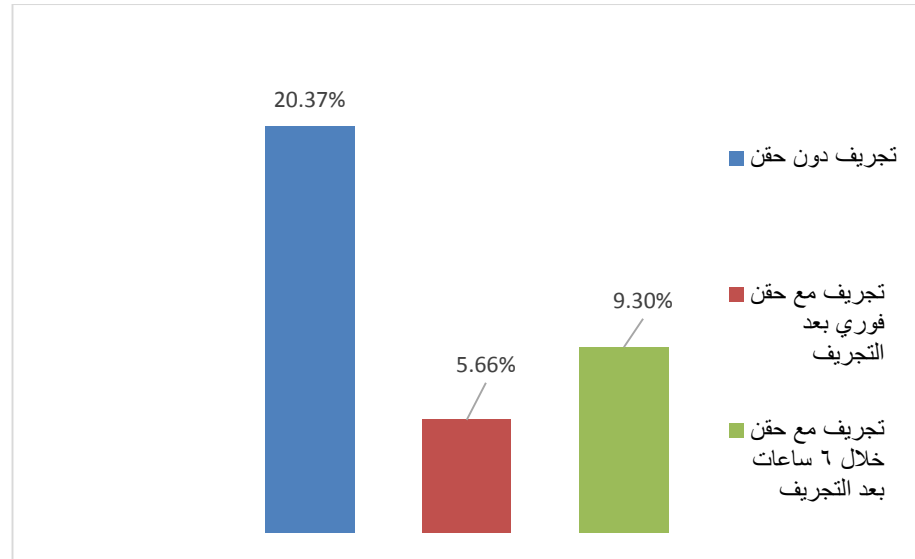
الجدول (32): حالات النكس الجديدة عند مرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR

يظهر الجدول السابق اختلافاً كبيراً في عدد حالات النكس في نهاية الدراسة بين مرضى كل من المجموعات الثلاثة، فمرضى المجموعة الأولى حدث النكس عند 11 مريضاً من أصل 54 مريضاً أي بنسبة تبلغ 20.37%، في حين أن النكس حدث عند 3 مرضى في المجموعة الثانية

بنسبة نكس تبلغ 5.66% و 4 مرضى في المجموعة الثالثة بنسبة تبلغ 9.30% ونلاحظ هنا ارتفاع عدد حالات النكس ونسبتها في نهاية الدراسة عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس في المجموعات الثلاثة، مع زيادة واضحة عند مرضى المجموعة الأولى الذين لم يتم عندهم حقن أي علاج كيميائي في المثانة بعد تجريف الورم تنظيرياً، ولا نغفل عن أن الفرق في نسبة النكس بين المرضى الذين لم يعالجوا بالحقن داخل المثانة وأولئك الذين تم الحقن عندهم، هذا الفرق أوضح مما هو عليه في المرضى مرتفعي خطورة النكس ويوضح كل من الشكلين (13) و (14) هذا الفرق بوضوح.

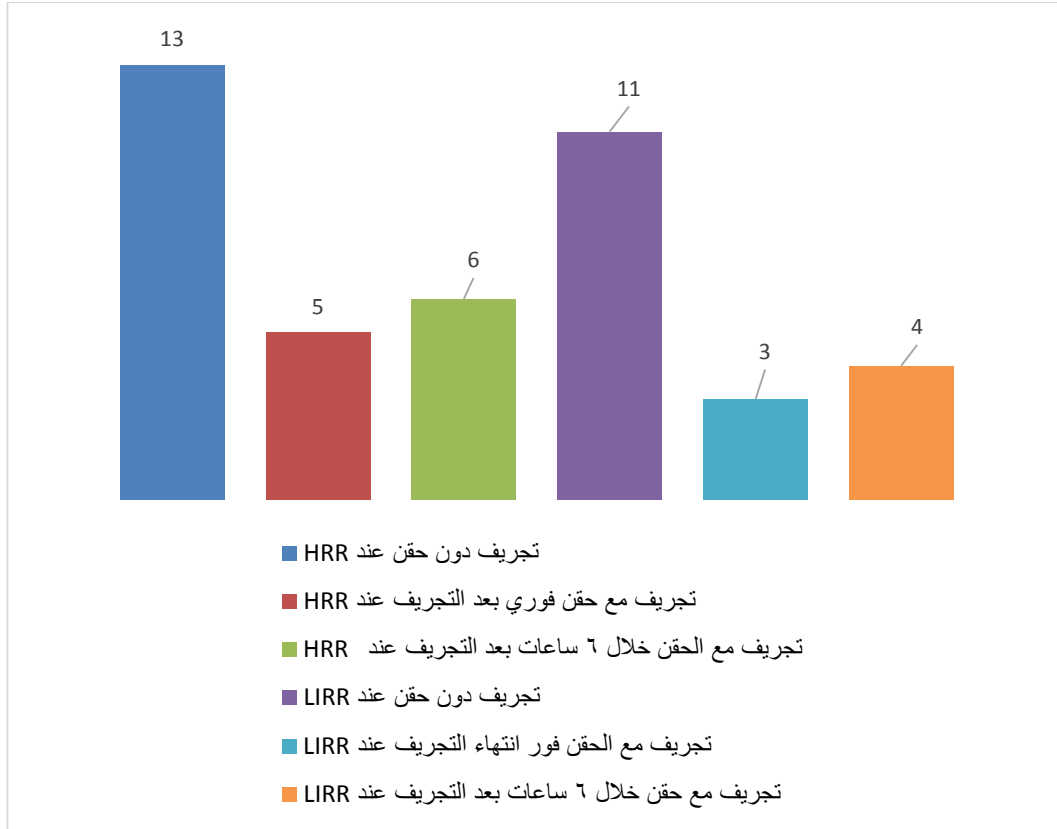


المخطط (13): عدد حالات النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR خلال فترة المتابعة.



المخطط (14): نسب النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR خلال فترة المتابعة

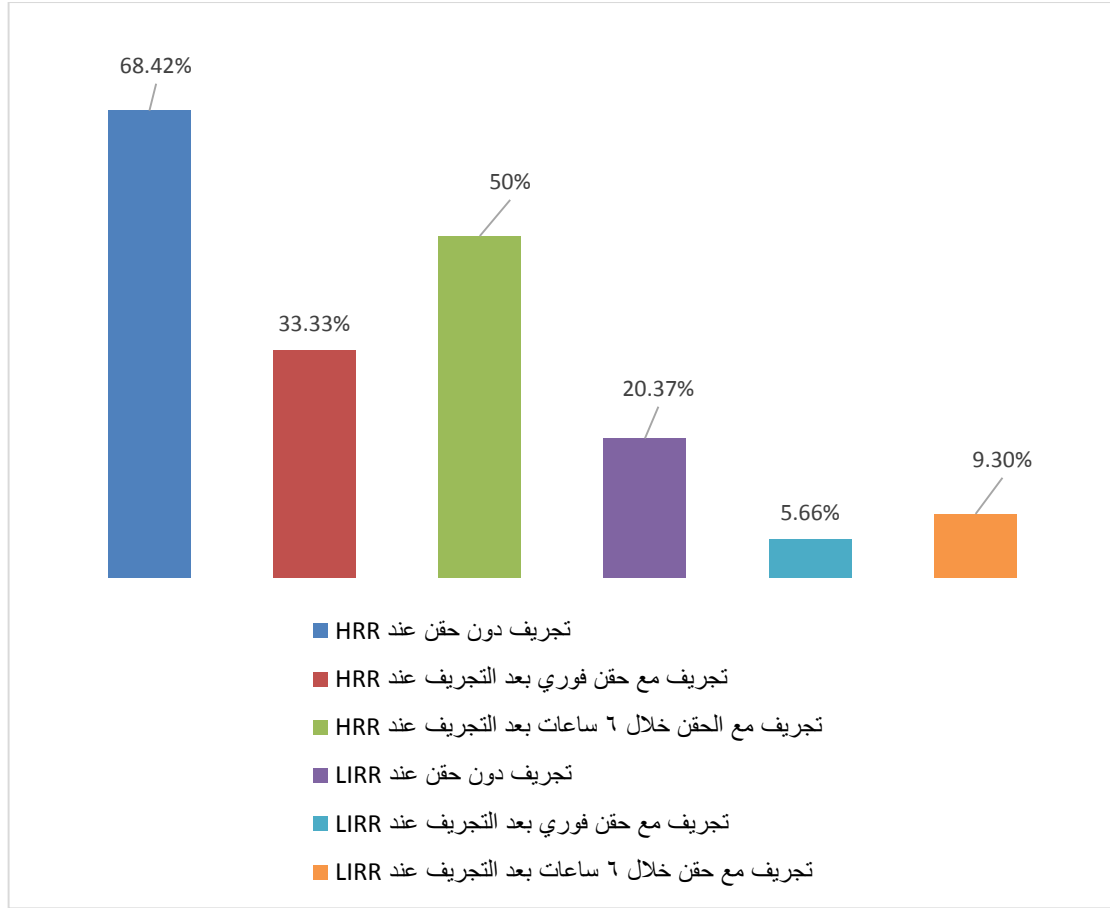
وللحصول على معلومات أدق، يمكن أن نجري مقارنة بين عدد حالات النكس عند مرضى HRR ومرضى LIRR وذلك بدمج المخططين (11) و (13) فينتج لدينا الشكل (15) الذي يقدم توضيحاً لتزايد عدد حالات النكس في كل مجموعة من المرضى.



المخطط (15) مقارنة بين عدد حالات النكس عند مرضى الدراسة

ونجد في هذا الشكل أن أكثر حالات النكس تقع ضمن مجموعة المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR وغير المعالجين بالحقن، تليها مجموعة المرضى LIRR غير المعالجين بالحقن، أما أقلها فهم مرضى LIRR الذين عولجوا بالحقن سواء الفوري أو خلال 6 ساعات بعد التجريف.

لكن ونظراً لتفاوت حجوز العينات، يمكن أن نقوم بالمقارنة بين النسب المئوية لحدوث النكس وذلك بدمج المخططين (11) و (13) فينتج لدينا المخطط (16) الذي يوضح تزايد نسب النكس خلال فترات المتابعة.



المخطط (16): مقارنة بين نسب النكس عند مرضى الدراسة

دراسة الترقى:

لم تسجل أي حالة ترقى لورم غاز للعضلية خلال فترة المتابعة بين حالات النكس، لكن رغم ذلك لا يمكننا الادعاء بأن تطبيق الحقن بجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي داخل المثانة (سواء فور انتهاء التجريف أو خلال الساعات الأربعة والعشرين التالية للتجريف) يقي من حدوث الترقى وذلك لسببين التاليين:

1- أن فترة المتابعة البالغة سنة واحدة فقط بعد التجريف لا تكفي للحكم على حدوث الترقى الذي يحتاج لوقت أطول من ذلك بكثير على عكس النكس الذي يمكن أن يحدث باكراً.

2- إن المرضى الذين ثبت وجود نكس لديهم خلال المراقبة الدورية كانوا يحولون لتلقي معالجات أخرى فور اكتشاف النكس وتجريفه، وغالباً ما كان هذا العلاج يتم في مركز آخر، وبالتالي لم تعد

معايير الدراسة تطبق على هؤلاء المرضى، وبذلك لا يمكن الحكم على فعالية الحقن في تأخير أو منع حدوث الترقى.لهذين السببين لم تدرس خطورة الترقى في بحثنا كونها تحتاج لدراسة مستقلة طويلة الأمد على مدار عدة سنوات.

دراسة الاختلاطات:

لم تسجل لدينا أية حالة اختلاط تتعلق بالحقن الكيميائي ضمن المثانة، سواء من حيث حدوث نقص السعة المثانية أو حدوث الترفع الحروري، كما لم تسجل حالات التهاب مثانة كيميائي أو أي من الأعراض المرافقة له، لكن لا يمكننا نفي حدوث بعض حالات التخريش المثاني التي قد تكون عزيت لوجود القنطار المثاني الذي يسبب أعراضاً تخريشية مشابهة، علماً بأن القنطار المثاني كان يترك لفترة تتراوح من يوم الى خمسة أيام حسب كل حالة.

لكن يجب الإشارة إلى أن 11 مريضاً تم الشك بوجود نكس ورمي لديهم بعد مرور شهر على الحقن، وبأخذ الخزعات من المناطق المشبوهة كانت النتيجة هي عدم وجود نكس ورمي، إنما كانت الآفة هي ارتكاس المخاطية المثانية تجاه جسم أجنبي، أو وجود التهاب مثانة بالحمضات (eosinophilic cystitis).

دراسة الوفيات:

لم تسجل أية حادثة وفاة لأي مريض خلال فترة المتابعة.

المناقشة

DISCUSSION

المناقشة:

ستتم مناقشة النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا في محورين أساسيين:

1-دراسة النتائج ذات الطبيعة الوبائية والسريرية المتعلقة بمرضى البحث ومقارنتها بما يقابلها في الدراسات المنشورة حول أورام المثانة غير الغازية للعضلية .

2-دراسة نتائج البحث وتفسيرها من خلال مقارنتها بنتائج الدراسات الأخرى ذات الصلة بموضوع البحث ،وتحديد أهمية تطبيق الحقن الكيميائي ضمن المثانة بعد التجريف وتأثيرها على نسبة النكس ،وكذلك إبراز أهمية تطبيق هذا الحقن فور انتهاء التجريف لما لذلك من أهمية إضافية في التأثير على نسبة النكس .

دراسة النتائج ذات الطبيعة الوبائية والسريرية المتعلقة بمرضى البحث :

قبل الخوض في دراسة هذه النتائج لابد من التنويه إلى أن الموضوع الأساسي لبحثنا لا يتعلق بالمعطيات الوبائية والسريرية ، لكن المعلومات الواردة هنا تهدف إلى لتسليط الضوء على نقاط التشابه والاختلاف بين مرضى أورام المثانة في دراستنا مع ما يقابلها لدى مرضى أورام المثانة في المجتمعات الأخرى ،وتفسير هذه الاختلافات مما يدفع للعمل على تلافي كل ما يمكن أن يسبب التأخر في التشخيص أو تقديم العلاج ،وقد تم تفسير هذه الاختلافات بالنسبة للجنس أوالعمر أو العادات الشخصية أو الأعراض السريرية ،وهذا ساعدنا على تقديم بعض التوصيات في نهاية البحث .

دراسة توزع المرضى من حيث الجنس :

بلغ عدد المرضى الذكور في دراستنا 170 مريضاً مقابل 26 مريضة ،أي أن نسبة الإناث إلى الذكور كانت 6.5/1،وهو رقم يقل كثيراً عن النسب العالمية المسجلة ،فالوكالة الدولية لأبحاث السرطان (International agency for research on cancer)التابعة لمنظمة الصحة العالمية تورد في إحصاءاتها المتعلقة بمعدلات حدوث السرطان ،أرقاماً ونسب أكبر مما وردفي دراستنا يوضحها الجدول (33):

المنطقة الجغرافية	غرب آسيا	أوروبا	الولايات المتحدة	العالم	مرضى الدراسة
عدد المرضى الذكور	9591	104613	51231	294345	170
عدد المريضات الإناث	2043	29083	17581	88315	26
نسبة الإناث/الذكور	4.69/1	3.6/1	2.91/1	3.33/1	6.5/1

الجدول (33):توزع مرضى أورام المثانة بين الجنسين حسب إحصائيات الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)

لا شك أن العديد من العوامل يلعب دوراً في الاختلاف الواضح في النسب المسجلة بين دراستنا والإحصائيات العالمية الرسمية، ولعل السبب في ذلك يعود للخلط الذي قد يحصل عند العديد من المريضات بين البيلة الدموية والنزوف التناسلية، وبالتالي مراجعة طبيب الأمراض النسائية الذي يحول المريضة عادة إلى مشفى البيروني الجامعي المتخصص بالأمراض السرطانية وبالتالي نقص نسبي في عدد المريضات الإناث، المراجعات لدينا بسبب وجود ورم مثاني، إضافة للإسباب الاجتماعية التي تجعل من مراجعة المريضة الإنثى للطبيب بسبب البيلة الدموية أمراً محرّجاً، قديودي البعض من السيدات للاستغناء عن طلب الاستشارة الطبية.

من الأسباب الأخرى لأنخفاض نسبة المريضات الإناث في دراستنا، هو كون السيدات عموماً أقل تعرضاً من الرجال لعوامل الخطورة كالتدخين، والعوامل المهنية، وهن في بلادنا أقل تعرضاً من مثيلاتهن في الدول المتقدمة لهذه العوامل، وهذا ما يفسر انخفاض نسبة الإناث في العينة مقارنة بالرجال ومقارنة بنسبة الإحصائيات العالمية.

دراسة توزع المرضى من حيث العمر:

تورد الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC) إحصاء لعدد حالات سرطان المثانة في أقاليم وبلدان العالم، وقد ورد فيه أن معدلات الوقوع تزداد طردياً مع تقدم العمر، ولذلك نرى أكبر عدد من مرضى سرطان المثانة في الأعمار أكبر من 70 سنة، كما نرى في هذه الفئة العمرية أعلى نسبة وقوع (37)، والجدول (34) يبين هذه الأرقام ويتضمن كذلك نتائج دراستنا هذه:

مرضى الدراسة %	العالم	الولايات المتحدة %	أوروبا %	غرب آسيا %	
12 (%6.12)	9796 (%2.60)	786 (%1.15)	1345 (%1.01)	588 (%5.06)	أقل من 40 سنة
22 (%11.22)	23119 (%6.03)	2844 (%4.13)	4920 (%3.67)	1009 (%8.67)	40-49 سنة
67 (%34.18)	58065 (%15.16)	8666 (%12.59)	17724 (%13.26)	2225 (%19.12)	50-59 سنة
61 (%31.12)	94154 (%24.60)	15802 (%22.96)	32996 (%24.68)	3154 (%27.11)	60-69 سنة
34 (%17.34)	197526 (%51.61)	40714 (%59.17)	76711 (%57.38)	4658 (%40.04)	≤ 70 سنة
196 (%100)	382660 (%100)	68812 (%100)	133696 (%100)	11634 (%100)	المجموع

الجدول (34): توزع مرضى أورام المثانة تبعاً للفئة العمرية حسب إحصائيات الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)

إن التدقيق في الأرقام الواردة في الجدول السابق تظهر بوضوح اختلافاً كبيراً في الأرقام بين دراستنا والإحصائيات العالمية، خاصة في فئة المرضى أكبر من 70 سنة، حيث تبلغ نسبتهم في إحصائيات (IARC) 51.61%، وتصل في الولايات المتحدة الأمريكية إلى 59.17% من مرضى أورام المثانة، بينما تقف في دراستنا عند 17.34% من مجموع أفراد العينة، ولعل السبب الأهم في ذلك هو معدل الحياة الأكثر ارتفاعاً في البلدان المتقدمة والتي تمتلك وسائل تشخيص أفضل ووعياً صحياً أفضل لدى مواطنيها مما يؤدي لمراجعتهم الطبيب المختص بشكل مبكر، بينما لا يزال مرضانا بشكل عام يتأخرون في طلب الاستشارة الطبية عند ظهور أي عرض لديهم، وأيضاً بسبب الأوضاع التي تعيش فيها بلدنا من حروب وانقطاع للطرق أحياناً.

ولعل ما يدعم وجهة نظرنا هذه أن نسبة هؤلاء المرضى في منطقة غرب آسيا تقل إلى 40.04% من مجموع المرضى، ولا يخفى أن لهذه المنطقة التي ننتمي لها جغرافياً بعض الخصائص المشتركة معنا من نقص معدل الحياة المتوقع وتأخر طلب الاستشارة الطبية وغيرها.....

نلاحظ كذلك في دراستنا أن الجزء الأكبر من المرضى هم من الفئة العمرية بين 50-59 سنة، وكأن هناك انتقالاً كئيباً للمرضى من فئة المرضى أكبر من 70 سنة لهذه الفئة وليس لفئة المرضى من 60-69 سنة وهذا عائد حسب اعتقادنا إلى نفس العوامل التي ذكرناها سابقاً.

دراسة توزع المرضى من حيث انتشار التدخين بين أفراد العينة:

ظهر لدينا في دراستنا أن 150 هم من المدخنين ويشكلون 76.53% من أفراد العينة، كما بدا واضحاً أن المدخنين لمدة طويلة لعدد أكبر من لفافات التبغ يشكلون ما يقارب نصف العينة كاملة (48.47%)، أي أن هناك ارتباطاً وثيقاً بين حدوث سرطان المثانة وعادة التدخين، وهذه العلاقة تزيد بازدياد مدة التدخين وشدته، وهذا يتوافق مع ما وصلت إليه دراسة Samani et al (145)، عام 2006 حول الترابط الوثيق بين حدوث سرطان المثانة ووجود عادة التدخين عند المريض فحدوث سرطان المثانة أعلى عند المدخنين منه عند غير المدخنين، كما أن حدوث سرطان المثانة يزداد بزيادة مدة التدخين وعدد اللفافات المدخنة يومياً.

كما أن نتائج دراستنا تتوافق مع نتائج دراسة Alguacil et al (146)، من أن تدخين أكثر من 30 لفافة يومياً يزيد من احتمال سرطان المثانة بشكل أكثر وضوحاً مما هو مثبت بالنسبة للتدخين بكمية أقل.

وعموماً فالعلاقة بين حدوث سرطان المثانة أصبحت من البديهيات عند الحديث عن سرطان المثانة وعوامل الخطورة المؤدية لحدوثه، ولا تفيد معطيات دراستنا إلا في تأكيدها.

دراسة توزع المرضى من حيث ظروف كشف الورم السريري والشعاعية:

أظهرت دراستنا وجود البيلة الدموية العيانية عند 77.04% من مرضى العينة الإجمالية و84.84% من المرضى المشخص لديهم ورم مثانة لأول مرة. وهذا يتفق تماماً مع ما أورده

Gattengo⁽¹⁴⁷⁾، من ظهور البيلة الدموية العيانية عند 85% من مرضى أورام المثانة، أما بالنسبة لظهورها عند 77.04% من مجمل مرضى العينة فالتقص هنا يعود بوضوح لوجود مرضى ضمن العينة ممن كشف لديهم ورم المثانة أثناء إجراء تنظير المراقبة الدوري عندهم لترصد ورم مشخص ومتابع سابقاً.

بالنسبة للبيلة الدموية المجهرية ، فقد ظهرت معزولة (قبل أن تصبح عيانية) عند 24 مريضاً بنسبة 21.24% من المرضى ، ورغم أن دراستنا لم تحدد نسبة وجود ورم مثانة عند من لديهم بيلة دموية مجهرية فهذا نطاق بحث مختلف عن بحثنا ، فإن وجود البيلة الدموية المعزولة بهذه النسبة مؤشر يوحي بأهمية هذه العلامة المخبرية للبحث عن ورم مثانة غير مشخص ، وهذا الرأي يتوافق معما توصل إليه Sultana et al⁽¹⁴⁸⁾ و Kandara et al⁽¹⁴⁹⁾ ، من أن البيلة الدموية المجهرية تنجم عن ورم مثانة عند 5% من المرضى ، وترتفع هذه النسبة إلى 10.5% عندما تكون عرضية .

أما الأعراض البولية التخريشية فقد وجدت عند 14.80% من مرضى الدراسة التي نجريها ، وهي نسبة أقل مما ذكره Gattengo⁽¹⁴⁷⁾ ، عن تواجد هذه الأعراض عند 20% من مرضى أورام المثانة أما Sexton et al⁽⁵⁹⁾ ، فيذكرون أن هذه الأعراض تكثر عند وجود مركب CIS ولكن في دراستنا كانت نسبة CIS المشخصة بالدراسة التشريحية المرضية قليلة جداً (مريضان فقط أخرجوا من الدراسة فيما بعد لتلقي المعالجة بحقن BCG ضمن المثانة) ، وهذه مشكلة لا تزال مطروحة بقوة حول صعوبة تشخيص CIS لدى مرضانا وقد تكون ناجمة عن قلة الخبرة بها ، أو عن صعوبة تفريقها عن الآفات الأخرى ضمن المثانة كبعض حالات الأورام عالية الدرجة ، أو الثدن (Dysplasia) ، وعموماً فإن عدم تشخيص هذه الآفة يضعنا أمام مشكلة تفسير وجود الأعراض التخريشية البولية عند هؤلاء المرضى .

بالنسبة لكشف أورام المثانة بالتصوير بالصدى ، فقد أجري لكل المرضى الذين شخص لهم فيما بعد ورم مثانة بدئي وعددهم 99 مريضاً ، فكان إيجابياً عند 89 منهم أي بنسبة 89.90% ، وهي نسبة تبتعد عن النسبة التي ذكرها Datta et al⁽¹⁵⁰⁾ والتي تبلغ 63% فقط لكنها تقترب كثيراً من النسبة التي ذكرها Stamatiou et al والتي تصل إلى 87.1%⁽¹⁵¹⁾ .

ولعل الاختلاف في النسب الواردة في الدراسات المختلفة يعود لفرق الخبرة بين الأطباء الذين يقومون بإجراء الدراسة بالصدى ، أو لاختلاف حجوم الأورام وهذا أمر يعتمد على توقيت مراجعة الطبيب بشكل مبكر أو متأخر بعد ظهور العرض الموجه لوجود الورم ، وحول هذه النقطة يشدد Boccon-Gibod et al على أن الأورام أصغر من 2.5 مم لا يمكن كشفها بهذه الوسيلة التشخيصية⁽¹⁵²⁾ .

دراسة توزع المرضى من حيث الصفات التنظيرية للورم :

لقد اعتمدنا في دراستنا في تقسيم المرضى على الأسس التي اتبعها Sylvester et al في مقاله المنشور عام 2006 والذي وضع فيه أسس التنبؤ بخطورة النكس والترقي⁽¹⁴¹⁾ ، ففي بحثه

المشار إليه قام Sylvester بمراجعة 7 دراسات سابقة أجريت لتحديد خطورة النكس والترقي عند فئات مختلفة من مرضى أورام المثانة وبلغ عدد المرضى في هذه الدراسات السبعة 2596 مريضاً.

كانت أسس تقسيم المرضى حسب الصفات التنظيرية هي :

- ❖ عدد البؤر الورمية المكتشفة بالتنظير
- ❖ حجم الورم أقل من 3سم أو أكبر من 3سم
- ❖ إضافة لمعدل النكس السابق في حال لم يكن الورم بدئياً

نورد هنا الجدول (35) الذي يقارن بين عدد ونسبة المرضى في دراستنا وعدد ونسبة المرضى في دراسة Sylvester من ناحية هذه الصفات السريرية التنظيرية .

صفات الورم السريرية		مراجعة Sylvester		دراستنا الحالية	
التنظيرية		عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
عدد البؤر الورمية	ورم وحيد	1465	%56.4	101	%51.53
	7-2 بؤر ورمية	836	%32.2	87	%44.39
	أكثر من 8 بؤر	255	%9.8	8	%4.08
حجم الورم	ورم أقل من 3سم	2087	%80.4	135	%68.88
	ورم أكثر من 3سم	464	%17.9	61	%31.12
معدل النكس السابق	ورم بدئي	1405	%54.1	99	%50.51
	أقل 1 نكس بالسنة	505	%19.5	87	%44.39
	أكثر من 1 نكس بالسنة	645	%24.8	10	%5.10

الجدول (35): مقارنة بين دراستنا ومراجعة Sylvester حول الصفات التنظيرية لأورام المثانة السطحية

تظهر المقارنة بين الدراستين أن الأورام الوحيدة هي السائدة في كلا الدراستين، تليها الأورام من 7-2 بؤر ثم الأورام أكثر أو تساوي 8 بؤر، لكن هذا الاتفاق ليس تاماً إذ أن النسب تختلف بين هذه الفئات الثلاثة فنرى أن الأورام الوحيدة أعلى نسبة في دراسة Sylvester منها في دراستنا، وبالمقابل أن الأورام 7-2 أورام أعلى نسبة في دراستنا من دراسة Sylvester، في حين

تتقارب نسبة الأورام ذات البؤر الثمانية أو أكثر في الدراستين ،ولعل ذلك يعود للمراجعة المبكرة في المرضى المتابعين في دراسة **Sylvester** وهذا بالطبع عائد للوعي الصحي المختلف بين مرضى العينتين .

من ناحية توزيع المرضى حسب حجم الأورام المكتشفة بالتنظير ،تظهر كلا الدراستين أن نسبة الأورام الصغيرة أقل من 3سم قطراً هي الأعلى لكن باختلاف النسب فهي في دراستنا تبلغ 68.88% ،في حين أنها تبلغ 80.4% في دراسة **Sylvester** ،ولعل المراجعة المبكرة للمرضى وطلبهم للاستشارة الطبية دون تأخير يصلح هنا أيضاً لتفسير هذا الافتراق بين النسب .

أما فيما يتعلق بنسبة النكس السابق ،فنرى أن نسب الأورام البدئية تتقارب بين الدراستين فتبلغ 50.51% في دراستنا في حين تبلغ 54% تقريباً في الدراسة الأخرى ،لكن الاختلاف يظهر بين الدراستين حول نسبة الأورام الناكسة بمعدل أقل أو يساوي 1نكس /السنة التي تبلغ في دراستنا 44.39% في حين تتوقف عند 19.5% في دراسة **Sylvester** وبالمقابل ترتفع نسبة الأورام الناكسة بمعدل أكثر من 1نكس بالسنة لتصل 24.8% في دراسة **Sylvester** مقابل 5.10% فقط في دراستنا والسبب هو استبعاد عدد مهم من المرضى الذين لديهم معدل نكس مرتفع كونهم من مرتفعي خطورة النكس ويتوجب علاجهم بحقن BCG ضمن المثانة ،وكذلك إهمال المتابعة الدورية طويلة الأمد عند مرضانا مما يجعل العديد من حالات النكس خارج نطاق الكشف لعدم التزام المريض بالمراقبة الدورية ،ولقد عانينا من هذا الأمر في دراستنا حيث اضطررنا عند أكثر المرضى للإلحاح عليهم وطلب قدومهم لإجراء التنظير الدوري وكنا نجد صعوبة في إقناع العديد منهم بهذا الأمر وكان هناك 9مرضى ممن اضطررنا لإخراجهم من الدراسة بسبب عدم التزامهم ببرنامج المتابعة المشروح لهم مسبقاً.

-دراسة توزيع المرضى من حيث الصفات التشريحية المرضية للورم :

كما هو الأمر بالنسبة للصفات السريرية التنظيرية ،فقد اعتمدنا على دراسة **Sylvester** نفسها (141) في معايير توزيع المرضى حسب الصفات التشريحية المرضية للأورام ،وكانت هذه الأسس هي :

1- مرحلة الورم 2- وجود أو غياب CIS 3-درجة الورم

ونورد هنا الجدول (36) الذي يقارن بين عدد ونسبة المرضى في دراستنا وعدد ونسبة المرضى في دراسة **Sylvester** من ناحية هذه الصفات التشريحية المرضية .

صفات الورم التشريحية المرضية		مراجعة Sylvester		دراستنا الحالية	
مرحلة الورم T	وجود مركب CIS	Ta	T1	لا	نعم
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى
18.37%	36	55.9%	1451	81.63%	160
100%	196	94%	2440	0%	0
4.4%	113				

10	%43.2	1121	G1	درجة الورم
136	%43.9	1139	LG أو G2	
50	%10.4	271	HG أو G3	
10	%43.2	1121	G1	
136	%43.9	1139	LG أو G2	
50	%10.4	271	HG أو G3	

الجدول (36) مقارنة بين دراستنا ومراجعة Sylvester حول الصفات التشريحية المرضية لأورام المثانة السطحية

تظهر المقارنة بين الدراستين وجود اختلاف واضح في توزيع المرضى حسب مرحلة الورم T، ففي حين تكون النسبة الأكبر للأورام T1 بنسبة تبلغ 81.63% مقابل 18.37% للأورام Ta،

تتقلب هذه النسبة في دراسة Sylvester فتبلغ نسبة الأورام T1 42.7% فقط مقابل 55.9% للأورام من المرحلة Ta، والسبب يعود للمراجعة المبكرة الناجمة عن وعي صحي لدى المرضى في دراسة Sylvester مما يؤدي لاكتشاف الورم بمراحل مبكرة، ففي حين أن أغلب الأورام في دراستنا من المرحلة T1، بسبب تأخر المريض في مراجعة الطبيب، وقد يكون لوجود طبيب العائلة أو طبيب الصحة العامة دور في طلب الاستقصاءات اللازمة وتوجيه المريض لمراجعة الطبيب المختص لدى ظهور أي عارض عنده، وبالتالي حدوث كشف مبكر للآفات المرضية ومنها الأورام .

أما الحديث عن وجود مركب CIS فلا يمكن إجراء المقارنة بين الدراستين لعدم وجود أي حالة مدرجة في دراستنا وتحتوي هذا المركب، ونذكر بوجود حالتين فقط ذكر في تقرير المشرح المرضي وجود مركب CIS لديهما وقد حولا لمشفى البيروني الجامعي لتلقي المعالجة المناعية ضمن المثانة نظراً لكونهما ينتميان لمجموعة المرضى ذات الخطورة المرتفعة جداً لحدوث الترقى وبالتالي تم إخراجهما من الدراسة، ورغم وجود هاتين الحالتين وإن كان ذلك خارج مجموعة مرضى البحث إلا أن نسبتهما تبقى قليلة وهي أقل من كل الدراسات المتعلقة بهذا الموضوع، فمركب CIS المرافق للأورام المثانية السطحية توجد عند 11.4% من المرضى كما يذكر Otto et al⁽¹⁵³⁾ و 10% حسب دراسة van Rhijn et al⁽⁶⁹⁾، و 4.4% حسب دراسة Sylvester، وعموماً نجد أن هناك خللاً كبيراً في تشخيص CIS، مما يستدعي معالجة هذا الخلل للوصول لأفضل تشخيص ممكن وبالتالي أفضل علاج.

-دراسة توزيع المرضى من حيث مجموعات الخطورة:

كان تقسيم المرضى حسب مجموعات الخطورة فكرة تركت الكثير من التأثير على خطط المعالجة والمتابعة بالنسبة لمرضى أورام المثانة، وكان أساس هذا التقسيم هو تحديد احتمال حدوث النكس والترقي عند كل مريض وبالتالي وضع خطة المعالجة المساعدة والمتابعة المناسبة .

اعتمد Millan-Rodriguez et al في إسبانيا على تقسيم المرضى لثلاث مجموعات خطورة⁽¹⁵⁴⁾، حسب حدوث النكس والترقي والوفيات عند 1529 مريضاً، وكانت نسبة المرضى موزعة كمايلي: 50% من المرضى منخفضي الخطورة، 35% منهم متوسطي الخطورة، و 15% مرتفعي الخطورة .

أما في دراستنا فقد اعتمدنا جداول منظمة EORTC لتقسيم المرضى إلى مجموعات خطورة، فكانت نسبة المرضى منخفضي خطورة النكس في دراستنا 3.57% (7مرضى)، في حين كانت نسبة المرضى متوسطي خطورة النكس 72.96% (143 مريضاً)، ونسبة المرضى مرتفعي خطورة النكس 23.47% (46 مريضاً).

نلاحظ بمقارنة نتائج الدراستين أن نسبة المرضى منخفضي خطورة النكس في دراسة Millan-Rodriguez (يشمل ذلك النكس والترقي معاً)، تتجاوز نتائج دراستنا بكثير، والسبب يعود للتأخر في طلب الاستشارة الطبية عند مرضانا وبالتالي تقل نسبة الأورام المكتشفة باكراً، في حين يحدث العكس في البلدان المتقدمة، فنرى المريض يراجع طبيب الجراحة البولية باكراً سواء من تلقاء نفسه أو بتوجيه من طبيب العائلة الذي قدر وجود مشكلة تستدعي استشارة طبيب اختصاصي.

بالمقابل نجد أن المرضى متوسطي الخطورة يشكلون غالبية المرضى سواء بالنسبة للنكس فتبلغ نسبتهم 72.96% وهو رقم يقارب ضعف النسبة في دراسة Millan-Rodriguez (35%)، والأمر نفسه بالنسبة للمرضى مرتفعي خطورة النكس الذي يشكل ضعف النسبة في الدراسة الأوربية أو يزيد، ولا شك أن انخفاض نسبة المرضى منخفضي خطورة النكس أدى لارتفاع نسبة المرضى متوسطي ومرتفعي الخطورة.

دراسة نتائج البحث المتعلقة بتطبيق جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد التجريف وتأثيرها على نسبة النكس:

نالت فكرة تطبيق جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة في المرحلة المبكرة التالية لتجريف الورم بغرض الوقاية من النكس بعد التجريف اهتمام الكثير من المختصين، وتعددت حولها الآراء واختلفت نتائج الدراسات حول نجاعتها، ولكن الرأي الغالب هو أنها تخفف من احتمال النكس في حال طبقت خلال الساعات الأربعة والعشرين التالية لإجراء التجريف، والتأخر عن هذا التوقيت يجعلها عديمة الفائدة (62).

يؤدي الحقن الكيميائي ضمن المثانة لتخريب الخلايا الورمية الجائلة ضمن المثانة وبالتالي منع انزراعها المبكر في جدار المثانة الذي تعرض للكي الكهربائي وزادت قابلية الإنزراع الورمي فيه، ومنع انزراع هذه الخلايا يقلل نسبة النكس المبكر الذي يعتمد بشكل كبير على هذه الخلايا الجائلة (58).

قمنا في دراستنا بدراسة حدوث النكس عند ثلاث مجموعات من المرضى، حيث عولجت الأولى (أ) بالتجريف فقط دون حقن أي علاج كيميائي ضمن المثانة وهي المجموعة الشاهد في دراستنا، وعولجت الثانية (ب) بالتجريف وحقن Doxorubicin ضمن المثانة فور انتهاء التجريف وعلى طاولة العمليات، وتم علاج الثالثة (ج) بالتجريف وحقن Doxorubicin ضمن المثانة بعد مرور أكثر من ساعة على التجريف لكن خلال الساعات الستة الأولى بعد التجريف.

وقد عمدنا في دراستنا إلى وضع المرضى الذين تم الحقن عندهم فور انتهاء التجريف اعتماداً على تجربة Soloway⁽⁵⁸⁾ السابقة والتي تقود للاستنتاج أن احتمال حدوث انزراع الخلايا الورمية الجائلة في البول يزداد كلما اقتربنا من وقت التجريف بسبب عدم حدوث تظهرن (reepithelialization) المثانة بعد، ولذلك طرحنا فكرة إجراء الحقن الكيميائي ضمن المثانة بشكل مبكر، وللتذكير فإن الدراسات التي أجريت سابقاً قارن بعضها بين الحقن خلال 24 ساعة من التجريف والحقن بعد مرور أكثر من 24 ساعة⁽⁶²⁾، ثم قارنت دراسات أخرى بين الحقن خلال الساعات الستة الأولى للتجريف والحقن خلال بقية اليوم الأول بعد الجراحة⁽⁶¹⁾،

حيث دمج المرضى الذين تم الحقن عندهم خلال الساعات الستة الأولى في مجموعة مقابل مجموعة المرضى الذين تم الحقن عندهم خلال بقية اليوم، ولم نبتعد في دراستنا عن هذا الأسلوب إلا في زيادة التخصيص لتوقيت الحقن حيث قارنا بين الحقن فور انتهاء التجريف والحقن خلال الساعات الستة الأولى اعتماداً على المبدأ السابق نفسه.

-دراسة نسبة النكس عند المرضى المعالجين بالتجريف فقط:-

بلغ عدد المرضى المعالجين بالتجريف دون حقن في هذه المجموعة (أ) 73 مريضاً، وخلال فترة المراقبة البالغة 12 شهراً، حدث النكس عند 24 مريضاً منهم أي أن نسبة النكس بلغت 32.88% من مجموع مرضى هذه المجموعة .

في دراسة Sylvester المنشورة عام 2006⁽¹⁴¹⁾، قدر نسبة حدوث النكس خلال السنة الأولى التالية لتجريف ورم المثانة بين 10-76% وذلك حسب مجموعة الخطورة التي ينتمي لها المريض، في حين أن Sylvester نفسه في دراسة أخرى⁽⁶⁰⁾ أجريت قبل ذلك بسنتين قدر نسبة النكس عند مرضى عولجوا بالتجريف فقط بـ 48.4% حيث تبين لديه وجود نكس عند 362 من أصل 748 مريضاً، لكن فترة المتابعة كانت تتجاوز السنة . أما Pan et al⁽¹⁵⁵⁾ فقد أظهروا في دراستهم أن النكس حدث عند 484 مريضاً من أصل 1515 مريضاً شملتهم الدراسة أي أن نسبة النكس تبلغ 31.9%.

أما Williams et al⁽¹⁵⁶⁾ ذكروا في دراستهم ذكروا في دراستهم المجراة في Albert Einstein college of Medicine أن نسبة النكس في أورام المثانة المعالجة بـ TURBT فقط تبلغ 45% خلال السنة الأولى .

Ozono et al⁽¹⁵⁷⁾، استنتجوا من دراسة أجروها في Nara Medical University في اليابان أن نسبة النكس عند العلاج بالتجريف فقط 30%.

من الأرقام السابقة نرى أن نتائج دراستنا تقع ضمن المجال المقبول لمراجعة Sylvester⁽¹⁴¹⁾، وهي تتوافق مع نتائج دراسة pan، كما تتقارب مع نتائج دراسة Ozono.

إلا أن هناك افتراضاً يبلغ 12% في نتائج دراستنا مع دراسة Williams ولا يمكننا أن نعزو هذا إلى اختلاف حجوم العينتين، أو اختلاف نسبة المرضى ذوي درجات الخطورة المختلفة بين

الدراستين كون هاتين النتيجتين لا تحددان درجة خطورة معينة عند المرضى بل تشملان جميع مرضى أورام المثانة السطحية المعالجة بالتجريف فقط .

أما الاختلافات مع نتائج دراسة **Sylvester** الأولى ⁽⁶⁰⁾ فيعود لطول فترة المتابعة لديه لأكثر من سنة في حين أنها حددت في دراستنا بسنة واحدة ، ولا يخفى بالطبع أن احتمال النكس يزداد بتقدم الزمن .

-علاقة نسبة النكس بتطبيق حقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة فور انتهاء التجريف :

نناقش هنا نسبة النكس المسجلة في دراستنا في مجموعة المرضى (ب) التي عولجت بحقن **Doxorubicin** فور انتهاء التجريف وعلى طاولة العمليات .

بلغ عدد مرضى هذه المجموعة 68 مريضاً، حدث النكس عند 8 مرضى منهم في نهاية سنة المتابعة ، أي أن نسبة النكس كانت 11.76% ، وبأهمية إحصائية كبيرة حيث $(0.01 \geq p \geq 0.001)$ ، وذلك بالمقارنة مع نسبة النكس في المجموعة (أ) (يمكن الرجوع للجدول 28).

بموازنة نسبة النكس بين مرضى المجموعتين نجد أن الانخفاض المطلق فيها بلغ 21.12% فيما بلغ الانخفاض النسبي 64.23% في نهاية السنة الأولى بعد إجراء التجريف ، بمعنى أن تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف يقي من حدوث النكس الباكر عند 3 من كل خمسة مرضى خلال السنة الأولى التالية للتجريف ، لكن من المهم تفصيل ذلك عند مرضى كل مجموعة من مجموعتي الخطورة لتحديد فائدة الحقن فور انتهاء التجريف في تخفيض احتمال النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي الخطورة ، وكذلك عند المرضى مرتفعي الخطورة وهو ما سيرد لاحقاً .

لكننا لن نستطيع في هذه الفقرة مقارنة هذه النتائج مع نتائج دراسات أخرى حول الموضوع ذاته وذلك لعدم وجود بحوث منشورة سابقاً حول نسبة النكس عند تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف ولذلك سنقوم لاحقاً بمقارنتها مع نتائج دراسات أخرى حول الحقن الباكر ضمن المثانة لكن دون التقيد بإجراء ذلك فور انتهاء التجريف وفي غرفة العمليات .

-علاقة نسبة النكس بتطبيق حقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة خلال 6ساعات التالية للجراحة (باستثناء الحقن فور انتهاء التجريف):

نناقش هنا نسبة النكس المسجلة في دراستنا في مجموعة المرضى (ج) التي عولجت بحقن **Doxorubicin** خلال الساعات الستة التالية لإنهاء التجريف لكن بعد خروج المريض من غرفة العمليات وصعوده إلى سريره في غرف المرضى ، ونحدث هنا عن مرور وقت لا يقل عن ساعة بعد انتهاء التجريف ولا يزيد عن 6 ساعات .

بلغ عدد مرضى هذه المجموعة في دراستنا 55 مريضاً ، حدث النكس الورمي عند 10 مرضى منهم خلال فترة المتابعة وهي سنة ، أي أن نسبة النكس كانت 18.18% من مجمل أفراد هذه المجموعة ، إلا أن الأهمية الإحصائية لم تكن مثلما كانت عليه في المجموعة (ب) حيث نجد أن $(0.05 \leq p \leq 0.06)$ ولا نجد تفسيراً لذلك سوى قلة عدد أفراد هذه المجموعة نسبة للمجموعتين الآخرين المتقاربتين بعدد أفرادهما (الجدول 28)، ويجب أن نذكر هنا أن قلة عدد أفراد هذه المجموعة يعود في جزء هام منه لاضطرارنا لإخراجهم من الدراسة لأسباب مختلفة سبق تفصيلها في الجدول (6)، حيث كان عدد لا بأس من هؤلاء المرضى ممن تم الحقن عندهم خلال الساعات الستة التالية للتجريف (المجموعة ج)، وكان الالتزام بجدول الاختيار العشوائي مانعاً من زيادة عدد أفراد هذه المجموعة بشكل موجه .

لكن رغم ذلك نلاحظ أن الحقن قد خفف نسبة النكس مقارنة بالمجموعة (أ) بمقدار 14.70% كخفض مطلق لنسبة النكس ، أما الخفض النسبي فيصل إلى 44.71% ، بمعنى أن تطبيق الحقن خلال ال 6 ساعات التالية للتجريف يقي من حدوث النكس الباكر عند مريضين من كل خمسة مرضى خلال السنة الأولى التالية للتجريف .

- علاقة نسبة النكس بتطبيق حقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المئانة بغض النظر عن توقيت تطبيق الحقن خلال 6 ساعات التالية للجراحة:

لا تميز الدراسات المنشورة حول هذا الموضوع بين توقيتتي حقن مختلفين، طالما أن الحقن قد تم خلال 24 ساعة بعد التجريف وليس أكثر، ولذلك نجد أن مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات المنشورة ذات الصلة بموضوع بحثنا يقتضي دمج نتائج البحث المتعلقة بالمجموعتين (ب) و (ج) كون المرضى فيهما عولجوا بالحقن، ومن ثم نقارن نتائج دراستنا مع النتائج المنشورة في الدوريات العالمية المتخصصة .

بدمج نتائج البحث المتعلقة بالمجموعتين (ب) و (ج) يصبح عدد المرضى المعالجين بالحقن دون تحديد وقت الحقن (دوماً خلال 6 ساعات بعد التجريف) 123 مريضاً ، حدث النكس الورمي عند 18 مريضاً منهم خلال فترة المتابعة ، أي أن نسبة النكس كانت 14.63% من مجمل أفراد المجموعتين ، وهذه النتيجة تتمتع بدقة إحصائية عالية حيث $(0.01 \geq p \geq 0.001)$ ، وذلك بالمقارنة مع نسبة النكس في المجموعة (أ) (يمكن الرجوع للجدول 27).

بموازنة نسبة النكس بين مرضى المجموعة (أ) و مرضى المجموعتين (ب+ج) معاً نجد أن الانخفاض المطلق فيها بلغ 18.52% فيما بلغ الانخفاض النسبي 56.33% في نهاية السنة الأولى بعد إجراء التجريف ، بمعنى أن تطبيق الحقن بعد التجريف بغض النظر عن توقيت الحقن خلال اليوم الأول يقي من حدوث النكس الباكر عند مريض من كل مريضين تقريباً خلال السنة الأولى التالية للتجريف .

بالعودة إلى النتائج السابقة المضمنة في الجدول (28) وبالتمعن بالمخططات (5)(6)(7) (8)(9)(10)، نجد أن نسبة النكس خلال العام الأول ، وبعد تطبيق خطط المعالجة التي تم بحثها ، قد انخفضت بشكل واضح وهام إحصائياً عند تطبيق الحقن ضمن المئانة فور انتهاء التجريف

،إلا أن هذا الانخفاض يقل وضوحه تدريجياً كلما ابتعدنا بالحقن عن وقت التجريف، فنرى أنه عند تأخير الحقن عند جزء من المرضى يقل انخفاض النكس، وعندما نحذف الفئة التي تم الحقن عندها فور انتهاء التجريف نرى أن انخفاض نسبة النكس يصبح أقل أهمية من الناحية الإحصائية حيث تكون القيمة ($0.05 \leq P \leq 0.06$)، وربما يكون لصغر حجم العينة نسبياً دور في ذلك.

عند البحث عن الدراسات المنشورة عالمياً، وجدنا أن دراسات عديدة قد أجريت حول المعالجة بالحقن الكيميائي ضمن المئاة خلال الساعات الـ 24 التالية للتجريف ومنها دراسة Sylvester المجراة عام 2004⁽⁶⁰⁾، وظهر فيها أن حقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المئاة بعد التجريف ينقص مقدار النكس من 48.4% إلى 36.7% (267 من أصل 728 مريضاً) أي بخفض مطلق 12% تقريباً ونسبي حوالي 25% تقريباً.

نلاحظ من النتائج السابقة أن الدراستين تتفقان في أن الحقن يقلل النكس، لكن يلاحظ أن نسبة النكس بعد الحقن كانت أقل في دراستنا منها في دراسة Sylvester⁽⁶⁰⁾ ولعل تفسير ذلك هو أن نسبة النكس في دراستنا تم إحصاؤها خلال السنة الأولى فقط بينما حسبت خلال مدة أطول في دراسة Sylvester، وبالطبع فنسبة النكس تزداد كلما ابتعدنا عن وقت التجريف، والأمراً نفسه ينطبق على مقدار خفض النكس النسبي والمطلق، لذلك فالفرق يزداد بين نتائج دراسة Sylvester ونتائج المجموعة (ب) في دراستنا.

أما Gudjonsson et al⁽⁶³⁾ فذكر حدوث النكس عند 63 مريضاً من أصل 102 تلقوا المعالجة بالحقن الباكر، أي أن نسبة النكس كانت 62% عندهم مقابل 77% عند من عولج بالتجريف فقط، أي بخفض مطلق 15% ونسبي يبلغ 19.5%.

هنا أيضاً نلاحظ اتفاق الدراستين في فعالية الحقن ضمن المئاة في خفض نسبة النكس وإن اختلفنا في القيم النسبية والمطلقة، وكما هو الأمر في المقارنة مع دراسة Sylvester نجد الفرق يزداد أكثر بين نتائج المجموعة (ب) في دراستنا ونتائج Gudjonsson وهذا يشير إلى أن حساب نسبة النكس في دراستنا خلال السنة الأولى فقط يلعب دوراً في كونها أقل من الدراسات الأخرى.

Okamura et al⁽¹⁵⁸⁾ أظهر أن نسبة النكس مع حقن جرعة وحيدة من Doxorubicin داخل المئاة بعد التجريف تخفض نسبة النكس خلال السنة الأولى بعد التجريف إلى 8% بعدما كانت 33% عند اللجوء للتجريف دون حقن، أي بخفض مطلق يبلغ 25% ونسبي 75.76% والتحليل السابق نفسه ينطبق هنا من حيث التوافق حول أهمية الحقن ضمن المئاة بعد التجريف، وأفضلية الحقن فور انتهاء التجريف في تحقيق أقل نسبة نكس وكذلك في تفسير اختلاف النتائج الرقمية.

إضافة لهذا تقارن دراسة Okamura et al⁽¹⁵⁸⁾ بين المعالجة بالتجريف دون حقن ضمن المئاة، والمعالجة بالتجريف مع الحقن الباكر ضمن المئاة وذلك من حيث توقيت النكس الأول

وهي تبرزدور الحقن ضمن المثانة في تأخير ظهور النكس الأول بعد التجريف وهي أظهرت أن ظهور النكس الأول بعد التجريف يتم وسطياً يتم وسطياً في الشهر 18 بعدالتجريف عند عدم تطبيق الحقن ،ويتأخر إلى الشهر 42 عند تطبيق الحقن بجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة .

في دراستنا لاحظنا أن المجموعة (أ) التي لم يطبق فيها بعد التجريف سجلت فيها 7 حالة نكس خلال الأشهر الثلاث الأولى أي بنسبة 9.59% من المرضى ،في حين سجلت حالتا نكس في المجموعة (ب) أي بنسبة 2.94% من عدد أفراد هذه العينة، وسجلت حالتا نكس في المجموعة (ج) بنسبة 3.64% من مرضى المجموعة ،ويتضح هنا أن ظهور النكس الأول بعد التجريف قد تأخر عن الشهر الثالث بتطبيق الحقن عند 5.95% من المرضى ،وتأخر عند 6.65% من المرضى عندما طبق الحقن فور انتهاء التجريف، والأمر نفسه ينطبق بعد مرور 6,9 أو 12 شهراً فبعد مرور سنة لاحظنا تأخر ظهور النكس عن السنة عند 21.12% من المرضى عند تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف ،وعند 14.70% من المرضى عند تأخير الحقن بعد ذلك.

بالمحصلة فالحقن الكيميائي ضمن المثانة ذو فعالية جيدة وواضحة في خفض نسبة النكس الباكر وتأخير ظهوره ،إذا طبق خلال 6 ساعات التالية للجراحة ،وتزداد هذه الفعالية بشكل أكبر عندما يطبق هذا الحقن فور انتهاء التجريف ،والمريض لا يزال على طاولة العمليات ،ونعزز ذلك لكون الانزراع الورمي يكون في ذروته بعد انتهاء التجريف ولذلك فكلما سارعنا لتطبيق الحقن كان ذلك أفضل للوقاية من النكس الباكر وتأخير ظهوره .

-دراسة تأثير الحقن في تغير نسبة النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس HRR :

قبل البدء بمناقشة نتائج هذه الفقرة من الدراسة يجب التنويه إلى أن وجود عدد من مرضى عينتنا ممن لديهم خطورة نكس مرتفعة أدت لازدياد نسبة النكس وبالتالي فإن الخفض الحقيقي لنسبة النكس هو أعلى من الأرقام الواردة هنا كون المرضى مرتفعي خطورة النكس عادة يخضعون لمعالجات أخرى عادة والتي رفضها مرضانا هنا أو وجد لديهم مضاد استطباب لتلقيها .

إن تقسيم مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية إلى مجموعات خطورة بالنسبة للنكس ،وثبوت التأثير الواضح لحقن العلاج الكيميائي ضمن المثانة في التقليل من نسبة النكس ، يستدعي البحث عن فعالية هذا التأثير في مجموعات الخطورة المختلفة للتأكد من فائدة الحقن عند مرضى كل مجموعة منها.

كما سبق وذكرنا فقد قسم المرضى في دراستنا بحسب مجموعات الخطورة إلى مرضى مرتفعي خطورة النكس (HRR)، ومرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس (LIRR).

فعند المرضى مرتفعي خطورة النكس (HRR)، كان عدد هؤلاء 46 مريضاً، 19 منهم ضمن المجموعة (أ) التي عولجت بالتجريف دون حقن العلاج الكيميائي ضمن المثانة (المجموعة الشاهد)، وكان عدد حالات النكس بين هؤلاء المرضى في نهاية فترة الدراسة 13 مريضاً أي

بنسبة 68.42% (الجدول 29 و 30) وهذه النتيجة تتوافق مع نسبة النكس بعد سنة من التجريف حسبما تقدرها دراسة **Sylvester** لعام 2006 بين 55-76% (الجدول 6).

أما المرضى الذين تم عندهم تطبيق حقن Doxorubicin ضمن المئانة فور انتهاء التجريف أي أنهم كانوا ضمن المجموعة (ب)، فقد بلغ عددهم 15 مريضاً، وحدث النكس عند 5 مرضى منهم في نهاية فترة المتابعة أي بنسبة 33.33% أي انخفضت نسبة النكس انخفاضاً مطلقاً بمقدار 35.09% وانخفاضاً نسبياً بمقدار 51.29% وبأهمية إحصائية جيدة ($0.02 \leq P \leq 0.05$) مما يدل على فعالية الحقن فور انتهاء التجريف في التقليل من نسبة النكس الباكر في أورام المئانة مرتفعة خطورة النكس .

أما عندما يتم الحقن خلال 6 ساعات بعد انتهاء التجريف (المجموعة ج)، فقد حدث النكس عند 6 مرضى من أصل 12 مريضاً، أي بنسبة 50%، وكان خفض نسبة النكس بمقدار 18.42% كخفض مطلق و 26.92% كخفض نسبي، لكن الأهمية الإحصائية لم تكن كبيرة حيث ($0.3 \leq P \leq 0.5$)، مما يشير لكون فعالية هذه الطريقة قليلة لخفض النكس .

وعند دمج مرضى المجموعتين (ب+ج)، كان عدد المرضى ذوي خطورة النكس المرتفعة HRR، 27 مريضاً، حدث النكس عند 11 مريضاً منهم في نهاية فترة المراقبة أي بنسبة 40.74% وبحساب فرق النكس عن المجموعة الشاهد نجد أن خفض النكس المطلق بلغ 27.95% والخفض النسبي بلغ 40.85%، ولكن الأهمية الإحصائية لم تكن ذات دلالة حيث ($0.05 \leq P \leq 0.07$) وهي وإن كانت أفضل منها عند دراسة نتائج مرضى المجموعة (ج) ممن لديهم خطورة نكس مرتفعة، إلا أنها تبقى أقل من المعايير المقبولة إحصائياً بشكل عالمي .

Gudjonsson ذكروا في بحثهم المنشور عام 2009⁽⁶³⁾ أن تطبيق العلاج الكيميائي بجرعة وحيدة خلال 24 ساعة التالية للتجريف ليس ذي فائدة محسوسة في تخفيض احتمال النكس عند المرضى مرتفعي الخطورة حسب معايير EORTC، وهي النتيجة نفسها التي توصل إليها كل من Pan et al⁽¹⁵⁵⁾، Van der Meijden⁽¹⁵⁹⁾، حيث ذكر كل منهما أن تطبيق العلاج الباكر ضمن المئانة لا يغير من احتمال النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس، بل يحتاج الأمر لعلاج إضافي مناعي أو كيميائي .

بمقارنة هذه النتائج مع نتائج دراستنا نجد أن هناك توافقاً حول عدم وجود فعالية كبيرة لتطبيق الحقن الباكر، ضمن المئانة في الوقاية من النكس في الأورام عالية الخطورة، لكن الجديد الذي أظهرته دراستنا وبدلالة إحصائية مهمة هو أن تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف فعال في الوقاية من النكس المبكر حتى عند المرضى ذوي خطورة النكس المرتفعة .

دراسة تأثير توقيت الحقن في تغير نسبة النكس عند المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس LIRR:

قبل البدء يجب القول أن خفض نسبة النكس هنا أقرب للمنطق منه في المجموعة مرتفعة خطورة النكس، كون المرضى مرتفعي خطورة النكس يطبق لديهم علاج بال BCG عادة، أما منخفضي الخطورة فقد يكفي تطبيق الحقن لديهم حسب توصيات الجمعية الأوروبية للجراحة البولية.

كان عدد المرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس (LIRR) في دراستنا 150 مريضاً، 54 منهم ضمن المجموعة (أ) التي عولجت بالتجريف دون حقن العلاج الكيميائي ضمن المثانة (المجموعة الشاهد)، وكان عدد حالات النكس بين هؤلاء المرضى في نهاية فترة الدراسة 11 مريضاً أي بنسبة 20.37% (الجدول 31 و 32) وهذه النتيجة تتوافق مع نسبة النكس بعد سنة من التجريف حسبما تقدرها دراسة Sylvester⁽¹⁴¹⁾، بين 10-41%

أما المرضى الذين تم عندهم تطبيق حقن Doxorubicin ضمن المثانة فور انتهاء التجريف أي أنهم كانوا المجموعة (ب) فقد بلغ عددهم 53 مريضاً، وحدث النكس عند 3 مرضى منهم فقط في نهاية فترة المتابعة أي بنسبة 5.66%، أي انخفضت نسبة النكس انخفاضاً مطلقاً بمقدار 14.71% وانخفاضاً نسبياً بمقدار 72.12% وبأهمية إحصائية جيدة ($0.02 \leq P \leq 0.03$)، مما يدل على فعالية الحقن فور انتهاء التجريف في التقليل من نسبة النكس الباكر في أورام المثانة منخفضة ومتوسطة خطورة النكس.

أما عندما يتم الحقن خلال 6 ساعات بعد انتهاء التجريف (المجموعة ج) فقد حدث النكس عند 4 مرضى من أصل 43 مريضاً، أي بنسبة 9.30%، وكان خفض نسبة النكس بمقدار 11.07% كخفض مطلق و 54.34% كخفض نسبي، وهنا أيضاً لم تكن الأهمية الإحصائية كبيرة حيث ($0.1 \leq P \leq 0.2$)، مما يشير لكون هذه الطريقة فعالة في خفض نسبة النكس لكن دون أهمية إحصائية كبيرة للنتائج.

وعند دمج مرضى المجموعتين (ب+ج)، كان عدد المرضى ذوي خطورة النكس المنخفضة والمتوسطة LIRR 96 مريضاً، حدث النكس عند 7 مرضى منهم في نهاية فترة المراقبة أي بنسبة 7.29% وبحساب فرق النكس عن المجموعة الشاهد نجد أن خفض النكس المطلق بلغ 13.08%، والخفض النسبي بلغ 64.21%، وكانت الأهمية الإحصائية ذات دلالة جيدة حيث ($0.01 \leq P \leq 0.02$) مما يدل على فعالية جيدة للوقاية من النكس للمرضى منخفضي ومتوسطي خطورة النكس.

Gudjonsson ذكروا في بحثهم المنشور عام 2009⁽⁶³⁾ أن تطبيق العلاج الكيميائي بجرعة وحيدة خلال الـ 24 ساعة التالية للتجريف ليس ذي فائدة محسوسة في تخفيض احتمال النكس عند المرضى متوسطي الخطورة حسب معايير EORTC، لكنه فعال في خفض نسبة النكس عند المرضى منخفضي خطورة النكس، أما Pan et al⁽¹⁵⁵⁾، فيؤكد فعالية الحقن خلال 24 ساعة عند المرضى منخفضي الدرجة والذين هم عادة إما منخفضي أو متوسطي خطورة النكس.

Van der Meijden⁽¹⁵⁹⁾، يذهب أبعد من ذلك ليؤكد أن المعالجة المثالية في أورام المثانة السطحية هي التجريف وحقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي داخل المثانة خلال 24 ساعة بعد التجريف، لكنه يشير لعدم كفاية هذه المعالجة عند المرضى متوسطي ومرتفعي خطورة النكس .

بمقارنة الآراء السابقة مع نتائج دراستنا نجد أن دراسة **Gudjonsson** تؤكد ما وصلنا إليه من أن الحقن خلال 24 ساعة بعد التجريف (باستثناء الحقن فور انتهاء التجريف) لا تقدم أفضل وقاية من النكس عند المرضى متوسطي خطورة النكس (أخذين بالاعتبار أن معظم المرضى عيّننا هم متوسطي خطورة النكس ولا يشكل منخفضو خطورة النكس إلا جزءاً يسيراً منها)، فإن دراستنا تتجه لتأكيد فعالية الحقن عند المرضى متوسطي الخطورة مخالفين بذلك ما وصل إليه **Gudjonsson** في دراستهم، ولا نجد تفسيراً لذلك سوى فعالية الحقن فور انتهاء التجريف في التخفيف من نسبة النكس الباكر، والمناقشة ذاتها تنطبق بالنسبة لدراسة **Van der Meijden**.

أما بالنسبة لدراسة **pan et al** فقد كانت نتائج دراستنا متوافقة معها في تأكيد فعالية الحقن ضمن المثانة عندما يطبق خلال 24 ساعة بعد التجريف وبغض النظر عن توقيت الحقن ضمن هذا اليوم .

بمقارنة هذه النتائج مع نتائج دراستنا نجد أن هناك توافقاً حول وجود فعالية كبيرة لتطبيق الحقن الباكر ضمن المثانة في الوقاية من النكس في الأورام منخفضة الخطورة، مع اختلاف الآراء حول الأورام متوسطة الخطورة، لكن الجديد الذي أظهرته دراستنا وبدلالة إحصائية مهمة هو أن تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف فعال في الوقاية من النكس المبكر عند المرضى ذوي خطورة النكس المتوسطة كما المنخفضة

الاستنتاج: conclusion:

- 1- هناك اختلافات في توزع مرضى أورام المثانة من حيث الجنس والعمر في دراستنا عما يقابله في الدراسات في المجتمعات الأخرى ينجم قسم منها عن الاختلافات الثقافية والعادات والتقاليد .
- 2- إن علاج أورام المثانة غير الغازية للعضلية بالتجريف التنظيري المتنوع بحقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة خلال 24 ساعة بعد التجريف وتحديدًا خلال الـ 6 ساعات بعد التجريف ،له فعالية جيدة في الوقاية من حدوث النكس المبكر.
- 3- إن فعالية الحقن بجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة خلال 24 ساعة بعد التجريف عند مرضى أورام المثانة ذوي خطورة النكس المرتفعة حسب معايير EORTC، تكون قليلة وليست مهمة إحصائياً
- 4-تزداد الفعالية الوقائية بشكل واضح عند تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف التنظيري على طاولة العمل الجراحي عند كل مجموعات الخطورة سواء مرتفعي أو متوسطي أو منخفضي خطورة النكس.
- 5-ليس لهذه الطريقة العلاجية مخاطر تذكر واختلاطتها تكاد تكون معدومة .

والخلاصة:

إن حقن العلاج الكيميائي ضمن المثانة فور انتهاء التجريف يقدم —كما أثبتت دراستنا— فعالية عظيمة في الوقاية من النكس الباكر ،ورغم أن هذه الوقاية تقل عند تأخير الحقن إلا أنها تبقى موجودة وبالتالي لا تنعدم فائدتها الوقائية ،ومع الأخذ بالاعتبار ندرة اختلاطتها وآثارها الجانبية فإننا ننصح وحسب نتائج دراستنا بتطبيقها بعد كل تجريف لأي ورم مثانة غير غاز للعضلية في أبكر وقت وهو فور انتهاء التجريف وعدم الانتظار عدة ساعات كون هذا يؤدي لتقليل الفعالية الوقائية.

التوصيات: Recommendations:

أ-التوصية الرئيسية:

تطبيق جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة بعد كل تجريف لورم المثانة وذلك فور انتهاء التجريف وقبل خروج المريض من العمليات .

ب-توصيات عامة :

- 1-نشر الوعي الصحي حول أورام المثانة بكل وسائل الاتصال المتوفرة .
- 2-تثقيف المرضى حول ضرورة المراجعة الباكرا وفور ظهور أي عرض غير طبيعي (وخاصة البيلة الدموية)،للوصول إلى الكشف المبكر قدر الإمكان .
- 3-زيادة حملات التوعية حول مضار التدخين كونه العامل الرئيسي المؤهب لحدوث ورم المثانة
- 4-قيام دراسات مستقبلية حول فعالية الحقن فور انتهاء التجريف في خفض نسبة النكس عند المرضى مرتفعي خطورة النكس مع مراعاة تطبيق المعالجات الأخرى وذلك للخروج بنتائج أكثر قابلية للتطبيق عند هؤلاء المرضى .
- 5-زيادة الاهتمام باختصاص طب الأسرة كونه الاختصاص المفتاح لتوجيه المريض لمراجعة الأطباء الاختصاصيين في الوقت المناسب ،أسوة بما هو متبع في الدول المتقدمة صحياً .
- 6-تزويد كافة المشافي الجامعية بكل وسائل العلاج الممكنة لأورام المثانة منعاً لتسرب الكثير من المرضى نتيجة تعدد أماكن العلاج .
- 7-أتمتة كافة الإجراءات التشخيصية والعلاجية بغية تسهيل الحصول على المعلومات الخاصة بالمرضى ،وربط كافة المشافي الجامعية بشبكة معلومات واحدة تسهياً لإجراء البحوث العلمية.
- 8-تطوير عمل الجهاز الإداري والسكرتارية في المشافي لتسهيل التواصل مع المرضى مما يمنع هدر الكثير من الوقت والمال .

الملخص (ABSTRACT)

مبررات الدراسة:

تأتي أورام المثانة في المرتبة الثالثة من حيث الشيوع عند الرجال في سوريا، هي في المرتبة الخامسة من السرطانات عند الجنسين عموماً، تنكس هذه الأورام بنسبة عالية نظراً لطبيعة المعالجة المعتمدة على التجريف التنظيري للأورام والحقن ضمن المثانة.

رغم فعالية الحقن بـ (BCG) للوقاية من النكس، إلا أن آثاره الجانبية دعت للبحث عن طرق أخرى بديلة، منها الحقن الباكر بجرعة وحيدة من العلاج الكيميائي داخل المثانة خلال 24 ساعة التالية للتجريف، والذي لا يكون فعالاً إن تم بعد مرور أكثر من 24 ساعة بعد التجريف.

هدف الدراسة:

- تحديد النكس في أورام المثانة السطحية وارتباط ذلك بكل مجموعة من مجموعات الخطورة عند المرضى.
- تحديد ارتباط نسبة النكس بالحقن خلال 24 ساعة التالية للتجريف وعلاقة ذلك بتوقيت الحقن خلال هذه الفترة.
- اختيار التوقيت الأمثل للحقن للحصول على أقل نسبة نكس مبكر.

الطريقة والمادة السريرية:

الدراسة سريرية مستقبلية تحليلية عشوائية امتدت من تموز 2017 وحتى كانون الأول 2019، شملت الدراسة 196 مريضاً بورم مثاني سطحي (Ta أو T1)، وزعوا عشوائياً لثلاث مجموعات.

تم تجريف الأورام عند مرضى المجموعة الأولى دون أي علاج مرافق، وتم تجريف الأورام عند مرضى المجموعة الثانية مع حقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي داخل المثانة فور انتهاء التجريف، بينما المريض لايزال في غرفة العمليات أما المجموعة الثالثة فتم تجريف الورم لدى المرضى مع حقن جرعة وحيدة من العلاج الكيميائي داخل المثانة بعد خروج المريض من غرفة العمليات وخلال الساعات الستة التالية للتجريف.

شملت الدراسة 26 مريضة أنثى و 170 مريضاً ذكراً، وكان متوسط العمر في العينة (60 سنة) وتراوح 21- 92 سنة، وتمت مراجعة التقارير التنظيرية والتشريحية المرضية للمرضى.

أجريت متابعة دورية للمرضى بتنظير مثانة دوري في الأشهر 3، 6، 9، و 12 بعد التجريف.

النتائج:

بناءً على معطيات الدراسة النشيرية المرضية والتتظير المثاني، كان عدد المرضى مرتفعي خطورة النكس 46 مريضاً، وعدد المرضى متوسطي ومنخفضي خطورة النكس 150 مريضاً.

بلغ عدد حالات النكس بعد مرور سنة على التجريف 42 حالة (21.43%)، 24 منهم من مرضى المجموعة الأولى أي أن نسبة النكس فيها (32.88%)، و 8 من مرضى المجموعة الثانية، أي بلغت نسبة النكس في هذه المجموعة (11.76%)، و 10 من مرضى المجموعة الثالثة التي بلغت نسبة النكس فيها (18.18%).

عند عدم تطبيق الحقن، حدث النكس عند 24 مريضاً منهم 13 مريضاً من المرضى مرتفعي خطورة النكس أي أن نسبة النكس عند هؤلاء المرضى بلغت (68.42%)، و 11 مريضاً من منخفضي ومتوسطي خطورة النكس أي بنسبة نكس (20.37%).

عند تطبيق الحقن فور انتهاء التجريف حدث النكس عند 8 مرضى منهم 5 من المرضى مرتفعي خطورة النكس أي بنسبة نكس (33.33%) و 3 مرضى من منخفضي ومتوسطي خطورة النكس أي بنسبة نكس (5.66%).

أما عند تطبيق الحقن خلال الفترة التالية لخروج المريض من غرفة العمليات وحتى مرور 6 ساعات فحدث النكس عند 10 مرضى منهم 6 من المرضى مرتفعي خطورة النكس أي بنسبة نكس (50%) و 4 مرضى من منخفضي ومتوسطي خطورة النكس أي بنسبة نكس (9.30%).

كان لتوقيت الحقن بعد التجريف أهمية كبيرة للتخفيف من نسبة النكس خلال السنة الأولى التالية للتجريف، حيث كان الحقن فور انتهاء التجريف (المجموعة الثانية) فعالاً عند المرضى مرتفعي ومتوسطي ومنخفضي خطورة النكس، في حين لم يكن الحقن خلال 6 ساعات التاية للتجريف (المجموعة الثالثة) ذا أهمية إحصائية كبيرة عند هؤلاء المرضى.

References

المراجع

- 1) Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's Textbook of Anatomy (5th ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 668-669-673
- 2) Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France
- 3) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71–96
- 4) Edward M. Messing: Urothelial Tumors of the Bladder. In: Walsh PC et al (editors): Campbell's Urology, Saunders, 2007. 9th ed., vol. 4, Chap75, p 40
- 5) Matthew E. Nielsen, Shahrokh F. Shariat, Pierre I. Karakiewicz, Yair Lotan, Craig G. Rogers, et al. Advanced Age Is Associated with Poorer Bladder Cancer-Specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. Eur Urol Jour, March 2009, Volume 51, issue 3, pages 585-872
- 6) Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase, IARCC Press, Lyon. 2004. No. 5, version 2.0.
- 7) Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013 Feb;63(2):234-41
- 8) Martini T, Mayr R, Lodde M, et al. Validation of RiskCheck Bladder Cancer ©, version 5.0 for risk adapted screening of bladder cancer. Urol Int 2013; 91(2):175-81.
- 9) Mir MC, Stephenson AJ, Grubb RL 3rd, et al. Predicting risk of bladder cancer using clinical and demographic information from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial participants. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Dec;22(12):2241-9
- 10) Boffetta P (2008) Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 42:45–54
- 11) Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer 2010 Apr; 102(9):1428-37.
- 12) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug;306(7):737-45.
- 13) AJCC (2010) Cancer staging handbook, 7th edn. Springer, New York /Dordrecht /Heidelberg/ London. ISBN 978-0-387-88442-4
- 14) van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. Eur Urol,2012. 61: 378.

- 15) J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS), Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338
- 16) Witjes JA (2004) Bladder carcinoma in situ: state of the art. *Eur Urol* 45:142–146
- 17) Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998 Jul-Oct;4(4-5):130-8.
- 18) Sobin LH, G.M., Wittekind C., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. 2009, Wiley-Blackwell.
- 19) Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. ed, ed.O. H. 2016, Lyon, France
- 20) Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun; 2 (Suppl 2):8-22.
- 21) Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T (2009) Bladder cancer: new TUR techniques. *World J Urol* 27:309–312
- 22) Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int* 2012 Jul; 110(1):84-94.
- 23) M.A. Brausi, M. Gavioli, G. Peracchia, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT): experience of a single institution. *Eur Urol Suppl* 7 (2008) (180).
- 24) M. Craig Hall, Sam S. Chang, Guido Dalbagni, Raj Som Pruthi. Non-muscle invasive Bladder Cancer Clinical Guideline. American Urological Association Education and Research, 2010
- 25) Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606.
- 26) Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
- 27) Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):655-60
- 28) Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907-13
- 29) Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012 Jul;188(1):58-62.

- 30) K. Thomas, T. O'Brien. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. *Eur Urol Suppl* 7 (2008)(524 - 528).
- 31) Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
- 32) Balbay MD, Cimentepe E et al. (2005) The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol* 174(6):2260–2, discussion 2262–3
- 33) Rees RW (2002) The effect of transurethral resection of the intravesical ureter during the removal of bladder tumours. *Br J Urol* 41(1):2–5
- 34) J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). *Campbell-Walsh Urology*, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338.
- 35) Collado A, Chechile GE et al. (2000) Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol* 164(5):1529–32
- 36) Mydlo JH, Weinstein R et al (2006) Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: Results of a small series and a review of the literature. *J Urol* 161(4):1128–32
- 37) Kundra V, Silverman PM (2009) Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 180:1045–1054
- 38) Mufti GR, Singh M (2006) Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 22(4):288–93
- 39) Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3
- 40) Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31.
- 41) Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.
- 42) Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor:a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int.* 2014;92(2):131-5. doi: 10.1159/000353089. Epub 2013 Aug 23
- 43) Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high-risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808-10
- 44) Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903-10

- 45) Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Jan; 57(1):60-70.
- 46) Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7
- 47) Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4.
- 48) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5
- 49) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018.
- 50) Gattengo B, chopin D, natural history of superficial bladder tumors. *prog urol*.2001nov;11(5):963-90
- 51) chopin D, gattengo B. endovesical chemotherapy for superficial bladder tumors. *prog urol*.2001 Nov;11(5):1047-64
- 52) Huncharek M, McGarry R, kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial cell carcinoma of the bladder :results of a meta-analysis . *Anticancer Res* .2001 jan-Feb;21(1B);765-9
- 53) Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al..., Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin c: results of randomized trial. *J Natl cancer Inst*.2001 Apr18;93(8):597-604.
- 54) Kuroda M, Niiijima T, Kotake T et al..., Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer –the 6th Trial of the japanese urological cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur urol*.2004 May;45(5):600-5.
- 55) Hendricksen k, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *curr opin urol* .2007sep;17(5):352-7
- 56) Shariat SF, chade DC, Karakiewicz pl et al..., update on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer. *immunotherapy*.2010 May ;2(3):381-92
- 57) Duque JL, Loughlin KR. An overview of the treatment of superficial bladder cancer. *intravesical chemotherapy. urol clin north Am*.2000Feb;27(1):125-35.

- 58) Soloway MS. Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer. *cancer Res* .1977 Aug;37(8pt2):2918-29
- 59) Sexton WJ, Wiegand LR, Correa JJ et al., bladder cancer: a review of non-muscle invasive disease. *cancer control*. 2010 Oct ;17(4):256-68
- 60) Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer : meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* .2004 Jun;171:2186-90
- 61) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al., EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur urol*. 2008 Aug;54(2):303-14.
- 62) Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG et al., comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non muscle –invasive bladder cancer. *Eur urol*. 2008 May;53(5):984-91
- 63) Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F et al ..., should all patients with non on-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur urol*. 2009 Apr;55(4):733-80
- 64) Berrum –Svennung I, Granfors T, Jahnson S et al., A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J urol* .2008 Jan;179(1):101-5
- 65) Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P et al., factors explaining recurrence in patients undergoing chemoinmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma – *Eur urol* .2002 Aug;42(2):167-74
- 66) Hall MC, Chang SS, Dalbagni G et al., Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J urol*. 2007 Dec;178(6):2314-30.
- 67) Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur urol*. 2004 Sep;46(3):336-8.
- 68) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al., EAU Guidelines on non-Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur urol*. 2011 Jun;59(6):997-1008. Epub 2011 Mar 22.
- 69) Van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y et al., Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer : from epidemiology to treatment strategy. *Eur urol*. 2009 Sep;56(3):430-42
- 70) Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: from a meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr;63(4):682-6
- 71) Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B et al., intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000 Jul;53(7):676-80

- 72) Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. the schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *EUR urol* .2008 Apr ;53(4):709-19
- 73) Nomata K, Nouguchi M, Kanetke H et al., intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma : results of randomized trial with epirubicin comparing short-term versus long-term maintenance treatment *Cancer chemotherapy and pharmacology* .2002 Oct;50(4):266-70.
- 74) Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A et al., A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*.2004 Jan;171(1):153-7.
- 75) Seow HA, Penketh PG, Baumann RP et al., Bioactivation and resistance to mitomycin C *Methods enzymol*.2004;382:221-33.
- 76) Jeong CW, Jeon HG, Kwak C et al., structural comparison of 30mg and 40mg of mitomycin C intravesical instillation in Korean superficial bladder cancer patients: prospective, randomized study. *cancer Res Treat* .2005 Feb;37(1):44-7.
- 77) Frederick CA, Williams LD, Ughetto G et al., Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: adriamycin and daunomycin. *Biochemistry*.1990 Mar 13;29(10):2538-49 .
- 78) Garnick MB, Schade D, Maxwell B et al., intravesical doxorubicin for prophylaxis in the management of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol*.1984 Jan;131(1):43-6
- 79) Jacobi GH, KH. Studies on the intravesical action of topically administered G3H-doxorubicin hydrochloride in men: plasma uptake and tumor penetration. *J Urol*.1980 Jul;124(1):34-7
- 80) O'Donnell MA, partridge application of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *urol clin north Am*.2005 May;32(2):121-31.
- 81) Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajsman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*. 2000;163:761-7.
- 82) Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S, et al. Economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol*. 2014; pii:S0302-2838(14):00018-9.
- 83) Huncharek M, Kupelnick B. impact of intravesical chemotherapy versus BCG
- 84) Zbar B, Bernstein ID, Rapp HJ. Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guérin. *J Natl Cancer Inst* 1971;46(4):831-9. Epub 1971/04/01

- 85) Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180–3. Epub 1976/08/01.
- 86) Badrinath R, Konety Sam S, Chang Editors. Management of Bladder Cancer. Part II , chap 18, 18.4.1
- 87) Martinez-Pineiro JA, Muntanola P. Non-specific immunotherapy with BCG vaccine in bladder tumors. A preliminary report. *Eur. Urol.* 1977; **3**: 11–22.
- 88) Lamm DL, DeHaven JI, Shriver J, Crispen R, Grau D, Sarosdy MF. A randomized prospective comparison of oral versus intravesical and percutaneous bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1990; **144**: 65–7.
- 89) Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Oettgen HF, Melamed MR. Effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 1983; **51**: 1323–6.
- 90) Zincke H, Utz DC, Farrow GM. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology* 1985;26:39–46.
- 91) Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al. Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow-up. *J Urol* 1992;147:1020–3
- 92) Harland SJ, Charig CR, Highman W, et al. Outcome in carcinoma in situ of bladder treatment with intravesical bacille Calmette-Guérin. *Br J Urol* 1992;70:271
- 93) Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178:2314
- 94) Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2006;66(6 Suppl. 1):90–107
- 95) Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>
- 96) Brosman S. Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1982; 128:27–30.
- 97) Morales A, Nickel JA, Wilson JW. Dose-response of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:1256–8.
- 98) Kregge S, Giani G, Meyer R, et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1996;156:962–6.
- 99) Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216–23
- 100) Cookson MS, Sarosdy MJ. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1992;148:797–801.

- 101) Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, et al. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1450–4.
- 102) Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, et al. Bacillus Calmette-Guérin failures and beyond: contemporary management of non–muscle-invasive bladder cancer. *Rev Urol* 2008;10 (4):281–9.
- 103) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ TCC of the bladder: a randomized SWOG study. *J Urol* 2000a;163:1124–9.
- 104) Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isonizid in patients with intermediate and high risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* 2010; 57:766–73.
- 105) Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU et al. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non muscle invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 2010; 57: 410–29.
- 106) Rodríguez F, Palou J, Martínez R, et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations.] *Arch Esp Urol* 2008 Jun;61(5):591–6.
- 107) Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for TaT1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. *Eur. Urol.* 2003; **44**: 429–34.
- 108) Tinazzi, E., et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*, 2006. 26: 481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220289>
- 109) Rosevear HM, Lightfoot AJ, Nepple KG, et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus interferon (–2b therapy for nonmuscle invasive bladder cancer in patients with prosthetic devices. *J Urol* 2010;184(5):1920–4.
- 110) Richard J Sylvester. Bacillus Calmette–Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *International Journal of Urology* (2011) **18**, 113–120.
- 111) Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706–8.
- 112) Belldegrun AS, Franklin JR, O'Donnell MA, et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon alpha. *J Urol.* 1998;159:1793–801.

- 113) Badrinath R. Konety • Sam S. Chang . Management of Bladder Cancer. A Comprehensive Text With Clinical Scenarios.Part2 chap20(2.1.2),(2.1.4)
- 114) Badrinath R. Konety • Sam S. Chang . Management of Bladder Cancer. A Comprehensive Text With Clinical Scenarios.Part2 chap20(2.4)
- 115) Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010;28:543–8.
- 116) Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, Erickson BA, Konety BR, O'Donnell MA. Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2014;32(1):35.e15
- 117) Badrinath R. Konety • Sam S. Chang . Management of Bladder Cancer. A Comprehensive Text With Clinical Scenarios.Part2 chap20(20.2.5)
- 118) Badrinath R. Konety • Sam S. Chang . Management of Bladder Cancer. A Comprehensive Text With Clinical Scenarios.Part2 chap20(20.3)
- 119) Kowalski M, Guindon J, Brazas L, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: an immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma in situ previously treated with bacillus Calmette-Guerin. J Urol. 2012;188:1712–8.
- 120) Dinney CP, Fisher MB, Navai N, et al. Phase I trial of intravesical recombinant adenovirus mediated interferon-alpha2b formulated in Syn3 for Bacillus Calmette-Guerin failures in nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013;190:850–6.
- 121) Walther MM. The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 2000;27:163–70.
- 122) immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder :metaanalytic reevaluation .Am J clin Oncol.2003Aug;26(4):402-7.
- 123) Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol 2008;53:992–1001.
- 124) Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. J Urol 1987;137:220–4
- 125) Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, et al. Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. J Urol 1994;152:367–73.
- 126) Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol. 2001;166:1296–9.
- 127) Amling C, Thraser J, Frazier H, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis, and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1994;151 invasion. Urology 2007;69(6):1068–72.

- 128) Lee CT, Dunn RL, Ingold C, et al. Early-stage bladder cancer surveillance does not improve survival if high-risk patients are permitted to progress to muscle invasion. *Urology* 2007;69(6):1068–72.
- 129) Stein JP. Indications for early cystectomy. *Urology* 2003;62:591–5.
- 130) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5
- 131) Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low grade pTa bladder tumour. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):271- 4.
- 132) Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009 Jun;73(6):1313-7
- 133) Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1008-11
- 134) Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1634-7
- 135) Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):290-302
- 136) Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):503-7.
- 137) Mitropoulos D, Kiroudi-Voulgari A et al (2005) Accuracy of cystoscopy in predicting histologic features of bladder lesions. *J Endourol* 19(7):861–4
- 138) M. Craig Hall, Sam S. Chang, Guido Dalbagni, Raj Som Pruthi. Non-muscle invasive Bladder Cancer Clinical Guideline. American Urological Association Education and Research, 2010
- 139) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2018
- 140) Ferlay J, Shin HR, Bray F et al..., Estimates of the worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*:2010Dec;127(12):2893-917
- 141) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al..., predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables :a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur urol*.2006 Mar;49(3):466-77.

- 142) Mariappan p,smith G.A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-years prospective database .J urol .2005 Apr;173(4):1108-11
- 143) Lopez-Beltran A,Montironi R.Non-invasive urothelial neoplasms:according to the most recent WHO Classification.Eur Urol.2004Aug;46(2):170-6.
- 144) Epstein JI,Amin MB,Reuter VR et al...,The world Health Organizationn/international Society of urological pathology consensus calssification of urothelial(transitional cell)neoplasms of the urinary bladder .bladder consensus conference committee.Am surg pathol .1998 Dec;22(12):1435-48.
- 145) Samanic C,Kogevians M,Dosemeci M et al,Smoking and bladder cancer in spain:effects of tobacco typ,timing environmental tobacco smok ,and gender .cancer Epidemiol Biomarkers prev.2006JUL;15(7):1348-54.
- 146) Alguacil J,Kogevinas M,Silverman DT et al ...,urinary PH,cigarette smoking and bladder cancer risk carcinogenesis.2011Jun;32(6):843-7.Epub2011Mar14
- 147) Gattegno B,Chopin D.Diagnosis of superficial bladder tumors.prog urol.2001Nov;11(5):993-1019.
- 148) Sultana SR,Goodman CM,Byrne DJ et al...,Microscopic hematuria:urological investigation using a standard protocol.Br J Urol.1996 Nov;78(5):691-6.
- 149) Khadra MH,pickard RS,Charlton M et al...,A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice.J Urol.2000Feb;163(2):524-7.
- 150) Datta SN,Allen GM,Evans R et al..., urinary tract ultrasonography in the evaluation of hematuria –areprt of over 1,000 cases .Ann R Coll surg Engl.2002;84(3):203-5.
- 151) Stamatiou K,Papadoliopoulos I,Dahanis Set al...,the accuracy of ultrasonography in the diagnosis of superficial bladder tumors in patients presenting with hematuria .Ann Saudi Med.2009 Mar-Apr;29(2):134-7.
- 152) Boccon-Gibod L,le portez B,Godefroy Det al...,Suprapubic ultrasonography in the follow-up of superficial bladder tumors .Eur Urol.1985;11(5):317-9.
- 153) Otto W, Shariat SF,Fritsche HM et al..., Concomitant carcinoma in situ as independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma:a multicenter analysis of 772 patients World J Urol.2011Aug;29(4):487-94.Epub2011 Jan20.
- 154) Millan-Rodriguez F,Chechile-toniolo G,Salvador-Bayarri J et al...,primary superficial bladder cancer risk groups according to progression ,mortality and recurrence .J Urol.2000Sep;164(3):680-4.
- 155) P an CC, chang YH,Chen kk et al...,prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence,progression,and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary

bladder:a clinicopathologic study of 1,515 cases. Am J Clin pathol.2010 May;133(5):788-95.

- 156) Williams SK ,Hoenig DM,Ghavamian R et al...,intravesical therapy for bladder cancer . expert Opin pharmacother.2010 Apr;11(6):947-58.
- 157) Ozono S,Hinotsu S,Tabata S etal...,Treated natural history of superficial bladder cancer.Jpn J Clin Oncol.2001 Nov;31(11):536-40.
- 158) Okamura k,Ono Y,Kinukawa T et al.,Randomized study of single early instillation of (2 R)-4-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single supeficial bladder cancer.2002 May1;94(9):2363-8.
- 159) Van der Meijden AP.Optimal treatment for intermediate –and high-risk,non muscle invasive bladder cancer.scientific Worldjournal.2006Mar9;6:2611-6.