



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

دراسة معدلات النكس في أورام المثانة غير الغازية للمعضلية والعوامل المؤثرة فيها

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا
د. محمد سهيل غريز

برئاسة وإشراف
الأستاذ الدكتور
صلاح الدين رمضان
رئيس قسم الجراحة
كلية الطب البشري - جامعة دمشق

كلمة شكر

أعلمت أشرف وأجل من الذي

يبنى وينشئ أنفساً وعقولاً

إن قلت شكراً فشكري لم يوفيكُم

حقاً سعيتُم فكان السعي مشكوراً

وأخص بالذكر

الأستاذ الدكتور صلاح الدين رمضان

الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث

كما وأتقدم بجزيل الشكر والامتنان

إلى الأساتذة أعضاء لجنة الحكم

لهم مني كل الاحترام والتقدير

الإهداء

إلى الرجل الذي أفنى نفسه في تربيّتي وتعلّيمي وتوفير السعادة لي، الرجل الذي أدين له بكل ما أحمله من قيم، من كان دائماً دافعي نحو النجاح.

أي

إلى من علّمتني وربّنتني وأعطتني وحفرت في قلبي حبها، من فرشت قلبي بالورود وأنارت لي ظلمات الليالي.

أمي

إلى من عاشوا معي وحملوا همي وأدخلوا إلى قلبي البهجة وكانوا أجمل ما مرّ عليّ في مسيرة حياتي.

أخوتي

إلى شعلة المحبة التي تزهر في صميم جوارحي ليفوح منها شذى قلبي، إلى من غمرتني بحبها رغم بعدها عني.

"أختي

إلى من كانت بلسماً لجراحاتي

وبسمةً في حياتي وسنداً في شدّاتي

وشفاءً لآهاتي وفرجاً لكرباتي

إلى من أحبها أكثر من حبي لذاتي

خطيبي

إلى من بلقائهم شفاء للروح..

إلى من ملؤوا حياتي بهجة وسرور على مر السنين

أصدقائي

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Approval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من طالب الدراسات العليا: **محمد سهيل غريز** تبين أنها
تقيدت بالملاحظات وأجرت التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – رئيساً.

الاسم: أ.د.

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم: أ.د.

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: أ.د.

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان (دراسة معدلات النكس في أوسام المئانة غير الغازية للعضلية والعوامل المؤثرة فيها) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع:

محمد سهيل غريير

فهرس المحتويات

الصفحة	المحتوى
III	فهرس الأشكال
IV	فهرس الجداول
V	فهرس المخططات البيانية
VI	الملخص
1	الجزء التمهيدي
6	الجزء الأول - الدراسة النظرية
7	1. لمحة تشريحية
10	2. البنية النسيجية للمثانة
11	3. الوبائيات
12	4. عوامل الخطر
18	5. تحديد المرحلة
20	6. أنماط سرطان المثانة
22	7. الموجودات السريرية
29	8. التدبير
29	1.9 سرطان المثانة غير الغازي للعضلية
42	2.9 سرطان المثانة الغازي للعضلية
44	الجزء الثاني - الدراسة العملية
45	1. هدف البحث
45	2. مناهج البحث وأدواته
45	1.2 مكان وتاريخ الدراسة
45	2.2 تصميم الدراسة
45	3.2 مجموعة الدراسة
45	4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة
46	5.2 طريقة الدراسة
46	3. النتائج
62	4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

65	5. الاستنتاجات
66	6. التوصيات
67	المراجع

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
8	الشكل (1): مقطع سهمي جانب ناصف يوضح توضع المثانة في الحوض لدى ذكر وعلاقتها مع مجاوراتها التشريحية
8	الشكل (2): مقطع سهمي جانب ناصف يوضح توضع المثانة في الحوض لدى أنثى وعلاقتها مع مجاوراتها التشريحية
10	الشكل (3): شكل ترسمي لطبقات جدار المثانة
19	الشكل (4): شكل ترسمي لصفات الورم البدئي (T) من نظام TNM لتصنيف الورم البدئي في المثانة
25	الشكل (5): مقطع معترض بالأمواج فوق الصوتية لمثانة ذكر تُظهر ورم مثاني
26	الشكل (6): تصوير طبقي محوري يُظهر وجود ورم مثاني على الجدار الأمامي
27	الشكل (7): تصوير رنين مغناطيسي بالزمن T2 يُظهر وجود ورم في الجدار الأيمن للمثانة
28	الشكل (8): صورة عبر تنظير المثانة تُظهر وجود ورم مثاني حليمي
30	الشكل (9): شكل ترسمي لتجريف ورم مثاني عبر الإحليل (TURBT)

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
47	الجدول (1): توزيع المرضى من حيث العمر والجنس عند تاريخ القبول الأول في المشفى
48	الجدول (2): توزيع المرضى حسب معطيات تاريخهم الطبي
51	الجدول (3): توزيع المرضى حسب المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية
52	الجدول (4): توزيع المرضى حسب سمات الورم
56	الجدول (5): توزيع المرضى حسب احتمالية النكس المتوقعة وفقاً لجدول EORTC
57	الجدول (6): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال السنة الأولى
57	الجدول (7): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال السنتين الأوليتين
57	الجدول (8): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال 3 سنوات
58	الجدول (9): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال 4 سنوات
58	الجدول (10): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال 5 سنوات
59	الجدول (11): تأثير استخدام BCG على معدلات النكس خلال 5 سنوات
60	الجدول (12): تأثير استخدام العلاج الكيماوي ضمن المثانة على معدلات النكس خلال 5 سنوات
61	الجدول (13): تأثير التدخين على معدلات النكس خلال 5 سنوات
65	الجدول (14): مقارنة بين نسب النكس في دراستنا ودراسة Sylvester والقيم المعتمدة من EORTC

فهرس المخططات البيانية

الصفحة	المخطط البياني
47	المخطط البياني (1): توزيع المرضى من حيث العمر عند تاريخ القبول الأول في المشفى
47	المخطط البياني (2): توزيع المرضى من حيث الجنس
49	المخطط البياني (3): توزيع المرضى حسب خطورة مهنهم لحدوث ورم مثانة
49	المخطط البياني (4): توزيع المرضى حسب القصة العائلية
50	المخطط البياني (5): توزيع المرضى حسب حالة التدخين
53	المخطط البياني (6): توزيع المرضى حسب عدد الآفات عند التجريف الأول
54	المخطط البياني (7): توزيع المرضى حسب حجم الورم
54	المخطط البياني (8): توزيع المرضى حسب مرحلة الورم
55	المخطط البياني (9): توزيع المرضى حسب وجود CIS
55	المخطط البياني (10): توزيع المرضى حسب درجة الورم
56	المخطط البياني (11): توزيع المرضى حسب حالة الورم
58	المخطط البياني (12): معدلات النكس الحقيقية خلال السنوات الخمس الأولى
60	المخطط البياني (13): تأثير استخدام BCG على معدلات النكس خلال 5 سنوات
61	المخطط البياني (14): تأثير استخدام العلاج الكيماوي بالحقن ضمن المثانة على معدلات النكس خلال 5 سنوات
62	المخطط البياني (15): تأثير التدخين على معدلات النكس خلال 5 سنوات

الملخص

- **هدف البحث:** إن هدف هذا البحث هو تحديد العوامل الإنذارية الهامة المرتبطة بمعدل النكس لدى المرضى المشخص لديهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بعد التجريف.
- **المواد والطرائق:** دراسة حشدية تراجعية وتقدمية، تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق في الفترة الممتدة بين 2018/1/1-2019/1/1، والمشخص لديهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بواسطة التجريف عبر الإحليل، حيث تم متابعتهم لمدة 5 سنوات حتى 2024/9.
- **النتائج:** شملت الدراسة 102 مريض، 72.5% منهم أعمارهم دون 70 سنة، 93.1% منهم من الذكور. 21.5% من المرضى يعملون بمهن تحمل خطورة زيادة حدوث ورم المثانة، 4.9% لديهم قصة عائلية لورم المثانة، 88.2% من المرضى من المدخنين. 51% من المرضى كان لديهم آفات متعددة عند التجريف، 78.4% حجم الورم لديهم دون 3سم، 76.5% في المرحلة T1، 6.9% من المرضى كان لديهم CIS مرافق، و 69.6% كانوا يخضعون للتجريف لأول مرة. بلغت نسبة النكس في دراستنا: 36.2% بعد سنة، 47% بعد سنتين، 51.9% بعد 3 سنوات، 52.9% بعد 4 سنوات، و 57% بعد 5 سنوات. وقد وجدنا أن للعلاج المناعي والكيماوي ضمن المثانة دوراً هاماً في إنقاص معدلات النكس.
- **الخلاصة:** تزداد احتمالية النكس بمرور السنوات بعد التجريف بما يتوافق مع مشعر ETORC، كما يعمل كل من العلاج المناعي والكيماوي ضمن المثانة على إنقاص معدلات النكس بعد التجريف، مع التأكيد على دور التدخين في زيادة معدلات النكس.
- **الكلمات المفتاحية:** سرطان الظهارة البولية، العلاج المناعي، النكس.

الجزء التمهيدي

مقدمة:

- تعتبر أورام المثانة السرطان الرابع عند الرجال من حيث الشيوع والسرطان الثاني بعد سرطان البروستات في الجهاز البولي التناسلي مع أرجحية لدى الذكور على الإناث [1]
- تعتبر سرطانة الظهارة البولية في المثانة (Urothelial bladder carcinoma) النمط النسيجي الأشيع مشكلاً حوالي (80-90)% من سرطانات المثانة. [1]
- يعتبر تجريف ورم المثانة عبر الإحليل (TURBT Trans-Urethral Resection of Bladder Tumor) المعيار الذهبي في تدبير سرطانة المثانة الظهارية غير الغازية للعضلية كإجراء تشخيصي وعلاجي في آنٍ واحد [2]
- 75% من المرضى المشخص لديهم سرطانة ظهارة بولية في المثانة يكون غير غازي للعضلية وقت التشخيص NMIBC (Non-Muscle Invasive Bladder Cancer) والذي قد يكون مكتنفاً للمخاطية فقط (PTa-CIS) أو يصل للطبقة تحت المخاطية (PT1) [3]
- حوالي 50-70% من المرضى المجرى لهم تجريف ورم مثانة عبر الإحليل سيطورون نكس خلال خمس سنوات من المتابعة بعد التجريف الأولي، و 10-20% من الأورام الناكسة أبدت ترقى لدرجة ورمية أعلى (Upgrading) أو ترقى لمرحلة ورمية أعلى (Upstaging) [4,3]
- يعتبر الحد من نكس الورم قضية هامة وأساسية في تدبير أورام المثانة الظهارية غير الغازية للعضلية مما يطرح الحاجة للعلاج المتمم لدى الغالبية العظمى من المرضى المشخص لديهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية [4]
- إن تحديد العوامل الانذارية المرتبطة بمعدل النكس لدى المرضى المشخص لديهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية ذو أهمية جوهرية بإتخاذ القرار المناسب سريريًا وعلاجياً فيما يتعلق

بالعلاج المتمم سواء أكان علاج كيميائي بالحقن داخل المثانة (intravesical chemotherapy) أو

علاج مناعي بالحقن ضمن المثانة (BCG) [5]

- إن كل من درجة ومرحلة الورم يعتبران عاملين إنذاريين أساسيين في تقييم سرطانية المثانة الظهارية غير الغازية للعضلية، حيث أن الورم عالي الدرجة مرحلة أولى (HG-PT1) يملك خطراً أعلى للنكس من باقي أنماط سرطانية الظهارة البولية غير الغازية للعضلية. [6,5]
- تشير العديد من الدراسات العالمية لوجود قيمة إنذارية للعديد من العوامل الأخرى التي تشمل (العمر، الجنس، التدخين، خلوية فحص البول، حجم الورم، شكل الورم، عدد الأورام، وجود CIS، وجود غزو وعائي لمفاوي، سوابق علاج متمم كيميائي أو مناعي داخل المثانة) وعلاقتها الوثيقة بمعدل النكس في سرطانية المثانة الظهارية غير الغازية للعضلية. [7]
- تهدف هذه الدراسة إلى تحديد العوامل الإنذارية الهامة المرتبطة بمعدل النكس لدى المرضى المشخص لديهم سرطانية الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بعد التجريف الأولي.

أهمية البحث وهدفه:

تتبع مشكلة هذا البحث من كون معظم مرضى سرطانية المثانة الظهارية غير الغازية للعضلية (NMIBC) لديهم معدل خطورة عالية للنكس خلال فترة المتابعة بعد التجريف الأولي. حيث أشارت العديد من الدراسات العالمية لوجود العديد من العوامل المرتبطة بشكل وثيق بزيادة معدلات النكس كصفات الورم البدئي (حجم الورم وشكله وتعدد البؤر) بالإضافة (العمر والجنس والتدخين وغيرها) وتأثير العلاج المتمم داخل المثانة (الكيميائي والمناعي). إذ تهدف هذه الدراسة إلى تحديد العوامل الإنذارية الهامة المرتبطة بمعدل النكس لدى المرضى المشخص لديهم سرطانية الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بعد التجريف الأولي (TURBT).

مناهج البحث وأدواته:

مكان وتاريخ الدراسة: شعبة الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي، البيروني الجامعي) ما بين 2023/1 وحتى 2024/7.

تصميم الدراسة: دراسة حشدية تراجعية وتقدمية ، تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الوطني الجامعي، مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) في الفترة الممتدة بين 2018/1/1-2019/1/1، والمشخص لهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بواسطة التجريف عبر الإحليل وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.

مجموعة الدراسة: تشمل المرضى المشخص لديهم سرطان مثانة غير غازي للعضلية والذين خضعوا للتجريف عبر الإحليل للمرة الأولى في الفترة الممتدة ما بين 2018/1/1 حتى 2019/1/1 والذين تمكنا من التواصل معهم ومراجعة ملفاتهم.

معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم يتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الجراحي.
- جميع مرضى سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية.
- مرضى سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية الناكسة.

حجم العينة: بالاعتماد على الموقع الالكتروني <http://powerandsamplesize.com> قمنا باستخدام

القانون الإحصائي المحدد لحجم العينة الأصغري المفترض جمعه وذلك بعد الارتكاز على المعايير التالية:

اعتماد قوة الدراسة 80% و نسبة الخطأ 5%

بناءً على ما سبق وبتطبيق القانون الإحصائي المناسب فإن حجم العينة الأصغري اللازم حتى يكون للدراسة المجراة دلالة إحصائية هو (85) مريض.

مصادر البيانات: البيانات التي سترد في الدراسة مأخوذة من السجلات الطبية للمرضى المدروسين والتي تم الاحتفاظ بها في أرشيف المشافي الجامعية بدمشق.

تحليل البيانات:

- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج (SPSS) وتم اعتبار قيمة الخطأ ألفا تساوي $\alpha=0.05$.
- تم استخدام اختبارات (T.test) للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع الطبيعي أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع غير الطبيعي و اختبار (Chi-square) للمتغيرات الفئوية.
- مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة و مناقشتها.

الدراسات المرجعية:

1. دراسة Kim وزملاؤه: [8] المنشورة عام 2016، الدراسة تمت على 866 مريض، وخلصت الدراسة إلى أن معدل النكس بلغ 35.9% وأظهرت النتائج أن مجموعة المرضى مع إيجابية الخلايا الشاذة بفحص البول كان لديهم معدلات عالية للنكس خاصة مجموعة المرضى عالية الخطورة (T1 – HG Ta – CIS)، كما أظهرت تأثير هام للعلاج المتمم داخل المثانة (خاصة المناعي BCG) في تخفيض معدلات النكس لدى مجموعة المرضى عالية الخطورة.

2. دراسة Sylvester وزملاؤه: [9] المنشورة عام 2006، الدراسة تمت على 2596 مريض، وخلصت الدراسة إلى أن معدلات النكس بعد عام واحد تراوحت بين 15% إلى 61%، وبعد خمس سنوات من 31% إلى 78%.

مكونات البحث:

❖ الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

1. لمحة تشريحية
2. البنية النسيجية للمثانة
3. الوبائيات
4. عوامل الخطر
5. تحديد المرحلة
6. أنماط سرطان المثانة
7. الموجودات السريرية
8. التدبير

❖ الجزء الثاني: يتحدث عن الإطار العملي لدراستنا ويشمل طريقة الدراسة والنتائج التي توصلنا لها

ومقارنتها مع الدراسات العالمية، ويشمل الفصول الآتية:

1. هدف البحث
2. مناهج البحث وأدواته
3. النتائج ومناقشتها
4. المقارنة مع الدراسات العالمية
5. الاستنتاجات
6. التوصيات

الجزء الأول – الدراسة النظرية

1. لمحة تشريحية:

تقع المثانة مباشرة خلف عظمي العانة، والمثانة الفارغة في الشخص البالغ تقع كلياً داخل الحوض، بينما تتبارز للبطن عند الرضع. المثانة الفارغة هرمية الشكل لها قبة وقاعدة وجدار خلفي بالإضافة إلى العنق وسطح علوي وسطحان جانبيان سفليان.

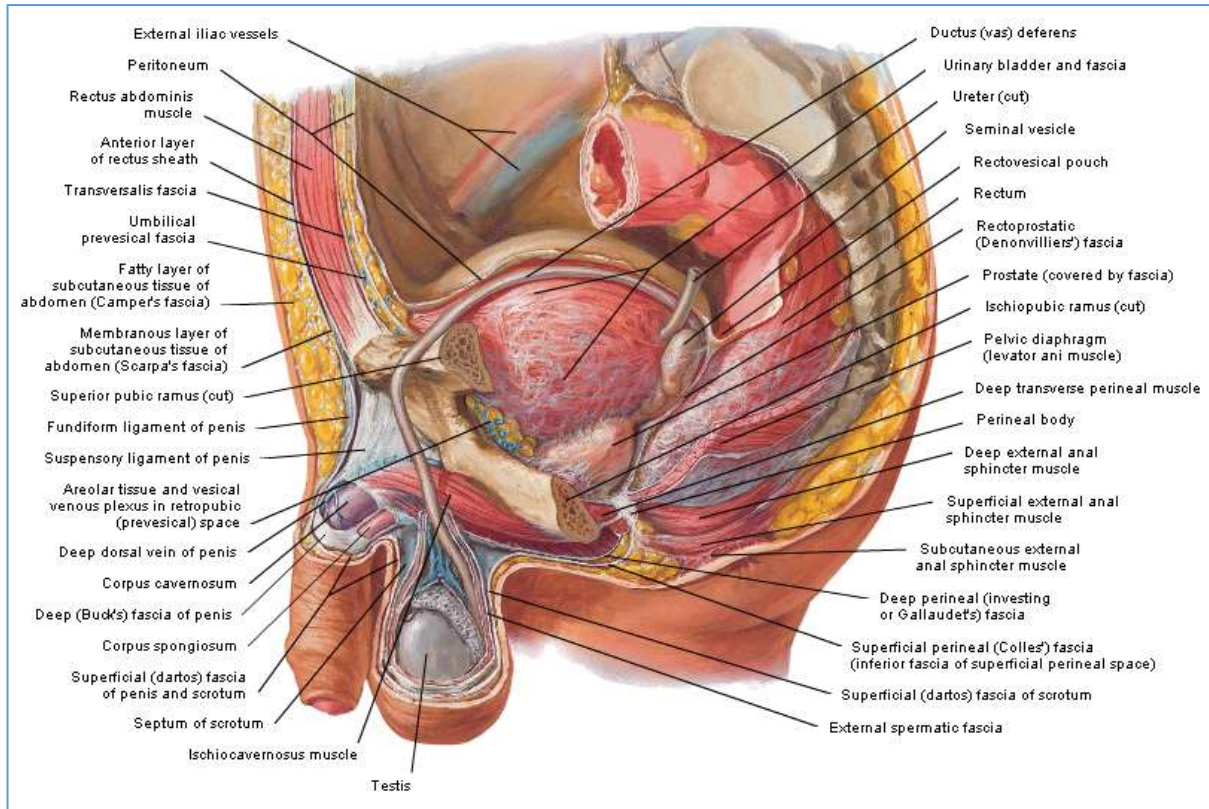
يمتد من قبة المثانة حبل ليفي هو بقايا المريطاء، يسير إلى أعلى في الشحم خارج البريتوان إلى السرة مكوناً الرباط السري الناصف. القاعدة أو السطح الخلفي للمثانة مثلثة الشكل وزواياها العلوية الوحشية تتصلان بالحالبين والزاوية السفلى يخرج منها الإحليل.

يغطي البريتوان الجزء العلوي من السطح الخلفي للمثانة، بينما يفصل الجزء السفلي من السطح الخلفي عن المستقيم عند الذكور بالأسهرين والحويصلين المنويين واللفافة خلف المثان، في حين يتوضع الرحم والمهبل بين المثانة والمستقيم عند الإناث.

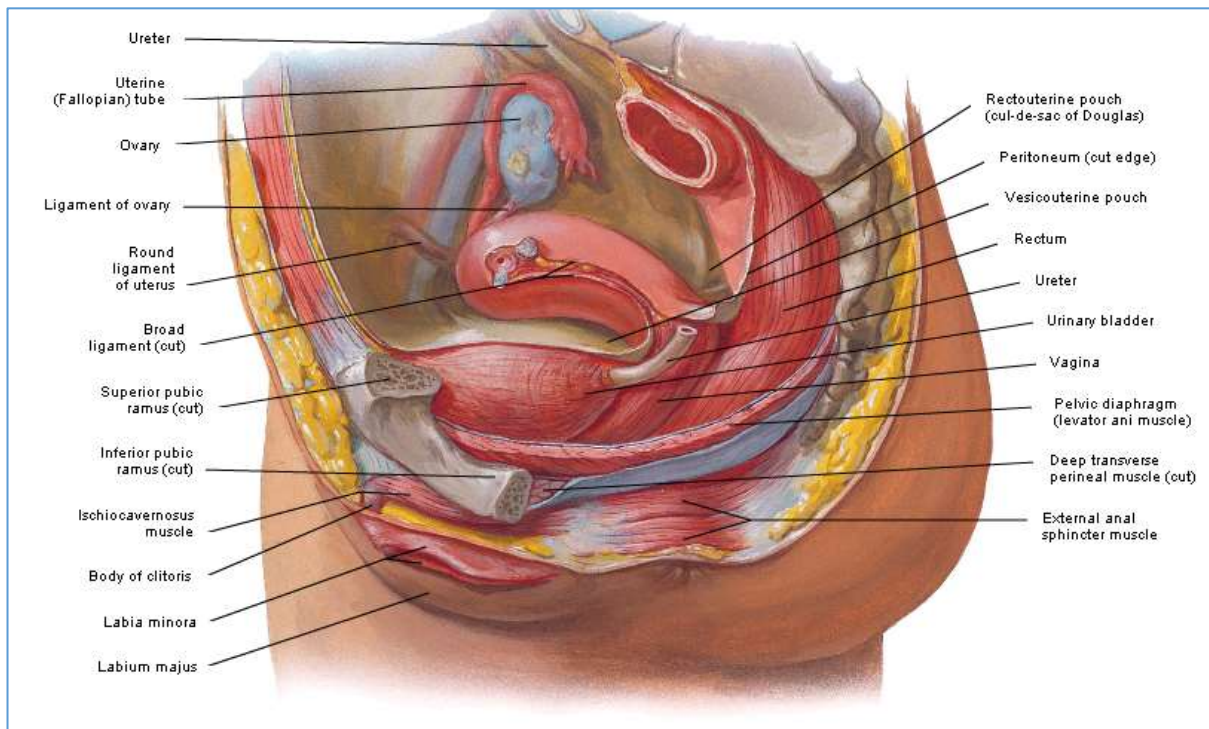
تستند قاعدة المثانة والإحليل عند الإناث إلى الوجه الأمامي للمهبل، الذي يرتبط بدوره من الوحشي بثبات إلى العضلة رافعة الشرج، وبالتالي فإن تقلص الحجاب الحوضي (مثلاً عند ارتفاع الضغط داخل البطن) يدفع عنق المثانة نحو الأعلى والأمام، ولهذا دور في الاستسماك البولي.

السطح العلوي للمثانة مغطى كلياً بالبريتوان، وينعكس البريتوان على طول الجانبين الوحشين لهذا السطح إلى جدران الحوض الوحشية. عند امتلاء المثانة فإن سطحها العلوي يتسع ويبرز إلى أعلى داخل الجوف البطني ويدفع البريتوان عن الجزء السفلي لجدار البطن الأمامي بحيث تصبح المثانة ملاصقة مباشرة للجدار الأمامي للبطن.

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



الشكل (1): مقطع سهمي جانبي ناصف يوضح توضع المثانة في الحوض (لدى ذكر) وعلاقتها مع مجاوراتها التشريحية



الشكل (2): مقطع سهمي جانبي ناصف يوضح توضع المثانة في الحوض (لدى أنثى) وعلاقتها مع مجاوراتها التشريحية

تتغصّب المثانة من الصفائر الحوضية، الألياف الودية بعد العقدية التي تنشأ من العقد القطنية الأولى والثانية لتصل إلى الصفائر الحوضية عن طريق الصفائر الخثلية.

الألياف نظيرة الودية قبل العقدية تشكل الأعصاب الحشوية التي تأتي من الأعصاب العجزية الثاني والثالث والرابع وتسير خلال الصفائر الحوضية لتصل إلى جدار المثانة. وأغلب الألياف الحسية التي تنشأ في المثانة تصل إلى الجهاز العصبي المركزي عن طريق الأعصاب الحشوية الحوضية.

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

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

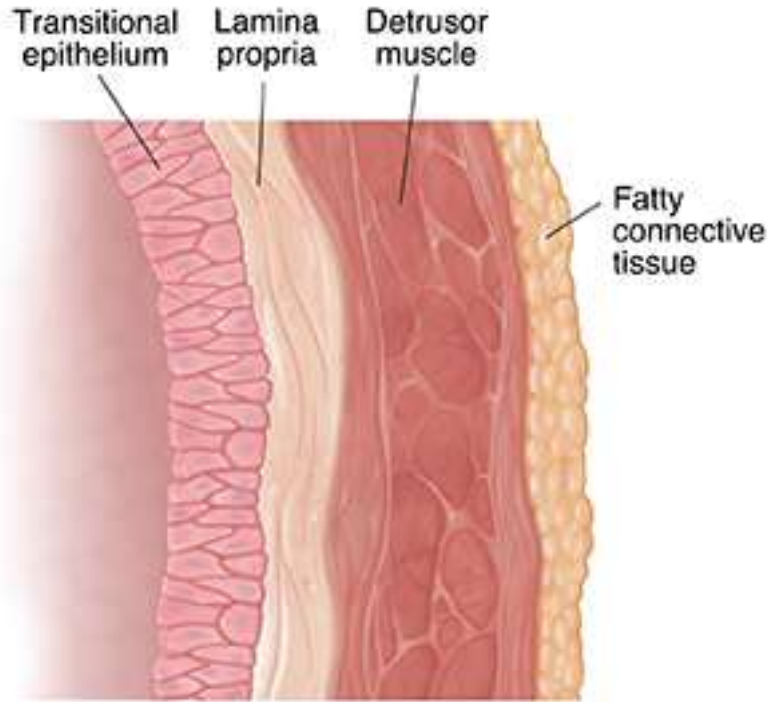
العود الوريدي يتم عبر ضفيرة وريدية غزيرة محيطة بالمثانة تتوضع ما بين جدار المثانة بالخاصة والطبقة المصلية المغطية له، تنتهي هذه الأوردة في النهاية في الوريد الحرقفي الباطن وذلك بعد أن تتجمع مع بعضها في جذوع رئيسية ترافق الشرايين الموافقة أو تسير بشكل مستقل، كما تتصل الضفيرة الوريدية المثانية مع الضفيرة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

يصب لمف المثانة في العقد حول المثانة والعقد الحرقفية الظاهرة والحرقفية الباطنة ثم العقد الحرقفية الأصلية. يوجد مفاغرات لمفاوية واسعة بين الأوعية اللمفية النازحة للمثانة والأوعية اللمفية النازحة للأعضاء الحوضية والتناسلية.^[10]

2. البنية النسيجية للمثانة:

يتألف جدار المثانة من الطبقات التالية:

- **الطبقة المخاطية أو الظهارة البولية:** وهي بشرة انتقالية وتتألف من عدة صفوف خلوية تتراوح من 3-7 صفوف، تستند على غشاء قاعدي رقيق يغطي الصفيحة الخاصة، ونميز ضمنها ثلاث طبقات هي: طبقة الخلايا القاعدية، طبقة الخلايا المتوسطة وتتكون من 1-4 صفوف خلوية تبدو مطبقة بشكل كاذبة، وطبقة الخلايا السطحية المقابلة لجوف المثانة.
- **الصفيحة الخاصة:** وهي طبقة ثخينة نسبياً من النسيج الضام المرن، تغطي الطبقة العضلية وتقع أسفل المخاطية، وتحتوي على العديد من الأوعية الدموية واللمفية، بالإضافة للعديد من الألياف العضلية الملساء التي تشكل ما يسمى بالعضلية المخاطية.



الشكل (3): شكل ترسمي لطبقات جدار المثانة

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

- **الطبقة الخارجية:** تتألف من نسيج شحمي، وهي تغطي الطبقة العضلية وتكون مغطاة في مستوى قبة المثانة بمصلية البريتوان.^[11]

3. الوبائيات:

سرطان المثانة هو ثاني أشيع سرطانات السبيل البولي التناسلي. وهو يشكل 7% من السرطانات لدى الذكور، و2% من السرطانات لدى الإناث. معدل الإصابة يكون أعلى عند البيض مقارنةً مع الأفارقة الأمريكيين وهناك علاقة إيجابية للمرض مع الدرجة الاجتماعية. متوسط العمر عند التشخيص هو 65 سنة. وعند التشخيص تكون 85% من سرطانات المثانة موضوعة، والـ15% الباقية تكون قد أعطت نقائل للعقد اللمفية الناحية وإلى الأعضاء البعيدة.^[12]

يعد سرطان المثانة مرضاً عالمياً، حيث حدثت 540.000 حالة و188.000 حالة وفاة في عام 2015 على مستوى العالم. وعلى الرغم من انخفاض معدلات الإصابة والوفيات المعدلة حسب العمر في البداية في التسعينات وأوائل العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، فقد استقرت هذه المعدلات في السنوات الأخيرة. بين عامي 2005 و2015، ارتفعت معدلات الإصابة غير المعدلة بسرطان المثانة بنسبة 31%، وهو ما يُعزى إلى الشيخوخة وزيادة عدد السكان. وبعد تعديلها وفقاً للتغيرات الديموغرافية، ظلت معدلات الإصابة بسرطان المثانة مستقرة نسبياً.^[13]

وتبلغ احتمالات الإصابة بسرطان المثانة أعلى مستوياتها في البلدان ذات الدخل المرتفع (1 من كل 36 رجلاً و1 من كل 165 امرأة) وأدنى مستوياتها في البلدان ذات الدخل المنخفض (1 من كل 122 رجلاً و1 من كل

310 امرأة). في عام 2015، كانت معدلات الإصابة حسب العمر الأعلى في أمريكا الشمالية، أوروبا الغربية، أوروبا الوسطى، والأدنى في أوقيانوسيا وأمريكا اللاتينية. ومع ذلك، منذ عام 1990، عانت البلدان النامية من عبء متزايد من الإصابة بسرطان المثانة مقارنةً بالبلدان المتقدمة، وهو ما يُعزى إلى تضيق الفجوة في متوسط العمر المتوقع بين البلدان المنخفضة الدخل والمرتفعة الدخل. على الرغم من أن معدلات الإصابة هي الأعلى في أوروبا وأمريكا الشمالية، فإن أكثر من 60% من حالات الإصابة بسرطان المثانة، ونحو نصف الوفيات بسرطان المثانة تحدث في العالم النامي.^[14]

يحدث ما يقرب من ثلاثة أرباع حالات سرطان المثانة لدى الذكور، الذين لديهم معدل حدوث أعلى (9 لكل 100000) مقارنة بالنساء (2.2). وقد تم اقتراح العديد من الفرضيات لزيادة معدلات سرطان المثانة بين الرجال كالتدخين الأكثر شيوعاً بين الرجال على مستوى العالم مقارنةً بالنساء. على الرغم من أن المرض أكثر انتشاراً بين الرجال، إلا أن النساء أكثر عرضة للإصابة بأورام أكثر تقدماً وإنذاراً أسوأ.^[15]

4. عوامل الخطر:

مثل الجلد والرئتين، المثانة هي عضو على تماس مستمر مع العوامل البيئية، وبالتالي فهو حساس للمواد المسرطنة البيئية والالتهابات. يُعتقد أن الأمينات العطرية (2-naphthylamine، 4-aminobiphenyl و benzidine) هي العامل المسبب الرئيسي في تسرطن المثانة بواسطة المواد المسرطنة. التدخين والمهنة هما أشيع سببين للتعرض البيئي.

1.4 العوامل الجينية:

الجينات الأكثر دراسة والمرتبطة بسرطان المثانة هي 2 N-acetyltransferase (NAT2) وحذف glutathione S-transferase (GSTM1). يرتبط كلا الجينين بالقدرة على استقلاب الأمينات العطرية وبالتالي يلعبان دوراً مهماً في مجموعة فرعية من المرضى الذين يتعرضون لمواد مسرطنة بيئية. تشير الأدلة

الحديثة إلى أنه من المحتمل أن يكون هناك العديد من عوامل الخطر الجينية الأساسية، والتي عندما تتحد مع التعرضات المهنية والبيئية والسلوكية، فإنها تزيد من خطر الإصابة بسرطان المثانة وتطوره.^[16]

2.4 العوامل الوراثية:

على الرغم من أن أقارب الدرجة الأولى لمرضى سرطان المثانة لديهم خطر مضاعف للإصابة بسرطان الظهارة البولية، فإن العائلات المعرضة لخطر الإصابة بسرطان المثانة نادرة للغاية. لا يبدو أن سرطان المثانة الوراثي مرتبطة بنمط وراثي مندلي، مما يجعل دراسات الارتباط بالشجرة العائلية الكلاسيكية غير مفيدة. من المرجح أن يكون السبب متعدد العوامل، حيث تعمل جينات معينة على تضخيم التعرضات البيئية. المرضى الذين يعانون من متلازمة Lynch (سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي) معرضون لخطر متزايد للإصابة بسرطان المثانة الظهاري.^[17]

3.4 التدخين:

التبغ هو السبب الرئيسي المعروف لسرطان المثانة ويمثل 30% إلى 40% من جميع سرطانات الظهارة البولية. يوجد في جميع أنحاء العالم أكثر من مليار مدخن حالي، ويزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة لدى المدخنين بمقدار 2 إلى 3 أضعاف. وعلى الرغم من أن تدخين السجائر هو أكثر منتجات التبغ شيوعاً المرتبطة بخطر الإصابة بسرطان المثانة، فقد ارتبط تدخين الغليون وتدخين السيجار أيضاً بتكوين سرطان الظهارة البولية. الأمينات العطرية هي المواد المسرطنة الأساسية في دخان التبغ والتي تؤدي إلى السرطان. على الرغم من وجود بعض الأدلة على أن بيتا كاروتين الغذائي قد يكون له تأثيرات وقائية، إلا أن مكملات بيتا كاروتين والفيتامينات (فيتامين C ، E ، الفولات) لم يثبت أنها تخفف من خطر الإصابة بسرطان المثانة بين أولئك الذين يتعرضون لعوامل بيئية.

لقد ثبت أن الإقلاع عن التدخين يقلل من خطر الإصابة بسرطان الظهارة البولية، فالمدخنون الذين توقفوا عن التدخين لمدة تتراوح بين سنة إلى ثلاث سنوات لديهم خطر نسبي بنسبة 2.6 مقارنةً بخطر نسبي بنسبة 1.1 بين

أولئك الذين توقفوا عن التدخين لأكثر من 15 عاماً. حوالي 20% من مرضى سرطان المثانة هم من المدخنين في وقت التشخيص، وهؤلاء المرضى لديهم خطر متزايد للنكس الموضعي عند التدخين الفعال مع سرطان المثانة غير الغازي للعضلات، وزيادة خطر الوفاة بسرطان المثانة عند التدخين الفعال مع سرطان المثانة الغازي للعضلات. بالإضافة إلى ذلك، يستمر العديد من المرضى المصابين بالسرطان المرتبط بالتدخين في التدخين حتى بعد اكتشاف سرطان المثانة لديهم. إن فائدة الإقلاع عن التدخين مبكراً من ناحية البقاء بعد تشخيص سرطان المثانة مثيرة للجدل ولا تزال مجالاً للتحقيق. ومع ذلك، فإن الاستمرار في التدخين يزيد من خطر الإصابة بسرطان بدئي ثاني وخطر الإصابة بأمراض أخرى مرتبطة بالتدخين، بما في ذلك الداء الوعائي المحيطي والداء الرئوي الانسدادي المزمن. [18]

4.4.4 مشعر كتلة الجسم:

لقد ثبت أن زيادة مشعر كتلة الجسم BMI تعد عامل خطر للإصابة بالعديد من أنواع السرطانات. وقد ثبت في العديد من التحليلات التلوية أن زيادة مشعر كتلة الجسم تعد عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة. أحد أسباب هذه العلاقة هو الارتباط القوي بين التدخين والبدانة. علاوة على ذلك، يبدو أن البدانة بين المرضى الذين تم تشخيصهم بسرطان المثانة ترتبط بزيادة خطر نكس الورم وقصر الفترة الزمنية لنكسه. تشمل آلية مساهمة الوزن الزائد في خطر الإصابة بالسرطان: مقاومة الأنسولين، فرط الأنسولين المزمن، زيادة التوافر الحيوي للهرمونات الستيرويدية، والالتهاب الموضعي. قد يؤدي إنتاج الأنسولين المرتفع إلى نمو الورم وتحفيز السيتوكينات المؤدية للالتهابات. الآلية الدقيقة التي قد يساهم بها الوزن الزائد في خطر الإصابة بسرطان المثانة غير معروفة ومن المرجح أن تشمل العديد من الوسائط الالتهابية. [19]

5.4.4 التعرضات المهنية:

تشكل التعرضات المهنية ما بين 5% و 10% من جميع حالات سرطان المثانة. تتعرض المهن التي تعمل بشكل مباشر مع المواد الكيماوية والأصباغ لأكبر خطر مدى الحياة. وتشمل المهن المعرضة للخطر بشكل خاص التي

تعمل مع الأمينات العطرية (عمال التبغ والأصباغ والمطاط ومصنفي الشعر والرسامين وعمال الجلود). كما أن أولئك الذين يعملون مع الهيدروكربونات العطرية متعدد الحلقات معرضون للخطر أيضاً، بما في ذلك عمال تنظيف المداخل والمرضات والنوادل وعمال البترول والبحارة. وتتزايد أعداد الناء في العديد من هذه المهن، وقد تم الإبلاغ عن أن التعرضات المهنية قد تتزايد بين النساء بشكل خاص.^[20]

6.4 حالات مرضية:

تتمتع العديد من الحالات المرضية بإمكانية زيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة بشكل مباشر أو غير مباشر (كسمية علاجية مثلاً). وعادةً ما يتم التوسط في التسرطن المباشر عن طريق الالتهاب المزمن وتطور عسر تنسج الخلايا الحرفية الكيراتينية. على سبيل المثال، يكون المرضى الذين يعانون من إصابات عصبية في المثانة والحبل الشوكي والذين لديهم قنطرة مزمنة معرضين لخطر متزايد بشكل متواضع للإصابة بسرطان الخلايا الحرفية SCC (Squamous Cell Carcinoma) في المثانة.^[21]

وقد افترض أن حصيات المثانة والتهابات المسالك البولية المتكررة والالتهاب الناتج عن رض القنطرة البولية من العوامل المساعدة في تطور عسر تنسج الخلايا الحرفية الكيراتينية. بالإضافة إلى ذلك، تم توثيق الإمكانات الخبيثة لانقلاب المثانة الخارجي بشكل جيد، مع الإبلاغ عن حدوث ما بين 3.3% إلى 7.5% من عامة السكان المصابين بانقلاب المثانة الخارجي - وهو أعلى بعدة مرات من الضوابط المتطابقة في العمر في عامة السكان.^[22]

7.4 البلهارسيا:

مرض معدٍ متوطن في ما يصل إلى 76 دولة نامية ويؤثر على ما يصل إلى 218 مليون شخص. وعلى الرغم من حملات الاستئصال الواسعة النطاق التي تقودها منظمة الصحة العالمية، فإن البلهارسيا تظل مساهماً رئيسياً في الإصابة بسرطان المثانة في العديد من البلدان الاستوائية. البلهارسيا هي ديدان دموية طفيلية لها مضيفات ثديية بالإضافة إلى مضيفات وسيطة (مثل القواقع في المياه العذبة). ومن بين البلهارسيا البشرية الأربعة، فإن

البهارسيا الدموية هي تلك المرتبطة بسرطان الخلايا الحشوية في المثانة. تعيش البهارسيا الدموية في أوردة المثانة، حيث تضع بيضها، مما يؤدي إلى تهيج وتليف الأنسجة. من المرجح أن تتضمن آلية تطور سرطان الخلايا الحشوية استجابة مناعية مؤهبة للالتهاب من نمط TH-2. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن عدوى البهارسيا تزيد من قابلية الإصابة بعوامل خطر أخرى للإصابة بسرطان المثانة وخاصة التدخين.^[23]

8.4 إنتانات المسالك البولية المتكررة:

اقترح العديد من الباحثين أن إنتانات المسالك البولية البكتيرية المستمرة أو المتكررة قد تزيد من خطر الإصابة بسرطان المثانة. وتشير دراسات وبائية متعددة إلى أنه قد يكون هناك خطر متزايد متواضع للإصابة بسرطان المثانة مرتبطاً بإنتانات المسالك البولية المزمنة، ومع ذلك، فإن هذه الدراسات مربكة بسبب القفطرة المنقطعة المزمنة، وتكوين حصيات المثانة، وعوامل الخطر الأخرى بما في ذلك حالة التدخين والحالة المهنية.^[24]

9.4 عوامل خطر طبية غير مباشرة:

الأسباب الطبية غير المباشرة لسرطان المثانة هي عادة آثار جانبية غير مقصودة للعلاج.

- **Pioglitazone**: هو دواء مضاد للداء السكري من فئة التيازوليدينون من الأدوية التي تعمل على خفض مستويات السكر بين المرضى المصابين بالداء السكري غير المعتمد على الأنسولين. في عام 2005، أفادت تجربة معشاة عن نتيجة غير متوقعة مفادها أن مجموعة Pioglitazone كان لديها حالات أعلى من سرطان المثانة مقارنةً بالعلاج الوهمي. كانت هذه النتائج مثيرة للجدل وتم تأكيدها لاحقاً في بعض الدراسات اللاحقة وقد تم دحضها في دراسات أخرى.^[25]
- **التعرض للأشعة**: لقد لوحظ ارتباط التعرض للأشعة بسرطان المثانة منذ أن وجد أن الناجين من القنبلة الذرية لديهم معدلات متزايدة بشكل ملحوظ من سرطان الظهارة البولية.^[26]
- **العلاج الكيميائي**: يدمر العلاج الكيميائي الخلايا الخبيثة عن طريق إحداث تلف في الحمض النووي وموت الخلايا، ومع ذلك، في الأعضاء ذات معدل دوران الخلايا السريع، يمكن أن يسبب العلاج

الكيميائي خلافاً في تنظيم الخلايا الطبيعية. العلاج الكيميائي الوحيد الذي ثبت أنه يسبب سرطان المثانة هو السيكلوفوسفاميد. [27]

- **التلوث البيئي:** ارتبط التعرض للزرنخ في مياه الشرب بتطور سرطان المثانة. والزرنيخ عبارة عن معدن سام يدخل مياه الشرب من الصخور المتآكلة. [28]

10.4 الحماية:

- **السوائل:** على غرار أنواع السرطانات الأخرى، كانت العوامل الغذائية مجالاً لدراسة كبيرة فيما يتعلق بخطر الإصابة بسرطان المثانة. ويُعد تناول السوائل أحد مجالات الجدل، حيث أظهرت الدراسات الأولية انخفاض خطر الإصابة بسرطان المثانة مع زيادة استهلاك المياه. ومع ذلك، لم يتم إثبات هذه النتائج في الدراسات المستقبلية. وبالمثل، لم يثبت أن استهلاك الكافيين من خلال تناول القهوة والشاي مرتبط بخطر الإصابة بسرطان المثانة. يُعد الكحول عامل خطر معروف للعديد من أنواع السرطانات التي تصيب في المقام الأول الجهاز الهضمي والجهاز الكبدي الصفراوي. ومع ذلك، لا يوجد حالياً أي دليل يدعم وجود صلة بين استهلاك الكحول وخطر الإصابة بسرطان المثانة، بغض النظر عن كمية الكحول المستهلكة. [29]

- **الأطعمة:** بالإضافة إلى تناول السوائل، يتم تناول العديد من المواد المسرطنة عن طريق الطعام وإفرازها في البول مما يؤدي إلى التعرض المباشر للظاهرة البولية وإمكانية زيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة. ومع ذلك، لا توجد بيانات قاطعة تدعم استهلاك طعام أو مجموعة غذائية محددة للتخفيف من خطر الإصابة بسرطان المثانة. [30]

- **المكملات الغذائية:** على غرار تناول السوائل والطعام، لم يثبت أن أي مكملات غذائية من الفيتامينات أو المعادن لها تأثيرات مسرطنة أو وقائية من سرطان المثانة. [31]

5. تحديد المرحلة:

أول نظام وضع لتصنيف وتحديد مراحل أورام المثانة هما Strong و Jewett وذلك عام 1946 ثم تم تعديل

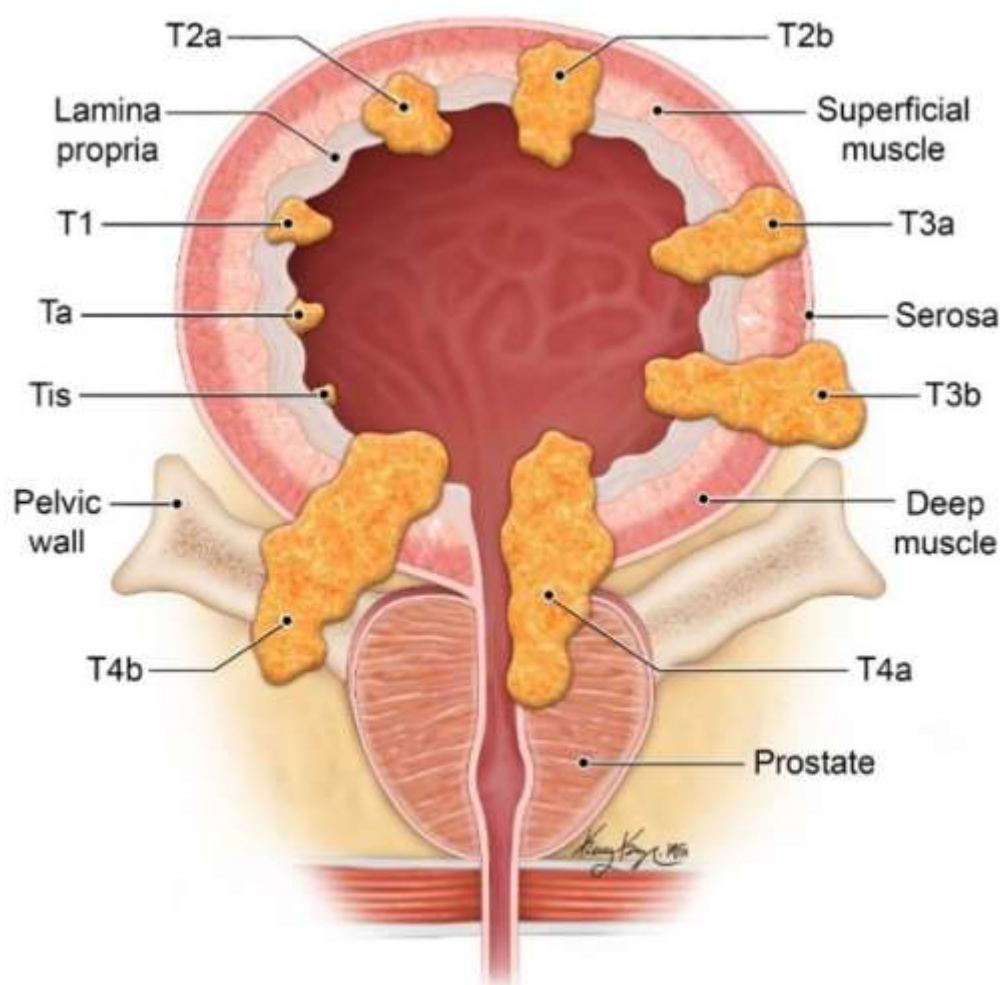
هذه

الطريقة بواسطة Marshal عام 1952. حالياً يستخدم نظام TNM الذي يسمح بتحديد المرحلة اعتماداً على

صفات الورم البدئي (T) وحالة العقد اللمفية (N) وأماكن وجود الانتقالات (M)^[32]

(T) صفات الورم البدئي:		
Tx	ورم بدئي لا يمكن تقييمه	
T0	لا دليل على وجود ورم بدئي	
Ta	سرطانة حلزمية غير غازية محدودة بالمخاطية	
Tis	سرطانة موضعة	
T1	الورم يغزو النسيج الضام تحت الظهارة	
T2	T2a	الورم يغزو الطبقة العضلية السطحية
	T2b	الورم يغزو الطبقة العضلية العميقة
T3	T3a	الورم يغزو مجهرياً النسيج حول المثانة
	T3b	الورم يغزو عيانياً النسيج حول المثانة
T4	T4a	الورم يغزو الموثة أو الرحم أو المهبل
	T4b	الورم يغزو جدار الحوض أو جدار البطن
(N) العقد اللمفية		
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية	
N0	لا نقائل إلى العقد اللمفية الناحية	

N1	نقيلة إلى عقدة وحيدة في الحوض (خثلية، حرقفية باطنة، سدادية، حرقفية ظاهرة، أمام العجز)
N2	نقائل إلى عقد متعددة في الحوض (خثلية أو سدادية أو حرقفية ظاهرة أو أمام العجز)
N3	نقائل إلى العقد اللمفية الحرقفية الأصلية
(M) النقائل البعيدة:	
Mx	لا يمكن تقييم النقائل البعيدة
M0	لا نقائل بعيدة
M1	وجود نقائل بعيدة



الشكل (4): شكل ترسمي لصفات الورم البدئي (T) من نظام TNM لتصنيف الورم البدئي في المثانة

6. أنماط سرطان المثانة:

1.6 سرطان الخلايا الانتقالية TCC (Transitional Cell Carcinoma) أو سرطان الظهارة

البولية UC (Urothelial Carcinoma):

حوالي 90% من سرطانات المثانة هي سرطانات الخلايا الانتقالية. وهذه الأورام في معظم الحالات تبدو على شكل آفات حلزمية متبارزة. وفي حالات أقل شيوعاً قد تكون لاطئة أو على شكل تقرحات. الأشكال الحلزمية عادةً ما تكون سطحية في طبيعتها أما الأشكال اللاطئة والتقرحية فهي عادةً ما تكون غازية.

السرطانة الموضوعة In situ تمتاز بأنها مسطحة، مع ظهارة بولية كشمية (سيئة التصنع). الظهارة البولية تكون فاقدة للنقاطب الخلوي الطبيعي، والخلايا تحوي نواة كبيرة غير منتظمة مفردة التصبغ مع نوية واضحة. السرطانة الموضوعة قد تحدث بالقرب من أو بعيدة عن آفة سرطانية أخرى متبارزة. ونادراً ما تحدث بشكل بؤري أو منتشر عند مريض لا توجد لديه آفات سرطانية أخرى عياناً. هذه السرطانة يختلف سيرها وتطورها من حالة لأخرى. ولكن العديد من الحالات تتطور نحو سرطان غازي بالإضافة لذلك فإن الآفة المتبارزة المرافقة للسرطانة الموضوعة تميل للنكس والغزو بنسبة أكبر مقارنةً مع تلك الغير مترافقة مع السرطانات الموضوعة.

احتمال حدوث الغزو الورمي، النكس، الترقى له علاقة وثيقة مع درجة الورم. ترقى الورم يحدث بشكل غير شائع عند مرضى الأورام الحلزمية السرطانية مع درجة خباثة منخفضة، حيث يحدث عند أقل من 5% من مرضى الدرجة المنخفضة للسرطانات الحلزمية، ونسبة 15-40% عند مرضى الدرجة العالية للسرطانات الحلزمية.^[33]

2.6 السرطان الغدي Adenocarcinoma:

وهي تشكل أقل من 2% من مجمل سرطانات المثانة. السرطانة البدئية في المثانة قد يسبقها التهاب المثانة وعسرة التصنع. من الناحية النسيجية هذه السرطانات مفرزة للمخاط وقد تحوي نماذج غدية أو غروانية. بينما

السرطانة الغدية البدئية تنشأ عادةً من أرضية المثانة، فإن السرطانة الغدية الناشئة من العصب تتوضع في قبة المثانة. إن معدل الحياة لمدة 5 سنوات هو أقل من 40% على الرغم من المعالجة الجراحية الهجومية.^[33]

3.6 السرطانة شائكة الخلايا (Squamous Cell Carcinoma) SCC:

وهي تشكل حوالي 5-10% من مجمل سرطانات المثانة في الولايات المتحدة، وهي عادةً تترافق هنا مع الإنتان المزمن، حصيات المثانة أو استخدام القثطرة البولية لفترة طويلة. وهي قد تترافق مع داء المنشقات (البلهارسيا) البولي الناجم عن الطفيلي المسمى المنشقة الدموية. حيث أن هذا النوع من السرطانات يشكل 60% من سرطانات المثانة في مصر، والشرق الأوسط وأجزاء من أفريقيا بسبب كون مرضى البلهارسيا شائعاً في تلك المناطق. هذه الأورام عادةً ما تكون عقيدية وغازية أثناء التشخيص، نسيجياً تبدو على شكل أورام سيئة التمايز تتكون من خلايا عديدة الأضلاع مع جسور داخل خلوية مميزة. تقرر الظهارية يكون موجوداً على الرغم من أنه عادةً ما يكون بكميات قليلة.^[33]

4.6 السرطانات غير المتميزة:

سرطانات المثانة غير المتميزة نادرة وتشكل أقل من 2% من سرطانات المثانة، لا تحوي أي عناصر ظهارية ناضجة. يوجد نوع من السرطانات صغيرة الخلايا قد تم وصفه وهو مشابه لآفات مماثلة تصيب الرئة.^[33]

5.6 السرطانات المختلطة:

وهي تشكل 4-6% من سرطانات المثانة وتتكون من مشاركة سرطان خلايا انتقالية مع سرطانات أخرى غدية، شائكة أو غير متميزة. أكثرها شيوعاً هي الترافق ما بين سرطان الخلايا الانتقالية والسرطان شائك الخلايا. معظم الأورام المختلطة تكون كبيرة الحجم ومرتشحة عند التشخيص.^[33]

6.6 سرطانات أخرى:

السرطانات الظهارية النادرة التي تصيب المثانة تشمل الأورام الغدية الزغابية، الكارسينويد، الأگران السرطانية، الميلانوما. أما السرطانات غير الظهارية النادرة فتشمل الفيوكروموسيتوما، اللمفوما، الكوريوكارسينوما، وأورام لحمية متوسطة متعددة (الأورام الوعائية، الساركوما العظمية، الساركوما العضلية).^[33]

7. الموجودات السريرية:

1.7 الأعراض:

البيلة الدموية هي العرض الرئيسي عند 85-90% من المرضى المصابين بسرطان المثانة وهي قد تكون عيانية أو مجهرية، ومقطعة بدلاً من أن تكون مستمرة. في عدد قليل من الحالات تترافق مع أعراض تهيج المثانة: الإلحاح، تعدد البيلات، عسرة التبول. الأعراض البولية التخريشية تكون أكثر شيوعاً عند مرضى السرطانة الموضوعة النوع المنتشر. أعراض المرض المتلقي تشمل الألم العظمي الناجم عن النقائل العظمية، آلام الخاصرة الناجمة عن النقائل لما خلف البريتوان أو الانسداد الحالي.^[12]

2.7 العلامات:

معظم مرضى سرطان المثانة لا يوجد لديهم علامات تتعلق بالمرض، بسبب الطبيعة السطحية لمرضهم. ومع ذلك، المرضى الذين لديهم أورام كبيرة الحجم أو أورام غازية يكون لديهم سماكة بجدار المثانة أو نجد لديهم كتلة مجسوسة بواسطة الفحص الدقيق تحت التخدير العام، الأورام المجسوسة قبل إجراء الاستئصال عن طريق الإحليل ولكنها تصبح غير مجسوسة بعد ذلك هي عادةً أورام سطحية كبيرة أو أورام غازية للطبقات السطحية من جدار المثانة (T2) أما تلك الأورام التي تبقى مجسوسة بعد الاستئصال عن طريق الإحليل فهي الأورام الممتدة موضعياً (أكثر من T3a). الأورام المتحركة للأمام والخلف تصنف على أنها مراحل أقل من T3b. أما الأورام المثبتة غير المتحركة فهي تكون غازية للأعضاء المجاورة (موثة، مستقيم، مهبل) وتصنيف على أنها أورام مرحلة T4.

ضخامة الكبد، ضخامة العقد اللمفية تحت الترقوة هي علامات للمرضى النقائلي كما يمكن أن تشاهد وذمة لمفية بالأطراف السفلية كعلامة دالة على انسداد الأوعية اللمفية الحوضية بسبب نقائل إلى هذه العقد. [12]

3.7 الموجودات المخبرية:

- **الفحوص الروتينية:** أشيع الموجودات المخبرية هي البيلة الدموية، وقد تترافق مع بيلة قيحية قد تنجم عن الإنتان البولي المرافق. كما يمكن مشاهدة آزوتيميا في حال حدوث انسداد حالي بالجهتين ناجم عن ورم مثاني بدئي أو عن ضخامة عقد لمفية حوضية بسبب النقائل الورمية. قد يشاهد فقر دم ناجم عن الفقر المزمن للدم أو استبدال نقي العظم بالنقائل الورمية. [12]

- **الدراسة الخلوية للبول:** يمكن كشف خلايا الظهارية البولية الطبيعية والسرطانية في البول، يمكن الحصول على كميات أكبر من الخلايا بواسطة الغسيل اللطيف للمثانة بواسطة سيروم ملحي عبر قنطرة بولية أو منظار بولي. إن فحص الخلايا التي نحصل عليها بواسطة هاتين الطريقتين يساعد في التحري

عن وجود الورم إما من خلال التشخيص البدئي أو أثناء المتابعة. إن فحص الخلايا المطروحة بالبول قد يكون مفيداً خصوصاً عند إجراء مسح للأشخاص ذوي الخطورة العالية أو تقييم الاستجابة للمعالجة. معدل الكشف يختلف من حالة لأخرى اعتماداً على عدد الخلايا التي نحصل عليها لدراستها ودرجة الورم وحجمه.

الدراسة الخلوية للخلايا المطروحة بالبول يتم بعد تثبيت هذه الخلايا، ثم وضعها على شريحة زجاجية، ثم تلوين هذه الخلايا. الأورام عالية الدرجة والمرتشحة يتم تحريها عادةً، ولكن الأورام منخفضة الدرجة أو السطحية فقد لا تكتشف. [34]

- **الواسمات الأخرى:** حساسية الدراسة الخلوية للعينات الخلوية المأخوذة في البول تعتمد على عدة عوامل مختلفة تشمل عدد العينات البولية المدروسة، مرحلة ودرجة الورم المثاني، وخبرة الطبيب المشرح المرضى. نتيجة لذلك تم تطوير فحوص جديدة تطبق على العينات الخلوية البولية وتمت تحديد كفاءتها وفعاليتها في كشف السرطانات المثانية. هذه الاختبارات تشمل (اختبار BTA) و (اختبار BTA stat) و (اختبار BTA TRAK) واختبار تحديد بروتين المطرق النووي للبول (NMP22).

معظم الدراسات المجراة حتى الآن قامت بتقييم هذه المشعرات المطروحة عن طريق البول عند مرضى إصابتهم بالسرطان معروفة ومشخصة سابقاً سواء كانت إصابة بدئية أو نكس. ثم تمت مقارنة النتائج مع تلك التي حصلنا عليها من مجموعة من الأشخاص غير مصابين بالسرطان. وعلى الرغم من أن هذه الاختبارات في العديد من مراكز الأبحاث تكمل وتتم التقييم التقليدي، فإنه لا بد من الحصول على معلومات أكثر عن أدائها قبل التوصية باستخدامها بشكل روتيني، مثل هذه المشعرات المطروحة عن طريق البول إذا ثبت حساسيتها ونوعيتها يمكن أن تلعب دوراً هاماً في التقييم البدئي والمتابعة عند مرضى سرطان المثانة. [35]

4.7 التصوير الشعاعي:

يستخدم التصوير الشعاعي لتقييم السبيل البولي العلوي ولتقييم عمق الارتشاح الورمي في جدار المثانة والامتداد للجوار كما يستخدم للتحري عن وجود انتقالات ناحية أو بعيدة.

يشكل إيكو البطن الفحص الشعاعي الأولي في استقصاء أورام المثانة ويساعد أيضاً في تحري الطرق البولية العلوية (يكشف وجود استسقاء مرافق أو تشوهات كلوية).

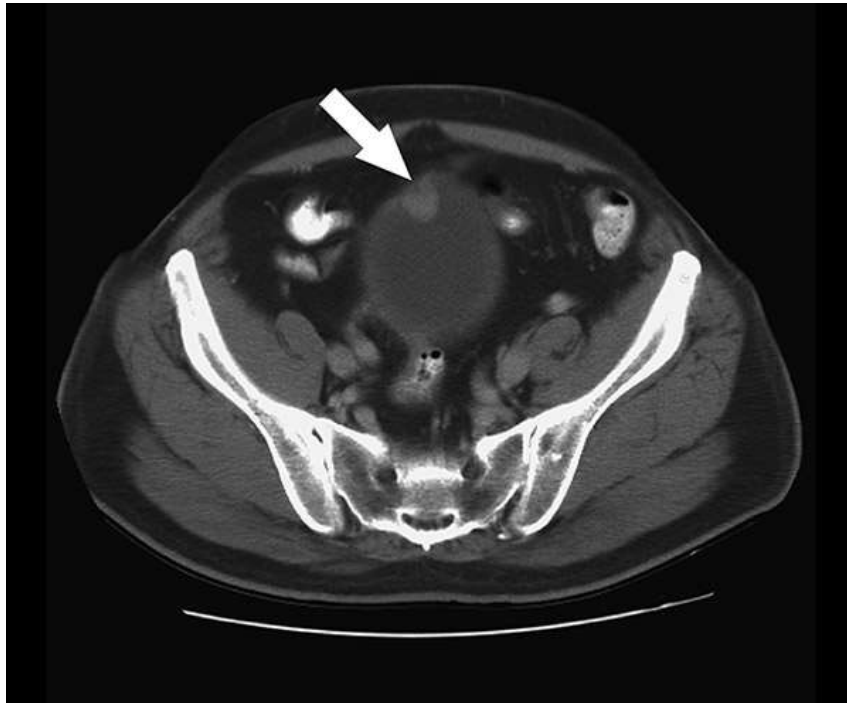


الشكل (5): مقطع معترض بالأمواج فوق الصوتية لمثانة ذكر (72) سنة تُظهر وجود ورم مثاني على الجدار الخلفي

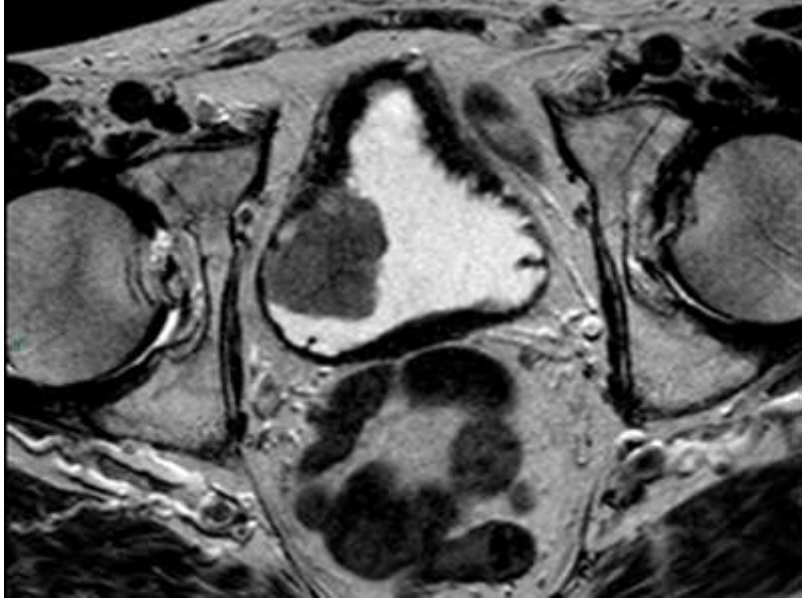
كما تبقى الصورة الظليلة وسيلة أساسية في تقييم البيلة الدموية حيث تظهر أورام المثانة على شكل Filling Defect وتشكل وسيلة جيدة لتحري الطرق البولية العلوية حيث تكشف عيب امتلاء، وجود تشوهات أو أورام مرافقة.

يستخدم كل من الطبقي المحوري والمرنان لتحديد مقدار الغزو لجدار المثانة والارتشاح إلى الأعضاء المجاورة والكشف عن وجود ضخامات عقدية أو انتقالات بعيدة.

يشكل الطبقي المحوري متعدد الشرائح وسيلة استقصائية حديثة حيث تعطي تفاصيل أدق عن الغزو الورمي والارتشاح في الجوار والنقائل البعيدة. وبشكل عام فإن أورام المثانة السطحية لا تحتاج لاستقصاءات شعاعية ويكتفي بالتنظير والقطع عبر الإحليل أما الأورام الغازية فهي تحتاج لاستقصاءات أكثر لتحديد المرحلة والتدبير المناسب. [36]



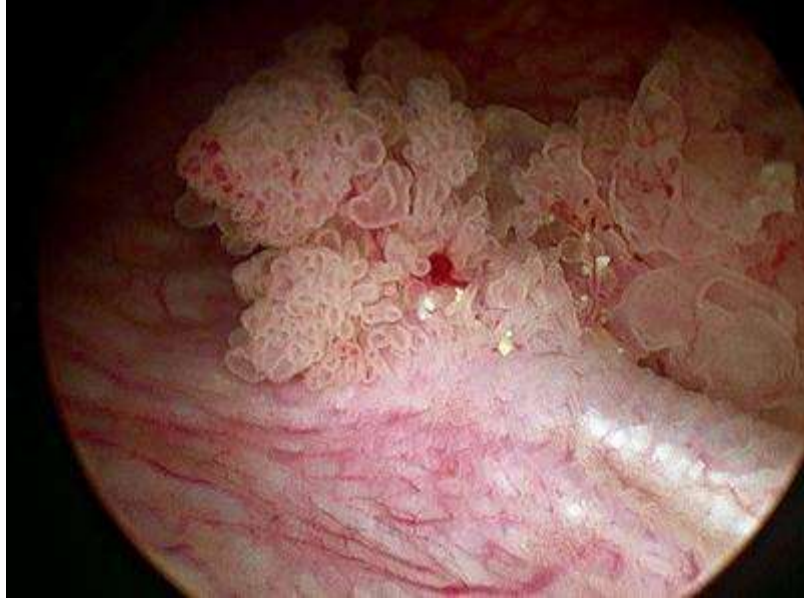
الشكل (6): تصوير طبقي محوري يُظهر وجود ورم مثاني على الجدار الأمامي (السهم)



الشكل (7): تصوير رنين مغناطيسي بالزمن T2 يُظهر وجود ورم في الجدار الأيمن للمثانة دون وجود دليل على امتداده خارج المثانة

5.7 تنظير المثانة والإحليل:

تشخيص سرطان المثانة وتحديد مرحلته يتم بشكل مبدئي بواسطة تنظير المثانة واستئصال الورم عبر الإحليل. تنظير المثانة يمكن أن يتم إما بواسطة المنظار الصلب أو المنظار المرن، على الرغم من أن المنظار الصلب مزعج أكثر للمريض. في كلا الحالتين لابد من حقن مخدر موضعي ذواب ضمن الإحليل. الأورام السطحية منخفضة الدرجة عادةً ما تبدو على شكل ورم حليمي وحيد أو متعدد لا يتجاوز قطرها 3 سم. أما الآفات عالية الدرجة فهي عادةً ما تكون أكبر ولاتئة التوضع. أما السرطانة الموضعة Cis فقد تبدو على شكل مناطق مسطحة، محمرة مع تهيج بالمخاطية.



الشكل (8): صورة عبر تنظير المثانة تظهر وجود ورم مثاني حليمي

متى ما شوهد الورم أو حدث شك بوجوده، فلا بد من إجراء فحص للمريض تحت التخدير العام ومحاولة استئصال المنطقة المشبوهة أو أخذ جرعات منها. وبالتالي نستطيع تشخيص الورم ونعرف مقدار اختراقه لجدار المثانة (تحديد المرحلة) والاستئصال الكامل للآفات منخفضة الدرجة.

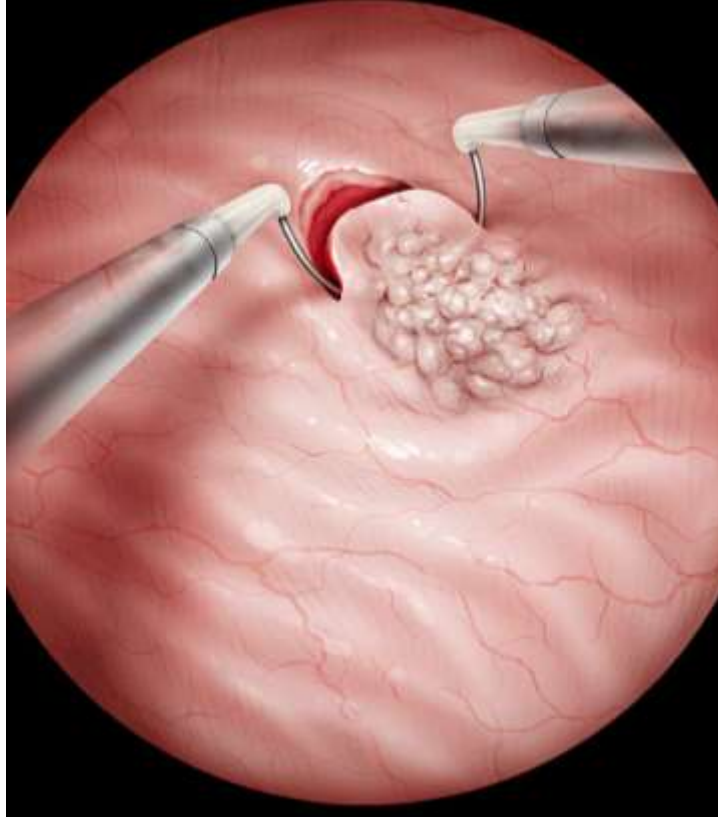
يوضع المريض بوضعية استخراج الحصاة، ثم يجرى فحص دقيق بواسطة اليدين، ثم يتم تحديد وجود أي منطقة مشبوهة، ومكانها وحجمها، وهل يوجد أي تثبت إلى الأعضاء المجاورة. يعاد تنظير المثانة باستخدام عدسات تمكننا من الرؤية الكاملة لكامل سطح المثانة الداخلي. ثم يدخل منظار الاستئصال إلى داخل المثانة، ثم تزال الأورام المرئية بواسطة المخثر الكهربائي. أما المناطق المشبوهة فيتم أخذ عدة خزعات منها بواسطة الملقط الخاص بالخزعات، والمناطق النازفة يتم تخثيرها بالمخثر الكهربائي. بعض الأطباء يقوم بأخذ خزعات عشوائية من الظهارية البولية للمثانة والتي تبدو بشكل طبيعي سواء بالقرب من الورم أو من المناطق المقابلة له.^[37]

8. التدبير:

1.8 سرطان المثانة غير الغازي للعضلية (T1 ، Ta):

سرطان المثانة غير الغازي للعضلية (NMIBC) (Non-Muscle Invasive Bladder Cancer) هو المصطلح الذي يطبق عادةً على أورام الظهارة البولية التي لم تغزو العضلية المثانية. يشمل هذا المصطلح المسار الحميد نسبياً للأورام الحليمية منخفضة الدرجة، والمسار السريري الأكثر عدوانية للأورام عالية الدرجة بما في ذلك سرطان المثانة الموضع (Cis) والأورام عالية الدرجة T1 و Ta. حوالي 70-80% من أورام المثانة غير غازية للعضلية عند ظهورها، حيث تكون 60-70% منها في المرحلة Ta، و 20-30% في المرحلة T1، وحوالي 10% في المرحلة Cis. 2.9%-18% من أورام Ta من الدرجة العالية مع متوسط 6.9%. وأهم عامل خطر للتقدم هو الدرجة وليس المرحلة. أحياناً ما يتم وصف أورام CIS على أنها آفة ما قبل سرطانية، لكنها في الواقع أورام مسطحة غير غازية عالية الدرجة، وتعتبر مقدمة لتطور سرطان مثاني غازي عالي الدرجة.

التدبير الأساسي عن طريق الاستئصال عبر الإحليل TUR للورم المثاني، استراتيجية الاستئصال تعتمد على حجم الآفة، فالأورام الصغيرة يمكن أن تستأصل ككتلة واحدة حيث تتضمن كامل الورم إضافة لجزء من جدار المثانة المتوضع تحته. بعض الخبراء يؤمنون بأن الاستئصال العميق ليس ضرورياً في الأورام الصغيرة منخفضة الدرجة مع قصة سابقة لأورام T1-Ta. الأورام الكبيرة يجب أن تستأصل بعدة أجزاء والتي تتضمن الجزء المتببت من الورم، جدار المثانة المتوضع تحته مع العضلية وحواف المنطقة المستأصلة. العينات المأخوذة من الأجزاء المختلفة يجب أن ترسل إلى التشريح المرضي في حاويات منفصلة لتمكنهم من إنجاز التشخيص الصحيح ويجب أن نتجنب التخثير قدر الإمكان خلال الاستئصال لمنع تخرب الأنسجة. [38]



الشكل (9): شكل ترسمي لتجريف ورم مثاني عبر الإحليل (TURBT)

يتم إجراء الاستئصال عادةً باستخدام الغسيل المستمر ومنظار الاستئصال مع ملء المثانة بما يكفي فقط لرؤية جدرانها. يقلل هذا من حركة جدار المثانة ويقلل من ترقق العضلية المثانية من خلال التمدد الزائد، وبالتالي يقلل من خطر الانتقاب. تقليدياً، يتم إجراء TUR باستخدام الماء المقطر لأن المحاليل الملحية توصل الكهرباء وتشتت الطاقة من حلقة المختر أحادي القطب. في مراجعة منهجية، وجد Zaho وزملاؤه^[39] أن المرضى الذين خضعوا لـ TUR بالمختر ثنائي القطب كانت إقامتهم في المشفى أقصر، فقدانهم للدم أقل، ومضاعفات أقل مثل منعكس السدادى، انتقاب المثانة. كما يسمح المختر ثنائي القطب باستخدام السيروم الملحي مما يقلل من خطر متلازمة TUR في حالات الانتقاب وإذا طال أمد الاستئصال.

إن استئصال الأورام في رتوج المثانة يشكل خطراً كبيراً لحدوث انتقاب في جدار المثانة، كما أن تحديد المرحلة بدقة أمر صعب نظراً لغياب العضلة الدافعة للمثانة. إن الغزو الورمي الذي يتجاوز الصفيحة الخاصة للرتج ينطوي على الفور على الشحم المحيط بالمثانة (المرحلة T3a حسب التعريف). إن استئصال الرتوج يؤدي في

كثير من الأحيان إلى انتقَاب المثانة. إن أفضل علاج للأورام في رتوج المثانة منخفضة الدرجة يتم بمزيج من الاستئصال المحافظ وتخثير قاعدة الورم. ويمكن أن يتبع ذلك استئصال متكرر لاحق إذا كان التفسير المرضي النهائي هو درجة عالية. تتطلب الأورام عالية الدرجة أخذ عينات كافية من قاعدة الورم، بما في ذلك الشحوم المحيطة بالمثانة، على الرغم من اليقين شبه المؤكد لحدوث انتقَاب مثانة، في مثل هذه الحالات يجب ترك القثطرة الدائمة لعدة أيام للسماح بشفاء الظهارة البولية. كذلك يجب النظر بقوة في استئصال المثانة الجزئي أو الجذري للآفات الرجعية عالية الدرجة لأن الأورام يمكن أن تغزو خارج المثانة بسهولة نسبية نظراً لعدم وجود طبقة عضلية في الرتوج. [40]

اختلاطات TURBT:

- انتقَاب المثانة يحدث عندما تقطع عروة القطع جدار المثانة. تنبيه العصب السدادي خلال استئصال الأورام الجانبية السفلية يمكن أن يزيد من احتمالية انتقَاب المثانة.
- انتقَاب المثانة إما أن يكون خارج أو داخل البريتوان والذي يمكن أن يزيد من احتمالية أذية الأمعاء.
- الإنتقابات المثانية الصغيرة غير مهمة سريرياً وتعالج بقثطرة إحصلية وصادات حيوية.
- انتقَاب المثانة خارج البريتوان الكبير يعالج بقثطرة إحصلية لوحدها ولكن بعض الحالات تتطلب وضع قثطرة فوق العانة.
- انتقَاب المثانة داخل البريتوان يعالج أيضاً بقثطرة إحصلية ، أما الكشف الجراحي والإصلاح يستطب في حالتين:

(a) وجد قلق من أذية أمعاء.

(b) تطور علامات تخريش بريتواني بالرغم من النزح البولي.

- ملاحظة: خطر انزراع الخلايا الورمية بعد انتقَاب المثانة منخفض.
- خلال الإستئصال المديد يمكن حدوث امتصاص لسائل الأرواء من خلال الأوردة المفتوحة والذي يقود إلى زيادة الحجم الدموي واختلال التوازن الشاردي وانحلال دموي داخل الوعاء مما يسبب قصور كلوي حاد ،

المعالجة تتطلب تعرف مبكر وإعطاء المدرات / تحديد السوائل وأعطاء الأوكسجين يجب أن يُجرى بشكل مبدئي/.

- انسداد الصماخ الحالبى الثانوي للإستئصال الجراحي يمكن أن يحدث، لكنه يكون بعيد الإحتمال إذا استخدم تيار القطع عبر الصماخ الحالبى.

- الإنسداد الإحليلي يمكن أن يحدث إما في مستوى الوصل الغشائي البصلي أو في مستوى الحفرة الزورقية للصماخ.^[41]

خزعات المثانة والإحليل البروستاتي:

ورم المثانة غالباً متعدد البؤر بالإضافة إلى ذلك فإن الأورام T1-Ta يمكن أن تترافق مع سرطانة موضوعة أو عسر تصنع، هذه الآفات يمكن أن تظهر على شكل مخملي، منطقة مميزة محمرة اللون أو ممكن ألا تظهر أبداً. الخزعات العشوائية أو الخزعات من أماكن محددة من المخاطية لا تجرى بشكل روتيني، احتمالية أو تحديد سرطانة موضوعة خاصة في الأورام منخفضة الدرجة منخفضة بشكل عام (أقل من 2%) واختيار المعالجة المساعدة ضمن المثانة لن تتأثر بنتيجة الخزعة. يجب أن تجرى خزعات من المخاطية التي تبدو طبيعية عندما يكون التحري الخلوي إيجابي أو عندما يكون الورم لاطئ أو غير حليمي. عندما تظهر منطقة غير طبيعية في الظهارة البولية فإنه يوصى بأخذ خزعات باردة أو خزعات بالاستئصال بالعروة. الخزعات المأخوذة بشكل مباشر أو عشوائي يجب أن ترسل إلى التشريح المرضى في حاويات منفصلة.

وجد حالات من أورام المثانة T1-Ta كان هناك امتداد للإحليل البروستاتي عند الذكور، بالرغم من أن عوامل الخطورة غير معروفة بالضبط فإنه يميل لأن يكون أعلى في الأورام المتوضعة في المثلث المثاني أو عنق المثانة في السرطانة الموضوعة والأورام المتعددة، في هذه الحالات وإذا كان التحري الخلوي إيجابي وبدون أورام أخرى في المثانة أو منظر غير طبيعي للإحليل البروستاتي فإنه يجب أخذ خزعات من الإحليل البروستاتي.^[42]

تنظير المثانة المفلور:

الوسيلة الأساسية للتنظير والتور TUR تُجرى باستعمال الضوء الأبيض، إن استعمال الضوء الأبيض يمكن أن يؤدي إلى إهمال آفات موجودة لكنها مرئية. التنظير المفلور يجرى باستعمال ضوء بنفسجي بعد إدخال أدوات إلى المثانة وإدخال محسسات للضوء وغالباً يستعمل 5-HAL (Hexaminolaevulinate) أو 5-ALA (Aminolaevulinic acid). يمكن أن تظهر إيجابية كاذبة بوجود التهاب و tur حديث أو إدخال أدوات إلى المثانة. الفائدة من إجراء TUR بالتوجيه المفلور للبقايا الناكسة كان قد ظهر في المحاولات السريرية العشوائية الصغيرة المتعددة لكن فائدته تبقى لتثبت التحسن في النتائج في معدلات المتابعة أو البقاء، ويجب أن توضع التكلفة الإضافية بالحسبان. يعزز إجراء الخزعات والاستئصال بحساسية أكبر من الإجراء الاعتيادي في تحديد الأورام الخبيثة خاصة الـCis. [43]

الاستئصال الثاني:

التجريف الثاني يجب أن يجرى عندما يكون الاستئصال الأول غير كامل، مثلاً عند وجود أورام كبيرة و/أو متعددة أو عندما يأتي تقرير التشريح المرضي بأن العينة لا تحتوي على عضلية، علاوة على ذلك فإن التجريف الثاني يجب أن يجرى عندما تكون الأورام غير الغازية للعضلية عالية الدرجة أو أورام T1 حددت بالتجريف الأول. من المثبت أن الاستئصال الثاني يزيد من الفترة الخالية من النكس، لكن لا يوجد إجماع حول الاستراتيجية أو وقت إجراء الاستئصال الثاني. معظمهم يعيد الاستئصال بعد مضي 2-6 أسابيع على الاستئصال الأول، الإجراء يجب أن يتضمن استئصال موضع الورم البدئي. [44]

تنبؤ النكس والإنذار في الأورام Ta-T1:

كانت العوامل الإنذارية عند مرضى أورام المثانة السطحية موضوعاً لعدة دراسات وعلى مدى سنوات، وفي مجمل الدراسات تراوح احتمال النكس في سنة واحدة من 15-70%، وتراوح احتمال الترقى في خمس سنوات من 7-40%. والعوامل ذات الأهمية الإنذارية ليست متطابقة في كل هذه البحوث، وهذا ناجم عن الاختلاف في اختيار هذه العوامل ووجود تداخلات وتشابكات بينها، رغم اشتراكها في الهدف، ألا وهو تصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة متدنية ومتوسطة ومرتفعة، وذلك بعد تجريف كامل الورم مع معالجة مرافقة أو من دونها، وتبعاً للمجموعة التي ينتمي إليها المريض، يمكن تحديد العلاج الأمثل بعد الجراحة.^[45]

تبلغ نسبة المرضى جيدي الإنذار 50%، ومتوسطي الإنذار 35%، في حين تبلغ نسبة المرضى سيئي الإنذار 15%، حسب تصنيف مجموعات العمل في نظام EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).^[46]

إن فكرة إيجاد معايير عالمية ومشاركة لتحديد خطورة الإنذار عند كل مريض أمر مهم جداً، خاصة عند إمكانية التعبير عنها بشكل رقمي، وهذا ما اعتمدته المنظمة الأوروبية لبحوث السرطان وعلاجه EORTC، التي وبناءً على دراسات أجريت في عدة دول أوروبية على 2596 مريضاً، أوجدت نظام الحز Score الذي يعتمد على معلومات سريرية وتشريحية مرضية تتوافر غالباً في الملف الطبي لكل مريض، وهذه الجداول تقيس احتمالية حدوث النكس والترقى عند المريض خلال مدة تمتد من سنة إلى خمس سنوات، وذلك عن طريق احتساب نقاط تعتمد على حجم الورم، عدد الأورام، معدل النكس السنوي منذ ظهور المرض أول مرة، التشريح المرضي للورم من حيث المرحلة والدرجة، ووجود مركب Cis من عدمه، ويظهر الجدول التالي طريقة حساب النقاط بالنسبة إلى حدوث النكس:^[46]

النقاط	العامل	
0	ورم وحيد	عدد الأورام
3	7-2	
6	$8 \leq$	
0	$3 >$ سم	حجم الورم
3	$3 \leq$ سم	
0	ورم أول مرة	معدل النكس السابق
2	$\geq$ مرة/سنة	
4	$<$ مرة/سنة	
0	Ta	المرحلة T
1	T1	
0	لا	CIS
1	نعم	
0	G1	الدرجة
1	G2	
2	G3	
17-0	الحرز الإجمالي	

يبدو من الجدول السابق أن العوامل المهمة في زيادة عدد النقاط ومن ثم زيادة احتمالية النكس هي الصفات الخاصة بالورم من حيث العدد والحجم والنكس سابقاً، أما الصفات التشريحية المرضية فأهميتها أقل في زيادة

احتمال النكس باستثناء أورام الدرجة الثالثة G3 التي لها دور في زيادة النكس أكثر من مرحلة الورم أو وجود مركب CIS.

وبعد حساب النقاط، يتم حساب احتمال حدوث النكس لكل سنة مدة خمس سنوات بكسور عشرية وذلك حسب الجدول التالي:

نقاط النكس	احتمال النكس خلال سنة	احتمال النكس خلال سنتين	احتمال النكس خلال 3 سنوات	احتمال النكس خلال 4 سنوات	احتمال النكس خلال 5 سنوات
0	%15	%21	%25	%28	%31
1-4	%24	%34	%40	%43	%46
5-9	%38	%51	%56	%59	%62
10-17	%61	%71	%75	%78	%78

المعالجة المتممة:

العلاج الكيميائي ضمن المثانة:

بالرغم من أن إجراء TUR بأيدي خبيرة يستأصل الورم Ta-T1 بشكل كامل فإن هذه الأورام يمكن أن تنكس بنسبة عالية وتترقى لسرطانة غازية للعضلية في عدد محدد من الحالات. التغييرية العالية في معدل النكس خلال الـ 3 أشهر من إجراء TUR غير كاملة لذلك من الضروري أن نفكر بإجراء معالجة مساعدة لكل المرضى، بدراسة تحليلية لسبع محاولات عشوائية (1476 مريض بمتابعة متوسطة 3.4 سنة) لوحظ أن إجراء علاج كيميائي داخل المثانة مباشرة بعد TUR أنقص نسبة النكس بمقدار 12% (من 48.4 إلى 36.7%) وأرجحية النكس 39%، الفائدة كانت قد ظهرت على كل من الأورام المفردة والمتعددة. الأثر يمكن أن يظهر بتخريب دورة الخلايا الورمية مباشرة بعد TUR أو بالتأثير على النواة (قطع كيميائي) للخلايا المتبقية. توقيت الحقن حاسم،

في جميع الدراسات الحقن كان يتم خلال 24 ساعة، دراسة واحدة أظهرت أنه إذا لم يعط الحقن الأولي في نفس يوم TUR فإن هناك زيادة مضاعفة بنسبة الخطورة للنكس.^[47]

لا يوجد دواء واحد رئيسي بفعالية معتمدة حيث أن كل من Doxorubicin، Epirubicin، Metomycine C جميعها أظهرت تأثيرات جيدة. الحقن الكيميائي المباشر بعد TUR يجب أن يجرى لكل المرضى المحتمل أن لديهم سرطانة غير غازية للعضلية. اختلاطات عديدة سجلت في المرضى الذين حدث لديهم تسرب للدواء لذلك فإن الحقن المباشر يجب ألا يجرى في حال وجود أو توقع حدوث انتقاب داخل أو خارج البريتوان والذي ممكن أن يحدث أثناء TUR الجائر. يجب أن تعطى تعليمات واضحة للفريق التمريضي لمراقبة الجريان للقطرة البولية في نهاية الحقن.^[47]

الحاجة لعلاجات ضمن المثانة تعتمد على إنذار المريض، في المرضى الذين لديهم خطورة لنكس الورم فإن الحقن المباشر الوحيد ينقص خطر النكس ويمكن اعتباره علاج أساسي لهؤلاء المرضى، لا علاجات داعمة أخرى يمكن أن تعطى لهؤلاء المرضى في حال حدوث نكس لاحق. تأثير الحقن الكيماوي المباشر يظهر خلال السنة الأولى والثانية وتم الحصول على النتائج من 5 محاولات عشوائية حيث تم إنقاص النكس لفترة حوالي 500 يوم. الاختيار بين المعالجة الكيماوية والمناعية تعتمد بشكل كبير على الخطر الذي نريد إنقاذه، النكس أو الإنذار.

تقارير مجلس البحث الطبي والجمعية الأوروبية لدراسة وعلاج السرطان قارنت بين العلاج الكيماوي ضمن المثانة وTUR لوحده، برهنت الدراسة أن العلاج الكيماوي منع النكس لكن لم يمنع التقدم. فعالية العلاج الكيماوي داخل المثانة في إنقاص خطورة النكس كانت قد أثبتت بكل من الأورام البديئية والناكسة.^[47]

العلاج المناعي داخل المثانة (BCG):

الـ BCG هو بكتيريا مخففة تم تطويرها كلقاح ضد مرض السل وقد أظهرت نشاطاً مضاداً للأورام في العديد من أنواع السرطان المختلفة بما في ذلك سرطانة الظهارة البولية. تبدأ العلاجات عادةً بعد 2 إلى 4 أسابيع من استئصال الورم، مما يسمح بالوقت لإعادة تكوين ظهارة المثانة بعد TURBT وبالتالي تقليل احتمالية دخول البكتيريا الحية إلى الأوعية. يتم إجراء تحليل بول عادةً قبل الحقن مباشرة، لتأكيد عدم وجود إنتان أو نزيف كبير لتقليل احتمالية امتصاص BCG الجهازى. في حال حدوث رض أثناء إدخال القطرة، يجب تأخير العلاج لعدة أيام على الأقل، وبعد الحقن، يجب على المريض الاحتفاظ بالمحلول لمدة 1 إلى 2 ساعة على الأقل.^[48]

يؤدي العلاج المناعي داخل المثانة إلى استجابة مناعية موضعية قوية تتميز بالتعبير المحفز عن السيتوكينات في البول وجدار المثانة ويتدفق الخلايا الحبيبية والخلايا وحيدة النواة والمتغصنة. ويبدو أن الخطوة الأولى هي الارتباط المباشر بالفيبرونيكتين داخل جدار المثانة، مما يؤدي لاحقاً إلى تحفيز مباشر للاستجابة المناعية القائمة على الخلايا وحالة مضادة لتكوين الأوعية الدموية. تم الكشف عن العديد من السيتوكينات الالتهابية بما في ذلك عامل نخر الورم ألفا (TNF- α)، وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا الحبيبية والبلعمية (GM-CSF)، والإنترفيرون (IFN- γ)، والإنترلوكينات (IL-1، IL-2، IL-5، IL-6، IL-8، IL-10، IL-12، و IL-18) في بول المرضى الذين عولجوا بـ BCG داخل المثانة وعوامل تحفيز المناعة الأخرى.

❖ استطبابات الـ BCG:

- بالرغم من أن الـ BCG علاج فعال جداً فإن الإجماع بأن ليس كل المرضى الذين لديهم سرطان مثانة غير غازي للعضلية يجب أن يعالجوا بـ BCG بسبب خطورة الانسمام.
- اختيار المعالجة يجب أن يعتمد على خطورة النكس والتطور، استعمال الـ BCG لن يبدل السير الطبيعي للمرض في الأورام منخفضة الدرجة للنكس والتطور ويمكن اعتباره علاج زائد لهذه الفئة.

- في المرضى الذين لديهم أورام عالية الخطورة والذين لن يجرَ لهم استئصال مثانة فإنه يستطب إعطاء الـ BCG كجرعة صيانة بعد المعالجة الكيماوية المباشرة ضمن المثانة.
- المرضى المصنفون متوسطي الخطورة لتطور المرض فإن فعالية الـ BCG عندهم ليست جيدة، ويمكن أن يعطى لهذه المجموعة إذا كانت المعالجة الكيماوية سيئة أو إذا استمر حدوث نكس على الرغم من تكرار المعالجة الكيماوية، فإن الـ BCG يجب أن يعطى لسنة على الأقل. [48]

❖ جدولة الـ BCG المثلى:

- من أجل فعالية مثلى فإن الـ BCG يجب أن يعطى بشكل منتظم، بتقارير الجمعية الأوروبية لدراسة وعلاج السرطان فقط. المرضى الذين تلقوا العلاج بـ BCG بشكل منتظم قد استفادوا منه، من خلال أربع محاولات حيث لم تعطى معالجة منتظمة ولم يلاحظ حدوث نقص في التطور.
- في 20 محاولة أخرى تم إعطاء الـ BCG بشكل منتظم وكان لديه التأثير الأعظمي.
- في دراسة أجراها (بوخل) مع متابعة لمدة سنة لمرضى عولجوا بـ BCG المنتظم، لوحظ تفوق الـ BCG على Metomycin C في منع النكس والتطور.
- على أية حال فإن جداول صيانة مختلفة كانت قد استخدمت متراوحة من 10 جرعات حقن تعطى خلال 18 أسبوع إلى 30 جرعة تعطى خلال 3 سنوات.
- الرقم المثالي والتواتر المثالي والفترة المثالية لا تزال غير معروفة.

❖ الجرعة المثالية لـ BCG:

- لإنفاص سمية الـ BCG فإن عدد من المؤلفين اقترحوا إعطاء 3/1 و 4/1 الجرعة من الـ BCG.
- مقارنة بين 3/1 الجرعة وكامل الجرعة على 500 مريض في الجمعية الإسبانية للأورام وجدوا أنه لا يوجد اختلاف كلي بالفعالية.

- على أية حال هناك اقتراح أن الجرعة الكلية من الـ BCG يمكن أن يكون لها تأثير أكبر في الآفات متعددة البؤر، وبالرغم من أن قلة من المرضى حدث لديهم انسام بإنقاص الجرعة فإن حدوث انسام جهازي شديد كان صغيراً في المجموعات التي عولجت بجرعات صغيرة.
- نفس المجموعة الإسبانية أظهرت في محاولة عشوائية سابقة أن 3/1 الجرعة من الـ BCG يمكن أن يكون لديها تأثير أصغري في الأورام متوسطة الخطورة.
- الإنقاص إلى 6/1 من الجرعة نتج عنه نقص بفعالية تجنب النكس مع عدم نقص السمية.^[48]

❖ سمية الـ BCG:

- باعتبار أن المعالجة الداعمة أساسية للحصول على فعالية أمثل فإن سمية الـ BCG يجب أن تؤخذ بالحسبان بشكل كبير، لذلك فإنه من الواضح أكثر مقارنة التأثيرات الجانبية للـ BCG مع المعالجة الكيماوية ضمن المثانة، لذلك فإن المعارضة لا زالت موجودة على استعمال الـ BCG والتواتر العالي لالتهاب المثانة المحدث بـ BCG قد أنقصت من استعمال الـ BCG.
 - حالياً مع ازدياد الخبرة بتطبيق الـ BCG فإن التأثيرات الجانبية تميل الآن لأن تصبح أقل بشكل بارز.
 - التأثيرات الجانبية الخطيرة حدثت في أقل من 5% من المرضى وأمكن علاجها بشكل فعال بكل الحالات.
 - الاختلاطات العظمى يمكن أن تظهر بعد الامتصاص الجهازى للدواء لذلك يجب ألا يطبق الـ BCG خلال أول أسبوعين بعد الـ TUR وفي المرضى الذين لديهم بيلة دموية أو بعد وضع قثطرة راضة.^[49]
- يجب اعتبار المعالجة بـ BCG فاشلة في الحالات التالية:
- إذا تم تحديد ورم غازي للعضلية خلال المتابعة

- إذا ظهر ورم غير غازي عالي الدرجة خلال 3-6 أشهر (في المرضى الذين ظهر عندهم الورم خلال 3 أشهر فإن كورس إضافي من الـ BCG يحفز استجابة كاملة في أكثر من 50% من الحالات في كل المرضى الذين لديهم أورام حليمية وسرطانة موضعة معاً).
- أي تقاوم للمرض تحت العلاج بـ BCG مثلاً عدد كبير من النكس، مرحلة T أعلى أو درجة أعلى، على الرغم من الاستجابة البدئية. [49]

❖ استئصال المثانة في سرطان المثانة غير الغازي للعضلية:

العديد من الخبراء يعتبرون أنه من المعقول أخذ قرار باستئصال المثانة المباشر للمرضى الذين لديهم ورم غير غازي للعضلية وكان عالي الدرجة للتطور بناءً على جداول الخطورة للجمعية الأوروبية لدراسة وعلاج السرطان وهي: [50]

- أورام متعددة ناكسة
- أورام T1 عالية الدرجة
- أورام عالية الدرجة مع CIS مرافق.

كذلك فإن استئصال المثانة مؤيد في المرضى الذين لديهم ورم غير غازي مع فشل العلاج بـ BCG.

❖ المتابعة:

بسبب خطورة النكس والتطور فإن المرضى بأورام مثانة Ta-T1 يحتاجون للمتابعة عبر تنظير المثانة. تكرار ووقت تنظير المثانة يجب أن يعكس درجة المريض الفردية للخطورة.

باستعمال جداول الخطورة نكون قادرين على أن نتنبأ بالخطورة قصيرة الأمد وطويلة الأمد لكل من النكس والتطور في المرضى الفرديين ونستطيع أن نتابع وفقاً للآتي:

- التحديد الفوري لغزو العضلية والنكس للآفات غير الغازية عالية الدرجة وأي تأخير في التشخيص والعلاج يهدد حياة المريض.
- نكس الورم في المجموعة منخفضة الخطورة هو دائماً تقريباً منخفض المرحلة ومنخفض الدرجة.
- نتيجة التنظيف الأول التالي للـ TUR بثلاثة أشهر عامل إنذاري هام جداً للنكس والتطور، لذلك فإن التنظيف الأول التالي للـ TUR يجب أن يجرى دائماً بعد 3 أشهر في كل المرضى بأورام مثانة Ta-T1.
- المرضى بأورام منخفضة الدرجة للنكس والتطور يجب أن يجرى لهم تنظيف مثانة بعد 3 أشهر، إذا كان سلبى فإن التنظيف الثاني يجرى بعد 9 أشهر وهكذا سنوياً لمدة 5 سنوات.
- المرضى بأورام عالية الدرجة للتطور يجب أن يجرى تنظيف المثانة وتحري خلوية البول بعد 3 أشهر، إذا كان سلبى فإن المتابعة بالتنظير والتحري الخلوي يجب أن يجرى كل 3 أشهر لمدة سنتين، ثم كل 4 أشهر في السنة الثالثة، ثم كل ستة أشهر بعد ذلك لمدة خمس سنوات ثم بعدها سنوياً.
- المرضى بخطورة متوسطة للتطور (حوالي 3/1 المرضى) فإن مخطط المتابعة باستعمال التنظيف والتحري الخلوي يجب أن يهيأ وفقاً لعوامل شخصية ذاتية. [51]

2.8 سرطان المثانة الغازي للعضلية (T2-4):

توجد عدة طرق للتدبير:

- استئصال المثانة الجذري: وهو الخيار الأول ويعطي أفضل النتائج بالمقارنة مع الخيارات الأخرى. [52]

- المعالجة الشعاعية: خيار بديل في حال رفض المريض العمل الجراحي أو أن حالة المريض لا تسمح بالتدخل الجراحي.^[53]
- معالجة كيميائية متبوعة بالاستئصال الجذري: تفيد المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في تخفيف مرحلة الورم وتقلل من الحواف الإيجابية لكن ليس لها فائدة في تحسين البقاء.^[54]
- الاستئصال الجذري متبوعاً بالعلاج الكيميائي: تفيد المعالجة الكيميائية بعد الجراحة في تأخير النكس عند وجود حواف إيجابية.^[55]
- في حال وجود نقائل للعقد اللمفية الناحية أو انتقالات بعيدة ($M+$ ، $N+$): تستخدم المعالجة الكيميائية متبوعة بالمعالجة الشعاعية أو الاستئصال الجراحي التلطيفي.^[55]

الجزء الثاني - الدراسة العملية

1. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو تحديد العوامل الإنذارية الهامة المرتبطة بمعدل النكس لدى المرضى المشخص لديهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بعد التجريف الأولي (TURBT).

2. مناهج البحث وأدواته:

1.2 مكان وتاريخ الدراسة: شعبة الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني

الجامعي، البيروني الجامعي) ما بين 2022/11 وحتى 2024/9.

2.2 تصميم الدراسة: دراسة حشدية تراجعية وتقدمية ، تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في

جامعة دمشق (مشفى الوطني الجامعي، مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) في الفترة الممتدة

بين 2018/1/1-2019/1/1، والمشخص لهم سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية بواسطة التجريف

عبر الإحليل وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.

3.2 مجموعة الدراسة: تشمل المرضى المشخص لديهم سرطان مائة غير غازي للعضلية والذين خضعوا

للتجريف عبر الإحليل للمرة الأولى في الفترة الممتدة بين 2018/1/1 حتى 2019/1/1 والذين تمكنا من

التواصل معهم ومراجعة ملفاتهم.

4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم يتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الجراحي.
- جميع مرضى سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية.
- مرضى سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية الناكسة.

5.2 طريقة الدراسة:

- دراسة حشدية راجعة وتقدمية تشمل مرضى أورام المثانة السطحية المعالجين بالتجريف بالمنظار عبر الإحليل في الشعبة البولية في مشافي وزارة التعليم العالي في دمشق (الوطني الجامعي، الموساة الجامعي، البيروني الجامعي) والمحققين لشروط الدراسة.
- اشتمل العلاج على تجريف كامل الورم مع أخذ خزعات من المناطق المشبوهة للبحث عن وجود Cis، والمرضى الذين لم يمكن إجراء التجريف لديهم في مرحلة واحدة، عُد تاريخ التجريف الثاني (Re-) TURBT) الذي تم به استئصال كامل الورم تنظيرياً هو تاريخ الدخول في الدراسة.
- خضع كل مريض لنظام متابعة يشمل تنظيراً دورياً للمثانة كل 3 أشهر خلال السنتين الأولى والثانية، وكل 4 أشهر خلال السنة الثالثة، وكل 6 أشهر خلال السنتين الرابعة والخامسة
- تم ملء استمارة خاصة بكل مريض تتضمن المعلومات السريرية والتشخيصية والعلاجية الخاصة به. بالإضافة للتواصل مع المرضى عبر الهاتف المذكور بحال توافره أو مع المشرف المعالج للحصول على متابعات المرضى ووضعهم الصحي.

3. النتائج:

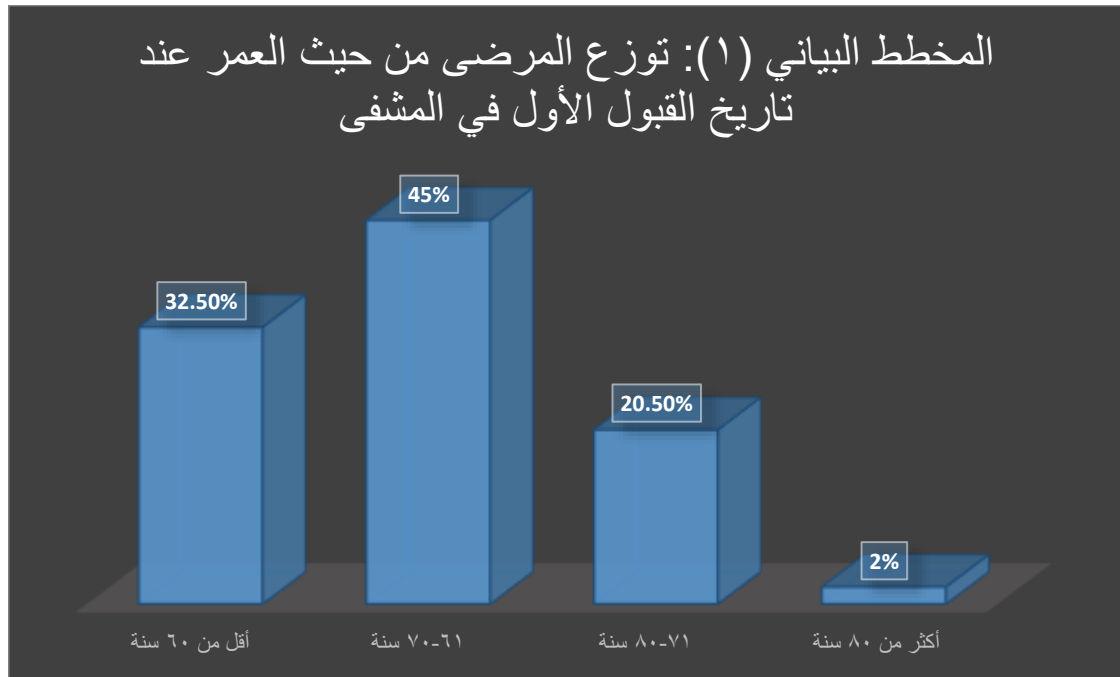
1.3 توزع المرضى من حيث العمر والجنس عند تاريخ القبول الأول في المشفى:

بلغ عدد المرضى ممن استوفوا معايير القبول دون معايير الاستبعاد في نهاية فترة الدراسة (102) مريض، تراوحت أعمارهم من 47 سنة إلى 85 سنة، بلغ عدد الذكور (95) مريض وعدد الإناث (7) مريضات، وكان توزع المرضى حسب الجنس والعمر عند تاريخ قبولهم الأول في المشفى كما يأتي في الجدول رقم (1):

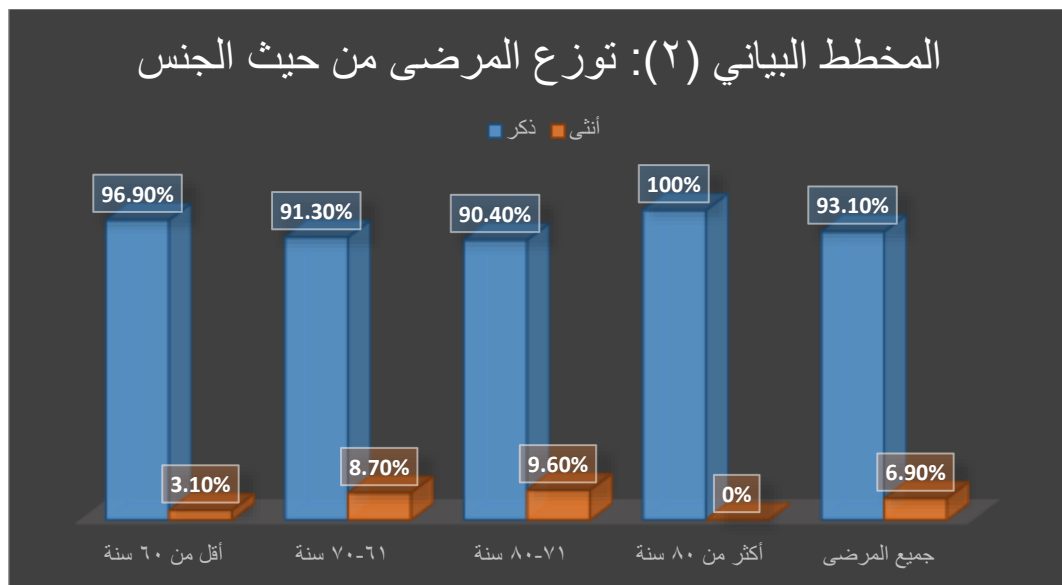
الجدول (1): توزيع المرضى من حيث العمر والجنس عند تاريخ القبول الأول في المشفى:

المجموع	الإناث	الذكور	
33 (32.5%)	1	32	≥ 60 سنة
46 (45%)	4	42	70-61 سنة
21 (20.5%)	2	19	80-71 سنة
2 (2%)	0	2	≤ 80 سنة
102	7 (6.9%)	95 (93.1%)	المجموع

المخطط البياني (١): توزيع المرضى من حيث العمر عند تاريخ القبول الأول في المشفى



المخطط البياني (٢): توزيع المرضى من حيث الجنس

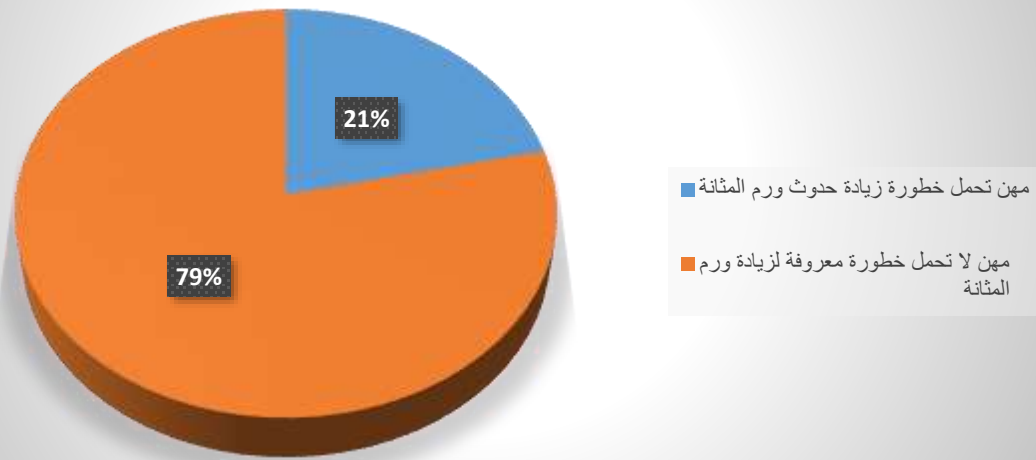


2.3 توزيع المرضى حسب معطيات تاريخهم الطبي:

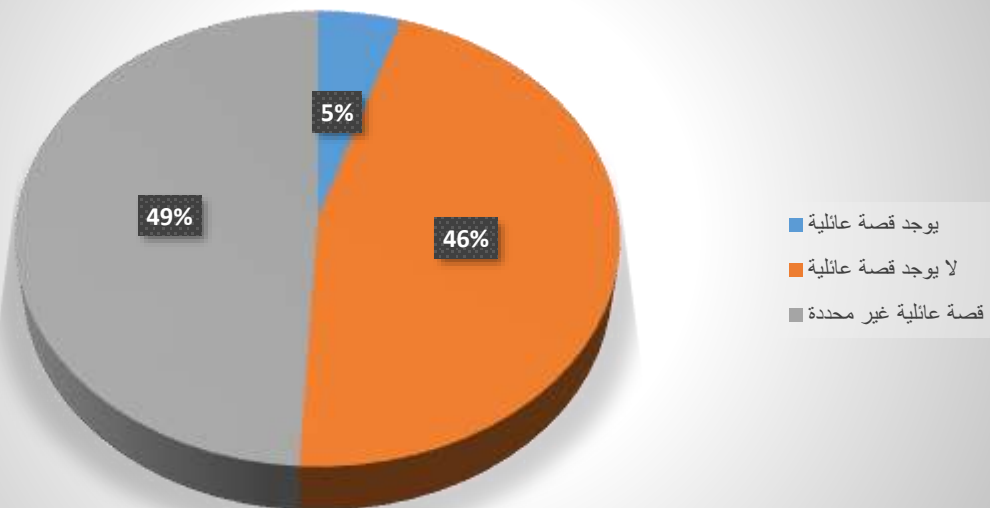
فضلاً عن عمر وجنس المريض، دُرس المرضى من ناحية تاريخهم الطبي أي ما يتعلق بالمهنة والسوابق العائلية والوراثية والعادات الشخصية خاصة التدخين. حيث لوحظ أن 22 مريض (21.5%) كانوا لديهم مهن تحمل خطورة زيادة حدوث ورم المثانة (كالمهنة النفطية والأصبغة وغيرها). 5 مرضى فقط (4.9%) كان لديهم قصة عائلية إيجابية لحدوث ورم المثانة. وأخيراً فإن التدخين كما هو معلوم كان متواجداً لدى معظم مرضى الدراسة (90 مريض) بنسبة 88.2%.

الجدول (2): توزيع المرضى حسب معطيات تاريخهم الطبي:			
النسبة	العدد		
21.5%	22	مهن تحمل خطورة زيادة حدوث ورم المثانة	المهنة
78.5%	80	مهن لا تحمل خطورة معروفة لزيادة حدوث ورم المثانة	
4.9%	5	قصة عائلية لورم المثانة	السوابق العائلية
46%	47	لا قصة عائلية لورم المثانة	
49.1%	50	غير محدد	
88.2%	90	مدخن	التدخين
11.8%	12	غير مدخن	

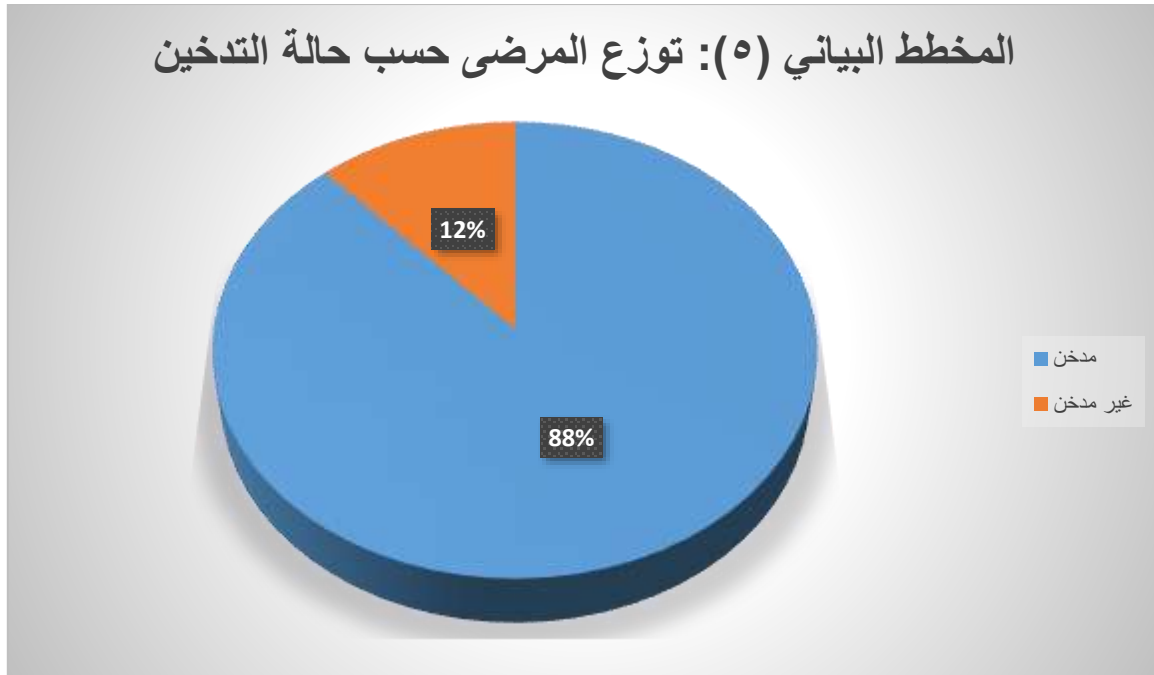
المخطط البياني (٣): توزيع المرضى حسب خطورة مهنتهم لحدوث ورم مثانة



المخطط البياني (٤): توزيع المرضى حسب القصة العائلية



المخطط البياني (٥): توزيع المرضى حسب حالة التدخين



3.3 توزيع المرضى حسب الأعراض والعلامات السريرية عند مراجعتهم الأولى للمشفى:

العرض الرئيسي كان البيلة الدموية العيانية حيث لوحظت لدى 95 مريض (بنسبة 93.1%)، بينما سُجلت الأعراض التخريشية لدى 35 مريض (بنسبة 34.3%) والأعراض الانسدادية لدى 5 مرضى (4.9%).

كذلك دُرس هؤلاء المرضى شعاعياً، وكان الاستقصاء الرئيسي هو الدراسة بالأمواج فوق الصوتية الذي أُجري عند كل المرضى، بينما أُجري التصوير الطبقي المحوري قبل أول تداخل لدى 15 مريض فقط كان لديهم أورام كبيرة الحجم وبعضها يملأ المثانة، وذلك بحثاً عن وجود امتداد ورمي إلى خارج المثانة.

أما من ناحية الدراسة المخبرية فقد كان فحص البول هو الإجراء الأولي عند مراجعة هؤلاء المرضى، وكانت المعطيات الرئيسي بفحص البول عموماً هي وجود بيلة دموية مجهرية عند 100 مريض (98%)، كما ظهر وجود كريات بيض بفحص البول عند 43 مريض (42.1%). وقد أجملت المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية في الجدول التالي:

الجدول (3): توزع المرضى حسب المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية:							
المعطيات المخبرية		الدراسات الشعاعية		المعطيات السريرية			
كريات	بيلة دموية	طبقي	إيكو	أعراض	أعراض	بيلة دموية	
بيض	مجهرية	محوري		انسدادية	تخريشية	عيانية	
43	100	15	102	5	35	95	العدد
%42.1	%98	%14.7	%100	%4.9	%34.3	%93.1	النسبة

4.3 توزع المرضى حسب سمات الورم عند التجريف الأول:

دُرس التوزع تبعاً لصفات الورم حسب معطيات تنظير المثانة وتبعاً لجداول EORTC، فتم إحصاء عدد الأورام عند التجريف، وهنا صُنف المرضى إلى ثلاث مجموعات ضمت الأولى الأورام الوحيدة (50 مريض بنسبة 49%)، وضمت الثانية المرضى المكتشف عندهم من 2 لـ 7 أورام عند التجريف (48 مريض بنسبة 47%)، في حين ضمت الثالثة المرضى الذين لديهم 8 أورام أو أكثر (4 مرضى بنسبة 4%)

وبالنسبة إلى حجم الورم عند التجريف، قُسم المرضى إلى مجموعتين: ضمت الأولى مرضى الأورام بقطر أقل من 3 سم (80 مريض بنسبة 78.4%)، وضمت الثانية مرضى الأورام بقطر 3 سم أو أكثر (22 مريض بنسبة 21.6%)، وعند تعدد الأورام كان يؤخذ قطرها الأكبر.

بالنسبة لمرحلة الورم قُسم المرضى إلى مجموعتين: ضمت الأولى مرضى الأورام Ta (24 مريض بنسبة 23.5%)، أما الثانية فضمت مرضى الأورام T1 (78 مريض بنسبة 76.5%). أما بالنسبة إلى وجود مركب CIS فقد قسم المرضى إلى مجموعتين: تضم الأولى المرضى الذين لم يُكتشف عندهم وجود مركب CIS (95

مريض بنسبة 93.1%)، وجود مركب CIS (7 مريض بنسبة 6.9%). وفيما يتعلق بدرجة الورم، قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات: ضمت الأولى مرضى الأورام من الدرجة G1 (17 مريض بنسبة 16.7%)، وضمت الثانية مرضى الأورام من الدرجة G2 (65 مريض بنسبة 63.7%)، وضمت الثالثة مرضى الأورام من الدرجة G3 (20 مريض بنسبة 19.6%).

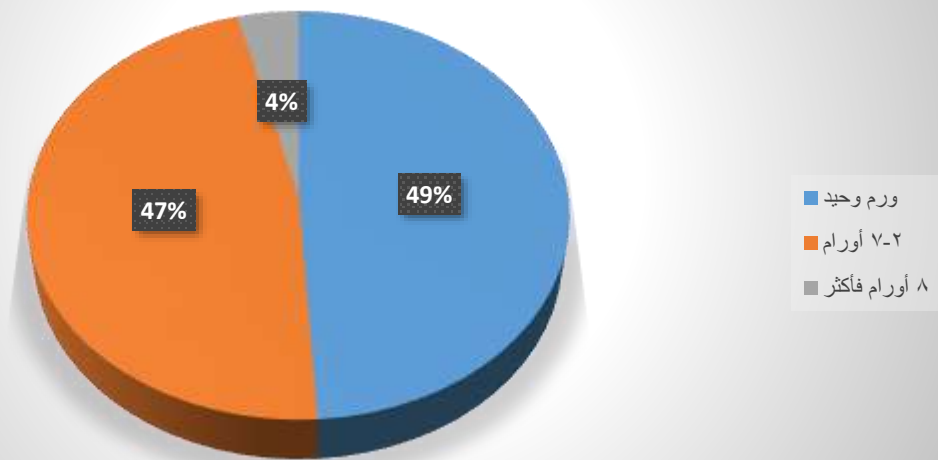
وبالنسبة لحالة الورم عند إجراء التجريف لأول مرة (عند دخول المريض في دراستنا) فقد تبين أن 71 مريض (69.6%) لديهم ورم مثانة سطحي لأول مرة، في حين أن 20 مريض (19.6%) كانوا قد خضعوا لتجريف سابق لمرة واحدة، فيما أن 11 مريض (10.8%) كانوا قد خضعوا لأكثر من تجريف قبل دخولهم في الدراسة.

الجدول 4: توزيع المرضى حسب سمات الورم:

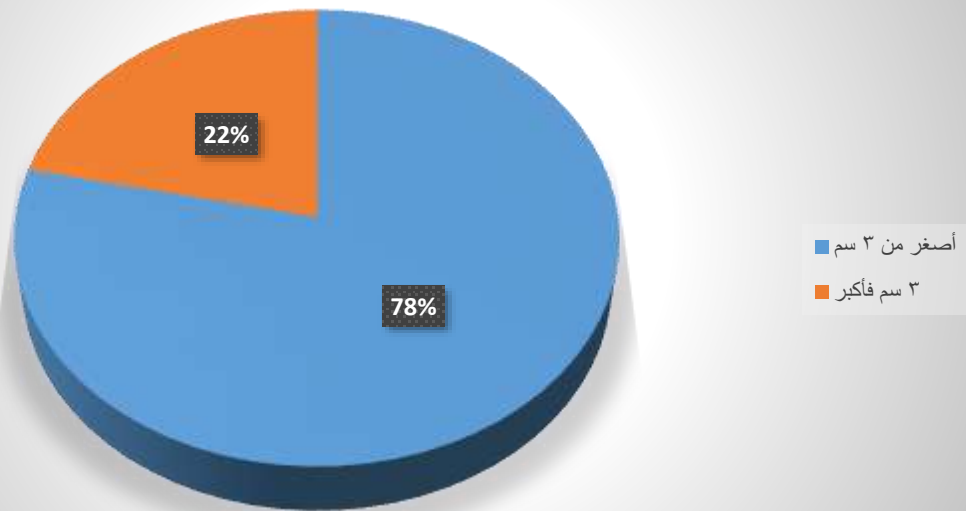
عدد الآفات عند التجريف	عدد المرضى	النسبة
1	50	49%
7-2	48	47%
8 ≤	4	4%
حجم الورم (القطر)	عدد المرضى	النسبة
> 3 سم	80	78.4%
3 ≤ سم	22	21.6%
مرحلة الورم	عدد المرضى	النسبة
Ta	24	23.5%
T1	78	76.5%

وجود CIS	عدد المرضى	النسبة
CIS غير موجود	95	93.1%
CIS موجود	7	6.9%
درجة الورم	عدد المرضى	النسبة
G1	17	16.7%
G2	65	63.7%
G3	20	19.6%
حالة الورم	عدد المرضى	النسبة
ورم لأول مرة	71	69.6%
تجريف سابق لمرة واحدة	20	19.6%
تجريف سابق لأكثر من مرة	11	10.8%

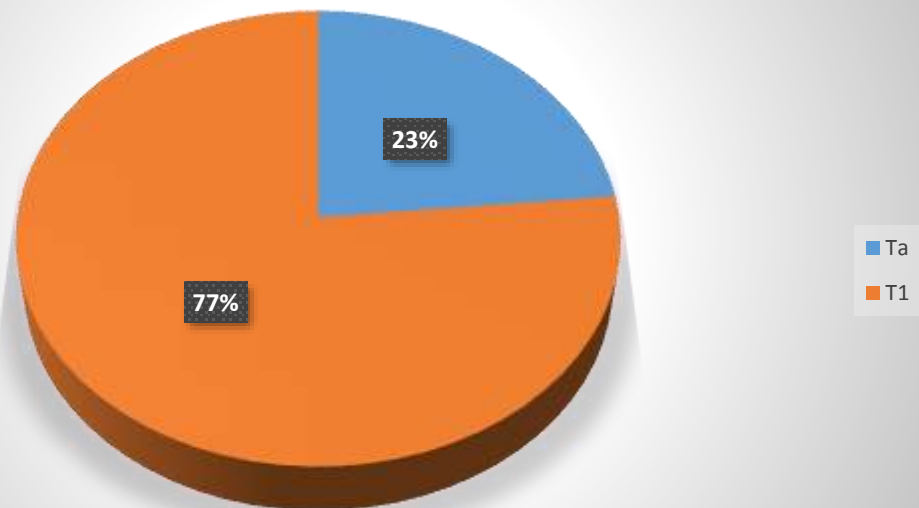
المخطط البياني (٦): توزيع المرضى حسب عدد الآفات عند التجريف الأول



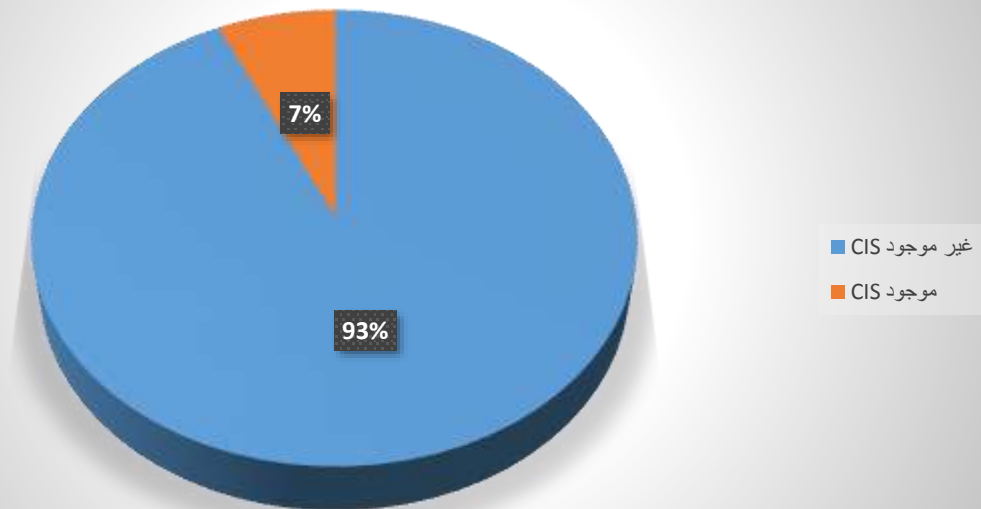
المخطط البياني (٧): توزيع المرضى حسب حجم الورم



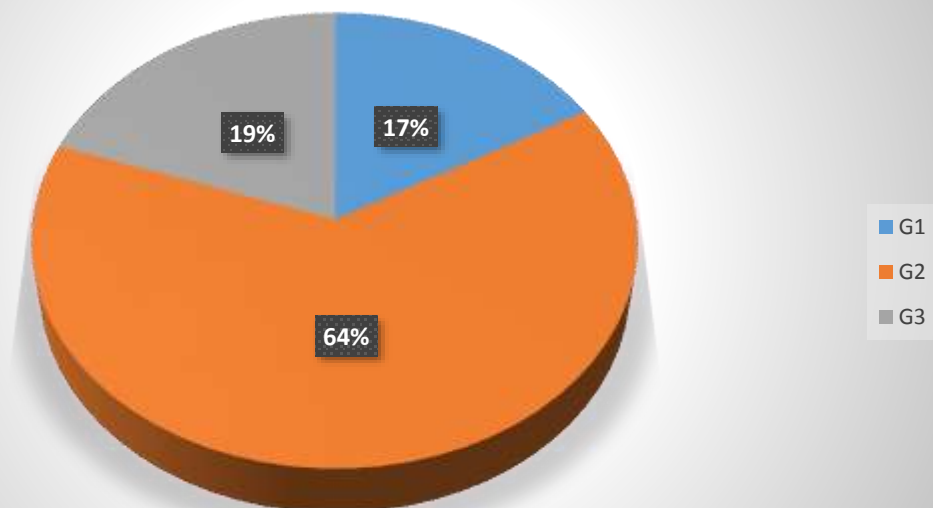
المخطط البياني (٨): توزيع المرضى حسب مرحلة الورم



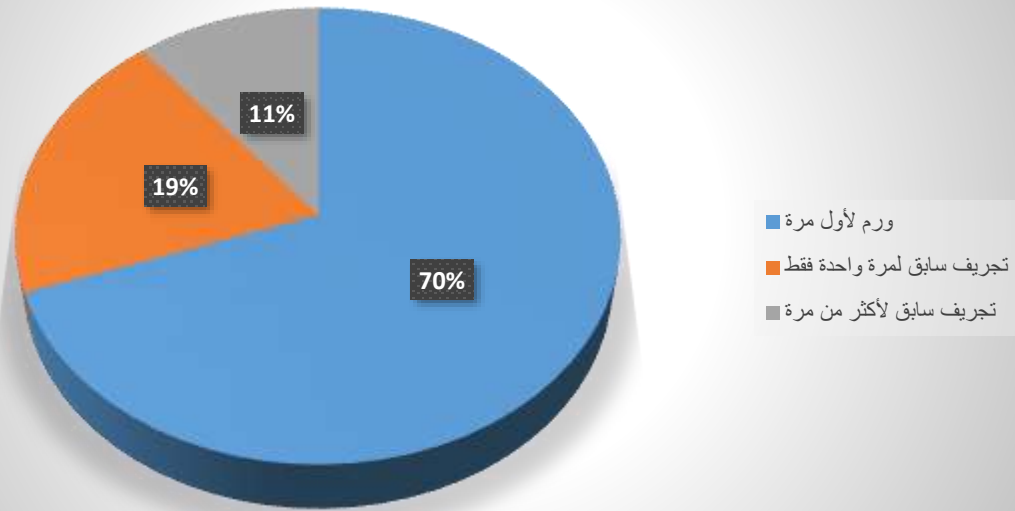
المخطط البياني (٩): توزيع المرضى حسب وجود CIS



المخطط البياني (10): توزيع المرضى حسب درجة الورم



المخطط البياني (١١): توزيع المرضى حسب حالة الورم



5.3 توزيع المرضى حسب احتمالية النكس وفقاً لجدول EORTC:

قُسم المرضى بعد ذلك إلى مجموعات حسب احتمالات النكس لديهم وفقاً لجدول EORTIC (اعتماداً على النقاط المحسوبة) كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (5): توزيع المرضى حسب احتمالية النكس المتوقعة وفقاً لجدول EORTC:

مجموع النقاط	عدد المرضى	النسبة	احتمال النكس خلال سنة	احتمال النكس خلال سنتين	احتمال النكس خلال 3 سنوات	احتمال النكس خلال 4 سنوات	احتمال النكس خلال 5 سنوات
0	1	0.9%	15%	21%	25%	28%	31%
1-4	35	34.3%	24%	34%	40%	43%	46%
5-9	55	53.9%	38%	51%	56%	59%	62%
10-17	11	10.9%	61%	71%	75%	78%	78%

6.3 توزيع المرضى حسب معدلات النكس خلال 5 سنوات:

تم حساب المعدلات الحقيقية للنكس في كل مجموعة من المجموعات حسب تصنيف EORTC، ومقارنتها مع المعدلات المتوقعة كما يظهر في الجداول (6) (7) (8) (9) (10)

الجدول (6): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال السنة الأولى:				
مجموع النقاط	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الأولى	نسبة النكس الحقيقية في السنة الأولى	نسبة النكس المتوقعة خلال السنة الأولى
0	1	0	%0	%15
4-1	35	9	%25.7	%24
9-5	55	20	%38.1	%38
17-10	11	8	%72.7	%61

الجدول (7): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال السنتين الأوليتين:				
مجموع النقاط	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الأولى والثانية	نسبة النكس الحقيقية في السنتين الأوليتين	نسبة النكس المتوقعة خلال سنتين
0	1	0	%0	%21
4-1	35	11	%31.4	%34
9-5	55	28	%50.9	%51
17-10	11	9	%81.8	%71

الجدول (8): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال 3 سنوات:				
مجموع النقاط	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال 3 سنوات	نسبة النكس الحقيقية في السنوات الثلاث الأولى	نسبة النكس المتوقعة خلال ثلاث سنوات
0	1	0	%0	%25
4-1	35	14	%40	%40
9-5	55	30	%54.5	%56
17-10	11	9	%81.8	%75

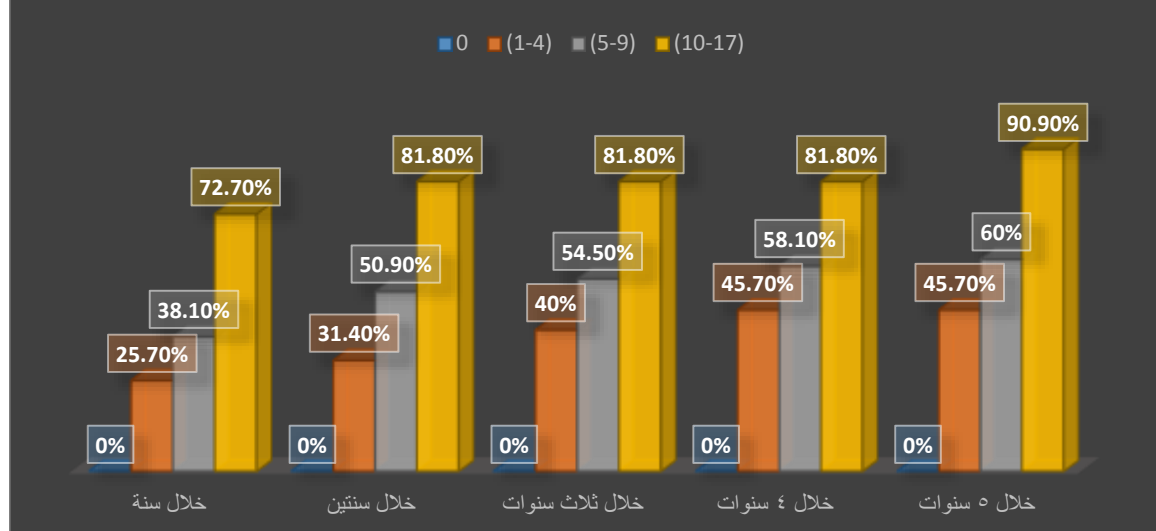
الجدول (9): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال 4 سنوات:

مجموع النقاط	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال 4 سنوات	نسبة النكس الحقيقية في السنوات الأربع الأولى	نسبة النكس المتوقعة خلال أربع سنوات
0	1	0	%0	%25
4-1	35	16	%45.7	%43
9-5	55	32	%58.1	%59
17-10	11	9	%81.8	%78

الجدول (10): معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من المرضى خلال 5 سنوات:

مجموع النقاط	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال 5 سنوات	نسبة النكس الحقيقية في السنوات الخمس الأولى	نسبة النكس المتوقعة خلال خمس سنوات
0	1	0	%0	%31
4-1	35	16	%45.7	%46
9-5	55	33	%60	%62
17-10	11	10	%90.9	%78

المخطط البياني (١٢): معدلات النكس الحقيقية خلال السنوات الخمس الأولى

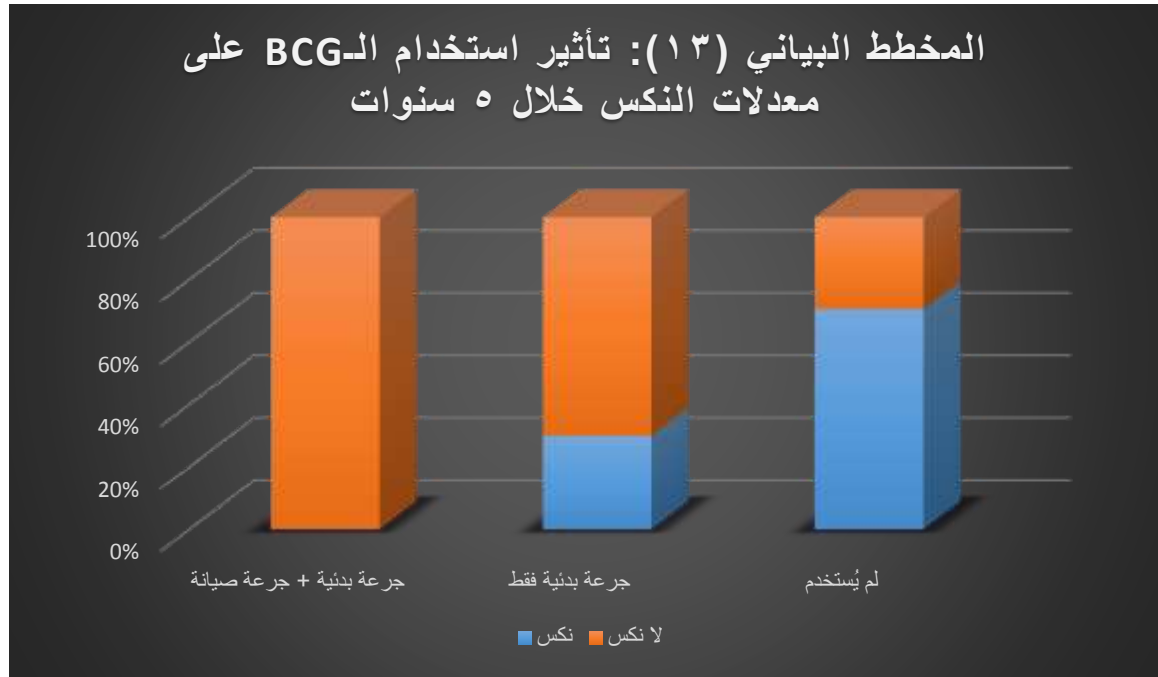


7.3 تأثير العلاج المناعي BCG على معدلات النكس:

لدراسة تأثير استخدام العلاج المناعي على معدلات النكس خلال 5 سنوات، تم تصنيف المرضى إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى تشمل المرضى الذين تلقوا الـ BCG بروتكول جرعة بدئية مع جرعات صيانة (7 مرضى بنسبة 6.8% من مجمل مرضى الدراسة) ولم تسجل لديهم أي حالة نكس خلال سنوات المتابعة الخمس. بينما شملت المجموعة الثانية مجموعة المرضى الذين تلقوا الـ BCG بجرعته البدئية فقط (20 مريض بنسبة 19.6% من مجمل مرضى الدراسة) وحدثت لديهم 6 حالات نكس بنسبة 30% خلال سنوات المتابعة الخمس. بينما ضمت المجموعة الأخيرة المرضى الذين لم يتلقوا علاج مناعي بعد تجريف ورم المثانة وبلغت نسبتهم 73.6% من مجمل مرضى الدراسة وحدثت لديهم حالات نكس بنسبة 70.6% خلال 5 سنوات من المتابعة. مع ملاحظة أن لاستخدام الـ BCG دور هام في تقليل معدلات النكس بعد تجريف ورم المثانة مع وجود دلالة إحصائية هامة ($P < 0.001$).

الجدول (11): تأثير استخدام الـ BCG على معدلات النكس خلال 5 سنوات:

BCG	عدد المرضى	الحالات الناكسة	الحالات غير الناكسة
جرعة بدئية + صيانة	7 (6.8%)	-	7 (100%)
جرعة بدئية فقط	20 (19.6%)	6 (30%)	14 (70%)
لم يُستخدم	75 (73.6%)	53 (70.6%)	22 (29.4%)



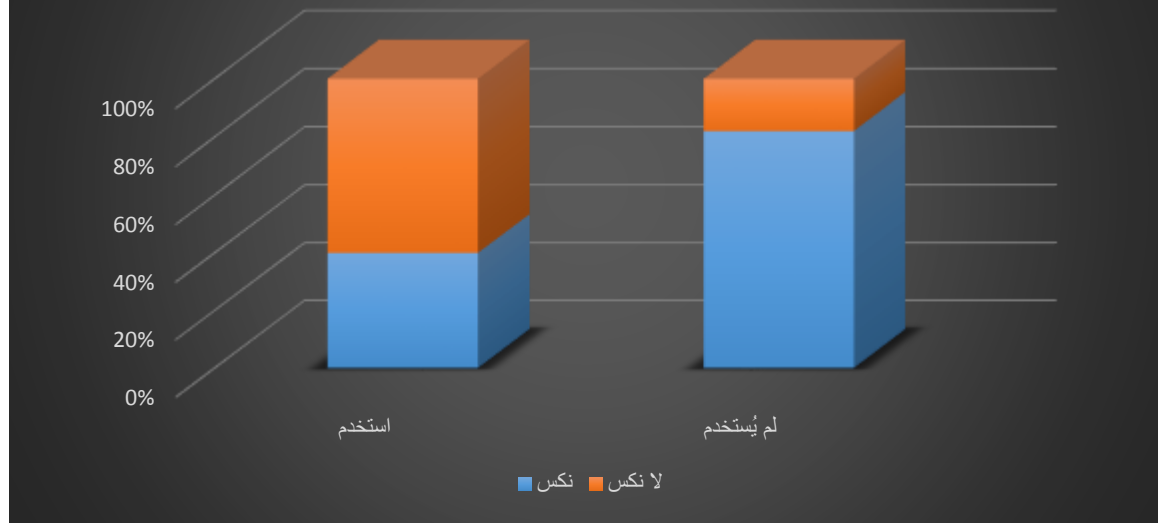
8.3 تأثير العلاج الكيماوي ضمن المثانة على معدلات النكس:

باستبعاد المرضى الذين تلقوا العلاج المناعي ضمن المثانة، خضع 20 مريض من الـ 75 مريض المتبقي لعلاج كيماوي بالحقن ضمن المثانة بعد تجريف الورم المثاني مباشرةً حدثت لديهم 8 حالات نكس بنسبة 40%. وقد وجد أن للعلاج الكيماوي بالحقن ضمن المثانة دلالة إحصائية هامة في تقليل معدلات النكس ($P < 0.001$).

الجدول (12): تأثير استخدام العلاج الكيماوي ضمن المثانة على معدلات النكس خلال 5 سنوات:

العلاج الكيماوي	عدد المرضى	الحالات الناكسة	الحالات غير الناكسة
استخدم	20 (26.6%)	8 (40%)	12 (60%)
لم يُستخدم	55 (73.4%)	45 (81.9%)	10 (18.1%)

المخطط البياني (١٤): تأثير استخدام العلاج الكيماوي بالحقن ضمن المثانة على معدلات النكس خلال ٥ سنوات

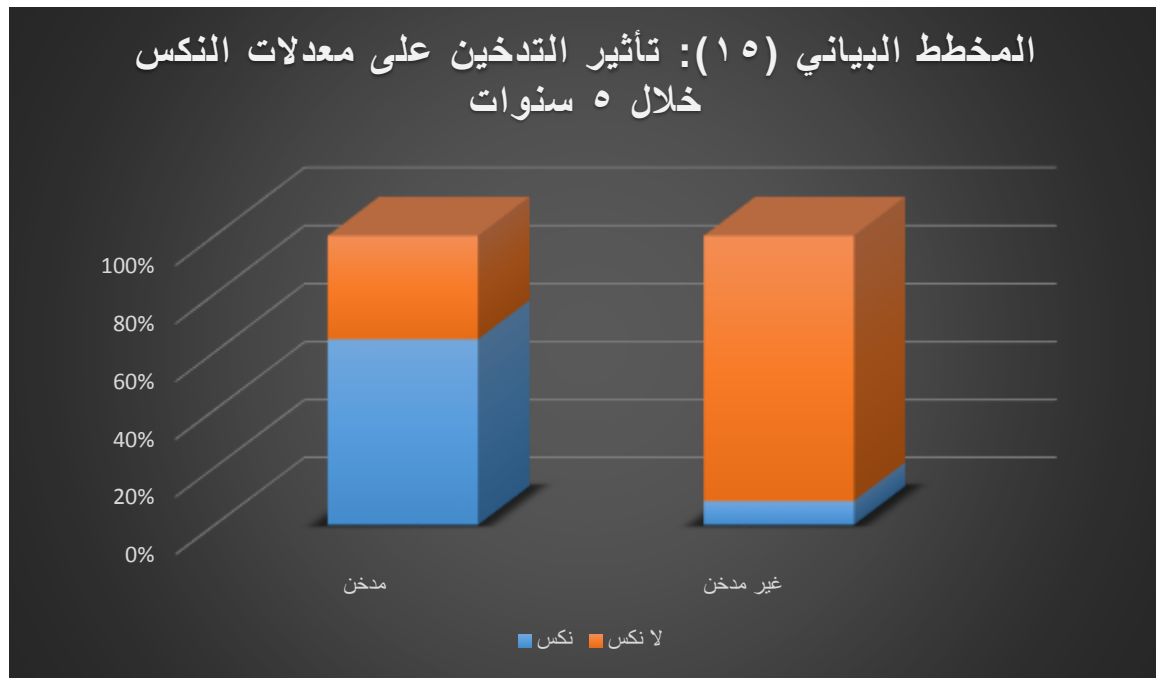


9.3 تأثير التدخين على معدلات النكس:

الأغلبية العظمى من حالات النكس حدثت لدى المرضى المدخنين (58 مريض) مقابل حالة نكس واحدة لدى مريض غير مدخن. بالتالي فإن التدخين يلعب دوراً هاماً في زيادة معدلات نكس أورام المثانة السطحية.

الجدول (13): تأثير التدخين على معدلات النكس خلال 5 سنوات:

مدخن	عدد المرضى	الحالات الناكسة	الحالات غير الناكسة
نعم	90 (88.2%)	58 (64.4%)	32 (35.6%)
لا	12 (11.8%)	1 (8.3%)	11 (91.7%)



4. المقارنة مع الدراسات العالمية:

إن ورم المثانة مشكلة صحية ذات حدوث متزايد، وتلقى اهتماماً أكثر فأكثر خصوصاً مع وجود نسبة لا بأس بها من حالات النكس، ولذلك كانت المتابعة من أساسيات تدبير هذه الآفات لكشف النكس عند حدوثه بل تعدت ذلك لإجراء دراسات في بلدان عديدة تهدف إلى التنبؤ باحتمال النكس قبل حدوثه باستخدام مختلف الوسائل العلاجية.

لاستخلاص النتائج بشكل أفضل بلغت تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Kim وزملائه^[8] المنشورة عام 2016،

حيث بلغت متوسط مدة المتابعة في دراستهم 37 شهر مع معدل نكس بنسبة 35.9%. بينما في دراستنا تم

دراسة معدل النكس بشكل سنوي وصولاً لخمس سنوات، حيث بلغ بعد سنة واحدة (36.2%)، بعد سنتين

(47%)، بعد 3 سنوات (51.9%)، بعد أربع سنوات (52.9%)، بعد خمس سنوات (57%).

بلغ عدد المرضى في دراسة Kim (2412 مريض) وفي دراستنا (102 مريض). مع أغلبية للذكور في كلتا

الدراستين (93.1% في دراستنا، 76.6% في دراسة Kim).

أغلب الأورام في دراستنا كانت T1 بنسبة 76.5%، بينما في دراسة Kim وزملائه (1368 مريض بنسبة 56.7%) كانت Ta، و (1042 مريض بنسبة 43.2%) كانت T1. في دراستنا 50 مريض كان لديه ورم وحيد بنسبة 49% مقابل 52 مريض لديهم أورام متعددة بنسبة 51%، بينما في دراسة Kim وزملائه 1357 مريض لديه ورم وحيد (بنسبة 56.3%) مقابل 1055 مريض لديهم أورام متعددة بنسبة 43.7%. بلغت نسبة تواجد CIS مرافق لدى مرضى دراستنا 6.9% بينما بلغت في دراسة Kim وزملائه 8.3% (لدى 200 مريض).

453 مريض (18.8%) من مرضى دراسة Kim خضعوا لعلاج كيميائي بالحقن ضمن المثانة، مقابل 20 مريض في دراستنا (19.6%).

1299 مريض (53.9%) من مرضى دراسة Kim خضعوا لعلاج بدئي بـBCG بعد تجريف ورم المثانة، مقابل 27 مريض فقط في دراستنا بنسبة (26.4%). كذلك فإن 648 مريض (26.8%) من مرضى دراسة Kim ممن تلقوا جرعة بدئية من BCG خضعوا لجرعات صيانة منه، مقابل 7 مرضى فقط في دراستنا (6.8%).

توصلت كل من دراستنا والدراسة الأجنبية أن للعلاج المتمم ضمن المثانة (المناعي أو الكيميائي دور هام في تقليل معدلات النكس التالية لتجريف أورام المثانة السطحية). وقد يُفسر ارتفاع نسبة النكس في دراستنا كون الأورام من المرحلة T1 كانت أعلى بشكل ملحوظ في دراستنا مع تدني استخدام كل من العلاج الكيميائي والمناعي في دراستنا مقارنة بدراسة Kim وزملائه.

تبين في دراستنا أن مجموعة المرضى الذين لم يحققوا أية نقطة حسب نظام EORTC احتوت على مريض واحد فقط ولم يحدث لديه نكس خلال 5 سنوات من المتابعة، لكن صغر حجم هذه العينة يجعل من غير المنطقي مقارنتها بالدراسات المشابهة المجرى في بلدان أخرى.

أما المرضى الذين تحقق عندهم وجود 1-4 نقاط فقد حدث النكس عند 9 مرضى خلال السنة الأولى التالية للتجريف (25.7%)، وعند مريضين آخرين خلال السنة الثانية فأصبح المجموعة 11 حالة نكس خلال سنتين

بنسبة 31.4%، لتزداد خلال السنة الثالثة إلى 40%، ثم 45.7% في السنة الرابعة، ولم تسجل أية حالة نكس جديدة خلال السنة الخامسة.

وبالرجوع إلى الجداول السابقة نجد أن هذه النسب تقارب دون أن تطابق النسب المقابلة في دراسة Sylvester^[9]، والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC ويلاحظ أن النسبة الكبرى من حالات النكس (56.25%) حدثت خلال السنة الأولى بعد التجريف، فيما بلغت نسبة المرضى الذين لم يحدث عندهم أي نكس خلال 5 سنوات (54.2%).

أما المرضى الذين تحقق عندهم من 5-9 نقاط فحدث النكس عند 38.1% خلال السنة الأولى بعد التجريف، وازدادت خلال السنة الثانية لتصل إلى 50.9% ثم 54.4% خلال السنة الثالثة، ف 58.1% خلال السنة الرابعة وأخيراً 60% خلال السنة الخامسة، وفي هذه المجموعة كانت نسبة النكس في دراستنا تقارب دون أن تطابق دراسة Sylvester والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC.

وفي المجموعة الثالثة التي تحقق عندها 10-17 نقطة كانت نسبة النكس في مجموعتنا خلال السنة الأولى 72.7% لتزيد إلى 81.8% في السنة الثانية ولم تتحقق أي زيادة في السنتين الثالثة والرابعة، لكن حدثت زيادة في السنة الخامسة لتصل إلى 90.9%، والملاحظ هنا هو الافتراق الواضح في نتائج دراستنا عن نتائج دراسة Sylvester، والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC والسبب هو غالباً صغر حجم عينتنا إذ بلغت 11 مريض فقط، حدث النكس عند 10 منهم خلال 5 سنوات. ويمكن إجمال المقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج دراسة Sylvester والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC في الجدول التالي.

الجدول (14): مقارنة بين نسب النكس في دراستنا ودراسة Sylvester والقيم المعتمدة من EORTC:

10-17	5-9	1-4	0		
72.7%	38.1%	25.7%	0%	دراستنا	النكس خلال السنة الأولى
61%	38%	24%	15%	Sylvester	
81.8%	50.9%	31.4%	0%	دراستنا	النكس خلال سنتين
71%	51%	34%	21%	EORTC	
81.8%	54.5%	40%	0%	دراستنا	النكس خلال 3 سنوات
75%	56%	40%	25%	EORTC	
81.8%	58.1%	45.7%	0%	دراستنا	النكس خلال 4 سنوات
78%	59%	43%	28%	EORTC	
90.9%	60%	45.7%	0%	دراستنا	النكس خلال 5 سنوات
78%	62%	46%	31%	Sylvester	

5. الاستنتاجات:

- ذروة الإصابة بورم المثانة خلال العقدین السادس والسابع من العمر مع وجود أرجحية واضحة لإصابة الذكور.
- يلعب التدخين دوراً هاماً في حدوث ورم المثانة ونكسه اللاحق حيث أن أغلب مرضى أورام المثانة من المدخنين.
- لا دور واضح وهام للقصة العائلية في حدوث أورام المثانة حيث وجدت القصة العائلية لدى 4.9% فقط من مرضى الدراسة.
- 21.5% من مرضى الدراسة كانوا يعملون في مهن تحمل خطورة زيادة حدوث ورم المثانة.

- تبقى البيلة الدموية العيانية هي أشيع المعطيات السريرية التي يراجع بها المريض، ويعد التصوير بالأموح فوق الصوتية وسيلة الاستقصاء البدئية الأكثر شيوعاً.
- نظام EORTC يتمتع بمصادقية جيدة على مرضى أورام المثانة السطحية في العينة المدروسة عندما يكون حجم العينة جيداً ومقبولاً.
- تعد سمات الورم (حجم الورم ومرحلته ودرجة وعدد الآفات الورمية، وتواجد CIS مرافق) من العلامات الإنذارية الهامة في توقع حدوث النكس.
- يلعب كل من العلاج المناعي ضمن المثانة (BCG) والعلاج الكيماوي ضمن المثانة دوراً هاماً في تقليل معدلات النكس التالية لتجريف أورام المثانة السطحية (Ta-T1).

6. التوصيات:

- دراسة المرضى بشكل مفصل من حيث السمات الورمية لديهم (عدد الآفات الورمية، حجم الورم، تواجد CIS مرافق، مرحلة الورم، درجة الورم) لتوقع نسب النكس لديهم بعد تجريف أورام المثانة لديهم، لاتخاذ التدابير المثلّية.
- التوصية بالحث على استخدام العلاج المناعي ضمن المثانة أو العلاج الكيماوي ضمن المثانة، كلّ حسب الاستطباب الموصى به، لما يمتلك من دور في إنقاص معدلات النكس التالية لتجريف أورام المثانة السطحية. إضافة لتشجيع المرضى على الإقلاع عن التدخين كونه يلعب دوراً هاماً في زيادة نسب النكس.
- عدم مباحدة الفترة الفاصلة بين كل تنظيرين رغم مرور أكثر من سنتين على التجريف الأخير ولاسيما أن النكس يزداد احتمالاً بمرور السنوات بعد التجريف، كما لوحظ من خلال مشعر EORTC.

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2014. *Cancer Res Treat* 2014;46:124-30.
3. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-53.
4. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:36-44.
5. Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109:1026-30.
6. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, Daskivich TJ, Lai J, Hanley JM, et al. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis. *Cancer* 2013;119:3219-27.
7. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60:713-20.
8. Hyung Suk Kim, Ja Hyeon Ku, Se Joong Kim, Sung Joon Hong, Sung Hoo Hong, Hong Sup Kim, and et al. Prognostic Factors for Recurrence and Progression in Korean Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *Yonsei Med J* 2016 Jul;57(4):855-864
9. R.J.Sylvester et al.. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol* 2006;49 :466-477.
10. Shermadou ES, Rahman S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder. [Updated 2023 Jul 24] .
11. Walz T, Häner M, Wu XR, Henn C, Engel A, Sun TT, Aebi U. Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: a closed "twisted ribbon" structure. *J Mol Biol.* 1995 May 19;248(5):887-900
12. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel).* 2020 Mar 13;8(1):15
13. Song P, Lu N, Zhang J, Gao X, Li X, Li Y, Yang L, Liu Z, Ma K, Dong Q. Cause of death of patients with non-muscular invasive, non-metastatic muscular invasive and metastatic bladder cancer after diagnosis. *Am J Transl Res.* 2022 May 15;14(5):3494-3515.
14. Awada H, Ali AH, Zeineddine MA, Nassereldine H, Abdul Sater Z, Mukherji D. The status of bladder cancer research worldwide, a bibliometric review and recommendations. *Arab J Urol.* 2022 Nov 30;21(1):1-9

15. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med*. 2008 Dec;5(4):385-94
16. Zhang X, Zhang Y. Bladder Cancer and Genetic Mutations. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Sep;73(1):65-9.
17. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011 May;8(3):365-374.
18. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):737-45 .
19. Arthuso FZ, Fairey AS, Boulé NG, Courneya KS. Associations between body mass index and bladder cancer survival: Is the obesity paradox short-lived? *Can Urol Assoc J*. 2022 May;16(5):E261-E267
20. Xie S, Friesen MC, Baris D, Schwenn M, Rothman N, Johnson A, Karagas MR, Silverman DT, Koutros S. Occupational exposure to organic solvents and risk of bladder cancer. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2024 May;34(3):546-553.
21. Böthig R, Tiburtius C, Schöps W, Zellner M, Balzer O, Kowald B, Hirschfeld S, Thietje R, Pietsch A, Kurze I, Forchert M, Kadhum T, Golka K. Urinary bladder cancer as a late sequela of traumatic spinal cord injury. *Mil Med Res*. 2021 Apr 29;8(1):29 .
22. Bhat S, Sathyanarayanaprasad M, Paul F. Primary squamous cell carcinoma of bladder exstrophy in an adult. *Indian J Urol*. 2015 Apr-Jun;31(2):142-3 .
23. Jalloh M, Cassell A, Diallo T, Gaye O, Ndoeye M, Mbodji MM, Mahamat MA, Diallo A, Dial C, Labou I, Niang L, Gueye SM. Is Schistosomiasis a Risk Factor for Bladder Cancer? Evidence-Based Facts. *J Trop Med*. 2020 Jun 1;2020:8270810.
24. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, Mysorekar IU, Kiemeny LA. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):594-600
25. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, Han J. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1070-1080. Doi: 10.1002/cam4.1354. Epub 2018 Feb 24.
26. Grant EJ, Yamamura M, Brenner AV, Preston DL, Utada M, Sugiyama H, Sakata R, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation Risks for the Incidence of Kidney, Bladder and Other Urinary Tract Cancers: 1958-2009. *Radiat Res*. 2021 Feb 1;195(2):140-148
27. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Apr 5;87(7):524-30
28. Caballero JM, Pérez-Márquez M, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. Environmental Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain. *J Environ Public Health*. 2022 Jul 7;2022:1051046 .

29. Liu Q, Liao B, Tian Y, Chen Y, Luo D, Lin Y, Li H, Wang KJ. Total fluid consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis with updated data. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(33):55467-55477 .
30. Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, Mendilaharsu M, Ronco AL, Boffetta P, Brennan P. Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Oct;10(5):453-8 .
31. Brinkman MT, Buntinx F, Kellen E, Dagnelie PC, Van Dongen MC, Muls E, Zeegers MP. Dietary intake of micronutrients and the risk of developing bladder cancer: results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2011 Mar;22(3):469-78
32. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer. NCCN. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Version 3.2023 — May 25, 2023; Accessed: September 21, 2023.
33. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S193-8 .
34. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G, Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Apr;31(3):304-8 .
35. Lee HH, Kim SH. Review of non-invasive urinary biomarkers in bladder cancer. *Transl Cancer Res*. 2020 Oct;9(10):6554-6564
36. Wong VK, Ganeshan D, Jensen CT, Devine CE. Imaging and Management of Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 19;13(6):1396 .
37. Guldhammer CS, Vásquez JL, Kristensen VM, Norus T, Nadler N, Jensen JB, Azawi N. Cystoscopy Accuracy in Detecting Bladder Tumors: A Prospective Video-Confirmed Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 28;16(1):160 .
38. Yang Y, Wang C, Li Z, Lu Q, Li Y. Precise diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer – A clinical perspective. *Front Oncol*. 2023 Jan 31;13:1042552
39. Zhao C, Tang K, Yang H, Xia D, Chen Z. Bipolar Versus Monopolar Transurethral Resection of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *J Endourol*. 2016 Jan;30(1):5-12.
40. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, Khan MS. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nat Rev Urol*. 2014 Jul;11(7):383-90.
41. Bansal A, Sankhwar S, Goel A, Kumar M, Purkait B, Aeron R. Grading of complications of transurethral resection of bladder tumor using Clavien-Dindo classification system. *Indian J Urol*. 2016 Jul-Sep;32(3):232-7 .
42. Von Rundstedt FC, Mata DA, Shen S, Li Y, Godoy G, Lerner SP. Transurethral biopsy of the prostatic urethra is associated with final apical margin status at radical cystoprostatectomy. *J Clin Urol*. 2016 Nov;9(6):404-408.
43. Bourn J, Rathore K, Donnell R, White W, Uddin MJ, Marnett L, Cekanova M. Detection of carcinogen-induced bladder cancer by fluorocoxib A. *BMC Cancer*. 2019 Nov 27;19(1):1152 .
44. Cao M, Yang G, Pan J, Sun J, Chen Q, Chen Y, Chen H, Xue W. Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15;8(1):1416-9 .

45. Isharwal S, Konety B. Non-muscle invasive bladder cancer risk stratification. *Indian J Urol*. 2015 Oct-Dec;31(4):289-96.
46. Kılınç MF, Bayar G, Dalkılıç A, Sönmez NC, Arisan S, Güney S. Applicability of the EORTC risk tables to predict outcomes in non-muscle-invasive bladder cancer in Turkish patients. *Turk J Urol*. 2017 Mar;43(1):48-54 .
47. Plambeck BD, Tazegul TE, McElree IM, Steinberg RL, Packiam VT, O'Donnell MA. Neoadjuvant systemic and intravesical chemotherapy with partial cystectomy for muscle invasive bladder cancer with concomitant CIS. *Urol Case Rep*. 2023 Aug 2;50:102516 .
48. Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecanermedicalscience*. 2019 Feb 26;13:905 .
49. Matsuoka Y, Taoka R, Kohashiguchi K, Tohi Y, Miyauchi Y, Kato T, Tsunemori H, Ueda N, Sugimoto M. Efficacy and toxicity of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Curr Urol*. 2021 Mar;15(1):16-21 .
50. Diamant E, Roumiguié M, Ingels A, Parra J, Vordos D, Bajeot AS, Chartier-Kastler E, Soulié M, de la Taille A, Roupêt M, Seisen T. Effectiveness of Early Radical Cystectomy for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 4;14(15):3797.
51. Kassouf W, Traboulsi SL, Schmitz-Dräger B, Palou J, Witjes JA, van Rhijn BW, Grossman HB, Kiemeny LA, Goebell PJ, Kamat AM. Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer-International Bladder Cancer Network recommendations. *Urol Oncol*. 2016 Oct;34(10):460-8.
52. Monteiro LL, Kassouf W. Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? | Opinion: Yes. *Int Braz J Urol*. 2017 Mar-Apr;43(2):184-187. Doi: 10.1590/S1677-5538
53. Verghote F, Van Praet C, De Maeseneer D, Berquin C, Vanneste B, De Visschere P, Verbeke SLJ, Fonteyne V. Radiotherapy Use in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Guidelines and Impact of Increased Awareness in Patient Referral at a Tertiary Center in Belgium. *Cancer Manag Res*. 2023 Jun 14;15:511-521.
54. Roviello G, Catalano M, Santi R, Santoni M, Galli IC, Amorosi A, Polom W, De Giorgi U, Nesi G. Neoadjuvant Treatment in Muscle-Invasive Bladder Cancer: From the Beginning to the Latest Developments. *Front Oncol*. 2022 Jul 22;12:912699
55. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2017 Sep 18;8(46):81204-81214.

Abstract

- **The aim:** The aim of this study was to identify the important prognostic factors associated with the recurrence rate in patients diagnosed with non-muscle-invasive urothelial carcinoma after transurethral resection.
- **Materials and Methods:** A retrospective and prospective cohort study, including all patients who visited the university hospitals at Damascus University during the period from 1/1/2018 to 1/1/2019, and who were diagnosed with non-muscle-invasive urothelial carcinoma by transurethral resection, where they were followed for 5 years until 9/2024.
- **Results:** The study included 102 patients, 72.5% of whom were under 70 years of age, 93.1% of whom were males. 21.5% of the patients worked in professions that carry an increased risk of bladder tumor, 4.9% had a family history of bladder tumor, and 88.2% of the patients were smokers. 51% of patients had multiple lesions at resection, 78.4% had tumor size less than 3 cm, 76.5% were T1 stage, 6.9% had concomitant CIS, and 69.6% were undergoing TURBT for the first time. The recurrence rate in our study was: 36.2% at 1 year, 47% at 2 years, 51.9% at 3 years, 52.9% at 4 years, and 57% at 5 years. We found that intravesical immunotherapy and chemotherapy played a significant role in reducing recurrence rates.
- **Conclusion:** The risk of recurrence increased with the years after TURBT in accordance with the ETORC index, and both intravesical immunotherapy and chemotherapy reduced recurrence rates after resection, with emphasis on the role of smoking in increasing recurrence rates.
- **Keywords:** Urothelial carcinoma, Immunotherapy, Recurrence

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of medicine
Department of Surgery**



Study of recurrence in non muscle invasive bladder cancer and the factors affecting it

Medical research achieved to get the master degree in Urology

Student:

Mohamad Suhail Ghrer

Supervised by:

Prof. Salah Al-Dien Ramadan