

« رسالة ماجستير أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا في المعالجة الإشعاعية »

النقائل العظمية في سرطان المثانة وعلاقتها مع درجة وتطور الورم

إعداد

د. بهادر صادق

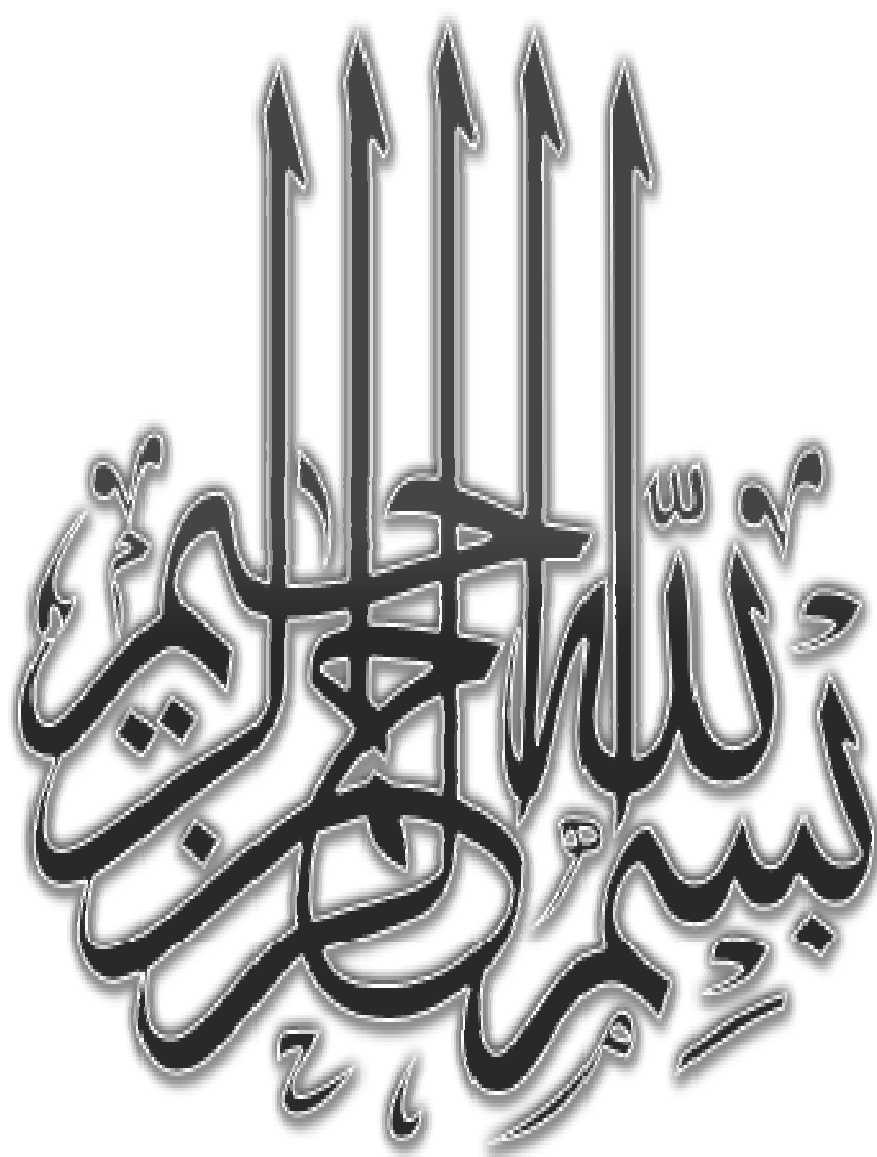
بإشراف

م. د مجدي الزين

بمشاركة

أ. د عبدو خير شمس الدين

العام الدراسي 2011 - 2012 م



جدول المحتويات

5.....	تشريح المثانة
5.....	دراسة نسيج المثانة
6.....	سرطان المثانة، الوبائيات (Epidemiology)
8.....	أعراض سرطان المثانة
8.....	المسح والتشخيص المبكر Screening And Early Detection
9.....	عوامل الوقاية من سرطان المثانة
9.....	أنواع سرطان المثانة
10.....	Staging , Grading في سرطانات المثانة
10.....	جدول Stage سرطانات المثانة الأولية
11.....	Stage Grouping = Stages Table
11.....	تحديد درجة الخبيث Grading
14.....	وسائل التشخيص
14.....	معالجة سرطان المثانة
14.....	علاج السرطانات السطحية للمثانة (مراحل T_a , T_{is} , T_1)
15.....	علاج سرطان المثانة في المراحل المتقدمة والغازية للطبقة العضلية
16.....	نكس الورم بعد الاستئصال الجذري للمثانة
17.....	خطة التشخيص العلاجي بعد عملية استئصال المثانة
18.....	النقائل العظمية - الظهور والأعراض
20.....	شيوع النقائل العظمية
21.....	الطرق العلاجية لمرض تخرب العظام الناتج عن النقائل
22.....	طرق التصوير، والطب النووي واستخدامهما في علاج سرطان المثانة
23.....	النظائر المشعة وآلية امتصاصها في الهيكل العظمي
24.....	طرق الومضان
25.....	طريقة التصوير الومضاني في تشخيص النقائل العظمية
28.....	قراءة الصور الومضانية للعظام

28.....	الحالات المحتملة لومضان العظام
29.....	النتائج الإيجابية الكاذبة
30.....	طريقة إجراء المسح الضوئي للعظام
30.....	استطبابات ومضان العظام
31.....	تقييم مرحلة الورم وتقييم درجة الورم ، والاستعمالات
31.....	الأخرى لومضان العظام في سرطان المثانة
33.....	الميزات والعيوب لومضان العظام
34.....	المقارنة بين ومضان العظام وطرق التصوير الأخرى
37.....	القسم العملي
38	أهداف الدراسة
38.....	تصميم الدراسة وأسلوب البحث
40.....	الاعتبارات الأخلاقية
40.....	أسلوب الدراسة
42	استمارة مرضى نقائل العظام في ورم المثانة
42.....	نتائج الدراسة
62.....	المناقشة
63.....	الخلاصة
64.....	التوصيات
66.....	References

تشرح المثانة

- تعتبر المثانة عضواً عضلياً أجوف، يقع عند البالغين خلف مفصل العانة. وهناك وتر ليفي يمتد من رأس المثانة حتى السرة يسمى الرباط السري المتوسط، مما يدل على Obliterated Urachus.
- يتصل الحالبان بالمنطقة الخلفية السفلى من المثانة، ويكون الاتصال بشكل مائل، وتبعد نقطتي الاتصال حوالي 5 سنتيمترات عن بعضهما البعض. مداخل الحالبين (Ureters) نحو المثانة على شكل هلال، حيث إنها تشكل حواف على سطح المثانة الداخلي، وتقع في بداية مثلث المثانة، تبعد عن بعضها حوالي 2.5 سنتيمتر.
- يملاً المثلث الحيز بين الحافة وعنق المثانة. المصرة الداخلية للمثانة أو ما يعرف باسم عنق المثانة في الواقع ليس مصرة حلقية، وإنما نسيج عضلي متضخم.

الاتصالات:

- عند الذكور، تتصل المثانة من الخلف لجيبات المحفظة المنوية والأوعية الناقلة والحالبين والمستقيم. وعند الإناث، تجاور المثانة من الخلف الرحم، ويقع المهبل بين المثانة والمستقيم. يغطي الصفاق الحشوي (Peritoneum) منطقة قبة المثانة وما خلفها، ولهذا السبب فإن هذا الجزء من المثانة يتصل بالأعضاء الدقيقة والقولون السيني بإحكام.
- وفي كلا الجنسين الذكر والأنثى تجاور المثانة السطح الخلفي من مفصل العانة، وعندما تتسع المثانة فإنها تصل إلى الجدار السفلي للبطن.

دراسة نسيج المثانة

- تتألف مخاطية المثانة من نسيج ظهاري انتقالي. وتوجد تحت هذه المخاطية طبقة تحت مخاطية متكاملة تكون بشكل أساسي نسيجاً ضاماً مرناً. وإلى الخارج من الطبقة تحت المخاطية توجد العضلة (detrusor)، تتألف هذه العضلة من ألياف عضلية ملساء ومنسوجة بشكل عشوائي في اتجاهات طولية وحلقوية وحلزونية. وليس في هذه العضلة طبقات يمكن تفريقها عن بعض، ما عدا الجزء الموجود في الصماخ الداخلي (Internal meatus) للمثانة، فإن العضلة (detrusor) تتألف هنا من ثلاث طبقات منفصلة، هي طولية داخلية، وحلقية متوسطة، وطولية خارجية.

التغذية الشريانية:

- تصل إلى المثانة ثلاثة شرايين، هم شريان المثانة العلوي والأوسط والسفلي، وتتفرع هذه الشرايين من جذع الشريان الحرقفي الخثلي. كما هناك فروع شريانية أصغر تتفرع من الشريان السدادي والشريان الإليوي السفلي. وعند الإناث يقوم الرحم والمهبل بإرسال شرايين لتغذية المثانة.

التصريف الوريدي:

- ثمة شبكة غنية من الأوردة في أطراف المثانة.
- تصب جميعها في الوريد الحرقفي الداخلي.

النزح اللمفاوي للمثانة:

- يتم تفريغ لف المثانة في الغدد اللمفاوية الجيبية (المثانية)، والحرقنية الخارجية والداخلية، والحرقنية المشتركة.⁽¹⁾

سرطان المثانة

الوبائيات (Epidemiology)

- يعتبر سرطان المثانة عند الرجال رابع سرطان من حيث الشيوع، وذلك بعد سرطان: 1- الموثة و 2- الرئة و 3- القولون والمستقيم. وعند النساء يعتبر سرطان المثانة الثامن من حيث الترتيب ويشكل 2,5% من مجموع حالات السرطان.
- في الولايات المتحدة الأمريكية يعتبر سرطان المثانة ثاني أشيع سرطان يصيب الجهاز البولي - التناسلي، وثاني سبب للوفيات الناجمة عن خباثات الجهاز البولي - التناسلي.
- في عام 1999 كان هناك 263000 حالة سرطان مثانة في أنحاء العالم. وكان هذا الرقم يشكل 4% من كل حالات السرطان. (2) وفي عام 2010 في الولايات المتحدة تم الكشف عن 70530 حالة إصابة بسرطان المثانة جديدة، وكذلك 14680 حالة وفاة جراء سرطان المثانة.⁽³⁾
- كما ينتشر سرطان المثانة في العديد من المناطق الجغرافية في العالم. وأكثر المناطق انتشاراً هي شمال أفريقيا وشمال أمريكا. وأقل المناطق انتشاراً هي الصين.⁽²⁾
- بشكل عام فإن الإصابات بين البيض تبلغ 1/5 إلى 2 ضعف الإصابات بالنسبة للسود.
- وبالنسبة للجنس فإن نسبة إصابة الرجال إلى النساء هي 3 مقابل 1. ومن ناحية العمر فقد لوحظ ظهوره حتى عند الأطفال، ولكن بشكل عام يكثر في العقد الرابع والخامس من العمر. وشوهد خلال العقد الزمني الأخير ازدياد ظهوره عند الشباب.

السبب Etiology

- لم يتم حتى الآن الكشف عن السبب المباشر لسرطان المثانة ولكن عوامل الخطورة المحتملة هي:

العوامل المهنية (Occupational Factors)

1. الملونات = الألوان (Dyes) الدهانات

- في عام 1895م أعلن الباحث (Rehn) أن ملونات الأنيلين هي إحدى مسببات سرطان المثانة. والأمينات العطرية الأخرى مثل: 2-naphthylamine / Benzidine / Xenylamine / aminobiphenyl - 4 / Nitrobiphenyl / غازات Combustin / الفحم الحجري / وكذلك Acrolein، فتؤدي كلها إلى حدوث السرطان.

■ والأشخاص المعرضون لهذه المواد في أماكن العمل هم العاملون في مجالات الصناعة البلاستيكية والمطاطية، والدهانات، وصناعة الكابلات، والصناعات النفطية، والمنسوجات، والإسفلت، ودباغة الجلود، ومستحضرات التجميل.

■ ومدة الطور المخفي الفاصل بين التعرض لهذه المواد في العمل وظهور المرض من 18 حتى 40 عاماً. وتشكل حالات سرطان المثانة بسبب العمل عند الرجال 15-35% وعند النساء 1-6%.

2. التدخين:

■ ثبت علمياً أن التدخين يضاعف خطر الإصابة بسرطان المثانة ثلاثة إلى أربعة أضعاف، وطبعاً طول فترة التدخين وعدد السجائر اليومية لهما دور في نسبة الخطر هذه.

3. العوامل الكيميائية (Chemical Factors):

■ المرضى الذين يتعالجون بـ سيكلوفسفاميد، وخاصة أولئك الذين لديهم انسداد في مجرى البول أو مخرج المثانة، معرضون بالإصابة بسرطان المثانة بمقدار 8-9 مرات أكثر من الناس الآخرين.

■ كما تم اكتشاف مواد كيميائية مسرطنة مثل: Nitrosamine/مستخلصات تريبتان/ 2-4-aminobiphenyl/naphthylamine في عينات بول المدمنين للتدخين. يعتبر عامل خطورة عند 50% من الرجال و35% من النساء المصابين بسرطان المثانة. (4)

■ كما ذكرت بعض البحوث أن مسكنات الألم مثل: Phenacetin تزيد خطر الإصابة بسرطانات الكلية والحوض. (5)

4. العوامل الوراثية:

■ تسبب مورثات مثل P₂₇, Ras P₂₁, P₅₃ تغييراً في مسيرة نمو الخلايا، وهذا بدوره يؤدي إلى ظهور العديد من حالات الإصابة بسرطان المثانة.

5. المُلحّيات الصناعية: الحمية (Diet)

■ إن استعمال السكرين و Eyclamate يزيد من حالات الإصابة بسرطان عند الحيوانات.

■ الإفراط في شرب القهوة يساهم في ازدياد احتمال ظهور سرطان المثانة. إلا أن شرب الشاي وخاصة الشاي الأخضر يؤدي إلى التقليل من احتمال الإصابة بهذا السرطان.

6. عوامل الخطورة الجرثومية: الإنتانات (Infections)

✓ داء المنشقات الدموية: في البلدان التي تكثر فيها الإصابة بطفيليات المنشقات الدموية مثل مصر، تزداد أيضاً الإصابة بسرطان المثانة من نوع كارسينوما شائكة الخلايا (S.C.C) بسبب الحساسية والعامل التحريضي الذي تسببه هذه الطفيليات (4)

✓ في شمال أفريقيا: يشكل هذا السرطان أكثر من 30% من كل إصابات السرطان وهو على صلة وثيقة بالمرض الخمجي الجرثومي (داء البلهارسيا) Bilharziasis.

✓ كما أن الإصابة بفيروس الحليموم البشري (HPV) لها علاقة بالإصابة بسرطان المثانة (2)

7. عوامل الخطورة الأخرى:

- **مرض القدم السوداء** الذي ينتشر في جنوب تايبوان يزيد من احتمال الإصابة بسرطان المثانة، ويعود سبب هذه الظاهرة إلى ارتباطها بالاستفادة من ماء الشرب من منطقة آبار آرترزين التي ترتفع فيها نسبة الزرنيخ.
- الدواء النباتي الصيني *Aristolokia fangchi* الذي يستخدم لتخسيس الوزن يزيد من خطر الإصابة بسرطان المثانة من نوع كارسينوما انتقالية الخلايا (T.C.C). (4)
- وجود الحصى في المثانة لفترة طويلة، جسم أجنبي، قثطرة بولية لفترة طويلة؛ كل هذا يؤدي إلى حوّل مخاطية المثانة وظهور الخبثات في الخلايا الظهارية.
- العلاج الإشعاعي للحوض عند المريضات المصابات بسرطان عنق الرحم يؤدي بدوره إلى ازدياد خطر الإصابة بسرطان المثانة إلى 2-4 أضعاف.

أعراض سرطان المثانة

- **بيلة دموية بدون ألم**، هي أكثر أعراض سرطان المثانة شيوعاً حيث تشكل 75% من الحالات.
- تقريباً 1/4 المرضى لديهم أعراض انسداد وتهيج، وبسبب تشخيص حالتهم خطأ على أنها تضخم حميد في المثانة، فإنه يتم عمل تنظير المثانة في مرحلة متأخرة، وبالتالي التأخير في تشخيص السرطان وإعطاء العلاج المناسب. في حين إن أعراضاً مثل التهيج البولي قد تكون إنذارات للإصابة بسرطان في مرحلة TIS في المثانة، أو غزو الطبقة العضلية.
- 20% من المرضى تقريباً بدون أعراض، أو لديهم أعراض غير تشخيصية.
- تجب معاينة المرضى الذكور الذين تخطوا مرحلة منتصف العمر وتعرضوا لحالة بيلة دموية بدون ألم، وفحص إصابتهم بسرطان المثانة. (5,2)

المسح والتشخيص المبكر (Screening And Early Detection)

- التحليل الوحيد الذي يمكن اعتماده للكشف المبكر عن سرطان المثانة هو تحليل البول مع ملاحظة وجود بيلة دموية صغرى. بالطبع هذا التحليل لا يتمتع بدقة عالية في تشخيص السرطان في مراحله المبكرة. (5) وفي حال الشك بوجود السرطان يمكن اللجوء إلى الأساليب التشخيصية التالية:
- 1. الفحص الخلوي للبول من ناحية وجود الخلايا الخبيثة، وهذه الدراسة تكون إيجابية في حالات السرطان ذات الدرجة (grade) العالية. ولأن النتائج السلبية الكاذبة لهذا التحليل هي 20% والنتائج الإيجابية الكاذبة هي 12% من أجل الحصول على نتائج أدق يجب جمع 3 عينات من البول خلال 3 أيام.
- 2. **مقياس التدفق الخلوي Flowcytometry**: يستطيع قياس عدة معايير وهي DNA سيتوكراتين وعدد صبغيات النواة. وباستخدام هذا الأسلوب يمكن الكشف تقريباً عن 80% من حالات سرطان المثانة.
- 3. الاختبارات الحديثة: (a) حمض هياالورونيك، (b) بروتين الشبكة النووية NMP22، (c) تلومراز

عوامل الوقاية من سرطان المثانة

1. شرب الماء الكثير يؤدي إلى تقليل خطر الإصابة بسرطان المثانة حتى 50٪.
2. الفيتامينات: جرعات عالية جداً من فيتامين A: 40.00 وحدة دولية، B6: 100 mg فيتامين C: 2000 mg، فيتامين E: 400 وحدة دولية، زنك: 90 mg ، تؤدي كلها إلى تقليل احتمال عودة المرض حتى 40٪ في حين أن عدم أخذ هذه الفيتامينات يؤدي إلى عودة المرض بنسبة 80٪. وهذه الطريقة مفيدة أكثر بالنسبة للمرضى الذين يعانون من سرطان المثانة بدرجات (grade) أقل.
3. دواء Difluoromethyl Omithine (DFMO) هو مثبط للخلية السرطانية ولا زالت البحوث مستمرة حول هذا الدواء.
4. منتجات الصويا، مواد كيميائية نباتية مثل Isoflavone لها أثر مباشر في تثبيط نمو الخلايا السرطانية في سرطان المثانة.(4)

أنواع سرطان المثانة

- تنقسم خباثات المثانة إلى قسمين: (1) بشروية، (2) غير بشروية:
1. السرطانات البشروية (Epitelical Cancers): تشكل 95٪ من مجموع حالات سرطان المثانة وهي عبارة عن:
 - ☒ T.C.C (Transitional Cell Carcinoma) 90٪ من سرطان الخلايا الانتقالي.
 - ☒ S.C.C (Squamous Cell Carcinoma) 6٪ السرطانة شائكة الخلايا
 - ☒ السرطانات الغدية 2٪
 - ☒ سرطانات غير متميزة 2٪
 2. سرطانات غير بشروية 5٪ تشمل:
 - ☒ اللمفومة الأولية، مرض القوائم (ورم ليفي عصبي)، سرطان الخلية الصغيرة، ساركومة سرطانية، رابدوميوساركوما، ورم شحمي عضلي (ليوميوساركوما)، غرن وعائي.
 - ☒ ومن بين سرطانات المثانة النادرة، سرطانات الأديم الظاهر العصبي (PNET) Primitive NeuroEndocrine Tumors، وهذه السرطانات في الغالب تكون في العظام والأنسجة الرخوة عند الأطفال والشبان، وبشكل نادر تشاهد في أنسجة مثل أنسجة المثانة عند المسنين.
- وقد تحدثت بعض المقالات العلمية عن وجود سرطانات الأديم الظاهر عند أشخاص لديهم إصابة بسرطان المثانة من نوع كارسينوما انتقالية الخلايا (T.C.C) وهم من أصول عربية.(6)

Staging , Grading

في سرطانات المثانة

- نظام تصنيف المراحل (TNM Staging)، الذي أُقترح ودُوّن من قبل لجنة السرطان الأمريكية، يستخدم في الوقت الراهن من أجل تصنيف مراحل سرطان المثانة:
T: الورم البدئي N: العقد اللمفاوية M: النقائل.
- إن تحديد مرحلة المرض عند هؤلاء المرضى يتمتع بأهمية سريرية كبيرة؛ لأن إنذار المرض واختيار العلاج الأمثل يتوقف على مسألة تحديد مرحلة المرض.
- وتحديد مرحلة المرض يجب أن يتم على أساس الموجودات التشريحية المرضية؛ لأنها طريقة أفضل من التقييم السريري للمرض لمعرفة سير السرطان. ومن المتوقع، أن تقدم الهندسة الوراثية الجزئية في المستقبل القريب معلومات أدق، حول الكشف عن هذه السرطانات للأطباء.
- وفي الوقت الراهن تتوفر اختبارات مثل دراسة تنابع الجينات المثبطة للسرطان مثل: P53 وجين الورم الأرومي الشبكي (Rb).
- لكن الاستخدام الروتيني والمفرط لهذه الأساليب قد يعرض تحديد المرحلة التشريحية المرضية والسريرية إلى تحديات جمة.

جدول Stage سرطانات المثانة الأولية

T-Stage (مرحلة الورم):

- Tx = ورم بدئي غير قابل للتقدير
- T0 = لا يوجد دلائل على الورم البدئي
- Ta = سرطانة غير غازية حليمية
- Tis = سرطانة في الموضع (insitu): ورم سطحي
- T1 = سرطانة تغزو النسيج الضام تحت المخاطية
- T2 = سرطانة تغزو الطبقة العضلية
- T2a = سرطانة تغزو العضلة السطحية (النصف الداخلي)
- T2b = سرطانة تغزو العضلة العميقة (النصف الخارجي)
- T3 = سرطانة تغزو الأنسجة المحيطة بالمثانة
- T3a = إصابة مجهرية للأنسجة المحيطة بالمثانة
- T3b = إصابة عيانية للأنسجة المحيطة بالمثانة (تشكل كتلة خارج المثانة)
- T4 = سرطانة تصيب المثانة، والإحليل، والمهبل، وجدار الحوض، وجدار البطن
- T4a = سرطانة تصيب المثانة، والرحم، والمهبل
- T4b = سرطانة تصيب جدار الحوض وجدار البطن

Staging إصابة العقد اللمفاوية، بشكل موضعي أو نقائلي

: N-Stage

Nx = لا يمكن دراسة وصول السرطان للعقد اللمفاوية المحلية.

N0 = لا توجد نقائل في الغدد اللمفاوية الناحية (Regional).

N1 = توجد نقائل في عقدة لمفاوية واحدة، قياس أكبر أقطارها أقل من 2 سنتيمتر.

N2 = توجد نقائل في عقدة لمفاوية واحدة، قياس أكبر أقطارها أقل من 5 سنتيمترات، أو نقائل في عدة عقد لمفاوية قطر أكبرها أقل من 5 سنتيمترات.

N3 = توجد نقائل في عقدة لمفاوية واحدة، قياس أكبر أقطارها أكبر من 5 سنتيمترات.

: M-Stage

Mx = لا يمكن دراسة وجود نقائل في الأعضاء البعيدة

M0 = لا توجد نقائل في الأعضاء البعيدة

M1 = توجد نقائل في الأعضاء البعيدة

Table Stages = Stage Grouping

Stage	T	N	M
0a	Ta	N ₀	M ₀
0is	Tis	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T _{2a}	N ₀	M ₀
	T _{2b}	N ₀	M ₀
III	T _{3a}	N ₀	M ₀
	T _{3b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀
IV	T _{4b}	N ₀	M ₀
	Any T	N ₁	M ₀
	Any T	N ₂	M ₀
	Any T	N ₃	M ₀

Grading = تحديد درجة الخبث

- يتم تقسيم سرطانات المثانة أيضاً على أساس الخصائص الخلوية لها في الموجودات التشريحية المرضية. وهذه الطريقة في تقسيم السرطان بناء على التشريح المرضي، تعطينا تصوراً جيداً للتنبؤ بالمسار الذي يسلكه السرطان وتحديد طريقة العلاج على أساسه.

- لا يمكن تحديد درجة التمايز Gx=

- متمايز جداً G1 =

- متمايز بشكل متوسط = G2
- متمايز بدرجة ضعيفة =G3
- غير متمايز =G4
- تعتبر طريقة تحديد درجة الخبث (Grading) لسرطانات المثانة من الناحية السريرية هي الأهم في تعريف السرطانات غير الغازية للمثانة؛ لأن جميع السرطانات الغازية تقريباً تكون في درجة عالية عند بداية تشخيصها.
- يعد السرطان الحليمي ذا الدرجة المنخفضة من الأورام الحميدة نسبياً. ومن الناحية النسيجية فإنه يضم النسيج الطبيعي للمثانة. وهذه الأورام تحوي عادة (خلايا متعددة الأشكال) بدرجات خفيفة فقط، ونادراً ما تتطور إلى مراحل أخطر من ذلك.
- **السرطانات الأولية CIS (مرحلة Tis)** تشكل 2- 1% فقط من السرطانات المكتشفة حديثاً في المثانة، ولكن CIS في أكثر من نصف حالات سرطان المثانة يكون مترافقاً عادة مع سرطانات حليمية متعددة. CIS عبارة عن مقدمة للعديد من السرطانات الغازية للطبقات العضلية والمناطق البعيدة، وخلال 5 سنوات تتحول 50% منها إلى سرطانات غازية.
- يمكن تقسيم سرطانات المثانة من حيث الأعراض إلى 3 مجموعات عامة:
 - سرطانات سطحية
 - سرطانات غازية للطبقة العضلية
 - سرطانات نقائلية
- وكل واحدة من هذه المجموعات تختلف عن الأخرى من حيث الأعراض، والعلاجات المبدئية، والنتائج النهائية للمرض.(5).
- في دراسة مستقبلية أجريت في أربيل بالعراق بين عامي 2006 و 2007 تم تعيين مرحلة (stage) ودرجة (Grade) المرضى المصابين بسرطان المثانة الذين قدموا إلى مشفى مدينة أربيل الحكومي. فتم تعيين المرحلة (Stage) والدرجة (Grade) لـ 72 مريضاً بطرق مختلفة، منها سريري ونظير السريرية. وعلى أساس هذه الدراسة 47.2% سرطان سطحي، 19.4% سرطان غازية للطبقة القاعدية، 30.6% سرطان غازية للطبقة العضلية، 2.8% نقائل بعيدة أو محلية. ولأنه لم يكن هناك اتفاق على أسلوب موحد من أجل تحديد درجة خبث (Grading) سرطان المثانة، تم في هذه الدراسة اعتماد طريقة Grading على أساس درجة انعدام التصنع (فقد التمايز الخلوي Anaplasia) للخلايا السرطانية.
- وقد توصلت الدراسة إلى وجود علاقة قوية بين Stage و Grade، حيث أن السرطانات المتميزة والسرطانات المتميزة بشكل متوسط هي سرطانات سطحية، والسرطانات ذات التمايز الأقل هي سرطانات غازية للطبقة العضلية. Stage و Grade كل واحد منهما على علاقة بالإنداز (Prognosis)، أما علاقة Grade بالإنداز هي الأقوى.(7)
- حوالي 85% من الحالات التي تم تشخيصها على أنها كارسينوما انتقالية الخلايا (T.C.C) في المثانة، كانت عبارة عن سرطانات سطحية وذات درجة منخفضة (T1, Ta)، وهي ضمن السطح المخاطي، فإن هذه الحالات

تتميز بنسبة عالية لعودة السرطان بشكل موضعي (70% من الحالات) وفي حوالي 50% من هذه الحالات فإن السرطان يستمر بالنمو حتى بعد إجراء عملية TURB. إن النكس الموضعي للمرضى سجل نسبة أعلى بين حالات السرطان ذات البؤر المتعددة أو سرطانات سطحية ذات درجة (Grade) أعلى.

كما أن ثلث الحالات بين (70% من المرضى الذين سجل لديهم نكس موضعي) ظهر عليهم بؤر نكس متعددة. كما شوهد تحول السرطان إلى الشكل الغازي للعضلة بعد 5 سنوات من التشخيص عند 15% من المصابين. في حين أن ظهور النقائل سجلت عند أقل من 5% والموت بسبب السرطان عند حوالي 9% من المرضى. ونظراً لأن احتمال تطور السرطان وتطور Stage فإن السرطانات ذات Stage، Ta، T1 بحاجة إلى مراقبة لمدة طويلة. ولأن عوامل الخطورة التي تؤدي إلى تطور السرطان إلى الشكل الغازي للعضلة تعتبر عوامل خطورة مهمة، وهي Grade السرطان، وأبعاده، ووجود بؤر وحيدة أو متعددة، ووجود تقارير عن نكس سابق للمرض، إصابة عنق المثانة، والمسببات الوراثية. وبمعرفة هذه العوامل والأسباب يمكن للطبيب المعالج انتقاء الحالات الخاصة التي يجب أن تخضع إلى علاج هجومي أكثر. (2)

وبعد مراقبة المرضى المصابين بسرطانات ذات Stage، Ta، T1 لفترة طويلة، لوحظ أن 30% منهم ماتوا بسبب السرطان و70% ماتوا لأسباب أخرى غير مرض السرطان.

وفي دراسة أجراها Cheng وزملاؤه لدراسة العلاقة بين حجم سرطان المثانة ومدة بقاء المرضى أحياء في المرحلة Stage، T2، وبدراسة خزعات مأخوذة عبر استئصال جذري للمثانة (Radical Cystectomy) استطاعوا الحصول على إنذار (Prognosis) دقيق لحالة المرض، والحاجة إلى علاجات متممة. كما أشارت الدراسة إلى أن السرطانات التي تغزو الطبقة العضلية السطحية (T2a) تسلك نفس سلوك السرطانات التي تغزو الطبقة العضلية العميقة (T2b). وفي هذه الدراسة تم قياس عمق إصابة الأنسجة على وحدة الميكرومتر، وتم تحديد ارتباط ذلك بطول عمر المرض عند 64 مريضاً في المرحلة T2. فكان متوسط عمر المرضى في هذه الدراسة 64 سنة، وتمت مراقبتهم لمدة 8.3 سنة. (8)

السرطانة في الموضع (Insitu) أو Tis هي نوع غازٍ للعضلة. ويمكن لـ Tis أن يتحول إلى بؤر إصابة سطحية حليمية أو يكون منذ البدء (De novo)، وفي هذه الحالة فإن الإصابة ستكون أسوأ. وقد تمت دراسة حالات 31 مريضاً في مرحلة Tis لم يتلقوا مسبقاً أي علاج، وقد تمت مراقبة حالتهم لمدة 64 شهراً، وخلال هذه المدة ظهر على 52% منهم علامات تطور المرض وتحوله إلى الحالة الغازية للعضلة. والمرضى الخمسة عشر الآخرين فإن المرض بقي لديهم ثابتاً لم يتطور، كما تعرض 12 منهم لحالة معاودة ظهور السرطان. هذه الأدلة تثبت أهمية العلاج المبكر الهجومي في 90% من حالات Tis.

والمرضى المصابين بالسرطان في مراحل: T2، T3، T4 ثبت لديهم أن السرطان يميل نحو النمو عميقاً داخل الأنسجة ما أدى إلى إصابة مناطق خارج المثانة وتحول المرض إلى الشكل النقائلي، حيث أن الشكل النقائلي سيصيب بداية العقد اللمفاوية ثم ينتقل إلى مناطق أبعد.

إن ظهور إصابة العقد اللمفاوية مرتبط بشكل واضح مع عمق نفوذ السرطان داخل جدار المثانة. كما ثبت أن للجراحة في هذه الحالات آثار علاجية جيدة في سرطان المثانة. ومن الواضح أن المرض لا يتبع مساراً واحداً للنمو والتطور عند جميع المرضى، حيث إنه يمكن ظهور نقائل مبكرة حتى في السرطانات ذات الأبعاد الصغيرة.

الكشف عن النقائل في حالات متشابهة عند المصابين بسرطان المثانة حدث مهم وشائع، وغالباً يحدث ذلك خلال 18 شهراً بعد استئصال المثانة الجذري. وسيصاب أكثر من ثلث المرضى بنقائل بعيدة (عظمية أو رئوية) بعد العمل الجراحي. وإن النقائل البعيدة ستسبب وفاة سريعة وحتمية. وعلامات الخطر لظهور نقائل بعيدة تشمل عمق غزو السرطان، وانتقال السرطان المباشر إلى المثانة، وإصابة العقد اللمفاوية الحوضية (Pelvis) (2).

وسائل التشخيص

- يجب أخذ قصة مرضية عامة وخاصة عن الجهاز البولي التناسلي للمرضى وإجراء الفحوص الطبية وتعداد كامل للصبغة الدموية وتحليل البول، وخاصة من ناحية وجود كريات دم حمراء داخل عينة البول.
- يجب إجراء استئصال الورم عبر الإحليل (Transe Urethral Resection of Bladder Tumor) أو تنظير مثانة مع أخذ خزعات عشوائية.
- وقبل تنظير المثانة يجب إجراء دراسة خلوية (Cytology)، والهدف من الفحص الخلوي هو التشخيص المبكر لسرطان كارسينوما إنتقالية الخلايا (T.C.C) وأيضاً يفيد في المراقبة اللاحقة للمرض.
- وفي حال كانت نتيجة خزعة المثانة إيجابية، يجب القيام بوسائل تشخيصية أخرى مثل التصوير الطبقي المحوري (CT-Scan) للحوض والبطن؛ لأن هذا يساعد في Staging لسرطان المثانة، كما أنه يساعد في تقييم بنية المثانة والكليتين والمجاري البولية، والكشف عن أذيات الغدد اللمفاوية في الحوض وجدار الشريان الأكبر.
- ولكن التصوير الطبقي المحوري (CT-Scan) يبقى قاصراً في عدة أمور، وهي: تقييم الإصابات السرطانية الصغيرة في المثانة، ويعجز عن الكشف عن التوسع الجزئي للسرطان إلى خارج المثانة، والكشف عن الوذمة في جدار المثانة، والذي من الممكن أن يكون قد حدث خلال عملية أخذ خزعة مؤخراً، كما أنه عاجز عن تقييم حالة المثانة بعد المعالجة الشعاعية.
- إن المرنان يشابه الـ CT في حالات العجز والقصور لتقييم سرطانات المثانة. ولكن إحدى الدراسات التي شملت Staging وتقييم 143 شخصاً مصاباً بسرطان المثانة ثبت أن المرنان هو الأسلوب الأفضل لدراسة امتداد السرطان ، وإعطاء إنذار أدق لهؤلاء المرضى.
- الأمواج فوق الصوتية (US) أيضاً لها دور مهم في تحديد مرحلة سرطان المثانة. يتم استخدام الأمواج فوق الصوتية للبطن وفوق العانة وعن طريق المستقيم، وعن طريق الإحليل، والأمواج فوق الصوتية عن طريق الإحليل يقدم دلائل مهمة عن درجة هجوم السرطان في طبقات المثانة.
- وفي حال الشك بوجود نقائل لدى أحد المرضى يجب إجراء صورة شعاعية للصدر، وومضان عظام (Scan Bone). كما أن وسيلة (PET Scan) تعتبر مفيدة جداً في تشخيص وتحديد مرحلة سرطان المثانة.

معالجة سرطان المثانة

علاج السرطانات السطحية للمثانة (مراحل T1, Tis, Ta)

- إن 70٪ من كل حالات الإصابة بسرطان المثانة، تبدو في بادئ الأمر كأورام سطحية. وحوالي 15 إلى 20٪ من الحالات تؤدي إلى تقدم المرض إلى مرحلة T2 أو أكثر، كما يحصل عند 50 إلى 70٪ من المصابين بأورام Ta

أو T1 حالة معاودة ظهور المرض بعد العلاج الأولي. إن الأورام ذات الدرجة المنخفضة (grade I , II) والمرحلة المبكرة (Ta) تستطيع النكس بنسبة 50٪، وتقدم المرض بنسبة 50٪ تقريباً، في حين أن الأورام ذات الدرجة العالية (T1 المرتبطة بـ CIS، والأورام المتعددة و grade III) تستطيع النكس بنسبة 70٪ ، والتقدم إلى مراحل أعلى (T2) بنسبة 30٪ على وجه التقريب.

- فإن العلاج الاختياري في الأورام السطحية للمثانة عبارة عن إزالة الورم عن طريق الإحليل = TURB لكنه رغم وجود TURB هناك نسبة تعادل 70٪ من المرضى سوف يصابون بنكس الورم بعد العلاج.
- خلال السنوات الأخيرة تمت محاولات عديدة للحيلولة دون نكس ورم المثانة، وبناء على معطيات مركز البحوث السرطانية في أوربا (EORTC) فبالإضافة إلى TURB، إن تم استخدام طريقة العلاج الكيميائي أو العلاج الدوائي في داخل المثانة أيضاً، ستخفض نسبة الخطورة بشأن النكس وغزو النسيج العضلي من 70 إلى 50٪.
- وكما ذكرنا سابقاً فإن المرضى المعرضين لخطر ارتفاع نسبة تقدم السرطان أو احتمال نكس الورم بعد عمل TURB، فهم يرشحون للعلاج بواسطة الأدوية داخل المثانة. والاستطباقات لهذا النوع من العلاج تشمل: Cis المتعددة، المرتبطة بـ Ta أو T1، والأورام ذات الدرجة grade III، والأورام المتعددة، والأورام القابلة للنكس بسرعة عقب TURB.
- إن الأدوية التي يتم وصفها داخل المثانة عبارة عن: عصية كالميت جيران (BCG)، والإنترفيرون، و Thiotepa، وميتومايسين سي ودوكسو روبيسين، والجمسيتابين. بناء على دراسات متعددة مقارنة بين الأثر العلاجي لـ BCG وبين الأدوية الأخرى في داخل المثانة، ثبت أن BCG تتمتع بفوائد علاجية أكثر في تخفيض نسبة نكس المرض في الواقع أن 7٪ من المرضى المصابين بسرطانات ذات درجة عالية، لا محالة من تعرضهم لحالة النكس، سواء أكانوا قد خضعوا للعلاج في المثانة أو لم يخضعوا.
- 1/3 (ثلث) المصابين الذين تقدم بهم المرض في غضون 5 سنوات وقد أجروا استئصال المثانة (Cytectomy)، ماتوا بسبب النقائل العظمية. ولذلك فإن 15٪ من المصابين بالسرطانات السطحية معرضون لاحتمال كبير لتقدم السرطان، وبغض النظر عن تعاطيهم لأي نوع من العلاج، سينتهي بهم المطاف إلى الوفاة⁽⁵⁾.

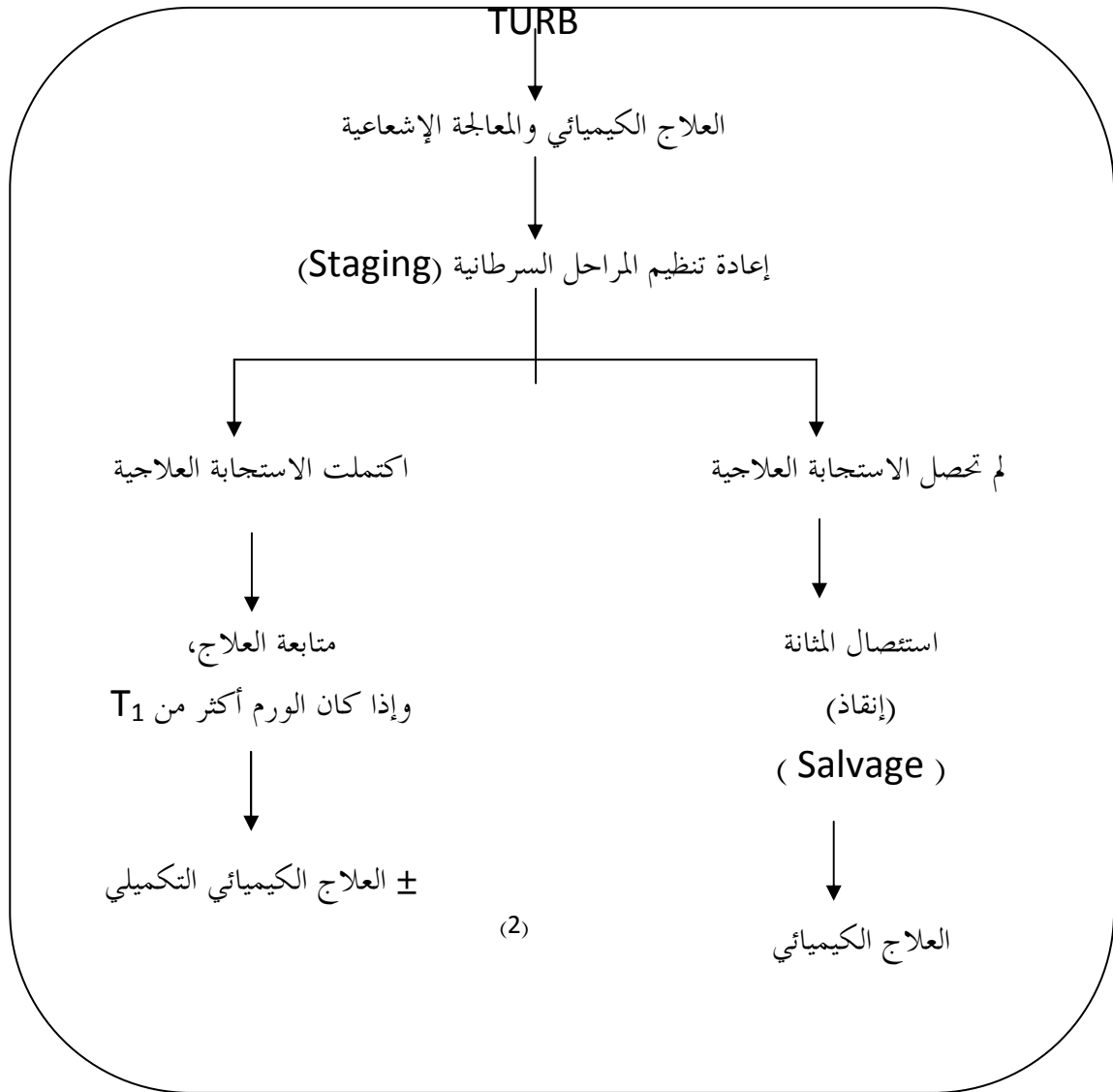
علاج سرطان المثانة في المراحل المتقدمة والغازية للطبقة العضلية

- إن أغلبية سرطانات المثانة وإن كانت سطحية، إلا أن 20 إلى 40٪ منها تجتاح الأنسجة العضلية، وإن لم تتم معالجتها سيؤدي 85٪ من الحالات في غضون سنتين إلى وفاة المريض. ومن هنا فإن إجراء جراحة استئصال للمثانة والعلاج الكيميائي يعتبر علاجاً اختيارياً مزدوجاً لهذا النوع من الحالات. (2)
- العلاج القياسي لـ SCC للمثانة، سرطانات غدية، TCC، سرطانات مغزلية الخلايا (Spindle Cell Carcinoma) عند الذكور، هو تجريف العقد اللمفاوية ذات الجانبين في الحوض، و(Cystoprostatectomy) مع أو بدون إجراء Urethrectomy (قطع الإحليل). وعلاج الحالات المشابهة عند الإناث فهو تفريغ الحفرة الأمامية للحوض، التي تشمل المثانة والإحليل والجدار البطني للمهبل والرحم.⁽⁵⁾

نكس الورم بعد الاستئصال الجذري للمثانة

- إن وجود احتمال نكس الورم بعد إجراء عملية الاستئصال الجذري للمثانة، يعود بشكل كامل إلى stage = المرحلة التشريحية المرضية للورم.
- بناءً على البحوث التي أجريت خلال 10 سنوات فيمكن تقسيم حالات النكس إلى ثلاث مجموعات:
 1. النكس الموضعي،
 2. النكس البعيد،
 3. مجرى البول (الإحليل).
- يتعرض 30% من مجموع المرضى للنكس الموضعي أو النكس البعيد، بحيث تستمر الحالة حوالي 12 شهراً، و86% من مجموع المصابين يعانون من نكس الورم حتى 3 سنوات بعد إجراء عملية استئصال المثانة.
- ويمكن تقسيم حالات النكس البعيد والنقائلي إلى مجموعات فرعية تشريحية مرضية. 13% من المرضى المصابين بالأورام المحصورة بالمثانة وغير المنتقلة إلى العقد اللمفاوية، يصابون بالنقائل البعيدة، فإن انتشر الورم خارج المثانة ومن دون اتصال بالعقد اللمفاوية، كانت نسبة النقائل البعيدة 32%، أما إذا كان هناك انتقال إلى العقد اللمفاوية فكانت نسبة خطورة النقائل 52%. ولهذا فإن المرضى المعرضين بشدة لخطر نكس الورم لابد لهم من إجراء العلاج الكيميائي بجرعات إضافية ومن أجل معرفة إنذار المرض، وضرورة إجراء المعالجات المتممة التالية للاستئصال الجذري في سرطان المثانة.
- قام شاذلي وزملاؤه بدراسة حول تشخيص مدى الاستخدامات التشخيصية والعلاجية لعملية تجريف العقد اللمفاوية (lymphadenectomy) المنتشرة تحت الحجاب الحاجز بجوار الأهر (Para-aortic) بعد إجراء عملية استئصال المثانة. فأتضح من خلال نتائج هذه الدراسة أن تجريف العقد اللمفاوية تحت الحجاب الحاجز بالنسبة لعملية استئصال العقدة اللمفاوية الشائعة للحوض خلال إجراء عملية استئصال المثانة، تعتبر وسيلة تشخيصية أدق لـ Stage المصابين بسرطان المثانة، كما تقوم بتحديد فوائد العلاج الكيميائي المتمم ± العلاج الإشعاعي بنحو أفضل. وكذلك تعتبر طريقة منذرة لحدوث النكس، ومن دون رفع نسبة الوفاة الناتجة عن تجريف العقد اللمفاوية على عكس ما يحدث في استئصال العقدة اللمفاوية للحوض وفق المواصفات القياسية.(9)

خطة التشخيص العلاجي بعد عملية استئصال المثانة



وكما ذكرناه سابقاً فإن العلاج المقترح والشائع في حالات الإصابة بالسرطان الغازي للمثانة، عبارة عن الاستئصال الجذري للمثانة.

بناءً على ذلك قام Shawky وزملاؤه بدراسة مقارنة بين علاج المحافظة على المثانة بالإضافة إلى العلاج الكيميائي والمعالجة الإشعاعية، وبين العلاج الشائع، ففي هذه الدراسة أجري العلاج الجراحي (خلال الإحليل TURB) على 55 مريضاً مصاباً بسرطان المثانة الغازي للعضلة عبر Stage T2 إلى T4 و Nx M0، وإثر ذلك تم إعطاؤهم جرعات من العلاج الكيميائي Cisplatin والمعالجة الإشعاعية خلال 4500 cGy. وتمت مراقبتهم لمدة 48 شهراً بطريقة تنظير المثانة وأخذ مسحات للفحص الخلوي وأخذ خزعات متعددة، فتمت معالجة 37 مريضاً (67.3%) من حالات السرطان الغازي بنجاح، حيث عادت المثانة إلى حالتها الطبيعية تماماً. بينما أن 13 مريضاً (23.6%) ظهرت عندهم حالة نكس الورم السطحي، مما

اقتضى إجراء الجراحة ضرورةً عن طريق الإحليل بشكل تكميلي، والعلاج الدوائي داخل المثانة (Trans Vesical).

■ كان 37 مريضاً (67.3%) من الذين استجابوا لهذه الطريقة العلاجية بعد إجراء دراسة خلوية البول أو إعادة أخذ خزعات خالية من السرطان، وكانت نسبة بقاء المرضى على قيد الحياة في غضون 5 سنوات ما يعادل 43.12%، وبالتالي فيمكن القول بأن العلاج المدمج المذكور يعتبر بديلاً لطريقة استئصال المثانة الفوري بشأن بعض المرضى. وكون نسبة الاستجابة الكاملة للعلاج 67.3% ونسبة بقاء المرضى على قيد الحياة والحصول على مثانة سليمة لمدة 3 سنوات 60%، يعتبر أمراً منبئاً بالأمل (10).

■ قام Hollenbecsek وزملاؤه بدراسة مقارنة حول آثار الأعراض السريرية الشديدة والخفيفة على المرضى المصابين بسرطان المثانة في المراحل الأولية من خلال stage منخفضة. حيث تبين من خلال هذه الدراسة تقسيم 940 مريضاً أصيبوا بسرطان -اعتباراً من سنة 1992 إلى 2005 - إلى 4 مجموعات. فكانت النتيجة أن المعالجات ذات طابع هجومي أكثر مثل تنظير الجهاز الهضمي، والعلاج بالحقن داخل المثانة لا يمتلك أي قدرة على الحد من نسبة الوفيات وشدة الإجراءات العلاجية مقارنة مع الإجراءات الأقل شدة، أما الأعراض الناتجة عن معالجة ذات طابع هجومي أكثر أو أقل، فكانت نتائجها متساوية عند المرضى (11).

النقائل العظمية

الظهور والأعراض

- يعتبر مرض النقائل العظمية أكثر شيوعاً بعدة مرات من سرطانات العظام الأولية.
- السرطانات الأولية التي تصيب أعضاء مختلفة من الجسم تتطوي على مقادير متفاوتة من الخطورة للتطور إلى سرطان النقائل العظمية. وهذا التفاوت بالنسبة للابتلاء بمرض النقائل العظمية فيما بين السرطانات الأولية لمختلف أعضاء الجسم، يمكن أن يكون بسبب الاختلاف في سلوك الخلايا أو أجزاء الخلايا السرطانية نفسها، أو خلايا نسيج الجسم، وقد يكون مرتبطاً بآليات أخرى.
- إن توزيع وانتشار النقائل العظمية في عظام الجسم الهيكلية التي تحوي نسبة أكبر من نقي العظام يدل على أن جريان الدم البطيء يسهل التصاق الخلايا السرطانية المهاجرة إلى العظام.
- وفي المقابل فإن أورام الكلية الناشئة عن النقائل شائعة، وذلك نتيجة جريان الدم السريع في ذلك العضو. والآلية الافتراضية الأخرى هي انتشار السرطان الابتدائي عن طريق الأوردة، فقد أشارت الاختبارات إلى أن الدم في أعضاء الحوض والثدي لا تصب فقط في الوريد الأجوف (Vena Cava)، وإنما تصب في الشبكة الوريدية المعروفة بالوريد الفقري (Vertebral) كذلك. وجريان الدم في الوريد الفقري والذي يزداد بارتفاع الضغط داخل الحوض أو داخل القفص الصدري نتيجة لوجود السرطان في هاتين المنطقتين، يؤدي إلى زيادة احتمال انتقال السرطان إلى عظام العمود الفقري.

على الرغم من أن تشخيص النقائل العظمية ليس بمسألة صعبة، لكنه يتحول إلى عويصة في بعض الموارد الخاصة. فعلى سبيل المثال فإن العجائز اللواتي يصبن بمرض تخلخل العظام (هشاشة العظام Osteoporosis) ويعانين التغييرات الطارئة على العظام التي ترتبط بكبر السن أيضاً، أو الرجال المسنين المصابين بسرطان الموتة، فإن ظهرت عندهم الأعراض في الحوض فلن يكون من المستطاع أن ننسب تغييرات التصلب العظمي sclerotic إلى وجود السرطان. ولابد لنا في هذه الحالة أن نفترض وجود داء باجيت (Paget) كأحد الاحتمالات.(12)

الأعراض الناشئة من مرض النقائل العظمية تعرف بعنوان وقائع مرتبطة بالجهاز الهيكلي أو ما يعرف اختصاراً بـ SRE. ومن هذه الوقائع الألم الذي يحتاج إلى العلاج بـ (المواد الأفيونية).

SRE JI

Skeletal Related Events

التعريف: هي باختصار مجموعة الأعراض الناتجة عن وجود نقيلة عظمية وأهم هذه الأعراض الكسور المرضية في العظام.

الخطورة الكامنة: قد تؤدي إلى انضغاط في النخاع الشوكي عندما تكون في العمود الفقري. تشكل أهم الاختلاطات الناتجة عن النقائل العظمية.

الآلية المرضية :

1. قد تنتج عن تشيع العمود الفقري الذي يستعمل لمعالجة الألم الناتج عن الكسور المرضية فيه.
2. قد تنتج أيضاً عن جراحة على العظم.

تأثيراتها:

1. إن وجود الـ SRE يؤدي إلى تغير خطة العلاج المضاد للتشنؤات في سياق معالجة الآلام العظمية.
2. ذات تأثيرات موهنة للمريض Debilitating.
3. تؤدي على ألم شديد.
4. ذات تأثير سلبي على جودة الحياة حيث تؤدي إلى إنقاص فعالية ونشاط المريض يومياً وبشكل متزايد.

5. يؤدي الـ SRE إجمالاً إلى ارتفاع كلس الدم الناتج عن الخباثات Hypercalcemia of Malignancy.

أما الأعراض الأخرى التي تحتاج إلى المعالجة بالأشعة أو الجراحة، فهي تشمل ارتفاع نسبة كالسيوم الدم، والكسور ذات الشعور بالألم (تشريحياً مرضياً)، والضغط على النخاع الشوكي.

الألم هو العلامة الأكثر شيوعاً لمرض النقائل العظمية، وهو ألم يشعر به مبدئياً كألم موضعي أو منتشر، فيصبح أكثر شدة في الليل، وعلى الأغلب لا يتحسن بالاستلقاء.

■ يعتبر الألم الناتج عن إصابة اليد والرجل موضعياً للغاية، وعلى العكس منه فإن الآلام الناتجة عن إصابة الحوض والعمود الفقري تعد غامضة ومنتشرة. وهذه الآلام تصبح أسوأ مع العمل والفعاليات التي تثقل على الجسم.

■ في البداية ينشأ الألم عن وجود الورم في العظم، والذي يحرر الوسائط الالتهابية، والبيبتيدات العصبية والسيبتوكينات، وبالتالي زيادة الضغط داخل العظم المصاب، وهذا الأخير يسبب تحريض الخلايا العظمية وأعصابها.

■ وكذلك الألم الناتج عن العمل يشير إلى مرض أدى إلى ضعف العظم الثانوي. والألم الحركي يرتبط مباشرة بالإصابة الموضعية الكاسرة للعظام (Osteoclastic). ومخلفات بناء العظام (Osteoblastic) بدورها تستطيع أن تضعف العظم بشكل كامل، وتجعله مستعداً للإصابة بكسور.

■ ارتفاع نسبة كالسيوم في الدم الناتجة عن أمراض العظام الخبيثة من العلامات الشائعة في النقائل العظمية. وإن كانت المضاعفات الاستقلابية العظمية انخفضت في العقدين الماضيين نتيجة استخدام البيسفوسفونات. تزداد نسبة كالسيوم الدم عن طريق ثلاث آليات:

1. ازدياد مدة طور انحلال العظام (Osteolysis)

2. وجود مناطق متعددة من النقائل العظمية التي تسبب إصابة شديدة للعظام

3. بعض الأورام، خاصة من نوع الخلايا الشائكة، التي تفرز البروتين المرتبط بهرمون جارات الدرق (PTHrP) الذي يسبب بدوره ازدياد إفراز كالسيوم في المصل. إن ارتفاع كالسيوم الدم يزيد من خطر إصابة المرضى بالجفاف، ومن أعراضه التعب، والنعاس، والغثيان، والإقياء، وفقدان الشهية، والخمول، وفي حال ظهور هذه الأعراض لابد من تعويض السوائل المفقودة من خلال استخدام محلول معالجة الجفاف وإعطاء المريض البيسفوسفونات الذي يستطيع بدوره تخزين الكالسيوم وإيصاله إلى الحد الطبيعي في الجسم.⁽⁵⁾

شيوع النقائل العظمية

■ أكثر الأورام التي تصيب الهيكل العظمي شيوعاً هي اختلالات النقائل العظمية. يؤدي السرطان لوفاة ما يقارب 700.000 شخص في الولايات المتحدة الأمريكية سنوياً، وعلى الأقل ثلثا حالات الوفاة هم مصابون بالنقائل العظمية. على الرغم من ظهور هذا المرض في أغلب السرطانات، إلا أن أكثر أسباب النقائل العظمية شيوعاً، هما سرطان الثدي والموتة.

■ طرق تشخيص النقائل العظمية هي:

1. المسح الضوئي للعظام،

2. الأشعة السينية،

3. دراسة الأنسجة من خلال الخزعات، ولكن لكل من هذه الطرق سلبيات ومساوئ.

■ إن ومضان العظام يقوم بتوصيف كل الجسم، إلا أن هذه الطريقة لا تساعد في تشخيص الاختلالات البانية ذات الدرجة المنخفضة، وذلك لأن النظائر (Isotopes) لا تجتمع إلا من خلال نشاط باني للعظم في المكان المصاب.

■ إضافة إلى أن ظهور النقائل العظمية مرتبط بطول عمر المريض إلى حد ما، وهذا يعني أن ظهور النقائل العظمية أكثر عند المريض المصاب بسرطان الثدي لكونه يعيش فترة أطول بالمقارنة مع مريض مصاب بسرطان الرئة.

النقائل العظمية

أنواع النقائل العظمية

1. **النقائل البانية للعظام Osteoblastic**: كما هو الحال في النقائل العظمية الآتية من سرطانات الموثة، حيث تتشكل كميات مفرطة كثيرة وجديدة من العظمو لكن يكون هذا العظم غير مرتب بشكل جيد (غير محكم الحبك woven)، ثمة إعاقة في عملية التركيب البنيوي للعظم هنا.
2. **النقائل الحالة للعظم Osteolytic**: كما هو الحال في النقائل الناتجة عن (سرطانة الخلية الكلوية، الورم النقوي العديد)، حيث تكون حادثة الارتشاف مفرطة إضافة إلى أذية مرضية للعظم.
3. **النقائل المختلطة البانية/ الحالة Osteoblastic/ Osteolytic**: يشترك النمطان السابقان معاً، كما هو الحال في النقائل العظمية الآتية من سرطان الثدي.

الطرق العلاجية لمرض تخرب العظام الناتج عن النقائل

- الطريقة الأفضل لعلاج المريض المصاب بالنقائل العظمية هي استئصال الورم. لكن للأسف هذا العلاج غير قابل للإجراء في أكثر الحالات. ولهذا فإن أكثر الطرق العلاجية تعتمد أدوية تعيق عملية التخرب العظمي من قبيل أدوية الـ (بيس فوسفونات). وقد أظهرت التحقيقات أن استخدام الـ (باميدرونات) (Pamidronates) عبر الحقن الوريدي ولمرة واحدة في الشهر، يقلل من نسبة النقائل العظمية، ويؤخر ظهور التخرب العظمي. فبالإضافة إلى المعالجة من خلال تثبيط عملية النقض العظمي، لابد من الانتباه إلى أن علاج النقائل العظمية يمكن أن يتم عبر استخدام Antagonists الصناعية لـ (Laminin) التي تشكل عائقاً أمام اتصال خلايا سرطانية بالغشاء القاعدي للعظم.
- وكذلك باستخدام مثبطات الأنزيمات الحالة للبروتين (Proteolysis) من الممكن التقليل من الجذب الكيميائي في خلايا الغشاء القاعدي والخلايا السرطانية.
- وبناء على البحوث الأخيرة فمن الممكن الحيلولة دون تطور الاختلالات التخريبية للعظام من خلال استخدام أضرار لـ PTH-rP. وثمة مجموعة من أدوية أخرى لها خاصية تثبيطية ضد لحمة متالوبروتيناز-2 (مثبطات نسيجية لشبكة متالوبروتيناز-2 = TIMP2) إذ يقلل من نسبة نقض العظام.

النقائل البانية للعظم:

- لا تتسبب الأورام بتشكيل نقائل مخربة للعظام وتخريب الهيكل العظمي للجسم فقط، وإنما تتسبب أيضاً بتشكيل عظم جديد حول بقايا الخلايا السرطانية والقيام بالنقائل العظمية. وهذا النوع من النقائل يتم بوجود نقص في مرحلة الكسر العظمي، وتظهر النقائل البانية للعظم بوجه خاص في سرطان الموثة.

عملية البناء العظمي وتشكل النقاثل العظمية تتم بحضور عوامل محفزة مثل عامل النمو (B2) الذي يغير عامل نمو مصورات الليف (TGFB2)، ومفعّل البلاسمينوجين، وبروتينات التشكيل العظم، و PTH-rP وأندوتلين 1.⁽¹²⁾

طرق التصوير، والطب النووي

واستخدامهما في تشخيص وعلاج سرطان المثانة

تتمتع طرق التصوير غير الآمنة بتأثير كبير في جميع مراحل سرطان المثانة. يتم التصوير بالأشعة السينية للقفص الصدري وتصوير طبقي محوري (CT-Scan) للبطن والحوض، وذلك لجميع المرضى المصابين بسرطانات غازية للعضلات، وإن كانت تعتبر CT و MRI من الطرق غير الموثوقة في معرفة مدى التوسع المرضي لأورام المثانة بشكل دقيق؛ إذ إن بعض العوامل الخارجية مثل أخذ الخزعة حديثاً، والعلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي علاجا جهازياً (Systemic)، وحقن بعض الأدوية داخل المثانة مثل BCG تؤدي إلى ازدياد التضخم في جدار المثانة، وتظهر أعراضاً تشابه أعراض الورم، وبالتالي فإن بعض الحالات المتشابهة تظهر في التصوير (CT و MRI) وكأنها ورم، وذلك بصورة غير واقعية. ولهذا فقد تم في بعض الدراسات استبدال طرق التصوير النووية المعروفة بـ PET عبر 18F-FDG مكان الطريقتين (CT و MRI) للحصول على دقة أكبر في التشخيص.⁽¹³⁾ طبعاً إن استخدام الطب النووي في تشخيص المثانة، يتركز غالباً على تشخيص النقاثل العظمية.

منذ بدء الاستخدام الطبي للتصوير الومضاني للعظم من خلال السترونتيوم (85 Sr)، من قبل فليمغ، سنة 1961، فقد حدث تطور كبير في مجال العلاج بالأشعة وطرق المسح الضوئي النووي، وفي مجال تشخيص ودراسة النقاثل العظمية. وفي الوقت الراهن فإن التصوير الومضاني للعظم عبر عنصر التكنيتيوم 99 إم technetium-99m (^{99m}Tc) تعتبر الطريقة الأكثر شيوعاً في تشخيص النقاثل العظمية ودراسة مدى تطور المرض.

في السنوات الأخيرة حصلت تطورات كبيرة في مجالات التصوير الإشعاعي، مما أوجد طرقاً مثل التصوير الطبقي المحوري، والمرنان، إلا أن قابلية التصوير الومضاني للعظم في مسح الهيكل العظمي كاملاً، جعلتها أول خيار يستخدم في تشخيص أمراض المصابين بالسرطان.⁽¹²⁾

خلال التصوير عبر الأشعة السينية والطبقي المحوري فإن الأشعة قبل أن تلتقط على الشريط أو تُستقبل من جانب الحاسوب، تصل إلى الجسد مباشرة، بيد أن التصوير بطريقة الطب النووي يتم من خلال استخدام الـ Isotope (النظائر المشعة والعلاج الإشعاعي) حيث تصدر مجموعة من الفوتونات (أشعة غاما) فلا تستقبل من أي جهة إلا بعد تحول مستوى الطاقة في نواة الـ Isotope من الدرجة المرتفعة إلى الدرجة المنخفضة، مما يعرف بالتخريب الإشعاعي.

إن أشعة غاما تشابه الأشعة السينية، بفارق أن طول موجة الأولى أقصر، ويتم تمييزها بواسطة آلات التصوير المعروفة بآلات تصوير الغاما. يتحول الدواء الإشعاعي المعروف بـ ^{99m}Tc بعد تناول المريض له، وفترة الامتصاص من قبل الجهاز الهيكلي إلى ⁹⁹Tc، فتطلق إشعاعات الغاما بطاقة 140-keV.

- تعتبر آلات تصوير الغاما مؤشرات هامة، تتلقى أشعة الغاما مهما كان، إلا أن نسبة التلقي تزداد في الأعضاء التي يكون فيها تجمع الدواء الموضعي أكبر. و آلات التصوير هذه تحول أشعة غاما إلى ضربات ضوئية، والتي تستجمع بعد ذلك بواسطة أنابيب متعددة، وتبدل إلى إشارات كهربائية، وبالتالي تظهر كصور رقمية على شاشة الحاسوب.
- تعرض الصور في مقياس رمادي (أطياف أسود وأبيض) حيث إن المناطق الأقل جذباً تظهر بشكل أوضح، والعكس صحيح. هذه التصاویر قابلة للنسخ على أشرطة الفلم، والإرسال الإلكتروني، وقابلة للحفظ والثبت في ذاكرة الحاسوب. (14)
- إن المواد المستخدمة -وكما ذكرنا سالفاً- تؤثر في ومضان العظام مثل: متيلين دي فسفونات (MDP) بواسطة مادة فعالة شعاعياً ^{99m}Tc ، إلا أن هنالك أدوية إشعاعية أخرى تستخدم في تشخيص حالات معينة من الورم مثل استخدام اليود ^{131}I لتشخيص الأورام المتميزة الحاصلة عن نقائل أورام الغدة الدرقية، واليود ^{123}I أو ^{131}I وتركيبه ميتا أيود بنزول غوانيديين (MIBG) لتشخيص أورام عصبية هرمونية (Neuroendocrine) مثل الورم الأرومي العصبي ، والكارسينويد.
- وهناك أدوية إشعاعية أخرى غير اختصاصية تستخدم أحياناً في تشخيص النقائل السرطانية العظمية، لكن ليس استخدامها شائعاً في الأعمال التشخيصية، مثل الغاليوم ^{67}Ga (67)، والتاليوم ^{201}Tl (201)، والسستامبيبي ^{99m}Tc - ^{99m}Tc خماسي دي ميركابتو سوكسين أسيد (VDMSA).

النظائر المشعة وآلية امتصاصها في الهيكل العظمي

- عملية امتصاص مركبات دي فسفونات تتعلق بنشاط البناء العظمي (Osteoblastic) أكثر مما تتعلق بجريان الدم الموضعي. يعتقد أن مادة دي فسفونات من خلال الامتصاص الكيميائي تلتصق ببلورات الهيدروكسي أباتيت على سطح العظام.
- يعتبر MPD المؤشر ب ^{99m}Tc أكثر المعرفات العظمية شيوعاً، إذ يظهر أكمل نسبة تضاد بين صور الهيكل الطبيعي والهيكل المصاب، غير أن هناك مواد مؤشرة أخرى تستخدم مع أساس دي فسفونات.
- في طريقة الـ (PET) يتجمع فلورايد (F 18) بطريقة مشابهة، وامتصاصها مرتبط بجريان الدم ونشاط الباني للعظم، ثم إن شاردة الفلورايد يتصل ببلورات هيدروكسي الأباتيت في العظام، ويشكل فلورو أباتيت.
- وفي الوقت الذي تأخذ خلايا النقائل حيزاً في نقي العظام تبدأ عملية تخريب الهيكل العظمي بواسطة آلية رفع مستوى نقض العظم، وذلك بعد تحريض النواقض للعظام عبر الوسائط الدموية المشتقة من الأورام مثل: عوامل النمو ومجموعة السيتوكينات. و يترافق هذا التخريب العظمي عادة مع ازدياد في نسبة نشاط الباني للعظم. والذي يحدد سلوك النقائل السرطانية العظمية هو نتيجة التعامل بين هذا العنصر وبين عملية الانحلال العظمي Osteolysis.
- ترافق معظم سرطانات العظام فعالية ناقضة للعظام (Osteoclastic). لكنه في الاختلالات المؤدية إلى الانحلال العظمي، فإن ازدياد نسبة الجذب لمؤشرات العظام تشير إلى فعالية بانية للعظام

(Osteoblastic) في النقاثل العظمية، وهذا ما تتم رؤيته عبر ومضان العظام بحيث تظهر هذه المناطق كآفات ساخنة.

وقد أصبح من المعلوم أن نسيج الأورام يمتلك كمية أكبر من الجلوكوز مقارنة بالأنسجة الطبيعية. ولهذا فإن جزيئات الجلوكوز المشعة (FDG) تتجمع في نسيج الأورام بشكل انتقائي، بحيث يمكن مشاهدتها بآلات تصوير PET وكاميرات أشعة الغاما. ولأن FDG تُشاهد في خلايا الورم أيضاً، فإن هذه الطريقة تستخدم لتصوير نسيج الورم والنقاثل. فليست كالتصوير الومضاني للعظم الذي لا يُظهر إلا تفاعلات عظمية. فيمكن القول بأن هذه الطريقة أكثر حساسية في تشخيص النقاثل العظمية؛ إذ أنها تظهر النشاط السرطاني في الأنسجة حتى قبل ظهور تفاعلات عظمية.

وتصدر من الأدوية المشعة فوتونات تظهر أوراماً خاصة، فيمكنها أن تظهر الأورام الأولية والنقاثل العظمية. يعتبر ^{201}Ti أحد الأدوية المشعة التي تعمل بمثابة أشباه بوتاسيوم، فتدخل الخلية عبر مضخة الصوديوم / بوتاسيوم ATPase. وإن نسبة امتصاص هذه المادة تحدد الوضعية الالبتائية للخلية، كما أنها تابعة لمعدل جريان الدم الموضعي.

إن مادة سيستامبيي $^{99\text{m}}\text{Tc}$ لها توزيع نسجي يشابه التاليوم، لكن آلية تجمعها في الخلايا مختلفة تماماً، حيث تتواجد بشكل رئيس في المتقدرات. فقد تمت -في دراسة Wakasugi- المقايسة بين الأدوية المشعة الجديدة $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI (hexakis- 2-methoxy isobutyl isonitrile) وبين $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MD في تشخيص النقاثل العظمية. حيث تم رصد 373 مشكلة عظمية عند 99 مريضاً مصاباً بأورام خبيثة، من خلال المسح الضوئي لهم. فهذه الطريقة استطاعت تشخيص 334 حالة اختلال في النقاثل العظمية من أصل 373 حالة.

وفي الوقت الذي تم التقرير عن 39 حالة إيجابية كاذبة من خلال المسح الضوئي بـ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP، كانت نتيجة تقرير العلاج الإشعاعي الجديد $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI عن حالتين إيجابيتين كاذبتين فقط. فكانت نتيجة التقارير عبر هاتين الطريقتين متشابهة في نحو 50.3% من حيث نسبة الخطأ في التقرير. فإن إجابات طريقة $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI أدت إلى تشخيص موارد صحيحة أكثر (حوالي 85%) مقارنة بينها وبين آلية $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP (حوالي 65%).

فنتيجة الدراسة بينت بأن العلاج الإشعاعي يتمتع بدقة وحساسية أكثر فيما يتعلق بتشخيص نقاثل نقي العظام، وكذلك يعتبر علاجاً اختصاصياً أكثر من غيره. وبالتالي فهو قادر على تشخيص نقاثل نقي العظام في مراحلها الأولية (early stage) قبل ظهور التغيرات في شكل العظام، والتي يمكن تشخيصها بالماسحات الضوئية الشائعة⁽¹⁵⁾.

طرق الومضان

معظم المسوح الضوئية ناتجة عن تجمع نقطي متعدد. هنالك أجهزة جديدة تملك كاميرات الغاما متعددة العدسات (Multi Headed) تستطيع تصوير أكثر دقة من جميع أعضاء الجسم والجهاز العظمي بمسح

ضوئي سريع جداً، ومن الجهة الأمامية والخلفية في الوقت نفسه. وعبر هذه الأجهزة يمكن أخذ صور متعددة من أي عضو في الجسم من خلال تكرار الإسقاط النقطي لهذا العضو.

هناك طريقتان للقيام بهذه التصوير:

- **Planar Scintigraphy**: تصوير كل الجسم خلال 30-40 دقيقة.
- **Spot Views (جانبى أو مائل) أو SPECT** : كل عدسات الغاما الحديثة تستطيع استقبال تصوير الطبقي المحوري (التصوير الطبقي المحسوب الباعث للفوتون المفرد = SPECT)
- فقد أمكن من خلال التصوير الطبقي إضافة إلى أخذ صور ثلاثية الأبعاد للوضع التشريحي للورم، رفع مستوى الحساسية في الطريقة التشخيصية من خلال زيادة الدقة في التصوير. فقد أثبتت البحوث أن استخدام SPECT لا يقتصر على تحسين مستوى التشخيص لنقائل العمود الفقري فقط، بل إنه يختص في كشف مناطق غير طبيعية (مسرطنة) ونوع السرطان في العمود الفقري.
- على سبيل المثال: انتشار الإصابة في العمود الفقري وفي القسم الخلفي من الفقرات أو ما يعرف بجسم الفقرة يدل على النقائل العظمية أكثر مما يكون معروفاً للانحلال الذي ينشأ بشكل أساسي في مفاصل الوجهات Facet joint أو القسم الأمامي من الفقرة أو في الديسك بين الفقرات.
- تعتمد طريقة التصوير (PET scan) على تشخيص موجتي الغاما (511kev) اللتين تسطعان من زاوية 1800 على بعضهما البعض، مما يؤدي إلى تخريب بوزيترون مفرد (وهو إلكترون إيجابي ناتج عن نواة غير ثابتة) وإيجاد إلكترون مفرد. إن رؤية أمواج الغاما متزامنة مع بعضها البعض، تُمكننا من كشف مكان السطوع بشكل دقيق، وعلى هذا فإنها تمنح الصورة وضوحاً أكثر من أساليب التصوير النووية القديمة التي تعمل على إصدار فوتون واحد فقط.

طريقة التصوير الومضاني في تشخيص النقائل العظمية

- تكمن الأهمية في جميع أساليب التصوير في القدرة على تشخيص الأماكن التشريحية الطبيعية، وتمييز التصاویر المصابة بالخدوش الناشئة من الجهاز (الخادعة=Artefact)، بالتزامن مع كشف الأماكن غير الطبيعية المصابة بالأورام الحميدة.
- والظاهرة الطبيعية التي تم كشفها في المسح الضوئي للعظم هي زيادة نسبة الامتصاص عند نقطة اتصال قبضة القص بالقص الصدري (Manubrium Sternal Junction) وزيادة في الامتصاص الموضعي في دروز الجمجمة (Suture) ومنطقة اتصال العضلة الدالية بالعضد، والاتصال المتقارن للعضلات المحيطة بالعمود الفقري (Paraspinal) فوق الأضلاع. كما أنه إذا كانت المنطقة المصابة في عظمة القص، بعيدة عن نقطة اتصالها بقبضة القص وغير متقارنة وغير منظمة، تكاد أن تكون من الأورام الخبيثة.
- في دراسة تمت وفق الشواهد الماضية، تبين أن من مجموع 1104 حالات سرطان ثدي، 3.1% حالة مصابة منفردة على منطقة القص، و76% حالة مصابة منفردة من نوع النقائل العظمية.

■ في الأحوال الطبيعية تظهر رأس عظمة الكتف (Scapula) على الأضلاع في التصوير الإشعاعي والمسح الضوئي، وتكون مشتبهة تماماً لوجود منطقة غير طبيعية مسرطنة. ولتفادي هذه المشكلة والتخلص من التشابه لابد من رفع الذراع إلى الأعلى وتكرار التصوير بعد رفع مستوى الرؤية، حيث يخرج رأس عظمة الكتف من محيط الضلع، ويتم التصوير بشكل أوضح وأدق.

■ كما أن هناك حالات أخرى يتم التشابه بشأن المصابين بداء باجيت (Paget's Disease)، وهو اضطراب عظمي مزمن يظهر عند 5% من الأشخاص الذين أعمارهم فوق 40 سنة. هذا المرض يتميز بإعادة تنظيم العظم بشكل شاذ وذلك بسبب ارتفاع نسبة نشاط الباني للعظام، وإنتاج العروق وزيادة امتصاص مادة الديفسفونات من قبل العظام، وبالتالي تظهر هذه الحالة وكأنها حالة سرطانية. أما عن طريق التدقيق في التصوير وظهور انتشار واسع لهذا المرض من خلال المفاصل إلى Diaphysis في الساق الطويلة وبصورة حادة تشبه الشعلة، يمكن تمييز هذا المرض عن السرطان.

■ الجمع بين ومضان العظام م والدواء الإشعاعي مثل 99mTc MDP يعتبر أسلوباً دقيقاً وحساساً جداً، بحيث إن النتائج السلبية الكاذبة له لا تتجاوز 0.08%. فقط. أما خصوصية هذه التقنية دون الاستفادة من أساليب التصوير الأخرى فتبقى ضعيفة. ولرفع مستوى الدقة في هذه التقنيات لابد من معرفة سلوك النقائل في عملية التوسع بالنسبة إلى مختلف الأورام، والذي يتم بشكل عام في إطار الهيكل والأضلاع، وحيث يتواجد فيه نقي العظام الأحمر، أما المناطق المرضية المحيطة فهي تعتبر غير شائعة ولكنها موجودة أيضاً. ولهذا فإن بعض العلماء ينصحون بالمسح الضوئي الكامل للجسم، في جميع حالات السرطان. إلا أن البعض الآخر لا يرجحون هذه الطريقة إلا بعد ظهور علامات مرضية محيطة على المرضى. فتم اعتماد فحص الأعضاء والعظام المحيطة بواسطة تبين عدسات الغاما وقابلية المسح الضوئي للجسم كاملاً خلال فترة زمنية قصيرة، فتمت إضافتهما إلى قائمة أسباب تشخيص المرض. ومن جملة إيجابيات هذا الفحص الكامل، قابلية تشخيص (HPOA) الذي يعرف بـ (Hypertrophic pulmonary Osteoartropatia)، في الأعراض الرئوية⁽¹²⁾

■ لأن هذه العارضة الرئوية قد تقوم بإيجاد حالة التصوير المضاعف، فلا بد من تمييزها عن حالة انتشار النقائل العظمية، وذلك من خلال مراجعة العلامات السريرية والتحليل المخبرية.

■ حالة التصوير المضاعف تنتج عن زيادة في سرعة قلب الخلايا العظمية (Turn Over)، بحيث تزداد نسبة امتصاص الأدوية المشعة المتجرعة من خلال الومضان العظمي في النسيج الهيكلي، فتتحول إلى نسيج رخو بامتياز، وبالتالي تظهر الصورة وكأنها سرطان عظمي متطور بشكل غير واقعي، في حين أن هذه العارضة الرئوية تعتبر من الأورام الحميدة، حيث تظهر في أكثر الأمراض الرئوية⁽¹⁶⁾

■ وفي أثناء القيام بالتصوير المضاعف فإن ارتفاع نسبة امتصاص الأدوية المشعة في كل أنحاء الهيكل المحوري وعدم ظهور الكلى في الصورة، ليس إلا نتيجة ارتفاع نسبة امتصاص العظام عن طريق الأنسجة الرخوة. وهذا بسبب وجود إصابة خبيثة وانتشار النقائل، أو بسبب تشخيص مرض حميد رئوي أو فرط نشاط جارات الدرق. فمن خلال نظرة دقيقة على نتيجة التصوير المضاعف عند حالات الأورام الخبيثة، على الأغلب يمكن ملاحظة نسبة امتصاص غير منظمة على منطقة الأضلاع والساق الطويلة. ونظراً إلى شيوع

النقائل العظمية المتتالية في بعض الأورام، فلا بد من إجراء ومضان العظام في هذه الحالات. وفي الحالات السريرية تتبع طريقة الومضان في دراسة وتشخيص وعلاج سرطان المثة وسرطان الثدي، كما أن لها دوراً اختصاصياً في سرطانات أخرى أيضاً.

ومن المواضيع التي يفضل بشدة استخدام ومضان العظام ، استخدام هذه الطريقة كجزء من التقييم الأولي عند ظهور أعراض المرض السرطاني وكعامل تقييم أولي لمرحلة الورم (Staging)، وفي متابعة المرضى اللاعرضيين (Follow-up) ودراسة مدى الاستجابة للعلاج، والبحث والفحص للمرضى العرضيين في حال وجود نتائج مخبرية تدل على احتمال إصابة العظام. ونظراً إلى انخفاض نسبة ظهور الإصابات العظمية في مسار سرطانات الأمعاء، والرئة، والدرق، والجلد (Melanoma)، وأورام الرأس والعنق. فلا يجرى ومضان العظام إلا في الحالات المشتبه بها بإصابة العظام، إضافة إلى حالات تقييم مدى الاستجابة للعلاج والحالات المؤكدة على وجود نقائل عظمية.

هناك عامل معقد في إجراء ومضان العظام في تقييم مدى الاستجابة للعلاج، وهو ظاهرة تهيج المرض (Flare Phenomenon) ، أي ازدياد فعالية الإصابات أو ازدياد عدد الإصابات خلال 6 أشهر من بدء العلاج الجهازى (Systemic) لا يعد دليلاً حتمياً على تقدم المرض، لكن قد يكون علامة إنذار مسبق بشكل أقوى. كما أن ازدياد عمل الباني للعظم يعتبر استجابة جيدة وناجحة للعلاج الجهازى.

ومن هنا فمن الممكن أثناء نشوء ظاهرة تهيج المرض، رؤية إصابات في المسح الضوئي للعظام، والتي لم تكن مرئية من قبل. تظهر هذه الحالات في المرضى المصابين بسرطان الثدي أو المثة. فربما تحصل هذه الظاهرة في سرطان الثدي بعد 3 أشهر من العلاج الجهازى. لكنه حتى 6 أشهر من بدء العلاج لا يمكن تشخيص هذه الظاهرة وتحديد مدى تقدم المرض.

يعتمد المسح العظمي في سرطان الثدي عادة لأجل التقييم المرحلي (Staging) المبكر للورم . والتحقيقات الأخيرة وإن أثبتت عدم موافقة الخبراء على إجراء المسح العظمي بدايةً في مرحلة ظهور العلائم عند جميع المرضى، لكنه في المرحلة III من سرطان الثدي والتي تؤدي إلى إصابة 6 إلى 62% من المرضى بالنقائل العظمية، فيوصى بشدة بإجراء المسح الضوئي للعظام. وللحفاظ على مستوى الدقة في تشخيص حالات النقائل العظمية ينصح بإجراء المسح الضوئي لمرضى سرطان الثدي في المراحل II ، III ، IV. كذلك وجود النتائج الإيجابية في ومضان العظام قد تكون علامة إنذار بشكل أضعف. **مزايا هذه الطريقة** بالنسبة للطرق التشخيصية الأخرى، أعم من المؤشرات السرطانية، والمؤشرات الكيميائية الحيوية ومعرفة الحالة السريرية، هي أن ومضان العظام تتمتع بدقة تشخيصية عالية، حيث تقوم بفحص كل الهيكل العظمي، وتحديد مناطق الإصابة بشكل دقيق⁽¹²⁾

كل ظاهرة غير طبيعية في العظام المحفزة لتغيرات في الطبقة العظمية (OSSEOUS) ستفضي إلى حدوث تغيرات (ناقضة ومزمنة) في العظام وطبقة OSSEOUS. فإن (Tc^{99m} MDP) تستطيع تشخيص هذه التغيرات المبكرة الاستقلابية، ما يعرف بـ (التصوير الوظيفي)، في حين أن الطرق الإشعاعية الأخرى لا تستطيع إلا تشخيص التغيرات الشكلية، وهذه التغيرات تظهر في المراحل المتقدمة ليس إلا. فلذلك فإن

المسح العظمي قادر على تشخيص تغيرات الطبقة العظمية الناتجة عن النقائل بشكل أسرع من سائر الطرق التصويرية الطبية.

قراءة الصور الوضائية للعظام

لما كان الهيكل العظمي متناظراً بالنسبة للمحور الطولي، فإن توزيع المواد المشعة الدوائية في هذا الهيكل يتم بشكل متناظر ومتساوي. تحدث إعادة تشكيل العظام (Remodeling) في مشاش العظام (Epiphysis) عند المرضى الصغار أكثر، ويجب أن لا يختلط مع الإصابات النقائلية للعظام. إن المؤشرات الإشعاعية الفعالة radioactive بعد الحقن يتم إفرازها في الكلى تدريجياً، وتتجمع في المثانة بشكل طبيعي ويتم إخراجها. كذلك بالنسبة للثدي عند النساء فهي تظهر في الصور بحيث لا بد أن يكون التجمع الإشعاعي وامتصاص المادة الفعالة شعاعياً فيها بشكل متناظر. فهذه الأشكال الفيزيولوجية قد عرفت لدى الخبراء والأخصائيين بسرعة فائقة، حيث لم يبق أي غموض في توضيحها. فإذا كانت الصور غير واضحة بشأن منطقة مشتبها بإصابتها، يمكن زيادة وضوح الصورة من خلال: إنقاص المسافة بين الكاميرا والمنطقة المراد دراستها، أو زيادة طول مدة التصوير. ولأجل رفع مستوى الدقة والسلامة يمكن استخدام عدة مساقط. فعلى سبيل المثال من أجل تعيين المحل الدقيق لموضع معين مع زيادة الامتصاص في العظام، لا بد من التصوير من زوايا جانبية أو مائلة، وعلى الأقل تكون هناك صور من جانبيين على الأقل.

الحالات المحتملة لومضان العظام

إذا ما شوهد الازدياد الموضعي بتجمع الأدوية المشعة على شكل آفات ساخنة (Hot Lesion) في نقاط متعددة، فهذا يؤكد وجود النقائل. هناك حوالي 90% من المرضى المصابين بالنقائل الهيكلية، عندهم إصابات متعددة. ونحو 80% من مجموع الإصابات النقائلية، تكون في الهيكل الطولي، 10% في الجمجمة، و10% في الساق الطويلة. كما أن النقائل السرطانية العظمية هي السبب لـ 50 إلى 60% من الإصابات المنفردة في الهيكل المركزي. وكل إصابة مفردة في الأضلاع عند المصابين بالسرطان، تشير إلى 10% احتمال وجود النقائل العظمية.

يمكن أن ترصد الإصابات منخفضة الامتصاص للأدوية المشعة موضعياً، في النقائل السرطانية (محللة أو ناقضة) التي تنمو بسرعة هائلة، والارتكاس العظمي فيها قليل جداً. كما أن 80% من الإصابات الباردة الموضعية تعتبر من النقائل العظمية⁽¹⁴⁾.

في دراسة أجراها Choi و زملاؤه على المرضى المصابين بالسرطان، تم تقييم خصائص الآفات الباردة وشيوعها Cold Lesionse عبر الأدوية المشعة $^{99m}\text{Tc MDP}$. فوجدوا 29 آفة باردة لدى 24 مريضاً، وعلى وجه التقريب فكانت الإصابات الباردة نحو 1% من مجموع المسوح العظمية للمرضى المصابين بالأورام الخبيثة، أما ظهورها في النقائل العظمية فكما جاء في التقارير كان 2.5% فقط. ومن بين مجموع المرضى، كان هناك مريضان مصابان بسرطان المثانة (8% تقريباً). وكانت نسبة ظهور هذه الإصابات في النقائل العظمية عند المصابين بسرطانات الرئة والثدي منخفضة. أما الأماكن الشائعة لهذه الإصابات الباردة فكانت في العمود الفقري، والحوض، والجمجمة، والأضلاع. يعتبر وجود هذه الإصابات التي تتعلق

بظهور النقائل العظمية، قريباً من منطقة السرطان الأولية. حجم هذه الإصابات الباردة أكبر من الإصابات الساخنة، وهذا يدل على أن نسبة الامتصاص للمواد المشعة عالية. ومن خلال الدراسة تبين أن 6% من مجموع المصابين بالنقائل العظمية كانوا مصابين بإصابة باردة منفردة فقط، وكان مريضان مصابين بأفات باردة إلا أن إصاباتهم كانت إصابات ساخنة سابقاً (بنسبة عالية للامتصاص). بناء عليه فيمكن الاستنتاج بأن النقائل العظمية قادرة على أن تظهر على صورة إصابات باردة في المسح الضوئي للعظام⁽¹⁷⁾

■ **التصوير المضاعف للأورام الخبيثة المنتشرة Superscan:** وكما أسلفنا أن ارتفاع نسبة امتصاص الأدوية المشعة في كل أنحاء الهيكل المحوري وعدم ظهور الكلى في الصورة، ليس إلا نتيجة ارتفاع نسبة امتصاص العظام عن طريق الأنسجة الرخوة. وهذا بسبب وجود إصابة شديدة في النقائل العظمية المنتشرة.

■ امتصاص MDP بواسطة النسيج الرخو يشاهد في حالات ارتفاع الكالسيوم في الدم، أو سرطان العظم الخبيث المسمى بالعقل العظمي osteogenic sarcoma والتي تؤدي إلى انتقال السرطان إلى الرئة.

■ ظاهرة التهيج Flare Phenomenon.

النتائج الإيجابية الكاذبة

■ الإصابات مثل الكسور الحديثة وذات العظم والنقي osteomyelitis يمكنها أن تصدر ردود فعل قوية تجاه الاستجابة البانية للعظم. وهذه الصور بالإضافة إلى المشاهدات السريرية والقصة المرضية للمصاب تعتبر علامة لتمييز حالات السرطان عن غيرها. (في الحالات غير السرطانية غالباً تكون الإصابات منفردة).

■ النقاط الصغيرة لامتصاص الأدوية المشعة: Tag Breakdown

■ الشوارد الحرة تتجمع على الأغلب في الغدة الدرقية والغدد اللعابية ومخاطية المعدة.

■ إذا ما شوهدت نقطة ساخنة (Hot spot) في الأطراف السفلية، يجب التنبه إلى التشخيص التفريقي عن تلوث البول. فإن الصور من الزاوية الجانبية أو المائلة تستطيع التمييز بين فعاليات المادة المشعة على سطح الجلد وبين إصابة عظمية حقيقية.⁽¹⁴⁾

■ كان هدف أبحاث Sodik وزملائه هو ما إذا أمكن تفسير الصور للمسح العظمي في تشخيص النقائل العظمية بشكل أفضل وتقليل الخطأ البشري وخطأ المشاهد، وذلك عبر الحاسوب ونظام تشخيص (CAD).

■ في هذا البحث تم تقييم 59 مريضاً مصاباً بسرطان الثدي أو الموثة بواسطة التصوير الومضاني للعظم. فقام 35 طبيباً من 18 مركز أشعة في السويد بتفسير الصور مع وبدون استخدام نظام CAD، ثم أعادوا هذه المراحل كلها بعد سنة، ولوحظ بالنهاية أن الأطباء من خلال استخدام CAD يمكنهم تحسين حساسية هذا الأسلوب من 78% إلى 88% في تشخيص النقائل العظمية.⁽¹⁸⁾

■ كما أنه لدراسة أجزاء معينة من الجسم بتفاصيل أكثر، يتم استخدام المسح الضوئي للعظم SPECT، والذي يستخدم غالباً في إصابات مفصل الورك، والفقرات السفلى والفق. ويستغرق حوالي 30 إلى 45 دقيقة،

حيث تدور الكاميرا حول المنطقة المراد تصويرها أو تستعمل عدة كاميرات من أجل الحصول على صور مقطعية. كذلك فإن هذه الطريقة تسمح بالبحث في المناطق الصغيرة.

الطريقة الأخرى للمسح العظمي هي **المسح العظمي ثلاثي المراحل**. فكل طريقة تشابه النوع الأصلي، إلا أن التصوير في هذه الطريقة يتم مباشرة بعد حقن الدواء بـ 20 دقيقة، ثم تستمر من 2 إلى 4 ساعات.⁽¹⁹⁾ في أبحاث Wells من أجل تقليل الأخطاء الصناعية (Artefact) المتعلقة بطريقة SPECT فقد حاولوا تصميم طريقة جديدة dSPECT وإجراءها. ونظراً لأن في SPECT تنخفض دقة الصورة 20٪ بسبب وجود ظل المثانة في تصوير الحوض، فقد تم استخدام dSPECT وهي عبارة عن حساب خوارزمي متكرر؛ لأجل الحصول على المعلومات من خلال الدوران البطيء للجهاز، وذلك بغية تقليل الأخطاء الصناعية. فمن خلال استخدام هذه الطريقة يزداد وضوح الصورة التي تبين كيفية امتصاص المؤشر بواسطة العظام، كما يزداد وضوح الصور من أجل تقييم عظام الحوض.⁽²⁰⁾

طريقة إجراء المسح الضوئي للعظام

عادة يحقن في الوريد 500 إلى 800 MBq (15-20 m Ci) من الدواء المشع Tc^{99m} -MDP على حسب وزن المريض. فيدخل 50٪ من الدواء المحقون العظام، ويطرح 50٪ عبر الكلى بشكل طبيعي.

مدة التصوير: يستغرق التصوير على الأقل 2.5 إلى 3 ساعات.

مقدار الإشعاع: مقدار الأشعة ومستواها في معظم طرق الطب النووي أقل بكثير من الأشعة الساطعة عن الأشعة السينية أو التصوير الطبقي المحوري، وإذا ما استعمل Tc^{99m} فإن الإشعاع الساطع لا يتجاوز حدود أشعة الغاما 140 keV. نصف عمر هذا الدواء يعتبر 6 ساعات. (أي بعد 6 ساعات ينخفض الإشعاع الفعال radioactive إلى النصف).

استطبابات ومضان العظام

في السرطانات الأولية أو النقائلية، مسح النقائل العظمية في المرضى المصابين بالسرطان، أو المشتبه بإصابتهم بالسرطان.

في سرطانات العظام الأولية، مثلاً الساركوما العظمية، ساركوما إوينغ Ewing sarcoma و...غيرهما، لجراحة الأطراف في المرضى المصابين بالأورام العظمية، فإن Staging = تقييم مرحلة الورم، يعتبر أمراً رئيساً في تشخيص النقائل العظمية، وتحديد مدى انتشار الورم.

إن الطب النووي - في التصدي للنقائل العظمية التالية للكارسينوما الأولية مثلاً في الثدي أو الرئة أو الموتة - يهدف إلى:

1. التشخيص، والتقييم المرحلي للورم، وتحديد محل أخذ الخزعة، ووضع برنامج العلاج الإشعاعي.
2. تقييم مدى الاستجابة للعلاج = عدم مشاهدة إصابات جديدة، وتقليل نسبة امتصاص الأدوية المشعة في الإصابات القديمة. والتدقيق في الصور المتتالية يؤدي إلى تقييم مدى الاستجابة العلاجية.
3. تقييم المرضى مع كسور مرضية (pathologic) أو بدون علامات معينة.
4. ألم في الجسم أو العظام بدون منشأ معين.⁽¹⁴⁾

تقييم مرحلة الورم وتقييم درجة الورم والاستعمالات

الأخرى لومضان العظام في سرطان المثانة

- النقائل في حالات الكارسينوما على الأغلب تكون ناقضة أو حالة (Lytic)، ولا تبدي فعالية بانية للعظام (Osteoblasts) إلا نادراً، فمن الصعوبة بمكان أن تظهر في المسح الضوئي للعظام. وإن وجود النقائل في الهيكل العظمي لا يؤثر بالضرورة في طريقة المعالجة الجراحية في بداية مراجعة المريض، لكن تشخيص النقائل ذو فائدة وأهمية من ناحية دراسة انتشار المرض، والتنبؤ بأعراضه مثل: الكسور، ومعرفة محل الإصابات قبل المعالجة الإشعاعية المسكنة.
- وعلى الرغم من أن النقائل السرطانية في بدء المراجعة تشكل نسبة عالية (32-7.5%) إلا أنه في أغلب المرضى تشير العلامات السريرية والمخبرية إلى مشكلة في العظام، ولذلك لا يجرى المسح العظمي في جميع حالات السرطان الفاقدة للعلامة بشكل روتيني وشائع.
- إن نسبة ظهور الإصابات العظمي في المرحلة الأولية للعلامات في السرطانات البولية – التناسلية (Genito-Urinary) مثل سرطان المثانة والرحم والمبيض إلى حد ما منخفضة. ولذلك فإن التصوير الومضاني للعظم في هذه الحالات تقتصر على تشخيص المرضى ذوي العلامة وتشخيص الاستجابة العلاجية⁽¹²⁾
- يستخدم المسح النووي للعظام من أجل تقييم مرحلة (Stage) الأمراض السرطانية، وكذلك تشخيص الاستجابة العلاجية. يعتبر هذا المسح الضوئي أدق من الأشعة السينية إذ أن الإصابات العظمية لا يمكن تشخيصها عبر الرسومات (Graphic) البسيطة، إلا بعد نفاذ 50% من المواد المعدنية في الشبكة (matrix) العظمية.
- وفي حال الاشتباه بإصابة واحدة في المسح الضوئي يمكن التصوير بالرنين المغناطيسي لها للتأكد من ماهيتها.
- عند المرضى المصابين بالأورام الأولية مثل سرطان المثانة، فإن دور ومضان العظام في التقييم المرحلي = Stage الجديد للورم عند المريض، هو تقييم مدى الاستجابة للعلاج الكيميائي وتشخيص النقائل العظمية البعيدة⁽²¹⁾
- أجريت مراجعة منهجية (Systematic Review) للمقارنة والتحقيق حول النتائج الحاصلة عن طرق تصوير سرطانات الجهاز البولي التناسلي بواسطة Heidenreich، كما تم اعتماد ومضان العظام كآلية مفضلة في التقييم المرحلي للورم (staging)، وتحديد مدى الاستجابة العلاجية في السرطانات النقائلية للجهاز البولي التناسلي⁽²²⁾
- إن لدرجة الإصابة (grade) علاقة مباشرة بمدى عمق هجوم السرطان، وعلاقة غير مباشرة بمدى قابلية المرض للمعالجة. من خلال دراسة شاملة في اليابان تم التقرير عن بقاء المرضى لمدة 5 سنوات كما يلي: المرضى ذوو درجة 1 = PT1 و PT2 و PT3 و PT4 فاقد للنقائل العظمية بالعقد للمفاوية حسب

الترتيب الآتي: 81% ، 74% ، 47% ، 38%. فيمكن الحصول على مثل هذه النتائج النسبية حول بقاء المرضى لمدة 5 سنوات والمعطيات التشخيصية عن المرضى من خلال grading و Staging عبر المسح الضوئي. كشفت دراسة علمية على 458 مصاباً بسرطان المثانة ممن تم إجراء المسح العظمي لهم، أن نتائج 4.6% من المرضى من حيث النقائل العظمية كانت إيجابية. وبما أن هذه النسبة لا تشمل إلا 0.9% من مجموع المصابين بسرطان المثانة، فلا يمكن اعتماد ومضان العظام في جميع حالات سرطان المثانة قبل إجراء المعالجة من أجل التقييم المرحلي.

■ وعلى أساس دراسة أخرى أجريت على 91 مصاباً بسرطان المثانة قبل استئصال المثانة ، فقد كشف المسح العظمي بأن هذه الطريقة غير قادرة على تشخيص المرضى ذوي درجة (Stage) أعلى من T2، مما لا يمكن معالجتها عبر (Total Cystectomy). ومن هنا - وبناء على توجيهات (Guideline) الجامعة الإشعاعية في الولايات المتحدة الأمريكية - فإن هذه الطريقة تقتصر على المرضى الذين لديهم أنزيم الفوسفاتيز القلوي عالي أو عندهم أوجاع في العظام. لهذا السبب وبناء على معدلات حصلت عليها الجامعة الإشعاعية في الولايات المتحدة من خلال التصنيف وإعطاء الدرجات المستحقة للطرق المختلفة التشخيصية قبل البدء بعلاج سرطان المثانة، فإن الدرجة المستحقة لكل طريقة تشير إلى مدى قوة أو ضعف ضرورة استخدام كل من الطرق التشخيصية. فكانت الدرجات تعادل 9 في المجموع، وكما جاء في الجدول المدرج في النظام الإجرائي المعهود، فإن ومضان العظام من خلال Tc^{99m} لكامل الجسد حاز على 3 درجات، مما جعله في الرتبة المتوسطة.⁽²³⁾

■ وكذلك بناء على نصائح النظام الإجرائي للجامعة الإشعاعية في أوروبا (NCCN) فإن الحالات التي يستخدم لها المسح العظمي عبر طريقة PET عند المرضى المصابين بسرطان المثانة عبارة عن التقييم المرحلي للمرضى وفي حال ارتفاع أنزيم الفوسفاتيز القلوي أو وجود علائم سريرية من خلال طريقة المسح الضوئي للعظام.⁽²⁴⁾

■ وفي هذا الإطار قام Joong Yoon وزملاؤه بإجراء المسح العظمي باستخدام Tc^{99m} -MDP لـ 574 مريضاً مصاباً بالأورام الخبيثة التي تم كشفها من خلال أخذ الخزعة، وذلك من تاريخ نيسان 1971 إلى كانون الثاني 1981 في مشفى سيؤول في كوريا الجنوبية. حيث تم التقييم المرحلي السريري لجميع المرضى بغض النظر عن نتائج المسح الضوئي للعظام، ثم تمت المقارنة بين المعطيات السريرية ونتائج المسح العظمي؛ لتبيين مدى قدرة المسح العظمي على التنبؤ بالحالات السرطانية الخبيثة. فكان من مجموع 574 حالة مرض 152 حالة سرطاناً أولية في الرئة، و 97 حالة في الثدي، و 43 حالة في المعدة، و 15 حالة في القولون، و 9 حالات في المريء، 11 حالة في الكبد والبنكرياس، و 14 حالة في الكلى، و 27 حالة في المثانة. وكانت محصلة المسح العظمي لـ 186 مريضاً من مجموع 574 مريضاً (32.4%) نتائج إيجابية، بحيث شملت 4 مرضى من المصابين بسرطان المثانة (15%)، كما أن نتائج المسح العظمي لـ 64 مريضاً من مجموع 574 مريضاً كانت مشتبه بها (11.2%)، حيث شملت 3 حالات مشتبه بها من بين المصابين بسرطان المثانة (11%).

وبناء على نتائج هذه الدراسة فإن المسح العظمي يعتبر مفيداً ومؤثراً في تشخيص النقائل العظمية في المراحل المبكرة (early stage) للسرطانات المختلفة من قبيل سرطان المثانة، كما أنه يعطي معلومات إنذارية عن المرض بشكل أصح ويوجه إلى علاج أنسب.⁽²⁵⁾

قام Taher وزملاؤه بتحليل نتائج حالات الإصابة بسرطان المثانة والتي تمت إدراجها في ملفات المرضى من خلال دراسة ضرورة المسح العظمي للتصنيف (Staging) الروتيني عند المصابين بسرطان المثانة الغازي للطبقة العضلية، وذلك لحساب وقت ظهور النقائل السرطانية العظمية عند هؤلاء المرضى. كما أنه تم تقدير مدى ظهور النقائل العظمية عندهم. فتتم مراجعة 179 ملفاً من مجموع ملفات المرضى المصابين بسرطان المثانة في المركز الوطني للأمراض السرطانية في جامعة القاهرة من كانون الثاني 2000 لغاية كانون الأول 2001 ، فكانت من بين 179 حالة 26 حالة أي ما يعادل 14.5% من المجموع ظهرت عندهم النقائل العظمية. وتبين من خلال نتائج البحوث أن هناك علاقة إحصائية ذات معنى واضح بين النقائل العظمية ونسبة هجوم سرطان المثانة على العضلة، بحيث إنه كان في 61.5% من حالات النقائل العظمية الهجوم العضلي عميقاً، وفي 19.2% من حالات النقائل العظمية الهجوم على العضلة كان سطحياً، وفي 7.7% من حالات النقائل العظمية لم يحدث أي هجوم على الطبقة العضلية. وكما جاء في التقارير فإن كارسينوما شائكة الخلايا SCC في المثانة، يعتبر مسؤولاً عن التشريح المرضي لسرطان المثانة بنسبة 92.3%. في حين لم يكن بينها كارسينوما انتقالية الخلايا TCC إلا في 7.7% من مجموع الحالات. كما تم رصد حالة الظهور التام للنقائل العظمية خلال 3 سنوات عند المرضى غير المصابين بالنقائل بعد الخضوع للعلاج، فكانت النتيجة 4.4 ± 19.4

ارتفعت نسبة ظهور النقائل العظمية في هذه الفترة عند 153 مريضاً بازدياد التصنيف السريري. يعني: 8.4 ± 8 % للمرحلة السريرية 2 = C Stage 2 و 18.5 ± 49.1 % C Stage 4 (P=0.046) ، إلا أنه لم يكن هناك علاقة بين إصابة العقد اللمفاوية للحوض وازدياد نسبة ظهور النقائل العظمية.

تعتبر عوامل الخطورة لظهور النقائل العظمية ثلاثة فهي تشمل: $grade > 3$ و $Stage \geq 4a$ وعلى هذا الأساس ومن خلال مشاهدة مدى إصابة العقد اللمفاوية أثناء الجراحة لوحظ تفاوت كبير في ظهور النقائل العظمية بين مجموعة من المرضى المهددين بعوامل الخطورة بنسبة أكبر.

بالنتيجة فإن ومضان العظام يُنصح به في حالات: دراسة النقائل العظمية وحدها، أو دراسة تشخيصية عامة للمرضى الذين تم تشخيص سرطان المثانة عندهم حديثاً. والهدف من هذه النصائح هو تحديد أنسب علاج و إجراء عملية الاستئصال الجذري عند اللزوم. ومن خلال هذه الدراسة تمت التوصية للمرضى الذين لديهم علامات على وجود مرض غازي للعضلة، من خلال المسح العظمي بشكل شائع.⁽²⁶⁾

مميزات وعيوب ومضان العظام

تكمّن ميزة هذه الطريقة في أن مشاهدة الإصابات تكون بناء على نسبة النشاط الاستقلابي المخرب للجسم في توزيع الأدوية المشعة، فيمكن رصد الإصابات النشطة إن كانت فيها تغيرات مشهودة تم إيجادها من خلال التشريح أو الإشعاع.

وفي دراسة أجراها Merick وزملاؤه بشأن المرضى المصابين بسرطان الرئة، اكتشف أن المسح العظمي يتمتع بـ 89% من الحساسية (Sensitivity) و 78% من الدقة (Accuracy) في تشخيص النقائل السرطانية. كما أنه جاء في تقارير عدد من الباحثين بأنه عبر أسلوب المسح العظمي يمكن تشخيص وجود النقائل العظمية بحساسية 80% وتخصصية 94%. يتمتع المسح العظمي في تشخيص النقائل العظمية بـ 50% إلى 80% من الحساسية أكثر من طرق التصوير الإشعاعي الأخرى مثل : المرنان و CT . والسبب في هذا الفرق الكبير والميزة المهمة يكمن في أن النقائل لا يمكن تشخيصها من خلال طرق التصوير الإشعاعي عدا المسح الضوئي للعظام، إلا بعد زوال 50% من المواد المعدنية العظمية.

إن الإصابات الخبيثة العظمية التي تتكون غالباً من النقائل العظمية يمكن رصدها عبر المسح العظمي قبل أن تشاهد في صور الأشعة السينية بـ 18 شهراً. ولذا فإن طريقة التصوير الومضاني رغم أنها طريقة حساسة للغاية، بيد أن السمة التخصصية للمسح العظمي في تشخيص الأمراض النقائلية تحد من قدرات التصوير الومضاني. إذ أنه في كثير من الحالات مثل الإصابات الناقضة للعظام، والكسور، والعلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي، تتغير نسبة توزيع الأدوية المشعة، وبالتالي يصبح التشخيص الصحيح أمراً صعباً. ولهذا السبب ففي مثل هذه الحالات لابد من إجراء الطبقي المحوري أو المرنان .

كما أن السهولة في إجراء هذه الطريقة من المسح الكامل للجسد، وإمكانية التقييم الأولي لحالات الإصابة بالنقائل العظمية، تساعد على التخطيط العلاجي، وترفع من معنويات المرضى غير المصابين بالنقائل. وبشكل عام من خلال هذه الطريقة فإن اختيار المريض أيضاً له دور محوري ومهم، وبالتالي فإن المرضى ذوي العلامات والأوجاع العظمية بدرجة فوق Stage1، هم المرشحون لهذه الطريقة.⁽¹⁴⁾

المقارنة بين ومضان العظام وطرق التصوير الأخرى

خلال دراسة أجراها Picchio وزملاؤه تمت المحاولة للمقايضة بين القدرة التشخيصية للتصوير الطبقي المحوري مع مادة ظليلية ، وبين طريق PET عبر $^{11}\text{C-Choline}$ ، ذلك للتقييم المرحلي الورمي (Staging) لسرطان المثانة. فتم إجراء الدراسة بشأن 37 مريضاً بمعدل سني 69 عاماً من المصابين بسرطان المثانة والمرشحين لإجراء عملية الاستئصال الجذري للمثانة، وتجريف العقد اللمفاوية في الحوض (PLND). بعد ذلك تم استئصال الورم عبر الإحليل بصورة أولية ، واعتماده لتقييم درجة الورم وفق علم الأنسجة. حيث تم التصوير PET لكامل الجسد، بعد الحقن الوريدي 370-500 MBq بمادة $^{11}\text{C-Choline}$ ، وذلك باستخدام ماسحين ضوئيين من النوع المتعدد الشرائح، حيث استغرق التصوير المحوري 5 دقائق فقط.

إضافة إلى ذلك تم إجراء التصوير الومضاني الشائع للعظم، والتصوير الطبقي المحوري مع مادة ظليلية ، وبعد إكمال التصوير تم إخضاع كل المرضى لـ PLND واستئصال المثانة.

إن نسبة الامتصاص الباثولوجي لمادة $^{11}\text{C-Choline}$ ، والتي لا يمكن تبريرها من خلال عمل الأمعاء ، فلذلك اعتبرت نتيجة إيجابية، كما تم تشخيص إصابة العقد اللمفاوية من خلال التصوير الطبقي المحوري

وفق قياساتها . فإن العقد التي كان قطرها أكثر من 1 cm - وهو الحد الأعلى للقطر - اعتبرت إيجابية، أما نتائج علم الأنسجة فتم اعتمادها كمحور التقويم في هذه الدراسة.

ومن بين 25 حالة من الأورام المتبقية في المثانة التي تم تشخيصها من خلال نتائج التشريح النسيجي (pTa-pT4)، 21 حالة تعادل 84% عبر التصوير الطبقي المحوري، و24 حالة تعادل 96% عبر PET تم تشخيصها بشكل صحيح.

أما إصابة العقد اللمفاوية فتم تشخيصها عند 4 مرضى من مجموع 8 مرضى (50%) من خلال التصوير الطبقي المحوري، و5 مرضى من مجموع 8 مرضى (62%) عبر PET. فأخفقت كلتا الطريقتين في تشخيص بعض النقائل الصغيرة داخل الصفاق والتي أكدت نتائج علم الأنسجة وجودها. فكانت نتيجة الدراسة عبارة عن أن التصوير (PET) من خلال 11C-Choline بخصوص تشخيص الأورام المتبقية بعد استئصال الورم عبر الإحليل (TURB)، لها القيمة المشابهة للتصوير الطبقي المحوري، لكن يبدو أن التصوير (PET) يفوق التصوير الطبقي المحوري في تشخيص الانتقالات إلى العقد اللمفاوية. ولهذا فمن الممكن استخدام التصوير (PET) للتقييم المرحلي للورم (Staging) بشأن المصابين بسرطان المثانة والمرشحين للاستئصال الجذري للمثانة.

عند تشخيص سرطان المثانة للمرضى كان 75-85% من المرضى مصابين بأورام سطحية، وبعبارة أخرى: (pT2)، و 15-25% منهم مصابين بأورام غازية للعضلة (≥pT2).⁽²⁷⁾

خلال دراسة مزدوجة التعمية- مستقبلية بواسطة Algra تم تحليل صور التصوير الومضاني للعظم والتصوير بالرنين المغناطيسي من العمود الفقري لـ 71 من المصابين بالنقائل العظمية التي تم تحديدها من خلال نتائج علم الأنسجة. فقام أربعة من الأخصائيين بتحليل صور ومضانية للعظم وصور جهاز الرنين بشكل مستقل، فأتضح من خلال النتائج أن جهاز الرنين قادر على تشخيص 818 نقطة غير طبيعية مسرطنة في الفقرات. لكن ومضان العظام ليس بقادر إلا على تشخيص 499 نقطة مسرطنة على الفقرات. وعلى أساس هذه الدراسة تم الاستنتاج بأن التصوير بالرنين المغناطيسي طريقة أدق من المسح الضوئي للعظام، في تشخيص النقائل في العمود الفقري.⁽²⁸⁾

قام Gosfield وزملاؤه بدراسة مقارنة ذات أثر رجعي بين المسح العظمي ^{99m}Tc-MDP والتصوير بالرنين المغناطيسي للعمود الفقري لـ 35 من المصابين بسرطانات الرئة والثدي والمثانة اعتباراً من سنة 1988 إلى 1991م. فتم تشخيص 69 نقطة من النقاط المدروسة عند المرضى المصابين بالنقائل العظمية بطريقة الرنين ، بينما اكتشفت 63 نقطة منها فقط عبر ومضان العظام. ومن بين المرضى الذين كانت نتائج المسح العظمي لهم إيجابية، فإن جهاز الرنين أيضاً أكد تلك النتائج. عدا مريض واحد، فعلى رغم أن نتيجة المسح العظمي كانت سلبية، لكنها شوهدت من خلال تصوير النقائل بالرنين المغناطيسي.

في كلتا الدراستين بالأشعة فإن العمود الفقري كان أكثر المناطق إصابة بالنقائل. ونظراً لبساطة إجراء المسح الضوئي للجسم كاملاً، ولأجل تشخيص النقائل العظمية، فإن هذه الطريقة تعتبر أسلوباً اختيارياً لدراسة الحالات السرطانية، غير أن جهاز الرنين بديل مناسب في حالات عدم استجابة المسح العظمي بدقة ووضوح تجاه الأسئلة السريرية.⁽²⁹⁾

تمت دراسة Even-Sapir لمعرفة الطرق التشخيصية التركيبية (الهجينة Hybrid) من خلال تركيب SPECT/CT أو PET/CT لأجل التوصل إلى تشخيص أحسن لمحل الإصابة السرطانية في العظام، وكذلك لرفع مستوى الدقة والسلامة في تشخيص الطريقتين SPECT و PET في معرفة الإصابات العظمية.⁽³⁰⁾

كما اكتشف من خلال دراسة مقارنة أجراها Watcher وزملاؤه حول تركيب التصوير الطبقي المحوري والتصوير بالرنين المغناطيسي، مع طريقة التصوير PET (AC) ^{11}C -acetate ، لتشخيص مدى نكس الإصابات في سرطان المثة والنقائل العظمية. فكانت نتيجة تركيب طرق التصوير المعهودة، MRI /PET وCT/PET تؤكد رفع مستوى الدقة في تشخيص الإصابات العظمية وتبين المنطقة التشريحية للإصابات بشكل أفضل.⁽³¹⁾

القسم

العملي

أهداف الدراسة

1. دراسة العلاقة بين مرحلة الورم المثاني (T-Stage) ودرجته (Grading) من جهة وبين وجود النقائل العظمية من جهة أخرى.
2. معرفة معدل النقائل العظمية في مرضى سرطانات المثانة وتحديد استطبابات إجراء ومضان العظام عند المرضى.

تصميم الدراسة وأسلوب البحث

نوع الدراسة

- دراسة وصفية تحليلية Analytic Descriptive بدون تدخل Without Intervention (لا يوجد تطبيق علاجات جديدة أو دراسة لعوامل الخطر، لا يوجد مجموعة شاهد أو مجموعة مرضى الـ Placebo).

طريقة الدراسة

- تراجعية Retrospective على مرضى سرطان المثانة المراجعين خلال سنة 2009.
- تقدمية غير تدخلية Prospective على المرضى المراجعة خلال سنة 2010.

مدة الدراسة

- امتدت الدراسة على مدى سنتين
- من 2009/01/01 وحتى 2010/12/31.

مكان الدراسة

- مشفى البيروني الجامعي.

مجموعة الدراسة

☛ مرضى سرطان المثانة المراجعون لوحدة الأمراض البولية في مشفى البيروني في عامي 2009 و 2010، وذلك لتلقي أي نوع من المعالجات (جراحية أو شعاعية أو كيميائية أو مشاركة بين أنماط العلاج السابقة)

☛ شملت مجموعة الدراسة المرضى التاليين:

1. الذكور والإناث.
2. أعمار مختلفة.
3. كل المرضى كان لديهم تشخيص كارسينوما (خباثة Malignancy) معينة في المثانة مثبت بالخزعة.
4. كل المرضى كان لديهم ومضان عظم Bone Scan بدون استثناء (من أجل تحديد النتائج فيما يخص النقائل العظمية).
5. لم يكن لدى أي من المرضى قصة معالجة شعاعية سابقة على الحوض لأي سبب من الاسباب أو معالجة كيميائية للمثانة موضعياً أو بالطريق العام (لأن ذلك يؤثر نظرياً على سير النقائل بشكل عام لأن الهدف هو معرفة السير الطبيعي للنقائل العظمية في سياق سرطان مثاني).
6. بعض المرضى كان قد أجري لهم عمل جراحي في فترة سابقة (سواء TURB أو Radical Cystectomy أو غير ذلك من العمليات الجراحية) وراجع بأعراض جهازية دون وجود علامات على نكس للورم المثاني (كانت الحواف الورمية للاستئصال حرة).

تحليل النتائج

☛ تم بمساعدة خبير إحصائي.

☛ عبر برامج SPSS الدولية الإحصائية.

الاعتبارات الأخلاقية

- لا يوجد أي خطورة على مرضى الدراسة إذ لا يوجد تطبيق لمادة أو طريقة جديدة .
- أخذ موافقة مرضى الدراسة التقديمية.
- توقع حصول فائدة أكبر للمرضى المستقبليين لاحقاً من خلال نتائج وتوصيات هذه الدراسة.

أسلوب الدراسة

- أُدخل 900 ملف في الدراسة تم إقصاء معظمهم، ودخل في الدراسة 106 مريضاً.
- الإقصاء من الدراسة Drop-out: لقد تم استثناء أصناف المرضى التاليين من الدراسة :
 1. الذين لم تتوفر لديهم بيانات كافية في سجلاتهم.
 2. الذين لم يُجرَ لهم ومضان عظام.
 3. المرضى الذين لم يكن بالإمكان متابعتهم.
 4. المرضى الذين راجعوا الوحدة بالأصل بقصة سرطان مثانة ناكس (لإثبات أن النقائل العظمية في حال وجودها كانت من الورم الأولي وليس من النكس).
 5. المرضى الذين كانت لديهم نتائج تشريحية مرضية غير صحيحة أو غير موجودة.

التفصيل:

- تم تنظيم استمارة خاصة بكل مريض أرفقت بهذه الرسالة، لمرضى النقائل العظمية في سرطان المثانة .
- تمت دراسة ملفات المرضى المصابين بسرطان المثانة خلال عام 2009 م.
- طُلب من المرضى المصابين بسرطان المثانة من مراجعي المشفى سنة 2010 إجراء ومضان العظام (Bone Scan).

• تمت دراسة حوالي 900 ملف للمرضى المصابين بسرطان المثانة، ثم شُطبت أسماء المرضى الذين لم يُجرَ لهم ومضان عظام (Bone Scan) أو الذين لم تتم دراسة ملفاتهم لأي سبب من الأسباب.

• بعد تجميع البيانات اللازمة كان عدد مرضى الدراسة 106 حالات قسمت إلى 49 حالة مسجلة خلال عام 2009، و57 حالة مسجلة عام 2010 تم إدراج تلك البيانات في استمارات خاصة بذلك.

• ومن الجدير بالذكر أنه كان ثمة نقص في المعلومات التي قد تم إدراجها في الملفات المتعلقة بعامي 2009 و 2010، فبعد اكتشاف تلك النقائص تم إكمالها بقدر الإمكان، وذلك من خلال الاتصال الهاتفي بكل المرضى، وبالتالي إدراج البيانات المكتملة في الاستمارات المخصصة، وأخيراً تحليل المعلومات المسجلة عبر نظام (SPSS) مما أسفر عن النتائج المذكورة لاحقاً.

استمارة مرضى نقائل العظام في ورم المثانة

البيانات الشخصية

الاسم :	الجنس :
العمر :	المهنة :
المحافظة :	رقم الهاتف :
التدخين :	الكحول :
رقم الإضبارة :	

القصة المرضية

تاريخ أول عرض :

تاريخ أول وآخر تجريف:

المرحلة (Stage):

الدرجة النسيجية (Grade):

المعالجة الإشعاعية: المعالجة الكيميائية:

تاريخ المعالجة: التاريخ والنظام العلاجي:

عدد الجلسات: عدد الجرعات:

تاريخ إجراء ومضان العظام (تاريخ تشخيص النقائل):

مكان النقائل وعددها:

.....

.....

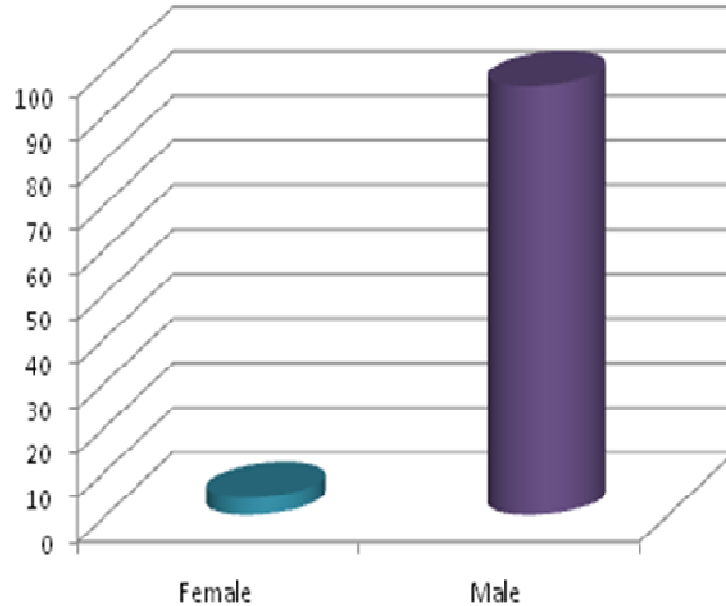
.....

نتائج الدراسة

بلغ عدد المرضى الخاضعين لهذه الدراسة الإحصائية 106 مريضاً، فكان عدد المرضى الذكور 102 مريضاً، بينما الإناث فكان عددهن 4 مريضات فقط (كما في الجدول 1):

Table no 1 :(Sex)

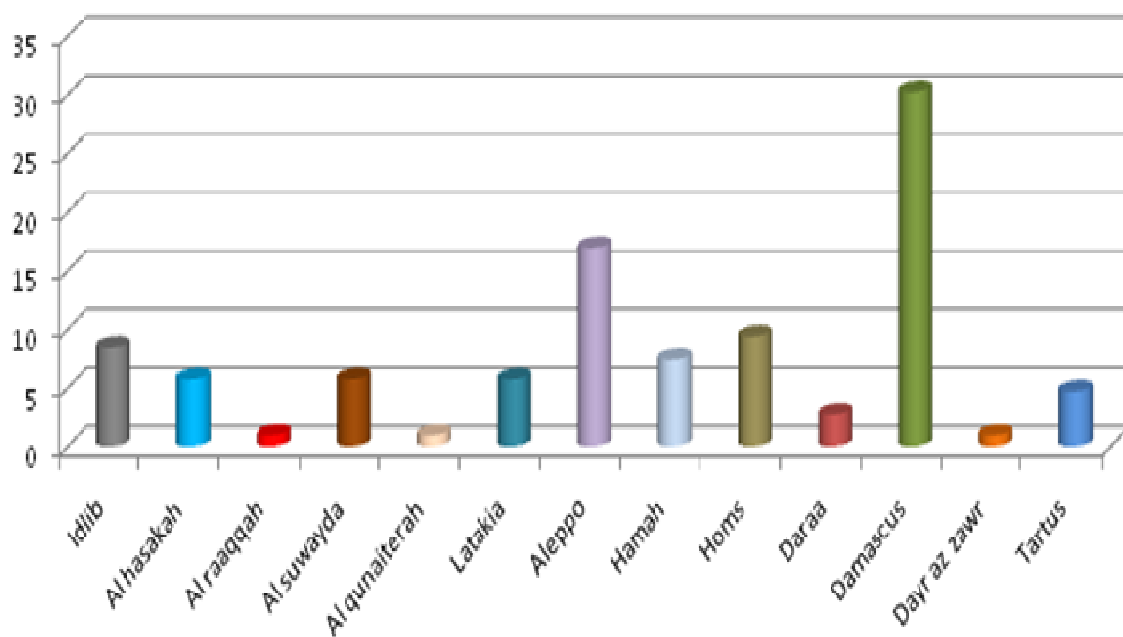
Sex	Frequeny	Percent
Female	4	3.8
Male	102	96.2
Total	106	100%



• كان أغلب المرضى منتمين إلى مدينة دمشق، كما في الجدول رقم 2 الذي يؤكد ذلك.

Table no:2 (City)

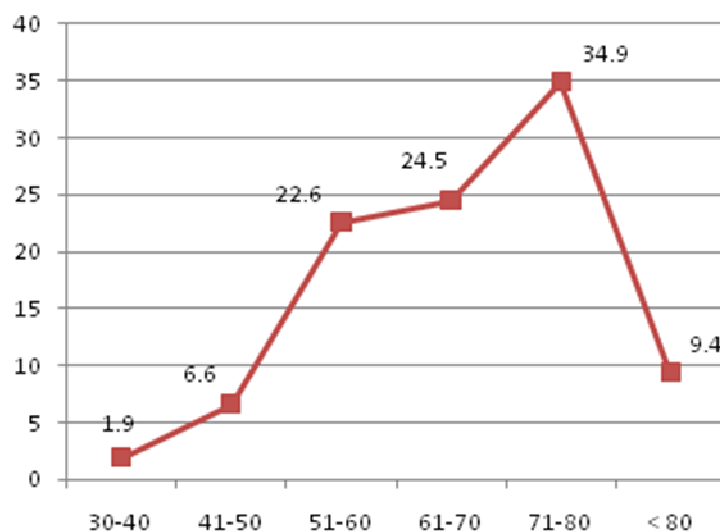
City	Frequency	Percent
Idlib	9	8.5
Al hasakah	6	5.7
Al raaqqah	1	.9
As suwayda	6	5.7
Al qunaiterah	1	.9
Latakia	6	5.7
Aleppo	18	17.0
Hamah	8	7.5
Homs	10	9.4
Daraa	3	2.8
Damascus	32	30.2
Dayr az zawr	1	.9
Tartus	5	4.7
Total	106	100%



• يُظهر جدول رقم 3 (الأعمار) ، وضع المرضى حسب العمر، حيث أن 34.9% منهم يعانون من تقدم السن بين 71 إلى 80 سنة.

Table no: 3 (Ages)

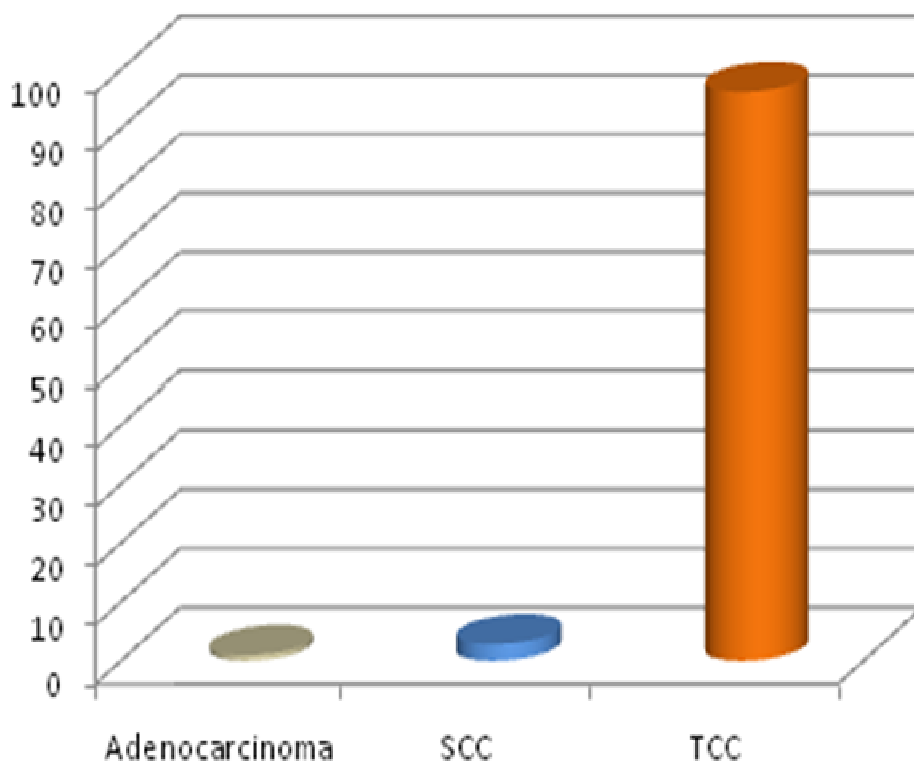
Age	Frequency	Percent
30-40	2	1.9
41-50	7	6.6
51-60	24	22.6
61-70	26	24.5
71-80	37	34.9
< 80	10	9.4
Total	106	100%



• يوضح جدول رقم 4 (التشريح المرضي) حالات المرضى حيث أن 96.23% وجدت عندهم حالات كارسينوما انتقالية الخلايا (Tcc) وعند 2.83% حالات كارسينوما شائكة الخلايا (SCC)، وعند 0.94% من الحالات (Adeno Carcinoma) كارسينوما غدية.

Table no: 4
Histopathology

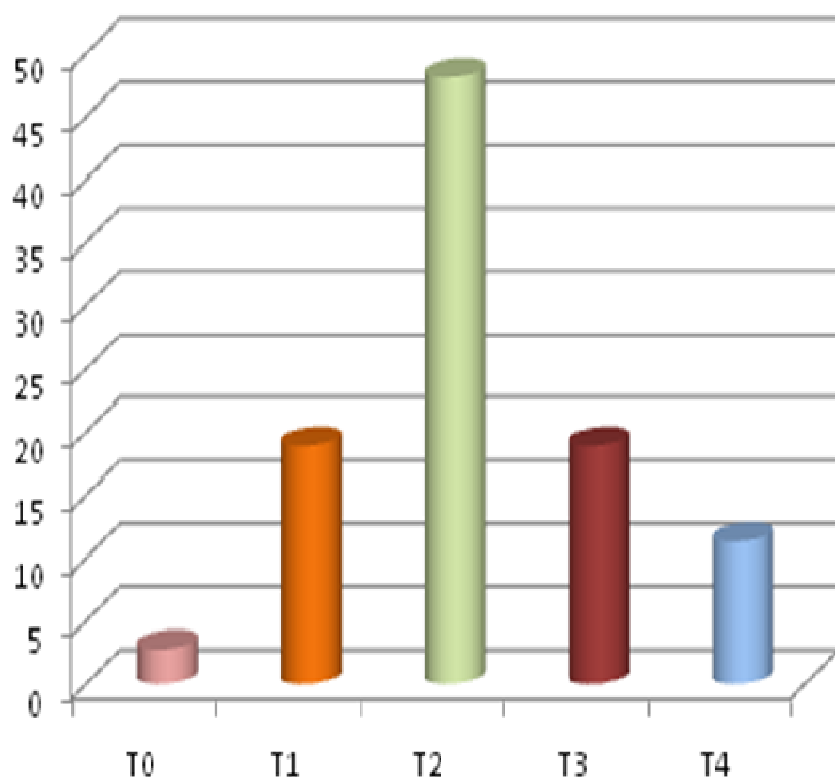
Histopathology	Frequency	Percent
Adenocarcinoma	1	0.94
SCC	3	2.83
TCC	102	96.23
Total	106	100%



• بين جدول رقم 5 (T-stage) أن نسبة 2.8% من أصل 106 مريضاً كانوا في مرحلة T0 ونسبة 18.9% كانوا في مرحلة T1 ونسبة 48.1% كانوا في مرحلة T2 ونسبة 18.9% كانوا في مرحلة T3 ونسبة 11.3% كانوا في مرحلة T4 .

Table no:5 (T-Stage)

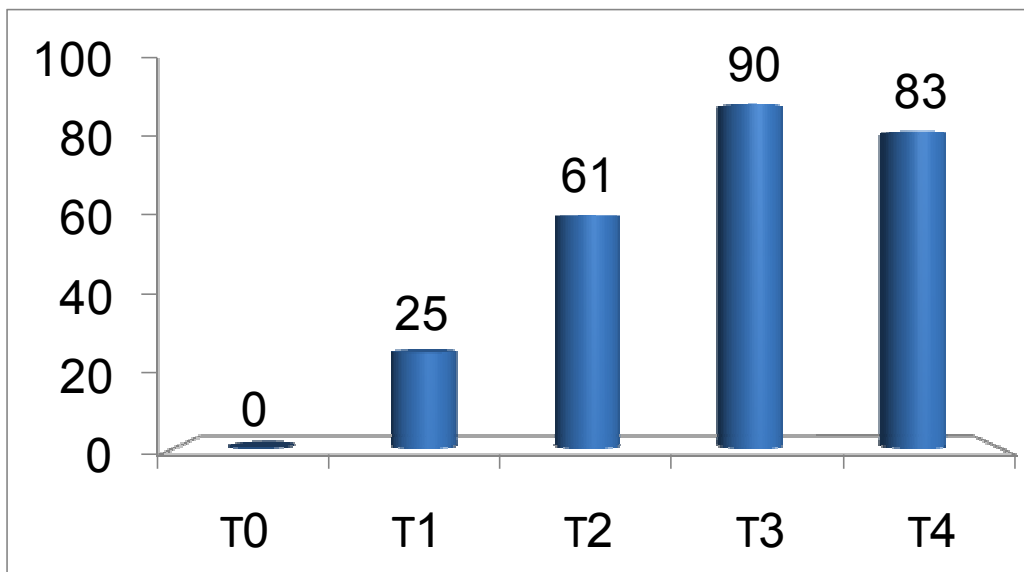
T-stage	Frequency	Percent
T0	2	2.8
T1	20	18.9
T2	51	48.1
T3	21	18.9
T4	12	11.3
Total	106	100%



• يوضح جدول رقم 6 (T-stage وعلاقتها بالنقائل العظمية) أن نسبة 100% من المرضى كانوا في مرحلة T0 فاقدين للنقائل العظمية. بينما شوهدت نقائل عظمية عند 25% منهم في مرحلة T1، وعند 61% منهم في مرحلة T2، وعند 90% منهم في مرحلة T3، وعند 83% منهم في مرحلة T4. وهذا يدل على ارتفاع نسبة النقائل العظمية من T1 إلى T4.

Table no:6(relationship with bone metastases)

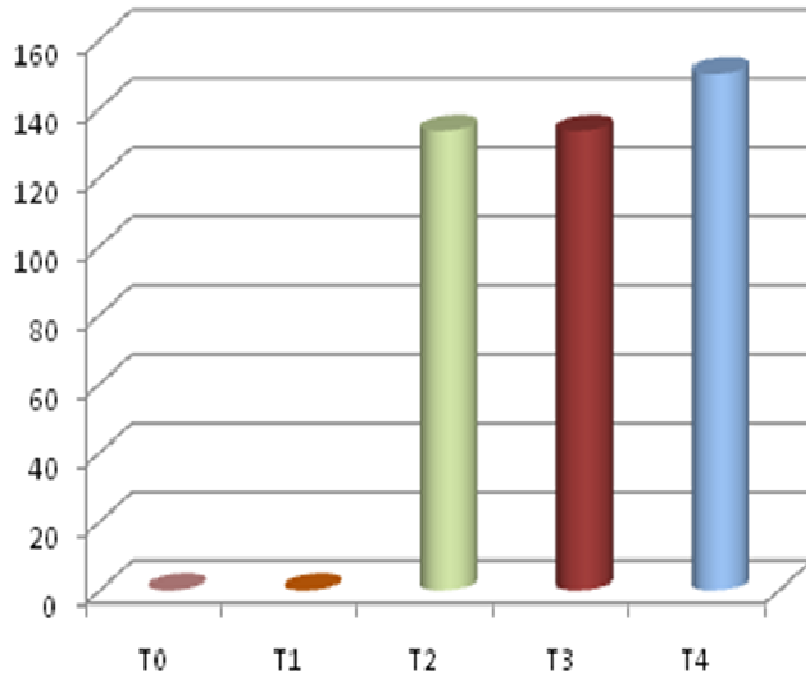
T-stage	Number	Result of bone scan		Percentage
T0	2	negative	2	100%
		positive	0	0%
T1	20	negative	15	75%
		positive	5	25%
T2	51	negative	20	39%
		positive	31	61%
T3	21	negative	2	10%
		positive	19	90%
T4	12	negative	2	17%
		positive	10	83%
Total	106			



• يوضح جدول رقم 7 (T Stage وعلاقتها بإصابة العقد اللمفاوية) أنه من أصل 14 مريضاً لم يكن أي مريض في مرحلة T0 وكان مريض واحد في مرحلة T1 ولم يكن لديه إصابة في العقد اللمفاوية، وبالتالي لم يكن لديه نقائل عظمية. وكان ستة مرضى في مرحلة T2، منهم أربعة (66.66%) عندهم إصابة في العقد اللمفاوية وعندهم نقائل عظمية، وثلاثة مرضى في مرحلة T3، منهم اثنان (66.66%) عندهم إصابة في العقد اللمفاوية، وعندهم نقائل عظمية، وأربعة مرضى في مرحلة T4، منهم ثلاثة (75%) عندهم إصابة في العقد اللمفاوية وعندهم نقائل عظمية. وهذا يدل على أنه مع تقدم مراحل الورم يزداد احتمال إصابة العقد اللمفاوية ويزداد احتمال وجود النقائل العظمية .

Table no:7 (T-stage & its relationship with nodes metastases)

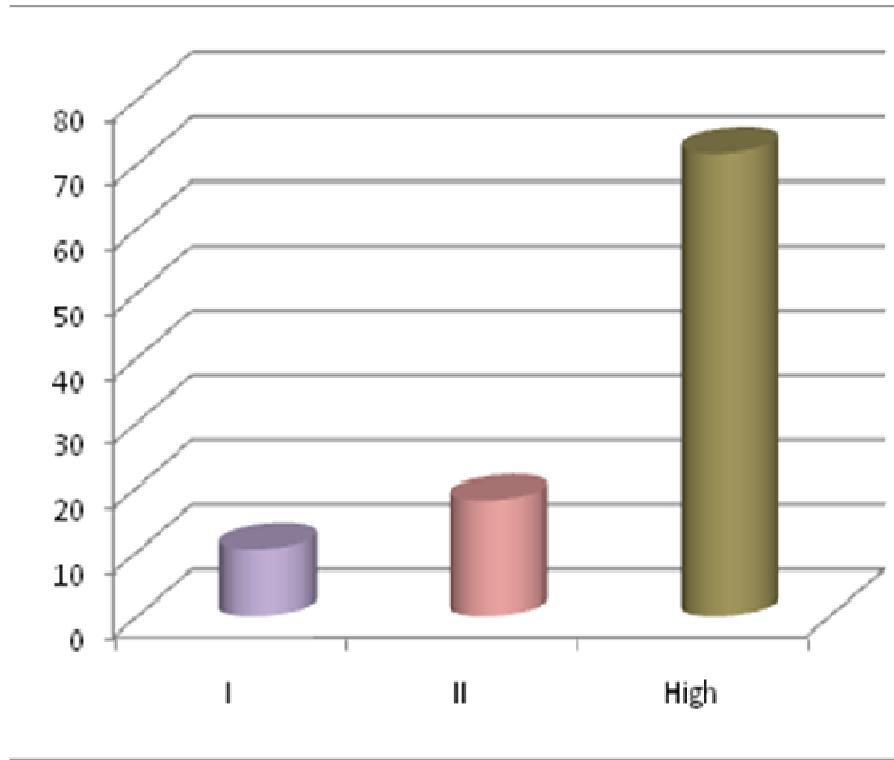
T-stage	Number	Lymph nodes metastases		Bone metastases	percentage
T0	0	-		0	0%
T1	1	1	N0	0	0%
T2	6	1	N0	4	66.66%
		1	Nx		
		2	N1		
		2	N2		
T3	3	1	N0	2	66.66%
		1	N1		
		1	N2		
T4	4	1	N0	3	75%
		1	N+		
		1	N1		
		1	N2		
Total	14				



• يبين جدول رقم 8 درجة الخبيث (Grade) أنه عند 10.4% من أصل 106 مريضاً كان الورم من درجة 1 ، وعند 17.9% من درجة 2، وعند 71.70% عالي الدرجة.

Table no: 8 (Grade)

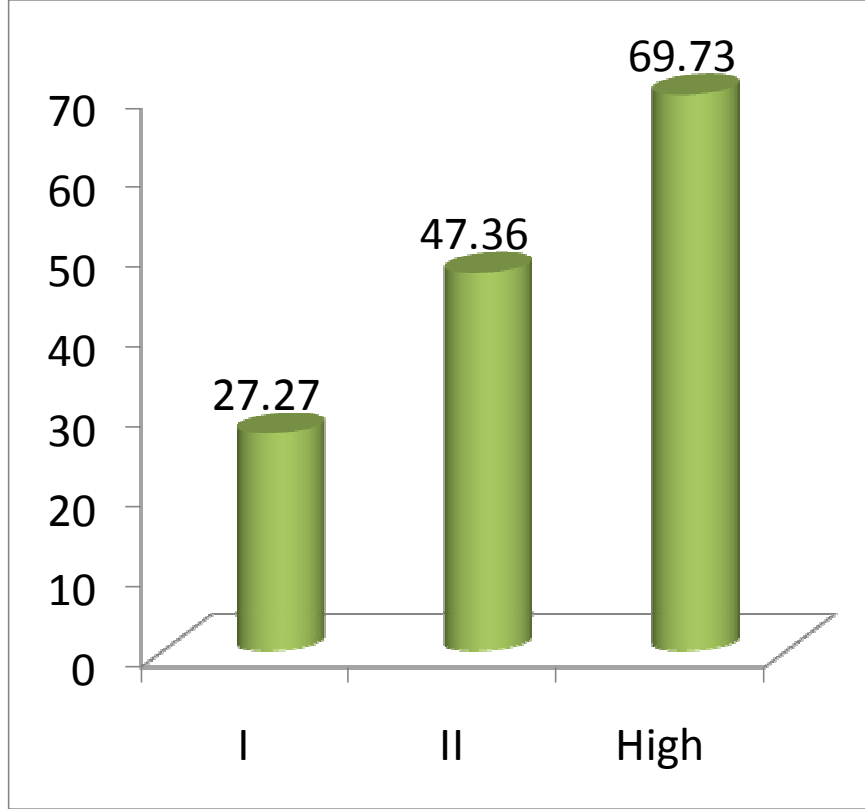
Grade	Frequency	Percent
I	11	10.4
II	19	17.9
High	76	71.7
Total	106	100%



• يبين جدول رقم 9 (درجة الخبث Grade وعلاقتها بالنقائل العظمية) أن نسبة 27.27% من مجموع المرضى من درجة 1، ونسبة 47.36% من درجة 2، ونسبة 69.73% ذات درجة عالية وُجِدَت عندهم نقائل عظمية، وهذه المعلومة تدل على النمو التصاعدي من درجة 1 إلى درجة عالية (High grade).

Table no:9 (Grade & its relationship with bone metastases)

Grade	Number	Result of bone scan		Percentage
I	11	negative	8	72.72%
		positive	3	27.27%
II	19	negative	10	52.63%
		positive	9	47.36%
High	76	negative	23	30.26%
		positive	53	69.73%
Total	106		106	



● خلال دراسات أُجريت على 14 مريضاً من المرضى المصابين بسرطان المثانة، تم تشخيص وضع العقد اللمفاوية ومدى إصابتها كالتالي:

● أنه من أصل 14 مريضاً:

✓ كان 4 مرضى في مرحلة (N_0) فاقدين لأيّة نقائل عظمية.

✓ كان مريض واحد في مرحلة (N_x) فاقداً للنقائل العظمية.

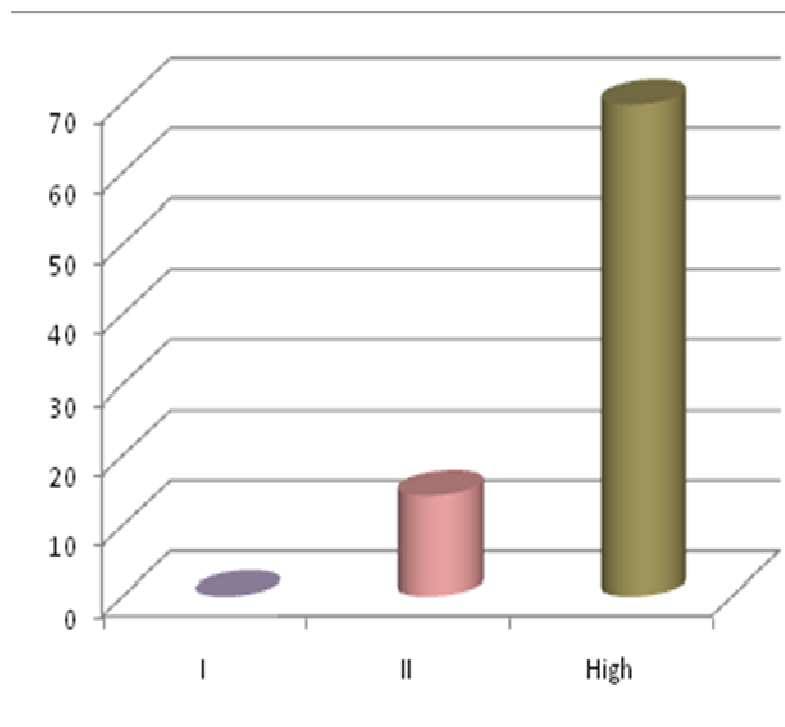
✓ كان مريض واحد في مرحلة (N_+) لديه نقائل عظمية.

✓ كان 4 مرضى في مرحلة (N_1) لديهم نقائل عظمية.

✓ كان 4 مرضى في مرحلة (N_2) لديهم نقائل عظمية.

Table no:10 (Grade & its relationship with node metastases)

Grade	Number	Lymph node metastases		Bone metastases	Percent
I	0	-		0	0
II	2	N0	2	0	14.28
High	12	1	N+	9	64.28
		4	N1		
		4	N2		
		2	N0	0	21.42
		1	Nx		
Total	14				100%



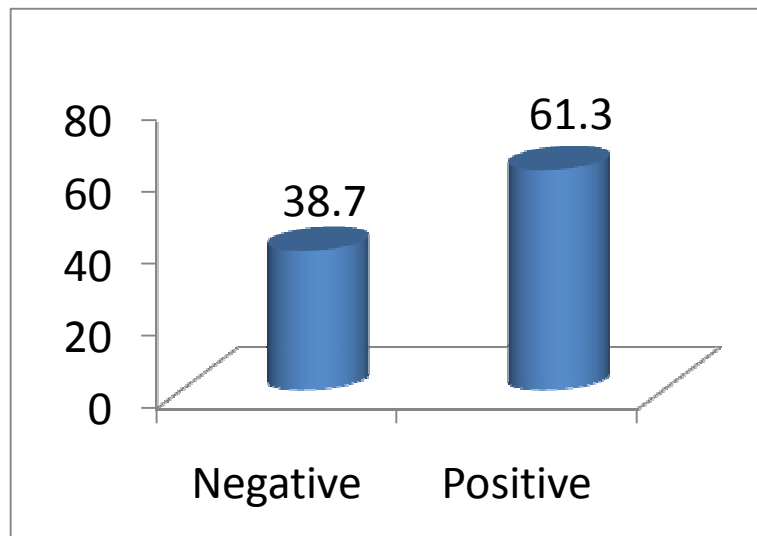
• لكن بالنسبة إلى درجة الخبث (Grade) وإصابة العقد اللمفاوية عند المرضى المذكورين أعلاه، فيمكن الاستنتاج من خلال جدول رقم 10 (Grade) وعلاقتها بإصابة العقد، أنه لا يوجد مرضى في درجة 1، كما أن مريضين كانا في درجة 2 وهما فاقدان لإصابة العقد اللمفاوية، وبالتالي لم يكن لديهم نقائل عظمية، لكن 12 مريضاً كانوا في الدرجة العالية (HG) منهم تسعة أي: (64.28%) لديهم إصابة في العقد اللمفاوية، وبالتالي كان التسعة عندهم نقائل عظمية.

• ومن أهم النتائج في هذه الدراسة، أنها تبين أن هناك علاقة طردية بين احتمال وجود النقائل العظمية وبين كل من مرحلة الورم (T- Stage)، والدرجة النسيجية للورم (Grade)، ووجود إصابة بالعقد اللمفاوية.

• يوضح جدول رقم 11 (النقائل العظمية) أنه كان 65 مريضاً أي: 61.3% من أصل 106 مرضى عندهم نقائل عظمية، بينما 41 مريضاً أي: 38.7% لم توجد لديهم أية نقائل عظمية.

Table no:11
(Bone metastases)

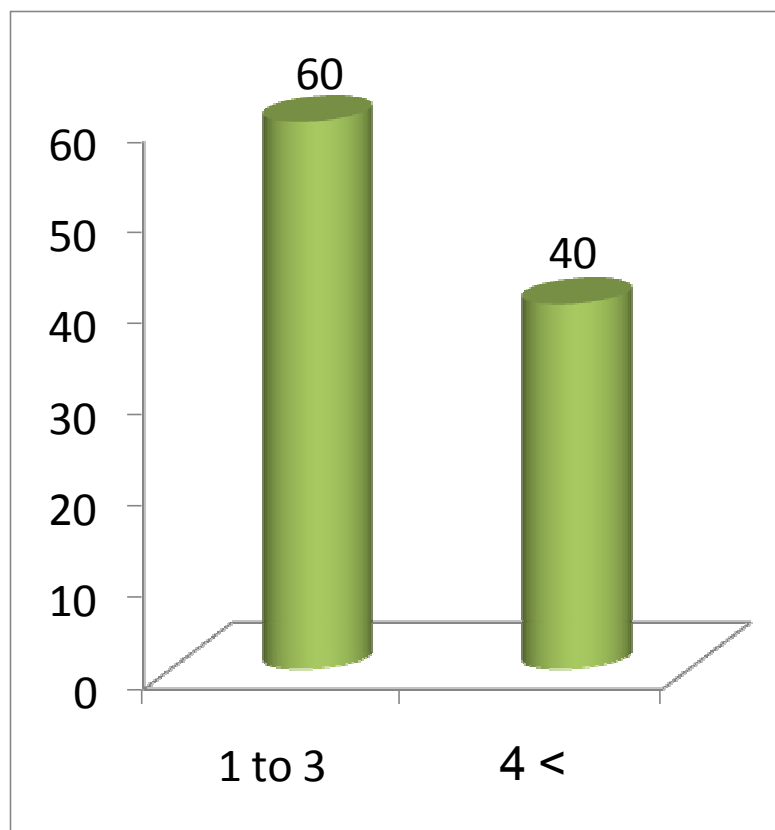
Result of bone scan	Frequency	Percent
Positive	65	61.3
negative	41	38.7
Total	106	100%



• يبين جدول رقم 12 (عدد النقائل) أن نسبة 59.72% من مجموع المرضى وجدت عندهم 1-3 نقائل، بينما 40.28% منهم كان لديهم إصابة بأكثر من 4 نقائل.

Table no:12 (Number of metastases)

Number of metastases	Frequency	Percent
1-3	39	60
4<	26	40
Total	65	100%



• يبين جدول رقم 13 (مكان النقائل) أن أكثر الأماكن شيوعاً للنقائل العظمية هي على الترتيب الآتي:

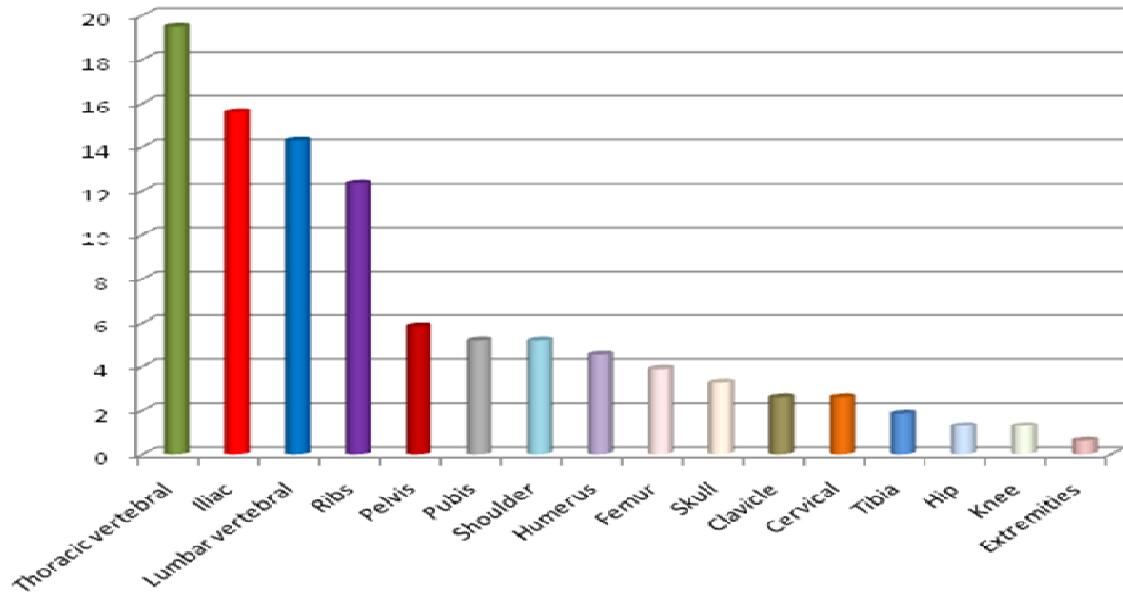
✓ الفقرات الظهرية: 19.48%

✓ الحرقفة: 15.58%

✓ الفقرات القطنية: 14.28%

Table no:13 (Site of metastases)

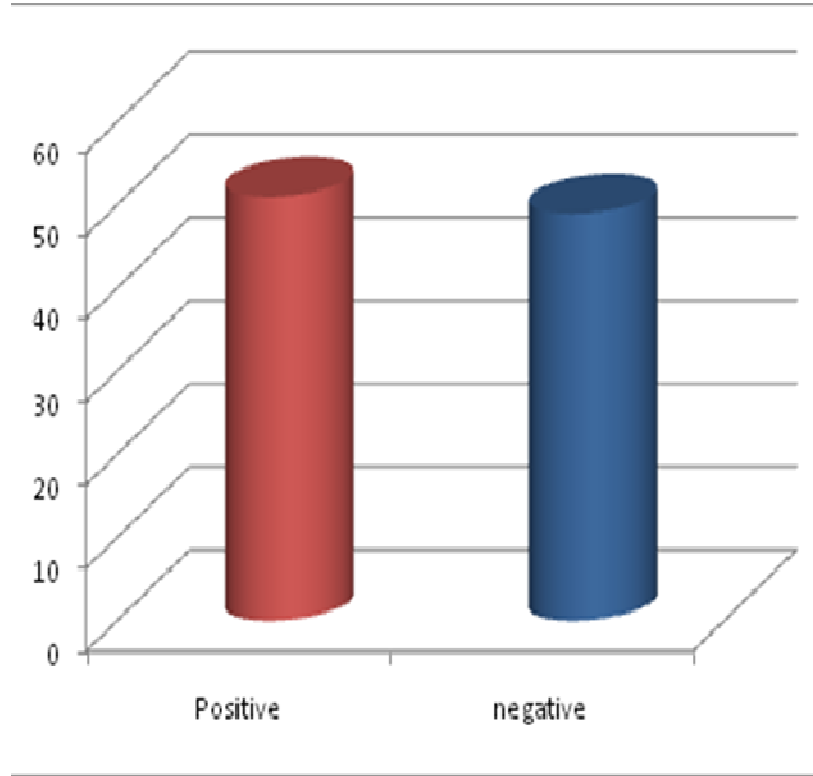
Site of metastases	No. of patient	Percent
Thoracic vertebral	30	19.48
Iliac	24	15.58
Lumbar vertebral	22	14.28
Ribs	19	12.33
Pelvis	9	5.84
Pubis	8	5.19
Shoulder	8	5.19
Humerus	7	4.54
Femur	6	3.89
Skull	5	3.24
Clavicle	4	2.60
Cervical	4	2.60
Tibia	3	1.84
Hip	2	1.29
Knee	2	1.29
Extremities	1	0.64
Total	154	100%



يوضح جدول رقم 14 (المعالجة الإشعاعية) أن 54 مريضاً أي حوالي 51% من أصل 106 مريضاً تم خضوعهم للمعالجة الإشعاعية، وفي المقابل 52 مريضاً أي: حوالي 49% من المرضى لم يخضعوا للمعالجة الإشعاعية.

Table no:14
(Radiotherapy)

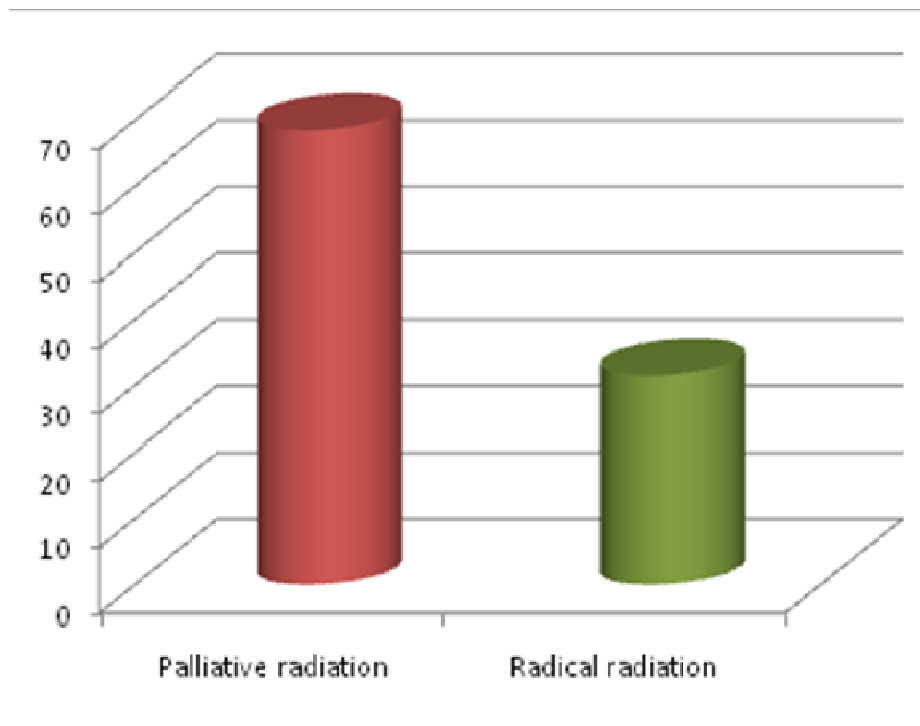
To undergo treatment	Frequency	Percent
Positive	54	51
negative	52	49
Total	106	100%



• يوضح جدول رقم 15 (نوع المعالجة الإشعاعية) أن 37 مريضاً من أصل 54 مريضاً مذكوراً في البند أعلاه، أي: 68.51% من المرضى قد خضعوا للمعالجة الإشعاعية التلطيفية (Palliative)، بينما 17 مريضاً أي: 31.49% تم خضوعهم للمعالجة الإشعاعية الجذرية (Radical).

Table no: 15 (Type of radiotherapy)

To undergo treatment	Frequency	Percent
Palliative radiation	37	68.51
Radical radiation	17	31.49
Total	54	100%



• يوضح جدول رقم 16 (المعالجة الكيميائية) أن 79 مريضاً أي: 74.52% من أصل 106 مريضاً تمت معالجتهم بالعلاج الكيميائي، بينما 27 مريضاً أي: 25.48% لم تتم معالجتهم بالعلاج الكيميائي.

Table no:16 (Chemotherapy)

To undergo treatment	Frequency	Percent
Positive	79	74.52
Negative	27	25.48
Total	106	100%

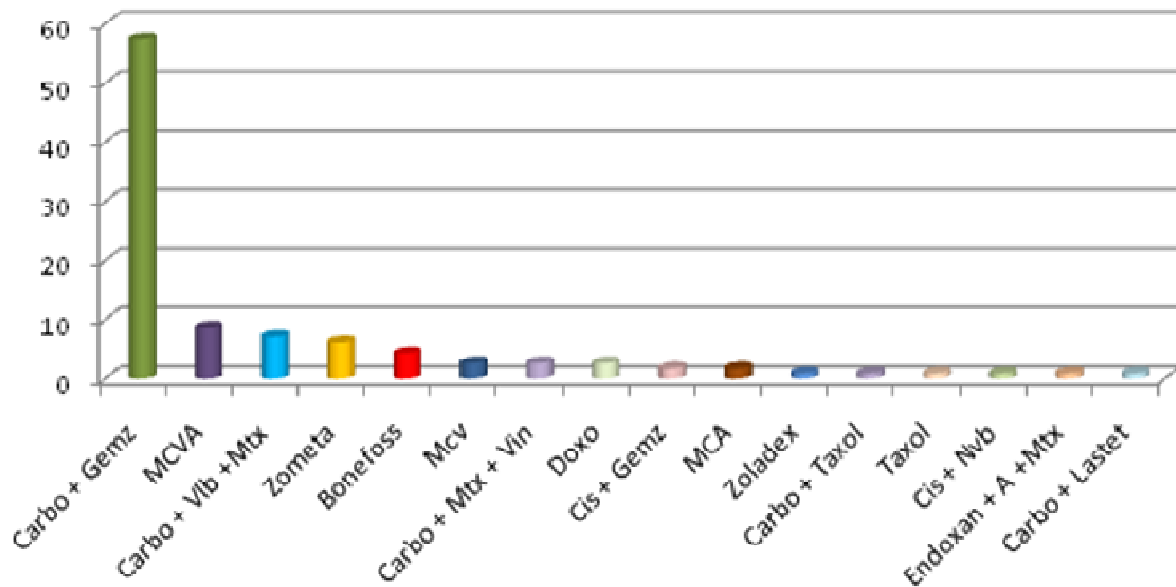
• يبين جدول رقم 17 (نوع الجرعات الكيميائية) أن أكثر العلاج الكيميائي شيوعاً هو المشاركة

كاربوبلاتين+جمزار: (Carbo+Gemz) (عند 57.4% من المرضى) في حين أنه قلما يستعمل

زوميتا (Zo meta) أو بونفوس (Bone foss)

Table no:17(Type of chemotherapy)

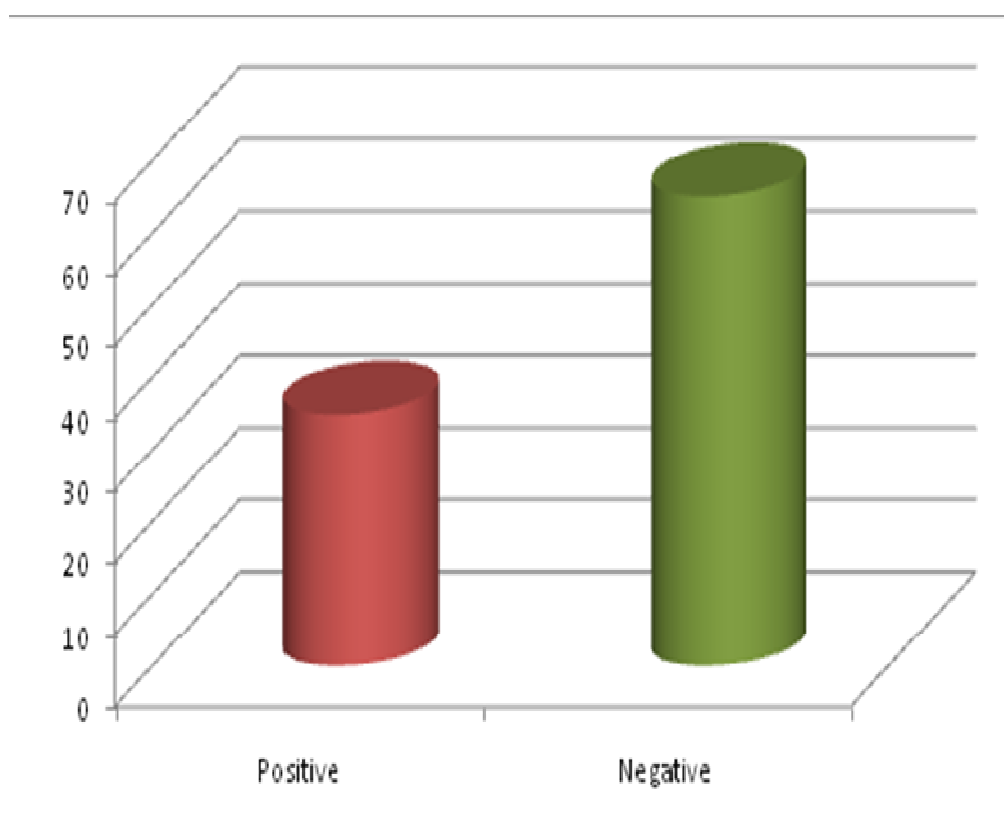
Type of chemotherapy	Number of patiant	Percent
Carbo + Gemz	66	57.4
MCVA	10	8.7
Carbo + Vlb +Mtx	8	7.0
Zometa	7	6.1
Bonefoss	5	4.3
Mcv	3	2.6
Carbo + Mtx + Vin	3	2.6
Doxo	3	2.6
Cis + Gemz	2	1.7
MCA	2	1.7
Zoladex	1	0.9
Carbo + Taxol	1	0.9
Taxol	1	0.9
Cis + Nvb	1	0.9
Endoxan + A +Mtx	1	0.9
Carbo + Lastet	1	0.9
Total	115	100%



• يبين جدول رقم 18 (المعالجة الإشعاعية+الكيميائية) أن 37 مريضاً أي: 34.90% من أصل 106 مريضاً تم خضوعهم للعلاج المشترك الشعاعي والكيميائي، بينما 69 مريضاً أي: 65.1% منهم لم يخضعوا للعلاج المشترك الشعاعي والكيميائي.

Table no:18(Radiotherapy+chemotherapy)

To undergo treatment	Frequency	Percent
Positive	37	34.90
Negative	69	65.10
Total	106	100%



المناقشة

- كان عدد المرضى الذكور في هذه الدراسة 102 مريضاً من أصل 106 مريضاً، وأما الإناث فكان عددهن 4 مريضات فقط. ولعل السبب في قلة عدد الإناث يعود إلى عدم مراجعة النساء إلى المراكز الصحية وعدم اهتمام المجتمع بالمشاكل الصحية للنساء، كما هي الثقافة السائدة في المجتمع، وأُخِصَّ بالذات في المناطق النائية عن مراكز المحافظات والمدن الكبيرة.
- كانت أغلبية المرضى في هذه الدراسة منتمين إلى مدينة دمشق، ولعل السبب هو القرب السكني للمرضى من مشفى البيروني الجامعي مكان إجراء البحث.
- أعلى نسبة من المرضى أي: 34.9% في هذه الدراسة، هم من المتقدمين في السن حيث تتراوح أعمارهم بين 71 و80 سنة، وهذا يتوافق مع نتائج الدراسات العالمية.
- تشير نتائج التشريح المرضي في هذه الدراسة إلى أن 96.23% من الحالات من نوع كارسينوما انتقالية الخلايا (TCC)، حيث تتطابق بدورها مع نتائج الدراسات العالمية.
- قد تبين من خلال هذه الدراسة أن غالبية مراجعي مشفى البيروني الجامعي كانوا في مرحلة T2، والنسبة الأقل منهم في مرحلة T0، بينما المصادر والمراجع تؤكد أن أكبر عدد مراجعي المراكز الصحية في البلدان الغربية كانوا في مرحلتَي T0 أو T1.
- كشفت هذه الدراسة عن ارتفاع النسبة المئوية للمرضى المصابين بالنقائل العظمية من مرحلة T1 إلى مرحلة T4، بينما لم توجد أية نقائل عظمية في مرحلة T0 مما يتوافق مع المستوى العالمي.
- واثّض أيضاً من خلال هذه الدراسة أن معظم المرضى عند المراجعة كانوا يعانون من الورم عالي الدرجة (High grade)، ولعل السبب في ذلك يعود إلى مسائل وراثية وإقليمية، مما يتطلب تدقيقاً وتحقيقاً أكثر.
- تُبين هذه الدراسة أنه كلما ارتفعت درجة الورم ارتفعت النسبة المئوية للمرضى المصابين بالنقائل العظمية، مما يتوافق مع نتائج الدراسات العالمية.

• فيما يتعلق بالعقد اللمفاوية فقد اتضح من خلال جدول رقم 10 (العقد وعلاقتها ب Grade) أنه كلما ارتفعت درجة الإصابة ازداد احتمال إصابة العقد اللمفاوية، وبالتالي ارتفعت النسبة المئوية للنقائل العظمية. وهذا يعني أن هناك علاقة مباشرة بين إصابة العقد اللمفاوية وارتفاع درجة الورم، وبالتالي ازدياد النقائل العظمية، وهذا بدوره يؤكد أن إصابة العقد اللمفاوية تعتبر عامل إنذار قوي.

• كما اتضح من خلال هذه الدراسة أن أكثر الأماكن شيوعاً للنقائل العظمية هي العظام المسطحة مثل الفقرات الظهرية والفقرات القطنية، وهذا متوافق مع نتائج الدراسات العالمية.

• وانكشف من خلال هذه الدراسة أن 54 مريضاً من مجموع المرضى (106 مريضاً) خضعوا للمعالجة الإشعاعية و37 مريضاً منهم (68.51%) خضعوا لمعالجة إشعاعية تلطيفية، وبالمقارنة مع بروتوكول المعالجة الكيميائية تبين أن نسبة استخدام (Zometa) أو (Bonefoss) كانت ضئيلة جداً، بينما نسبة المرضى الخاضعين للمعالجة الإشعاعية التلطيفية كانت عالية، والجدير بالملاحظة أنه في معالجة المرضى بطريقة تلطيفية (Palliative) لتخفيف الآلام العظمية لابد من البدء بـ (Zometa) أو (Bonefoss) أولاً، ومن ثم يوصى باستخدام العلاج الإشعاعي.

الخلاصة Conclusion

• إن أهم ما نستخلصه من هذه الدراسة:

1. تتفق هذه الدراسة مع أغلب المعطيات النظرية حول سرطان المثانة: حيث يشيع أكثر عند الذكور بأعمار متقدمة ويكون من النوع TCC، كما أنه يكون من المرحلة T2.
2. إن معدل النقائل العقدية والعظمية يزداد بشكل مضطرب كلما ازداد حجم الورم وكلما ازدادت درجة الورم.
3. معظم المرضى المراجعين بسرطان مثانة كانوا من المرضى عاليي الدرجة.
4. أن أكثر الأماكن شيوعاً للنقائل العظمية هي العظام المسطحة مثل الفقرات الظهرية والفقرات القطنية.

5. إن نسبة استخدام (Zometa) أو (Bonefoss) كانت ضئيلة جداً، بينما نسبة المرضى الخاضعين للمعالجة الإشعاعية التلطيفية كانت عالية، والجدير بالملاحظة أنه لا بد من البدء بـ (Zometa) أو (Bonefoss) أولاً، ومن ثم يوصى باستخدام العلاج الإشعاعي.

التوصيات

1. وضع برنامج متكامل لتنمية المستوى المعرفي والثقافي للمجتمع بشكل عام، وللأسر بوجه خاص، وذلك لمعرفة علائم سرطان المثانة سواء في الذكور أو الإناث من قبيل: ظهور الدم في البول وما شابه ذلك، وبالتالي مراجعة مراكز العلاج في أسرع وقت ممكن، لإجراء التحاليل اللازمة، والخضوع للعلاج المناسب، مما سيؤدي إلى تخفيض عدد المراجعين في مراحل متقدمة، والاهتمام البالغ لتوعية المجتمع لاتخاذ مواقف صحيحة ومناسبة بشأن الحالات السرطانية، خاصة تجاه المرضى الإناث.
2. زيادة مراكز العلاج المتطورة قدر الإمكان، لتحسين مستوى الرعاية الصحية والخدمات الطبية لجميع المرضى.
3. الفحص الجسدي المتكامل للمرضى، والاهتمام بنتائج التحاليل، وإدراجها في سجلات المرضى بدقة عالية.
4. إنشاء أرشفة إلكترونية مخصصة لحفظ نتائج الفحوص الجسدية والتحاليل والصور من قبيل: تصوير طبقي محوري (CT) و ومضان العظام (Bone Scan)، وتخزينها في الحاسوب، وذلك لإكمال السوابق المرضية للمرضى من جهة، ومن جهة أخرى لوضع السجلات في متناول يد الكادر الطبي في حال اللزوم.
5. دراسة متكاملة للإجابة عن السؤال التالي: لماذا كانت إصابة معظم المرضى عند المراجعة الأولية من نوع عالي الدرجة (High grade) ؟.
6. إجراء تصوير طبقي محوري (CT) للبطن والحوض لكل المرضى المصابين بسرطان المثانة، لتمييز العقد اللمفاوية المصابة، من العقد اللمفاوية غير المصابة وتحديد عددها.

7. من أهم التوصيات إجراء ومضان العظام (Bone Scan) لجميع المرضى من فئة T2 إلى المراحل الأعلى، وجميع المرضى ذوي درجة عالية من نسيجية الورم (High Grade) والذين يعانون من إصابات في العقد اللمفاوية.

8. إجراء ومضان العظام (bone scan) عند ارتفاع الفوسفاتاز القلوية

9. إجراء رنين (MRI) عند وجود الاعراض الموجهة لوجود نقائل للفقرات وعند كون الومضان العظام (Bone Scan) سلبي او غير واضح

10. وضع الانظمة العلاجية المناسبة وفقا للمعايير الدولية (Guide line) وحصر العلاج الشعاعي لي أجل معالجة تلطيفية (palliative treatment) في الحالات الالم (pain) والانضغاط الشوكي (cord compression).

References

- 1) Tanagho EA, McAninch JW. Smith`s general urology. 17th edition. McGraw-Hill, 2008.
- 2) Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady`s principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1412-1435.
- 3) Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60:244-272.
- 4) Mohanty NK. Cancer urinary bladder, Ethiopathology & Its management. Health Admin. XVII(1):126-131.
- 5) DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA. Cancer: Principles and practice of oncology. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 6) Al-Meshaan MK, Nayef M, Kwaider T, Otto W, Katchy KC. Periferal primitive neuroectodermal tumor of the urinary bladder. Journal of Medical Case Reports 2009, 3:6840.
- 7) Al-Bazzaz PH. Stage of urinary bladder cancer at first presentation. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2009;20(4):628-631
- 8) Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AL, Leibovich BC, Nehra A et al. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma. Cancer 1999;85:2638–47.
- 9) El-Shazli S, Anwar H, Ramzy S, Al-Didi M. Extended lymphadenectomy to the lower paraortic nodes during radical cystectomy. J Egypt Nat. Cancer Inst. 2004;16(1):22-28.

- 10) El-Deen HSG. Preoperative transurethral excision plus chemotherapy and radiation therapy and trial of bladder preservation. J Egypt Nat. Cancer Inst. 2007;19(2):133-146.
- 11) Hollenbeck BK, Ye Z, Dunn RL, Montie JE, Birkmeyer JD. Provider treatment intensity and outcomes for patients with early-stage bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101: 571 –580.
- 12) Rubens RD, Mundy GR. Cancer and the skeleton. Martin Dunitz Ltd, 2000.
- 13) Anjos DA, Etchebehere E, Ramos CD, Santos AO, Albertotti C, Camargo EE. 18F-FDG PET/CT Delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. J Nucl Med. 2007; 48:764–770.
- 14) Gupta V. Bone scintigraphy in the evaluation of cancer. Kathmandu Uni Med J. 2005;3(11): 243-248.
- 15) Wakasugi S, Noguti A, Katuda T, Hashizume T, Hasegawa Y. Potential of 99mTc-MIBI for detecting bone marrow metastases. J Nucl Med. 2002; 43:596–602.
- 16) Kanen BL, Loffeld R. Hypertrophic osteoarthropathy as the cause of a super scan of the bone in a patient with prostate cancer: a case report. J Med Cas Rep. 2008; 2:104.
- 17) Choi CW, Yang HI, Bae SK, Lee DS, Sohn I, Chung JK et al. Cold lesions in 99m Tc-MDP bone scans of patients with skeletal metastases. Kor J Nucl Med. 1993; 27(1):98-103.
- 18) Sadik M, Suurkula M, Hoglund P, Jarund A, Edenbrandt L. Improved classifications of planar whole body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: A multicenter, multiple-reader, multiple-case study. J Nucl Med. 2009; 50:368-375.

- 19) Jakse G, Algaba F, Fossa S, Stenzl A, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. European association of urology. 2006, www.uroweb.org/fileadmin/userupload/Guidelines/Bladder
- 20) Wells RG, Farncombe T, Chang E, Nicholson L. Reducing bladder artifacts in clinical pelvic SPECT images. J Nucl Med. 2004; 45:1309-1314.
- 21) Prvulovich EM, Bmanji JB. The role of nuclear medicine in clinical investigation. BMJ. 1998; 316:1140-1146.
- 22) Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting. Urol Int. 2010;85:1-10.
- 23) Leyendecker JR, Francis IR, Casalino DD, Arellano RS, Baumgarten DA, Curry NS et al, Expert panel on urologic imaging. ACR appropriateness criteria pretreatment staging of invasive bladder cancer. American College of Radiology (ACR); 2009. 9 p.
- 24) PET professional resources and outreach source. Part II: NCCN(National Comprehensive Cancer Network) practice guidelines narrative summary PET and PET/CT. www.snm.org/petpros
- 25) Yoon HJ, Lee MC, Cho BY, Kim NK, Koh CS. 99m Tc-MDP bone scan findings in various clinical stages of malignancies. Korean J Nucl Med. 1981;15(2):149-155.
- 26) Taher AN, Kotb MH. Bone metastases in muscle-invasive bladder cancer. J Egyp Nat Can Ins. 2006; 18(3):203-208.
- 27) Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bossner P, Randenborgh HV et al. Value of 11C-Choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. J Nucl Med. 2006; 47:938-944.

- 28) Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke T, Arndt JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy. *Radiographics*. 1991; 11(2):219-232.
- 29) Gosfield E, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. *J Nucl Med*. 1993; 34:2191-2198.
- 30) Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med*. 2005; 46:1356-1367.
- 31) Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, Wachter-Gerstner N, Djavan B, Becherer A et al. ¹¹C-Acetate positron emission tomography imaging and image fusion with computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with recurrent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2513-2519.