الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــامعة دمشق-كلية الطـب البشري
قســـم الجراحة

تدبير سرطانة المثانة الانتقالية عند المرضى الشباب بين عمر ٣٠-٥٠سنة

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا

د. رامي جاسم العلي

بإشراف: أ.د. عدنان أحمد

العام الدراسي

2024 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من طالب الدراسات العليا: **رامي جاسم العلي**

تبين أنه تقيد بالملاحظات وأجرى التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور:

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

الاسم : أ.د.

الدكتور:

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

الاسم : أ.د.

الدكتور:

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

الاسم : أ.د.

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

١. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور عدنان أحمد صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي، وإلى مشفى المواساة الجامعي وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

إهداء

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: سرطانة المثانة الانتقالية.....(8)

- **أولاً: الوبائيات.....(8)**
- **ثانياً: العوامل المؤهبة.....(9)**
- **ثالثاً: التشريح النسيجي.....(24)**
- **رابعاً: التشخيص.....(32)**
- **خامساً: التصنيف.....(40)**
- **سادساً: العوامل المؤثرة في سلوك ورم المثانة.....(43)**
- **سابعاً: علاج أورام المثانة.....(45)**
- **ثامناً: أورام المثانة في المرضى الشباب.....(49)**

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(52)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(55)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(74)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(78)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(83)

- **المراجع.....(84)**
- **الملاحق.....(100)**

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية

الشكل	الصفحة
الشكل (1) انتشار سرطان المثانة	(8)
الشكل (2) عوامل مؤهبة لسرطان المثانة	(9)
الشكل (3) الخلل الجيني في سرطان المثانة	(11)
الشكل (4) انتشار سرطان المثانة حسب العمر	(12)
الشكل (5) انتشار سرطان المثانة حسب المناطق الجغرافية	(13)
الشكل (6) انتشار سرطان المثانة حسب الجنس	(14)
الشكل (7) بعض المواد المسرطنة في التبغ	(15)
الشكل (8) تأثير التدخين على سرطان المثانة	(16)
الشكل (9) بعض الموار الكيماوية المؤثرة على سرطان المثانة	(17)
الشكل (10) وظائف فيتامين C	(19)
الشكل (11) وظائف فيتامين E	(20)
الشكل (12) العلاج الكيماوي والشعاعي	(21)
الشكل (13) تأثير داء المنشقات على سرطان المثانة	(22)
الشكل (14) طبقات جدار المثانة	(24)
الشكل (15) الورم الحليمي	(25)
الشكل (16) سرطانة الخلايا الانتقالية	(26)

الشكل (17) السرطانة اللابدة	(27)
الشكل (18) السرطانة الغدية	(28)
الشكل (19) السرطانة شائكة الخلايا	(29)
الشكل (20) السرطانة المختلطة	(30)
الشكل (21) ميلانوما المثانة	(31)
الشكل (22) أعراض سرطانة المثانة	(32)
الشكل (23) اختبار BTA	(35)
الشكل (24) اختبار NMP22	(35)
الشكل (25) صورة ظليلة لسرطانة المثانة	(36)
الشكل (26) صورة مرنان لسرطانة المثانة	(37)
الشكل (27) تنظير سرطانة المثانة	(39)
الشكل (28) تحديد مرحلة سرطانات المثانة	(40)
الشكل (29) تحديد درجة سرطانات المثانة	(41)
الشكل (30) عوامل خطورة نكس وترقي سرطانات المثانة	(44)
الشكل (31) تجريف الورم عبر الإحليل	(46)
الشكل (32) استئصال المثانة الجذري	(47)
الشكل (33) التشعيع الخارجي	(48)
الشكل (34) توزع المرضى حسب الجنس	(57)
الشكل (35) توزع المرضى حسب التدخين	(58)

الشكل (36) توزع المرضى حسب القصة العائلية	(59)
الشكل (37) توزع المرضى حسب الأعراض السريرية	(60)
الشكل (38) توزع المرضى حسب عدد بؤر الورم	(61)
الشكل (39) توزع المرضى حسب موقع الورم	(62)
الشكل (40) توزع المرضى حسب شكل الورم	(63)
الشكل (41) توزع المرضى حسب حجم الورم	(64)
الشكل (42) توزع المرضى حسب مرحلة الورم	(65)
الشكل (43) توزع المرضى حسب درجة الورم	(66)
الشكل (44) توزع المرضى حسب تصنيف الورم	(67)
الشكل (45) توزع المرضى حسب العلاج	(68)

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (1) توزع المرضى حسب العمر	(56)
الجدول (2) توزع المرضى حسب النكس والترقي	(69)
الجدول (3) علاقة النكس مع صفات الورم	(70)
الجدول (4) علاقة الترقي مع صفات الورم	(72)
الجدول (5) نتائج الدراسات العالمية المشابهة	(81)

قائمة المصطلحات

TCC	**Transitional Cell Carcinoma**
PSA	**Prostate Specific Antigen**
DRE	**Digtal Rectal Examination**
CAT-scan	**Computerized Axial Tomography scan**
US	**Ultrasound**
TURB	**Transurethral Resection of the Bladder Tumor**
IVP	**Intravenous pyelogram**
MRI	**Magnetic Resonance Imaging**
CT	**Computed Tomography**

-الملخص-

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة لمعرفة الإنذار والعلاج الأمثل لسرطانة المثانة الانتقالية عند المرضى الشباب بين عمر ٣٠-٥٠ سنة.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حشدية تراجعية أجريت بين كانون الثاني ٢٠١٧ وكانون الثاني ٢٠٢٢، وشملت ٢٠٠ مريض مصاب بسرطانة المثانة الانتقالية بأعمار تتراوح بين ٣٠ و٥٠ سنة. تم دراسة انتشار سرطانة المثانة الانتقالية ونوع العلاج والنكس والترقي، ثم تم جمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

النتائج: كانت نسبة الذكور في مرضى سرطانة المثانة ٧٤٪ (p value = 0.03)، ونسبة المدخنين ٧٢٪ (p value = 0.007)، ونسبة وجود قصة عائلية ٢٨٪ (p value = 0.13). كانت نسبة البيلة الدموية ٩٦٪. كانت نسبة حجم الورم ١-٣ سم هي ٤٢٪، ونسبة الورم في الجدران الجانبية والخلفية ٧٦٪، ونسبة الورم الحليمي ٧٨٪، ونسبة المرحلة T1 Low Grade هي ٦٤٪. كانت نسبة النكس ١٨٪ ونسبة الترقي ١٠٪. كانت نسبة النكس في T1 Low Grade ١٥,٦٪ وفي T2 High Grade ٥٠٪ (p value = 0.001). كانت نسبة النكس في الأورام الأقل من ١ سم ٧,١٪ وفي الأورام الأكبر من ٣ سم ٣٣,٣٪ (p value = 0.16). كانت نسبة النكس في الأورام وحيدة البؤرة ١٧,١٪ وفي الأورام متعددة البؤر ٢٠٪ (p value = 0.09). كانت نسبة الترقي في T1 Low Grade ٦,٣٪ وفي T2 High Grade ٥٠٪ (< 0.05 ٪٥٠ p value = 0.002). لم نشاهد حالات ترقي في الأورام الأقل من ١ سم، وكانت نسبة الترقي في الأورام الأكبر من ٣ سم ٢٠٪ (>0.05 p value = 0.12). كانت نسبة الترقي في الأورام وحيدة البؤرة ٨,٦٪ وفي الأورام متعددة البؤر ١٣,٣٪ (> 0.05) p value = 0.08

الاستنتاجات: وجدنا أن سرطان المثانة عند الشباب أشيع عند الذكور، وعند المدخنين. كما وجدنا أن أشيع عرض هو البيلة الدموية، وأشيع حجم بين ١ و٣ سم، وأشيع مكان في الجدران الجانبية والخلفية، وأشيع شكل هو الحليمي، وأشيع تصنيف هو T1 Low Grade. ووجدنا أيضاً أن كلاً من النكس والترقي يرتبط بمرحلة الورم بشكل مهم إحصائياً، بينما لا يوجد علاقة هامة إحصائياً مع حجم الورم ومع عدد البؤر.

الكلمات المفتاحية: سرطانة المثانة الانتقالية، المرضى الشباب، المدخنين، البيلة الدموية، مرحلة الورم، درجة الورم، النكس، الترقي.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

- سرطانة المثانة هو أشيع سرطانات السبيل البولي التناسلي،و هو يشكل ٧%من السرطانات عند الذكور ،و ٢%من السرطانات عند الإناث ،حيث يمثل سرطان المثانة المركز الرابع من حيث الشيوع لدى الذكور والمركز التاسع لدى الإناث .(١)
- التدخين هو السبب الرئيسي المعروف في إحداثه لسرطانة الظهارة البولية ،وخصوصا تدخين السجائر ،وهو يعتبرمسؤولا عن ٦٠%و ٣٠%من كل سرطانات الظهارة البولية في النساء والرجال على التوالي.(١)
- معدل الإصابة يكون أعلى عند البيض مقارنة مع الأفارقة وهناك علاقة إيجابية للمرض مع الحالة الإجتماعية .(١)
- إن معدّل الإصابة بسرطان المثانة مرتبط بالعمر . معدّل حدوث سرطان المثانة الغازي عند الرجال من الولادة حتّى عمر ٣٩ سنة هو ٠,٠٢% ، و بين عمر ٤٠-٥٩ سنة هو ٠,٤١% ، و بين عمر ٦٠-٦٩ سنة ٠,٩٦% ، و فوق عمر ٧٠ سنة ٣,٧% و من الولادة حتى الوفاة ٣,٧%.
- معدّل حدوث سرطان المثانة للنساء من الولادة حتّى عمر ٣٩ سنة ٠,١% ، بين عمري ٤٠-٥٩ سنة ٠,١٣% ، بين عمري ٦٠-٦٩ سنة ٠,٢٦ % ، أكبر من ٧٠ سنة ٠,٩٩% ، و من الولادة حتّى الوفاة ١,١٧%.(1)
- بالعموم يميل صغار البالغين (أقل من ٤٠ سنة) ليطوّروا أوراماً مثانية جيدة التمايز و غير غازية، أكثر من الأورام الغازية.و ذلك وبخلاف العديد من السرطانات الأخرى حيث يميل صغار البالغين فيها ليطوّروا أمراضاً أشد عدائيّة، يبدي سرطان المثانة العكس تماماً ، حيث يتظاهر

بأورام غير غازية و منخفضة الدرجة. و لكن يبقى معدل وفيّات سرطانة المثانة عند مقارنة نفس الدرجة هو نفسه عند جميع الفئات العمرية.(١)

- حوالي ٩٠%من سرطانات المثانة هي سرطانات الخلايا الانتقالية ،وهذه الأورام في معظم الحالات تبدو على شكل آفات حليمية بارزة ، وفي حالات أقل شيوعا قد تكون لاطئة أو على شكل تقرحات .(٢)

- إن العنصر الأساسي في قدرة سرطانة الظهارة البولية على الانتشار هو قدرتها على غزو الجهاز الوعائي اللمفاوي .إن الغزو الوعائي اللمفاوي هو علامة إنذار سيء ومشعر مستقل لمعدل البقاء الكلي والنوعي للسرطان.(٣)

- تعتبر البيلة الدموية العرض الأولي في ٨٥%من حالات سرطانة المثانة المشخص حديثا،أما البيلة الدموية المجهرية فهي تحدث في كل المرضى ،يتضمن التقييم الكامل للبيلة الدموية لسرطانة المثانة تنظير المثانة ،الفحص الخلوي،تصوير الجهاز البولي العلوي (CT scan, US, IVP).(٤)

- إن الاستقصاء الأساسي لتشخيص سرطانة المثانة هو التنظير البولي والخزعة،إن التنظير البولي بالضوء الأبيض هو المعيار الذهبي .إن التنظير البولي بمساعدة صبغة البورفرين قد يكون أكثر حساسية في كشف السرطانة الموضعة(٥)

- سرطانة الظهارة البولية نادرة عند صغار البالغين <٥٠سنة،حيث تشكل أقل من١%من الأورام المشاهدة عند هذه الفئة العمرية .(٦)

- العلاج المرجعي لسرطانة المثانة الغازي في كل الاعمار هو استئصال المثانة الجذري ،والذي يتضمن عند الذكور استئصال المثانة ككتلة واحدة مع البروستات والحويصلين المنويين وجزء من الاقنية الدافقة و غالبا ما تتأذى الأعصاب الودية ونظيرة الودية الضرورية للإستجابة الجنسية الطبيعية ،ومع زيادة معدل البقاء بعد الإصابة بسرطانة المثانة ،وارتفاع نوعية الحياة أصبح من المهم قدر الإمكان وخصوصا عند صغار البالغين <٥٠سنة المحافظة على الوظيفة الجنسية وحتى الإنجاب أحيانا عند علاج سرطانة المثانة (٧)،ولذلك كان لابد من تطوير تقنيات تسمح ضمن الاستطبابات المحددة بالمحافظة على الوظيفة الجنسية والقذف بعد الإستئصال الجذري.(٨)

- تقدم الدراسة تحليلا إحصائيا لحالات سرطانة المثانة من نمط السرطانة البولية الانتقالية عند الشباب بين ٣٠ و ٥٠ عاما، وتساعد نتائج البحث على سد ثغرة علمية هامة فيما يخص اختيار التدبير الأمثل عند هؤلاء المرضى، وانعكاس ذلك على نوعية حياة أفضل ونسبة أقل من المراضة والوفيات.

2.بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<Kamadjou et al >**[9] في Douala بالكاميرون عام ٢٠٢٢، وشملت ١٥ مريض سرطان مثانة أقل من ٤٥ سنة، وكان متوسط العمر ٣٤,٤ سنة، ونسبة الذكور ٦٦,٧٪، ونسبة المدخنين ٢٠٪. خلال متابعة المرضى ل ٦ سنوات كانت نسبة النكس ٢٦,٦٪ ونسبة الترقي ٢٠٪.

ودراسة **<Albakri et al >**[10] في Dubai بالإمارات العربية عام ٢٠٢٣، وشملت ١٠٥ مرضى سرطان مثانة أقل من ٤٥ سنة، كان متوسط العمر ٤١ سنة، ونسبة الذكور ٨٨,٦٪، وخلال متابعة المرضى ل ١٣ سنة كانت نسبة النكس ٣,٨٪

كما أجرى **<Palumbo et al >**[11] دراسة في Montreal بكندا عام ٢٠٢٠، وشملت ٢٧٧٢ مريض سرطان مثانة أقل من ٤٠ سنة، وكانت نسبة الذكور ٧١,٤٪
كان سرطان المثانة أشيع بالعرق الأبيض مع وجود فرق مهم إحصائياً عن باقي الأعراق.

وأجرى أيضاً **<Gunlusoy et al >**[12] في مشفى Izmir للأبحاث بتركيا عام ٢٠١٥، وشملت ٩١ مريض سرطان مثانة بعمر ٤٠ سنة أو أقل، وكان متوسط العمر ٣٣,٨ سنة
وكان أشيع عرض هو البيلة الدموية بنسبة ٧٨٪. خلال متابعة لمدة ١٨ سنة كانت نسبة النكس ١٨,٦٪ ونسبة الترقي ١٠,٩٪.

3. مشكلة البحث:

تحديد التدبير الأمثل في تدبير مرضى سرطانة المثانة (TCC)عند المرضى الشباب بين عمر ٣٠-٥٠سنة (وذلك حسب المرحلة الورمية) ودراسة نتائج واختلاطات هذا العلاج ومقارنته مع الدراسات والنتائج العالمية.

4.هدف البحث:

الوصول إلى الخطة الأمثل لعلاج المرضى المصابين بسرطانة المثانة الإنتقالية (TCC)بعمر ٣٠-٥٠سنة.

5.أهمية البحث:

التحقّق من ما هو مدى شيوع سرطانة المثانة(TCC) عند المرضى الشباب بين عمر ٣٠-٥٠سنة في مجتمعنا، ومعرفة العوامل المؤدية للتأخر في اكتشاف سرطانة المثانة (TCC)عند المرضى الشباب بعمر ٣٠-٥٠سنة وتقدمه، ودراسة الخيارات العلاجية المقترحة في تدبير سرطانة المثانة (TCC)عند المرضى الشباب بعمر ٣٠-٥٠سنة، ومعلاقة أي العلاجات هو الأمثل (الاستئصال الجذري في الأورام المتقدمة أو المشاركة بين الاستئصال الجذري والعلاج الكيماوي أو الأستئصال عبر الأحليل مع الحقن أو بدون حقن ضمن المثانة).

6.مسوغات البحث:

دراسة الخطط العلاجية المتبعة في تدبير مرضى سرطانة المثانة الانتقالية (TCC) عند المرضى بعمر ٣٠-٥٠سنة في مشافي جامعة دمشق.

7.محددات البحث:

إن صغر العينة المدروسة يعتبر من المحددات للوصول للمقياس المثالي، وكذلك عدم دراسة أنواع أخرى من سرطانات المثانة، وقصر فترة المتابعة.

8.حدود البحث:

الحد البشري: مرضى سرطانة المثانة الانتقالية عند الشباب فقط

الحد الزماني: حتى تاريخ 1/1/2022 فقط.

الحد المكاني: مشفى المواساة ومشفى الأسد ومشفى البيروني الجامعية في دمشق.

9.منهج البحث وأدواته:

- دراسة حشدية تراجعية (retrospective Cohort Study) تعتمد على مراجعة أضابير المرضى المقبولين بين (٢٠١٧ –٢٠٢٢)م .كما سيتم اللجوء الى أرشيف المشافي المذكورة (قسم العمليات/ العيادات) بعد أخذ موافقة إدارات المشافي المذكورة.
- سيتم ملئ استمارة خاصة بكل مريض تتضمن المعلومات السريرية والتشخيصية والعلاجية الخاصة به. بالإضافة للتواصل مع المرضى عبر الهاتف المذكور بحال توافره أو مع المشرف المعالج للحصول على متابعات المرضى ووضعهم الصحي.
- سيتم تسجيل المعطيات وتضمينها ضمن جداول احصائية ومقارنتها مع الدراسات العالمية لاستخلاص النتائج احصائيا.

يتحدث الجزء النظري عن سرطانة المثانة الانتقالية عند الشباب من حيث آلية حدوثها، وعوامل الخطر المؤهبة لها، وتشخيصها، وتصنيفها، وعلاجها.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة العينة، ثم مناقشة النتائج ومقارنتتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

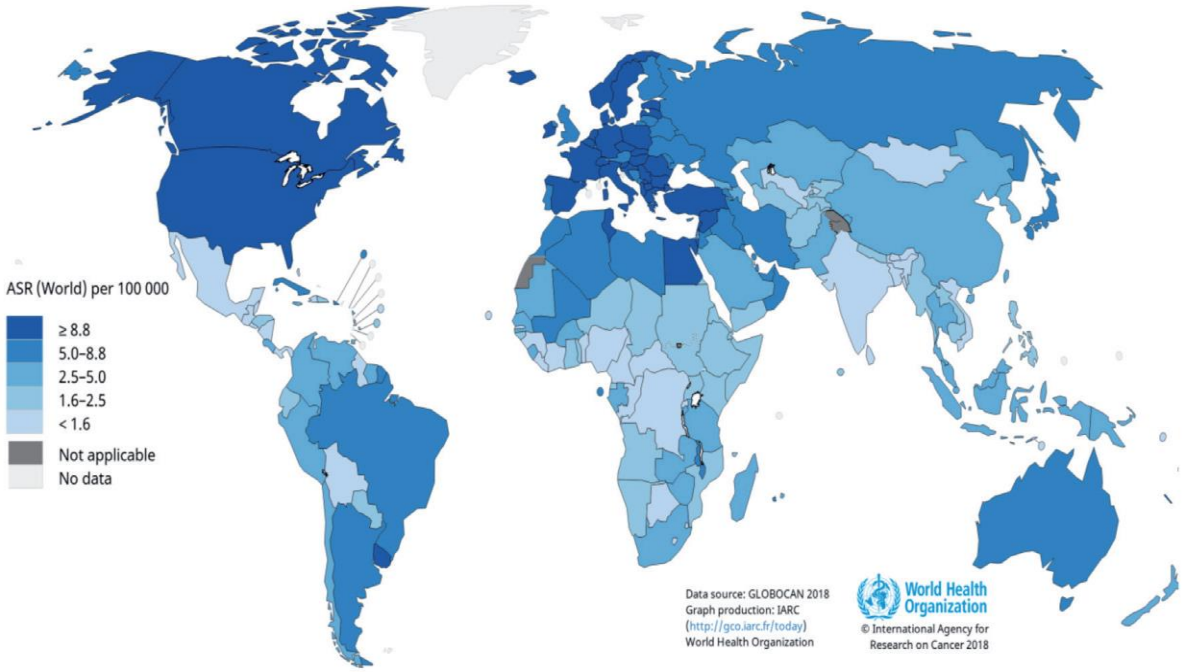
سرطانة المثانة القاعدية

أولاً: الوبائيات:

سرطان المثانة هو أشيع سرطانات السبيل البولي التناسلي، وهو يشكل ٧% من السرطانات عند الذكور، و ٢% من السرطانات عند الإناث، حيث يمثل سرطان المثانة المركز الرابع من حيث الشيوع لدى الذكور والمركز التاسع لدى الإناث.

معدل الإصابة يكون أعلى عند البيض مقارنة مع الأفارقة وهناك علاقة ايجابية للمرض مع الحالة الاجتماعية.

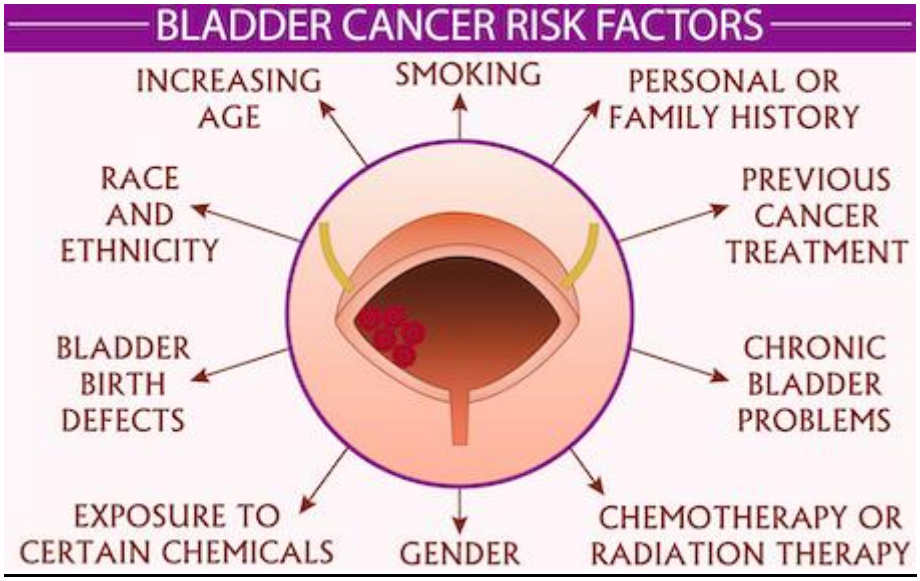
متوسط العمر عند التشخيص هو ٧٠ سنة وعند التشخيص تكون ٨٥% من سرطانات المثانة موضتعة، و ١٥% الباقية تكون قد أعطت نقائل للعقد اللمفية الناحية وإلى الأعضاء البعيدة. (١٤,١٣)



الشكل (١) انتشار سرطان المثانة(١٤)

ثانياً: العوامل المؤهبة:

لا يعرف بدقة السبب الحقيقي للإصابة بسرطان المثانة، إلا أنه تم تحديد عدة عوامل تزيد من خطر الإصابة، وتتضمن هذه العوامل(١٦,١٥):



الشكل (٢) عوامل مؤهبة لسرطان المثانة(١٥)

- **الخلل المورثي:**

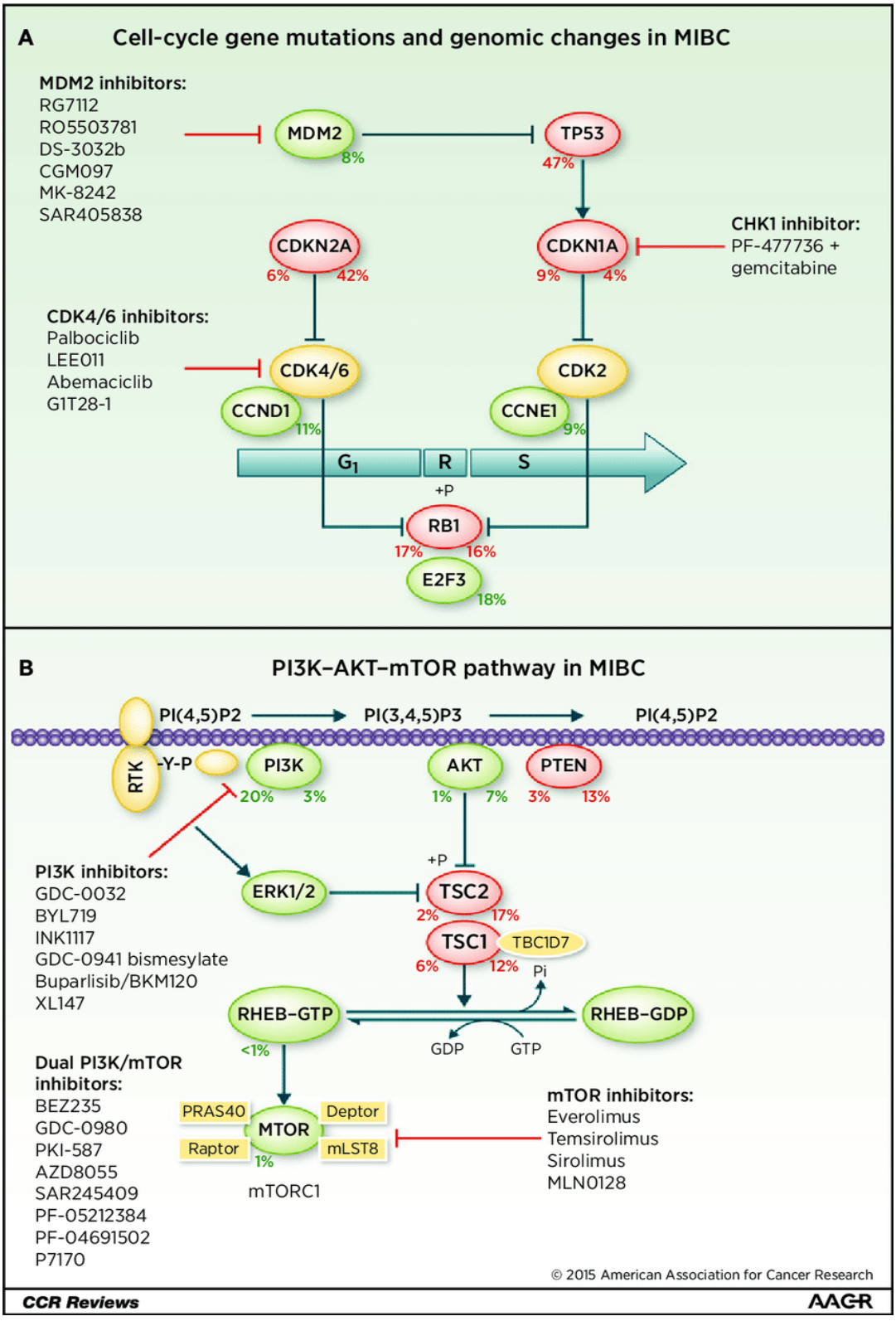
الذي يقود لحدوث سرطان المثانة غير معروف بالضبط حتى الآن، ولكنه من المحتمل أن يكون متعددا ويمكن أن يشمل تنشيط محرضات الورم وتثبيط ضياع المورثات المثبطة للورم.

إن ضياع المادة المورثية في الصبغي ٩ يبدو كموجودة ثابتة عند مرضى كل من الدرجة المنخفضة مع المرحلة المنخفضة، ومرضى الدرجة العالية مع المرحلة العالية؛

وبالتالي قد تكون هي الخطوة الباكرة في تطور السرطان، وإن فقدان الصبغي ٩ في أورام متعددة يدعم النظرية القائلة بوجود تغيرات مورثية في سرطان المثانة والتي يمكن أن تحدث عبر الظهارية البولية

يوجد تغيرات مورثية أخرى إضافية تم وصفها وجد أنها نوعية لسرطان المثانة الغازي:

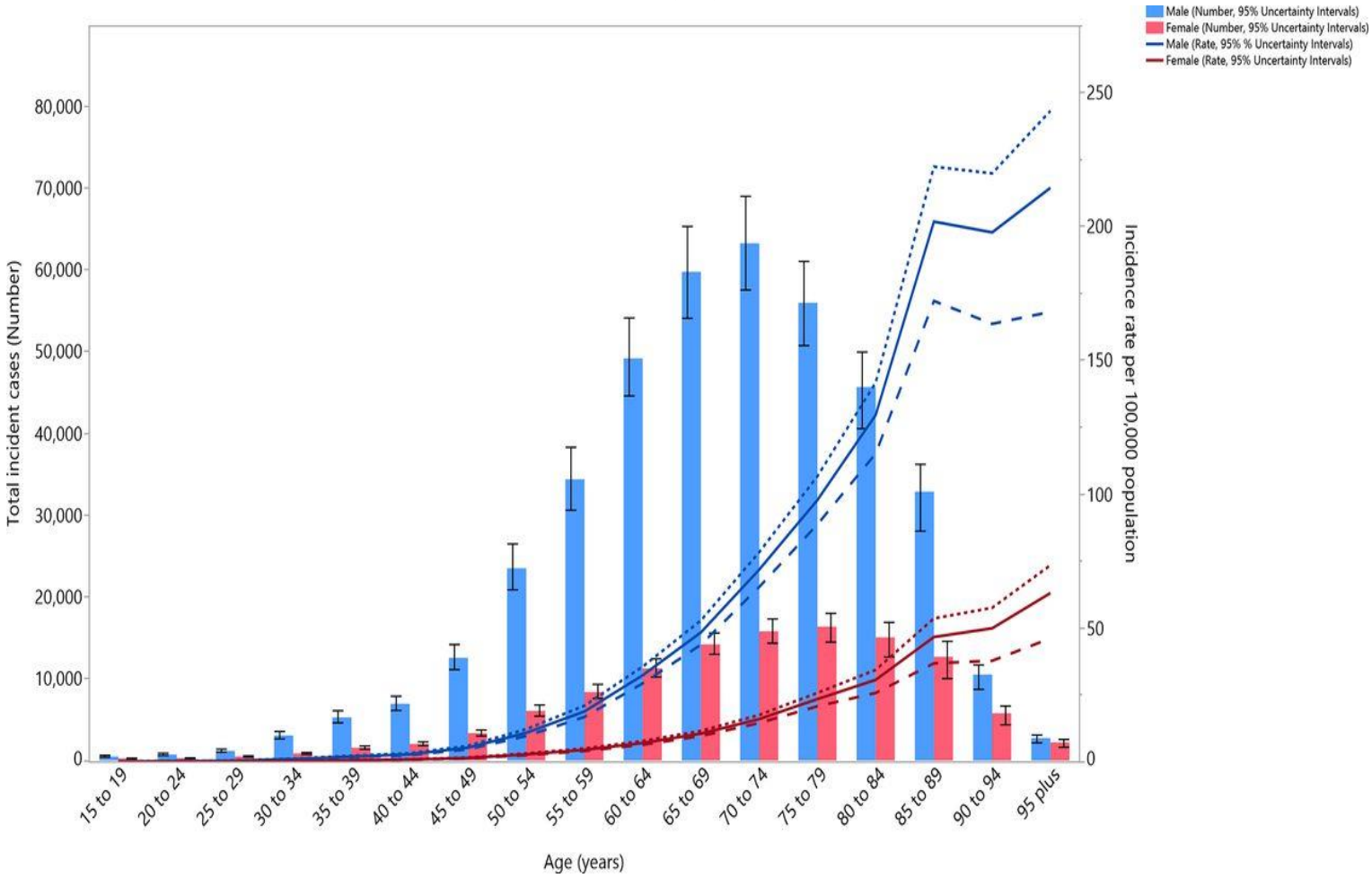
- ✓ إن الصبغي P١١ يتم إلغاؤه في ٤٠% من سرطانات المثانة.
- ✓ إن زيادة ظهور منتجات البروتين P٢١ يتم تحريها في السرطانات عالية الدرجة عسرة التصنع ولكن ليس في السرطانات منخفضة الدرجة.
- ✓ كما أن غياب الصبغي ١٧ تم كشفه في ٥٦% من حالات سرطان المثانة الغازي. ولم يشاهد غيابه في سرطانات المثانة السطحية.
- ✓ هذه الموجودات تستحق الملاحظة لأن المورثة المثبطة للورم ٥٣ تمثل الاضطرابات المورثية الأكثر شيوعا في سرطانات الإنسان وبالتالي فان غياب هذا الصبغي هو من الموجودات الهامة في سرطان المثانة الغازي للعضلات(١٨,١٧)



الشكل (٣) الخلل الجيني في سرطان المثانة(١٧)

- **التقدم بالعمر:**

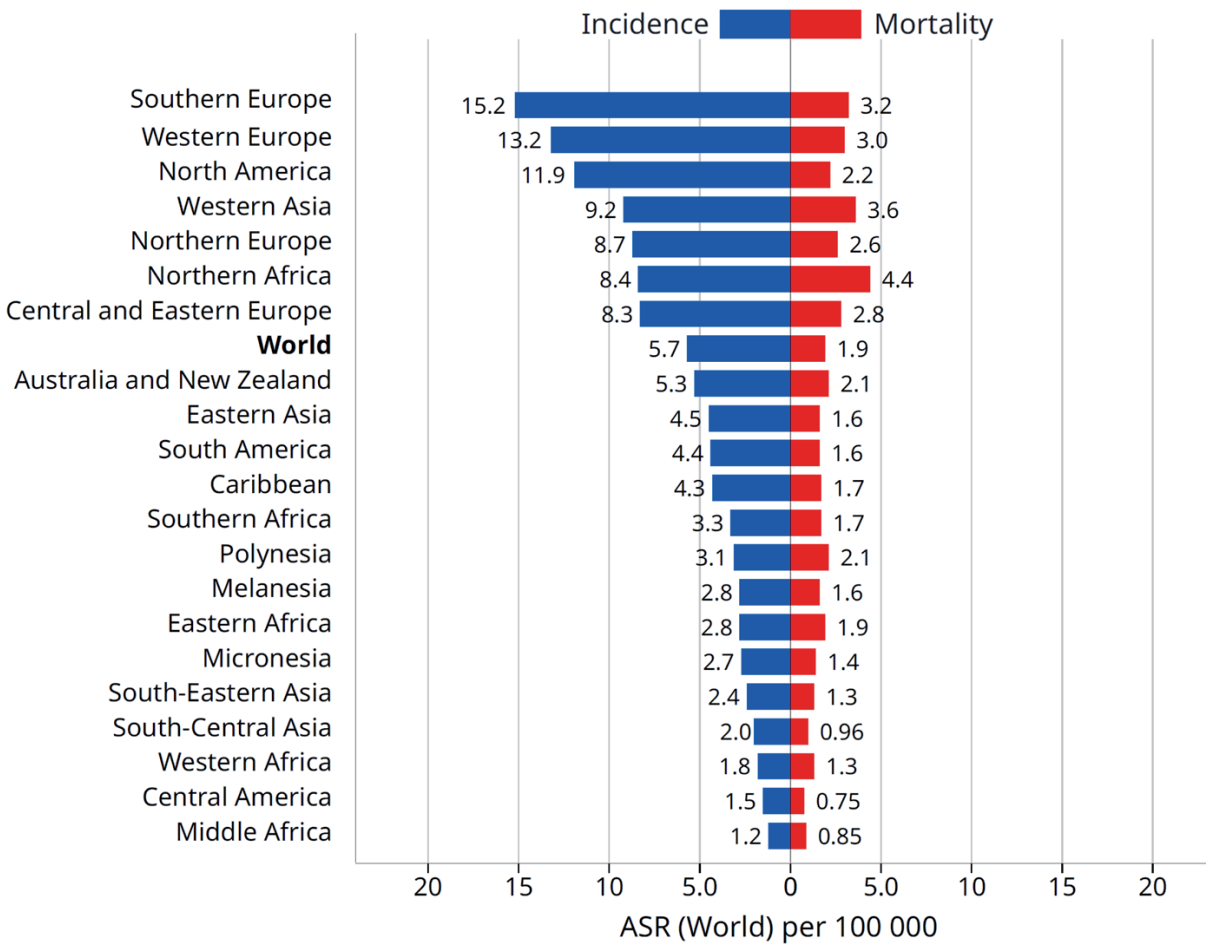
يزداد خطر الإصابة بسرطانات المثانة مع تقدم العمر، مع أنها قد تصيب كل الفئات العمرية إلا أنه تندر مشاهدتها لدى الأشخاص الأصغر من ٥٤ عاما(١٩)



الشكل (٤) انتشار سرطان المثانة حسب العمر(١٩)

- **العرق الأبيض:**

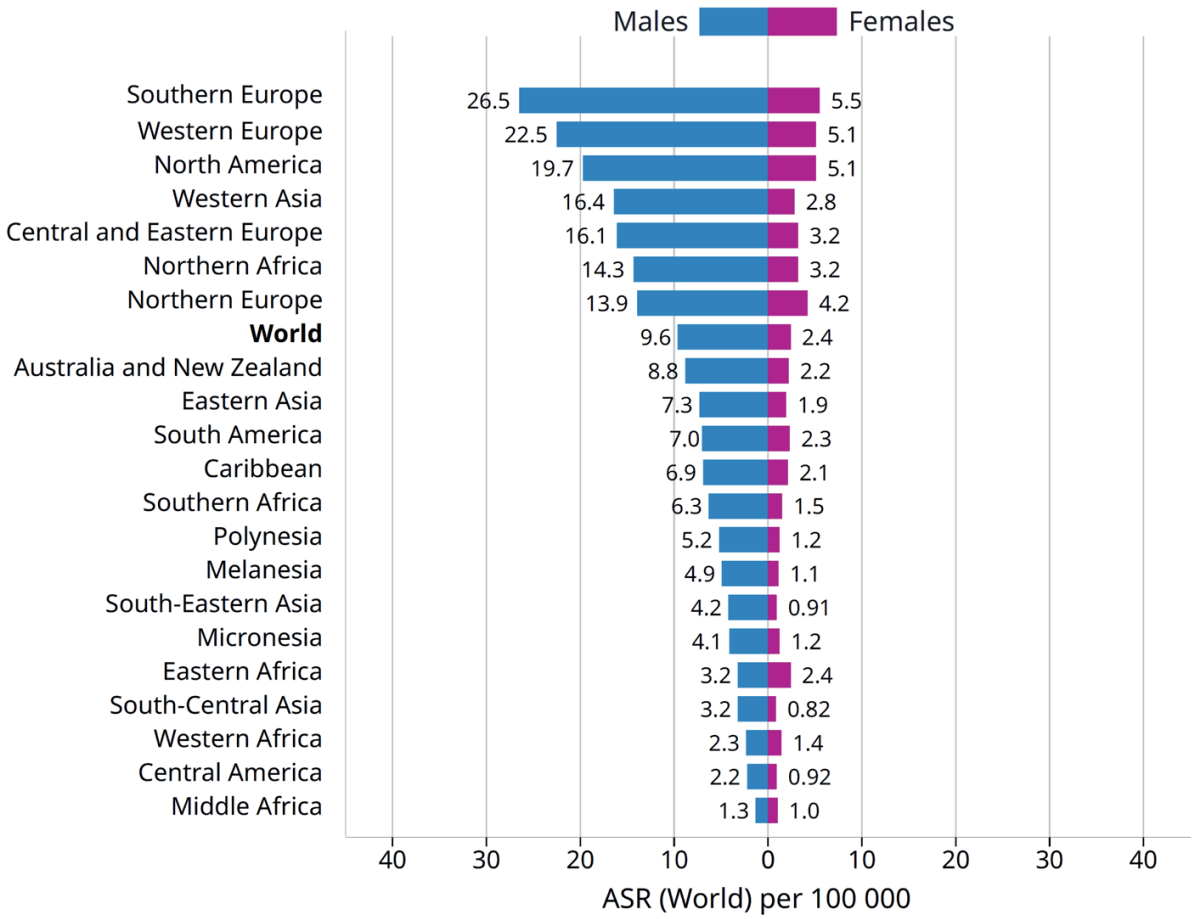
يحمل البيض خطرا أكبر للإصابة بسرطان المثانة من الأشخاص الآخرين(٢٠)



الشكل (٥) انتشار سرطان المثانة حسب المناطق الجغرافية(٢٠)

- **الجنس المذكر:**

يزداد خطر الإصابة بسرطان المثانة لدى الذكور أكثر من الإناث(٢١)



الشكل (٦) انتشار سرطان المثانة حسب الجنس(٢١)

- **تدخين السجائر:**

يعتبر تدخين التبغ من أهم عوامل الخطورة خارجية المنشأ في حدوث سرطان المثانة.

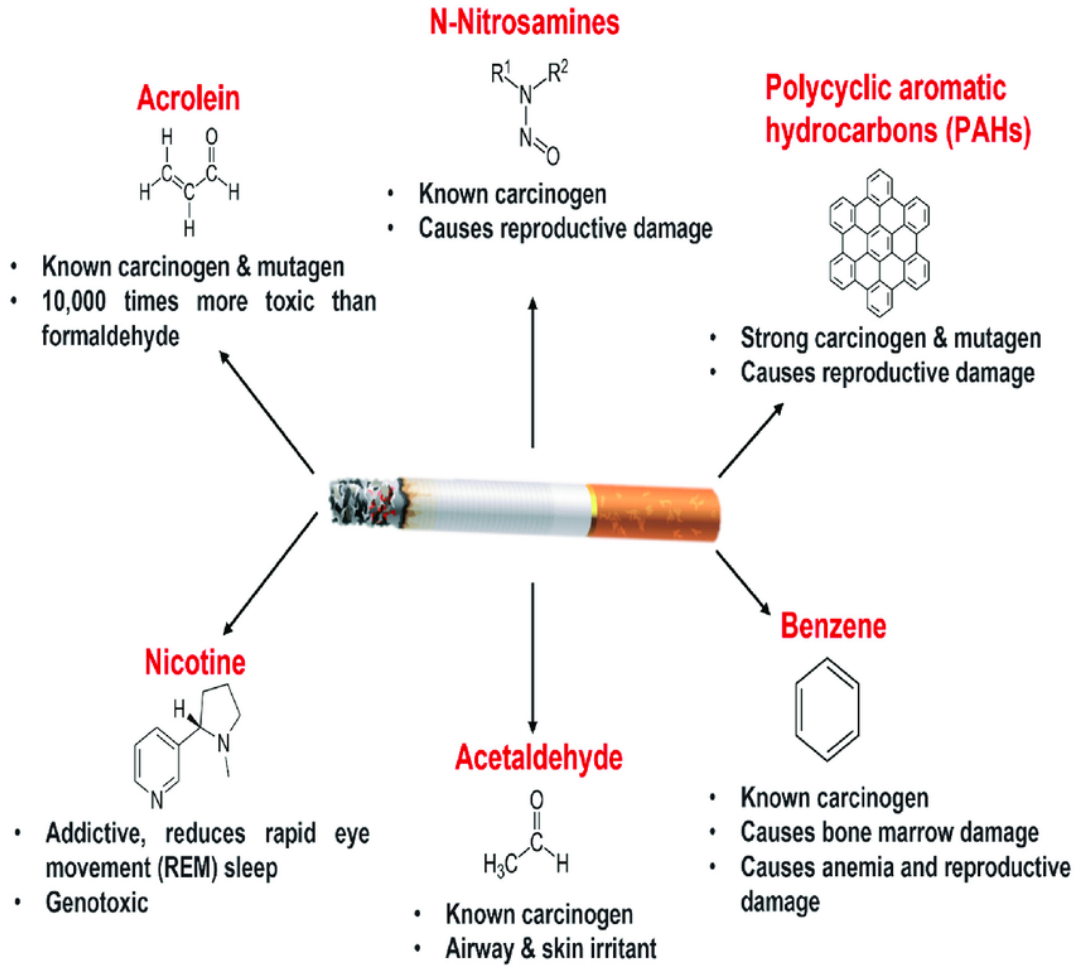
حيث يزيد السيجار والأركيلة خطر الإصابة بسرطان المثانة، وإن آلية التدخين في إحداث سرطان مثانة غير معروفة جيدا. ويذكر أن أكثر من ٦٠ عاملا مسرطنا موجود في التبغ.

وهي مواد كيميائية مؤذية تطرح عن طريق الجهاز البولي، وتسبب هذه المواد تخريشا وتخريبا لخلايا البطانة المثانية مما يؤدي إلى ازدياد خطر تطور سرطان المثانة.

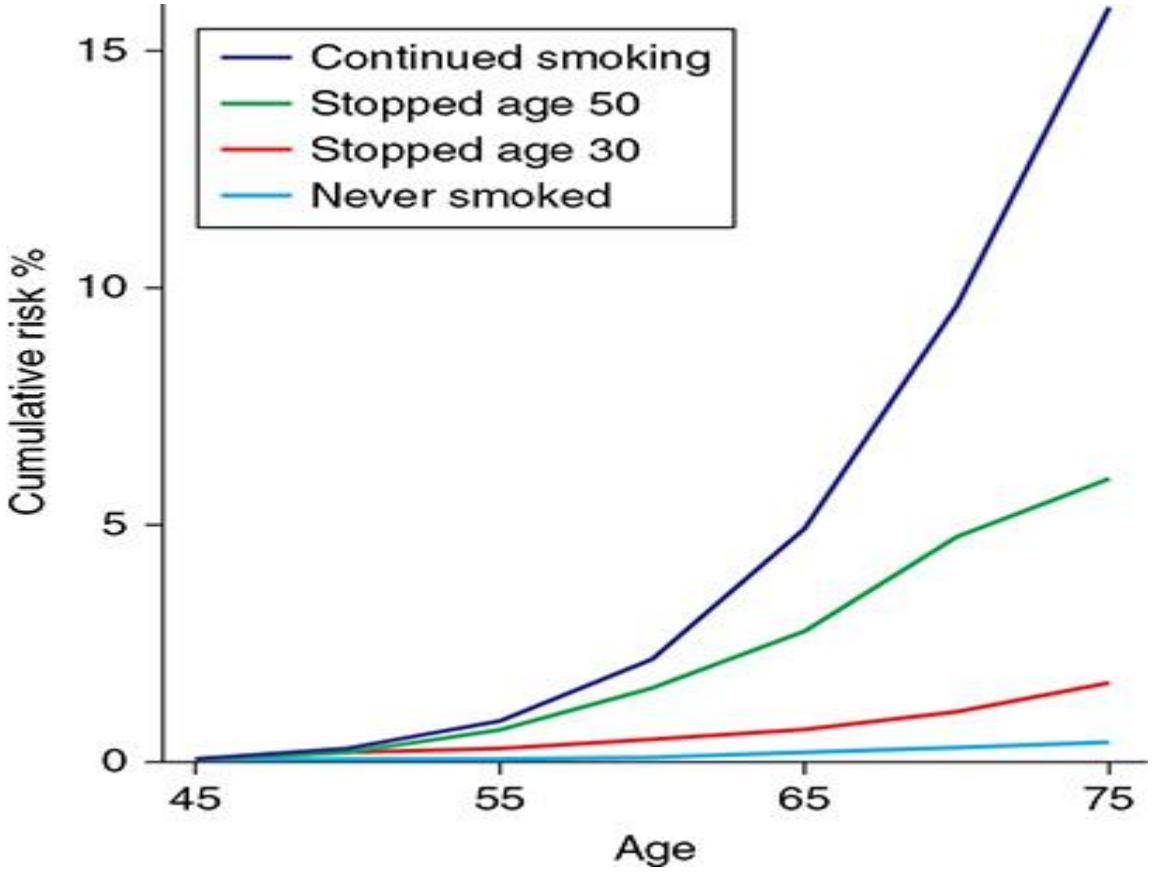
مدخني السجائر يشكلون ٥٠% من المرضى عند الذكور و٣١% من المرضى عند الإناث، وعموما المدخنين لديهم احتمال اصابة بالسرطان المثاني ضعفي غيرهم من غير المدخنين وكلما زادت مدة التدخين وعدد السجائر زادت الخطورة، يعتقد أن العامل المسبب هو النافثيل أمين ألفا وبيتا والذي يفرز في بول المدخنين

وتشير الدراسات إلى أن أورام المثانة لدى المدخنين تميل إلى أن تكون كبيرة وعديدة البؤر، كما أنها تبدي درجة ومرحلة نسيجية متقدمة

ويذكر أن إيقاف التدخين يترافق مع تراجع ملحوظ في خطورة حدوث سرطان المثانة، حيث تهبط نسبة الخطورة إلى ٤٠-٣٠% بعد سنة من ايقاف التدخين، أما المدخنين سابقا فلديهم معدلات خطورة لحدوث سرطان المثانة أكثر من الناس الذين لم يدخنوا خلال حياتهم، حتى بعد ٢٥ سنة من الامتناع عن التدخين (٢٣,٢٢)



الشكل (٧) بعض المواد المسرطنة في التبغ(٢٢)



الشكل (٨) تأثير التدخين على سرطان المثانة(٢٢)

- **التعرض لأنواع معينة من المواد الكيميائية:**

تقوم الكليتان بالدور الأساسي في تصفية المواد الضارة من المجرى الدموي وطرحها إلى المثانة، ولذلك يعتقد أن التعرض المستمر لأنواع معينة من المواد الكيميائية قد يزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة

إن دور المهنة والتعرض للمواد المسرطنة يظهر في ٣٥-١٥% من حالات السرطان عند الرجال و ٦-١% من الحالات عند الإناث، ويشكل العامل المهني نسبة ٢٠% من العوامل المؤهبة لحدوث سرطان المثانة في الولايات المتحدة، أما الفترة الزمنية بين التعرض للمواد المسرطنة وظهور الإصابة سريريا فهي تتراوح بين ٣٠- ٥٠عاما. (٢٥,٢٤)

هناك عدد هائل من المواد الكيميائية الصناعية تلعب دوراً في إحداث سرطان المثانة منها نتروبنزيل، بنزيدين، صباغ الأنيلين، وهذه المواد ترتبط بوظائف مهنية معينة مثل عمال الباصات/عمال الدهان/عمال الدباغة/عمال السكك الحديدية/عمال الطباعة/الميكانيكيون

كما يحمل المدخنون الذين يتعرضون إلى هذه المواد الكيميائية باستمرار خطرا أكبر للإصابة بسرطان المثانة.(٢٦,٢٧)

Table 1: Environmental Compounds Implicated in Bladder Cancer Carcinogenesis and Associated Occupational Exposures[20,24-27]	
AROMATIC AMINES	SPECIFIC COMPOUNDS
Dye workers	benzidine
Firefighters	benzene, 4-aminobiphenyl, 2-naphthylamine, methoxyaniline, methoxynitroaniline
Hairdressers	4,4-methylenebis-2-chloroaniline
Leather workers	benzidine
Painters	benzene
Rubber workers	4-aminobiphenyl, 2-naphthylamine
Tobacco farmers	2-naphthylamine
POLYAROMATIC HYDROCARBONS	SPECIFIC COMPOUNDS
Aluminum workers	benz(a)pyrene
Chimney sweeps	pyrene
Coal Workers	pyrene, naphthalene
Drivers	naphthalene, acenaphthene, phenanthrene
Mechanics	naphthalene, acenaphthene, phenanthrene
OTHERS	SPECIFIC COMPOUNDS
Electrical workers	cadmium, antimony, arsenic
Plumbers	lead, asbestos
Welders	lead oxide, arsenic, chromium, nickel, carbon monoxide

الشكل (٩) بعض الموار الكيماوية المؤثرة على سرطان المثانة(٢٦)

- **السوائل:**

يعتبر تناول كميات كبيرة من السوائل لدى مرضى سرطان المثانة نمط من أنواع العلاج عن طريق زيادة الحصيل البولي منقصا بذلك فترة التماس بين العوامل المسرطنة والبطانة البولية. كما أنها تقتل من تركيز العوامل المسرطنة في البول. ويذكر أطباء الصحة المتخصصون في هذا المجال وبعد

دراسة مطولة تجاوزت ١٠ سنوات على ٨٠٠٠ مريضا، أن تناول السوائل يترافق بشكل مضطرد مع تراجع خطورة حدوث سرطان المثانة. (٢٩,٢٨)

ويعتبر الماء هو أكثر أنواع السوائل المتناولة ارتباطات مع انخفاض نسبة خطورة سرطان المثانة، فالرجال الذين يشربون أكثر من ٦ كؤوس من الماء يوميا يبدون تراجع ٥١% في نسبة حدوث سرطان المثانة مقارنة بأولئك الذين يشربون فقط كأسا واحدة من الماء يوميا، ورغم تلك المؤشرات السابقة إلا أن العلاقة بين تناول السوائل وخطورة حدوث سرطان المثانة تبقى مثار جدل، فبعض الدراسات فشلت في إيجاد علاقة بين تناول السوائل وسرطان المثانة، أضف إلى ذلك فإن حجم السوائل المتناولة والضرورية للوقاية من حدوث سرطان المثانة قد لا تجد تطبيقا عمليا. (٢٩,٢٨)

ورغم أن بعض المتخصصين بالصحة العامة لم يجدوا علاقة بين تناول الكحول أو القهوة حدوث سرطان المثانة فإن دراسات عديدة أثبتت هذه العلاقة الإيجابية. (٣١,٣٠)

يعتبر الشاي من أكثر المشروبات استهلاكا في العالم، ويذكر أن حدوث سرطان المثانة أقل بكثير لدى الشعوب التي تتناول الشاي وخاصة في قارة آسيا مقارنة بأمريكا وأوروبا الغربية، ولوحظ أن هناك علاقة عكسية بين تناول الشاي الأخضر وحدوث سرطان للمثانة.

إن الشاي الأخضر يحتوي على خلاصة مواد عديدة منها الكافئين، أحماض أمينية، أحماض عضوية، بروتين، الكلوروفيل والبولي فينول، أظهرت الدراسات أن الشاي الأخضر يثبط Nitrosamine الذي يتوسط عملية التسرطن ويبدو أن الشاي الأخضر يوقف عملية التسرطن بإحداث أذية صبغية مع إنقاص عملية Nitrosamine. إن نقص الإفراز البولي لل Nitrosoprolin خلال تناول الشاي الأخضر هو شاهد آخر، كما يمكن قياس تراكيز Polyphenol في عينات البول. (٣٣,٣٢)

- **نمط التغذية:**

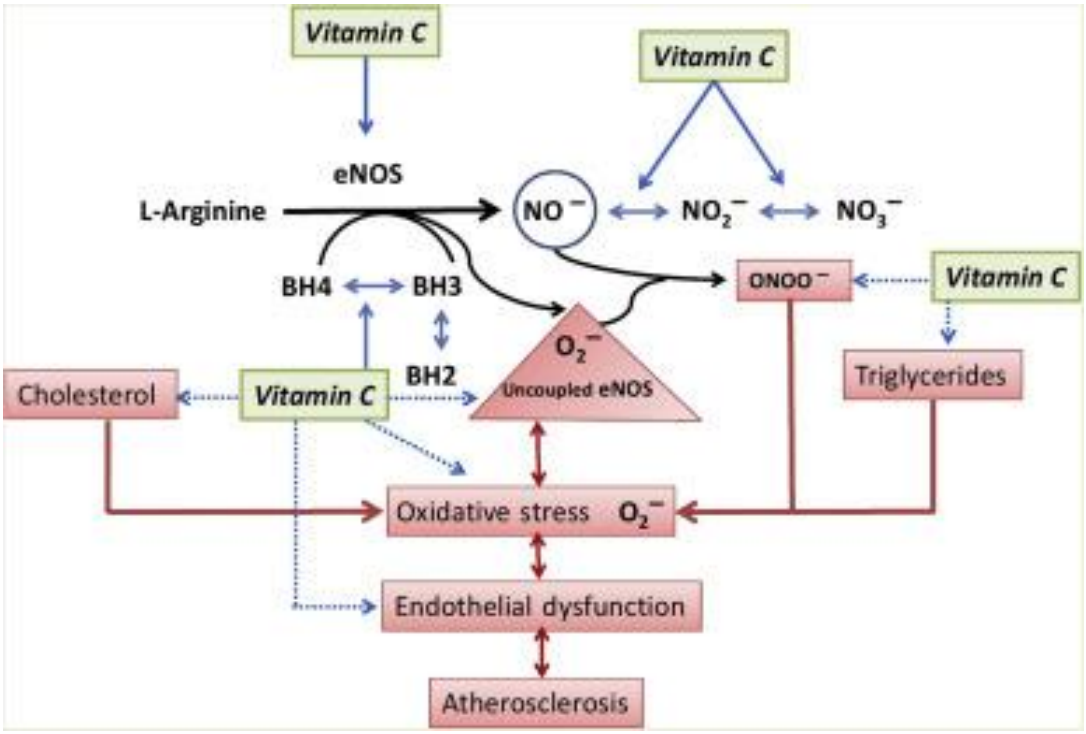
أكدت العديد من الدراسات صلة الأطعمة الدسمة بظاهرة التسرطن عبر آليات عديدة مثل ظاهرة الأكسدة الشديدة وتشكل الجذور الحرة. (٣٥,٣٤)

وفي عام ١٩٩٧ استنتج أن هناك شواهد واضحة تؤيد أن تناول كميات كبيرة من الخضروات ينقص خطر حدوث سرطان المثانة. كما أن الحمية الحاوية على كميات كبيرة من الفواكه والخضروات ترافقت مع تراجع ملحوظ في خطورة سرطان المثانة. (٣٧,٣٦)

- **الفيتامينات:**

يوجد لدى مرضى سرطان المثانة تراكيز منخفضة في المصل من فيتامين A,C,E والسيلينيوم، وقد أشارت مجموعة من الدراسات إلى تناقص معلات النكس الورمي لمجموعة المرضى الذين عولجوا بال BCG بالإضافة الى مجموعة داعمة من الفيتامينات بجرعات عالية mega-dose multivitamin وهذه المجموعة تحتوي كلأ منها على الحاجة اليومية مضافة إليها ٤٠٠٠٠ وحدة من الفيتامين A ١٠٠ ملغ فيتامين B6، ٢٠٠ ملغ فيتامين C، ٤٠٠ وحدة فيتامين E ،٩٠ ملغ من الزنك. (٣٨-٤٠)

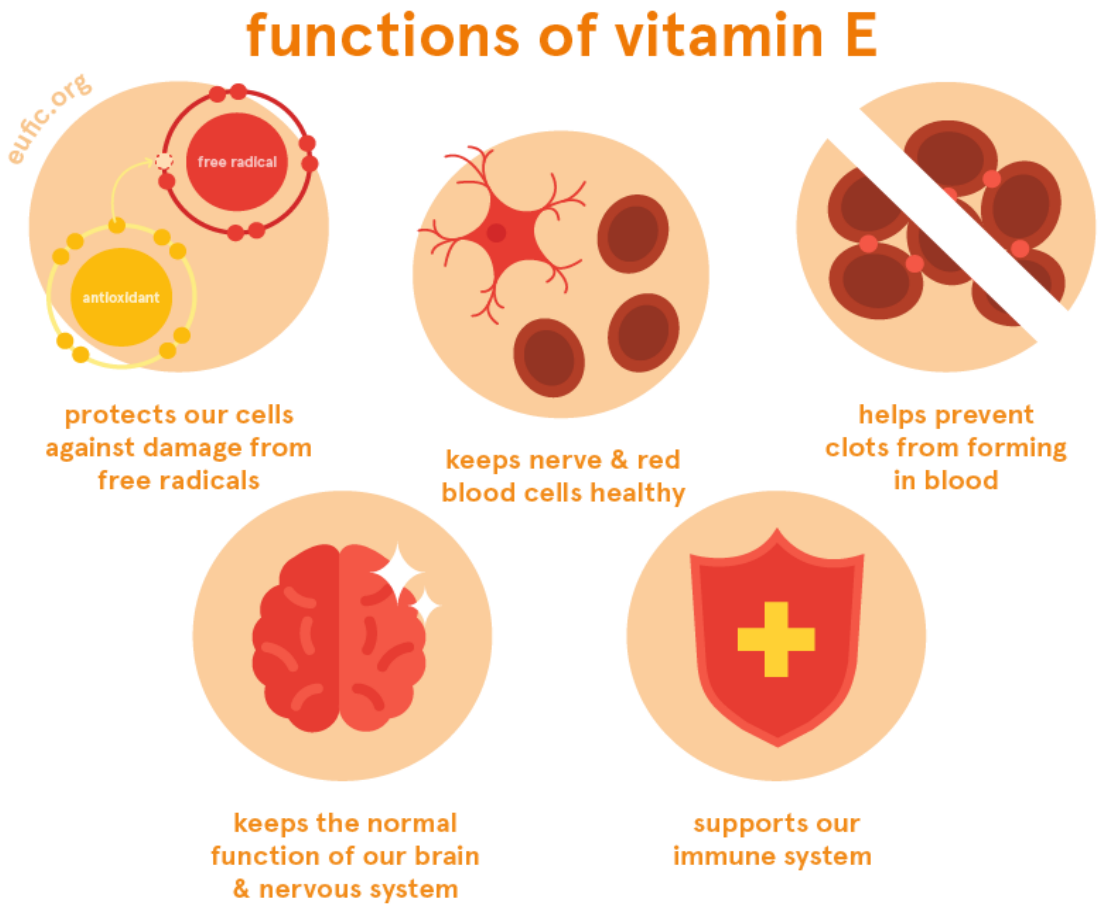
يعتبر الفيتامين C عامل مضاد للأكسدة وللجذور الحرآة، فهو يثتط هذه الجذور الحرآة التي تؤذي DNA الخلية، ويلعب فيتامين دورا واقيا في منع تطور سرطان المثانة.(٣٨)



الشكل (١٠) وظائف فيتامين C (٣٨)

يثبط الفيتامين E تشكل مركبات N-Nitroso المسرطنة، فهو عامل مضاد للأكسدة وللجذور الحرة، كما أن له فعلا محرضا للجهاز المناعي في الجسم، و ينقص اصطناع DNA ويحرض الموات الخلوي ويثبط نمو الخلايا السرطانية. إن الدراسات الوبائية أشارت إلى تراجع خطورة سرطان المثانة عند تناول حمية وأغذية داعمة تحتوي على فيتامين Eوأشارت منظمة الصحة العالمية إلى تراجع ما نسبته ٣٠% في حدوث سرطان المثانة عند الذين يتناولون فيتامين E لمدة عشر سنوات أو يزيد، ولكن هذا التأثير

محدود بالأشخاص غير المدخنين. إن الدراسات الحديثة طرحت تساؤلات عديدة عن فائدة الدعم الغذائي بالفيتامين E، وعن علاقة الجرعات العالية من فيتامين E بحدوث معتل وفيات، مما يشير إلى أن الحقيقة حول دور الفيتامين E في الوقاية من السرطان لاتزال غير معروفة تماما. (٣٩)



الشكل (١١) وظائف فيتامين E (٣٩)

إن دور الفيتامين A في الوقاية الكيماوية من سرطان المثانة أعطت نتائج مشوشة، ففي الدراسة المجراة على الحيوانات فإن الحمية الغنية بفيتامين A تستطيع تثبيط الأورام السرطانية في الزجاج. مماثلات الفيتامين A أظهرت أنها تنقص معدلات حدوث أورام المثانة كما أنها تنقص من عدد ودرجة ورم المثانة. وبينما أظهرت الدراسات عن علاقة الفيتامين A وتناوله عند الإنسان وتراجع خطورة أورام المثانة، فإن دراسات أخرى أظهرت أن تناول Beta Carotene ومماثلات الفيتامين Aلدى المدخنين يرتبط بخطورة عالية لحدوث سرطان الرئة، لذلك فإنه من الضرورة إجراء دراسات أكثر تقتما قبل التوجه لإعطاء فيتامين A للمرضى. (٤٠)

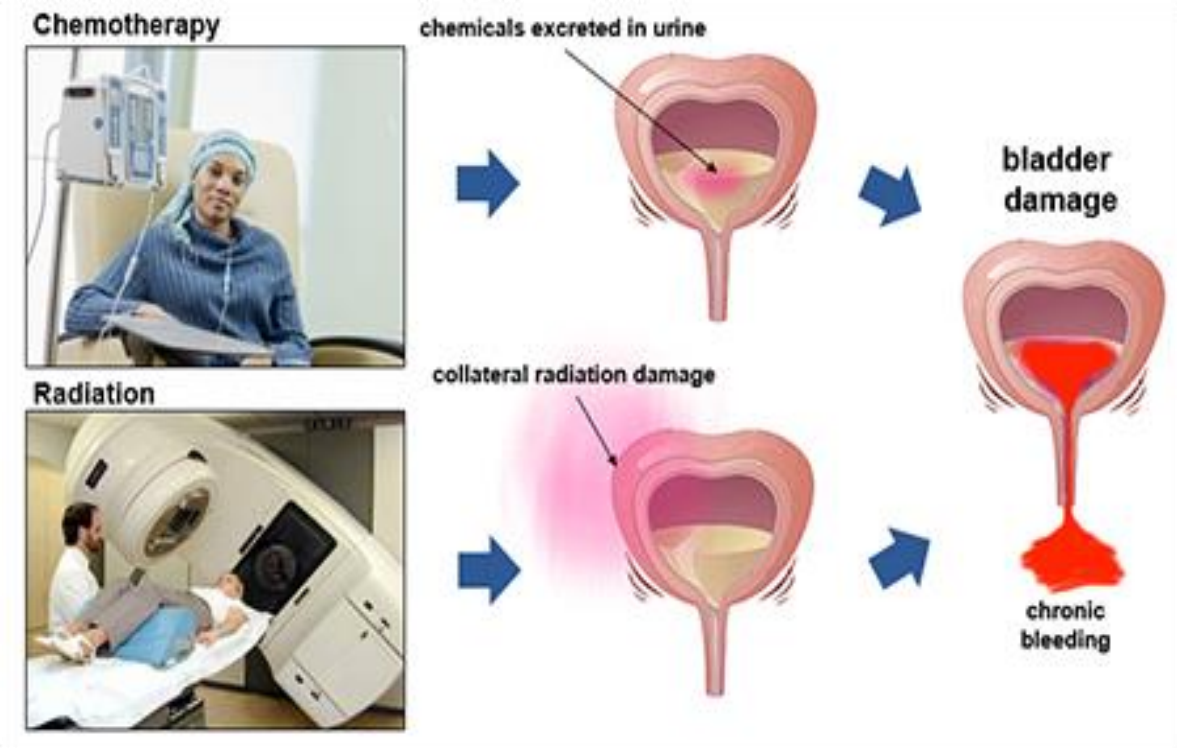
- **الاستعمال المديد للمسكنات:**

ذكرت بعض الدراسات أن الاستعمال المديد للأسيتامينوفين بكميات كبيرة مرتبط بزيادة خطر حدوث أورام الكلية والمثانة. بينما ذكرت دراسات أخرى عدم وجود علاقة لاستخدام المسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية بزيادة خطر تشكل أورام المثانة

- **التعرض المسبق للعلاج الشعاعي أو الكيميائي ضد الأورام:**

مثل السيكلوفوسفاميد (علاج كيماوي مضاد للأورام) والأشعة التي توجه إلى الحوض لمعالجة أورام أخرى قد تزيد من احتمال تطور سرطانة المثانة لاحقا. (٤١)

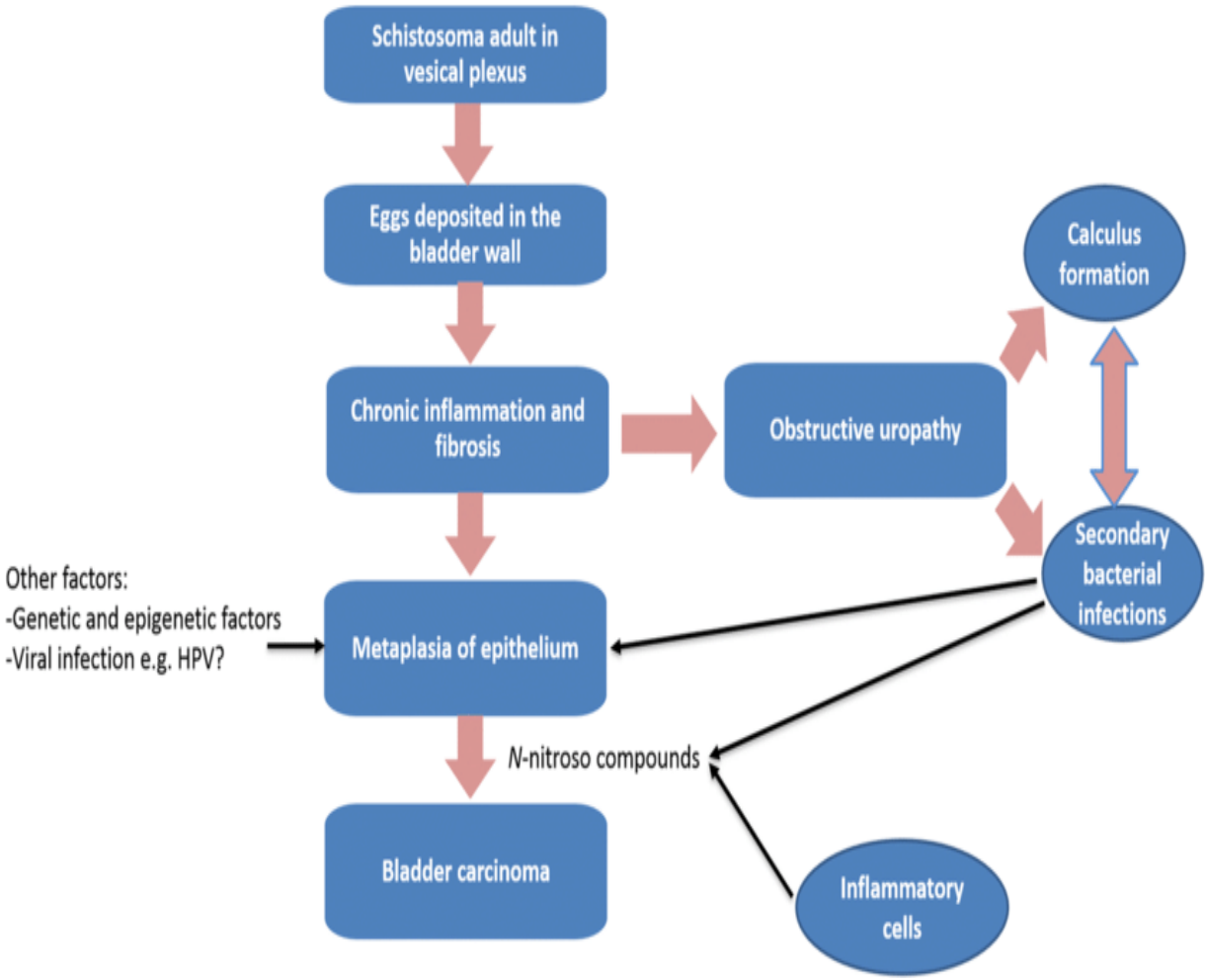
المدة ما بين التعرض وحدوث السرطان قد تكون طويلة، المرضى المعالجين بالسيكلوفوسفاميد لديهم خطورة عالية للإصابة بالسرطان، كما أن المحليات الصنعية افترض أن لها دور في حدوث هذا المرض، ولكن دراسات عديدة فشلت في اثبات أي ترافق بينهما.(٤٢)



الشكل (١٢) العلاج الكيماوي والشعاعي(٤٢)

- **الالتهاب المثاني المزمن:**

الإنتانات المثانية المزمنة أو الناكسة والتي قد تنتج عن الاستخدام طويل الأمد للقثاطر المثانية، قد تزيد من احتمال تطور سرطانة المثانة ذات الخلايا الرصفية، كما ترتبط الإصابة بسرطانة المثانة ذات الخلايا الرصفية في بعض أنحاء العالم بالإصابة الإنتانية الطفيلية المزمنة والتي تسمى بداء المنشقات أيضا الرضوض الفيزيائية للظهارية البولية بواسطة الإنتان المزمن، الأدوات، الحصيات، تزيد من حدوث الخباثات. (٤٤,٤٣)



الشكل (١٣) تأثير داء المنشقات على سرطان المثانة(٤٤)

- **وجود قصة شخصية أو عائلية للإصابة بالسرطان:**

إذا كنت قد أصبت مسبقا بسرطان المثانة، يزداد خطر إصابتك بها مرة أخري، وإذا أصيب واحد (أو أكثر) من أفراد عائلتك المقربين بسرطان المثانة، فهذا يزيد أيضا من خطر إصابتك، على الرغم من أنه من النادر أن تملك الإصابة بسرطان المثانة صفة السراية العائلية.

التاريخ العائلي المسبق للإصابة بالسرطان المستقيمي الكولوني غير البوليبي الوراثي والمسمى بمتلازمة لينش تزيد أيضا من خطر الإصابة الورمية في الجهاز البولي والكولون والرحم والمبيضين وأعضاء أخرى (٤٥-٤٧)

ثالثاً: التشريح النسيجي:

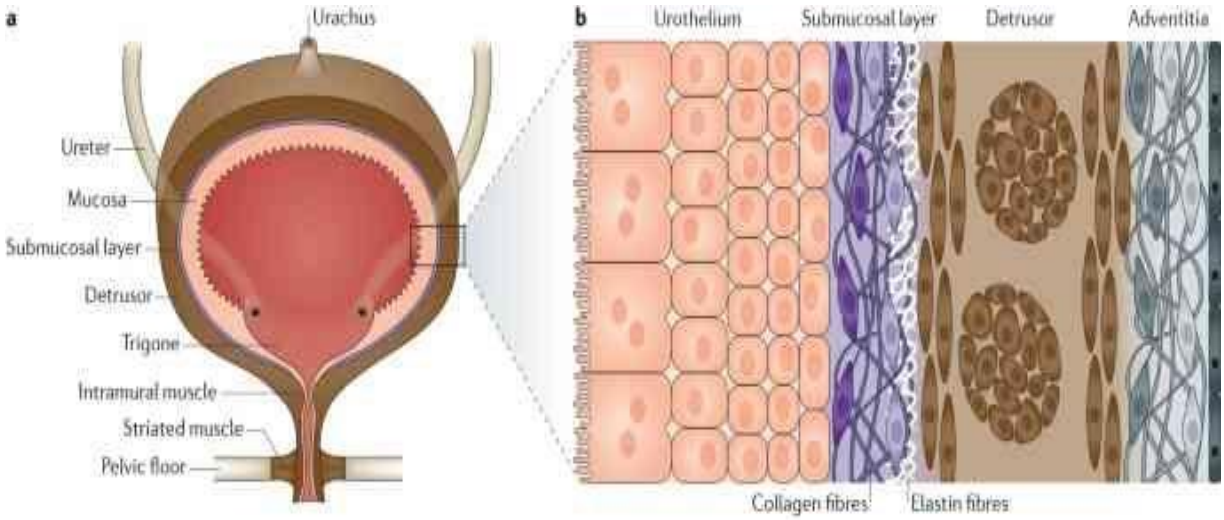
٩٨% من سرطانات المثانة هي سرطانات ظهارية، معظمها من النوع سرطان الخلايا الظهارية.

٣-١- الظهارية البولية الطبيعية:

الظهارية البولية الطبيعية تتكون من ٧-٣ طبقات من الخلايا الظهارية الانتقالية، تتوضع فوق غشاء قاعدي يتكون من مطراق خارج خلوي (كولاجين، الغليكوبروتين اللاصق، الغليكوز أمينو غليكان)، الخلايا الظهارية تختلف في مظهرها. الخلايا القاعدية تكون خلايا نشيطة انقسامية تتوضع فوق الغشاء القاعدي، الخلايا اللمعية وهي ربما الصفة الأكثر أهمية لظهارية المثانة الطبيعية، وهي خلايا مظلية الشكل كبيرة ترتبط مع بعضها بواسطة اتصالات محكمة، تحت الغشاء القاعدي يوجد طبقة رقيقة من النسيج الضام٠

الصفيحة الخاصة تتكون من ألياف عضلية ملساء يمكن التعرف عليها ضمن هذه الطبقة، هذه الألياف العضلية يجب تفريقها عن الألياف العضلية الأعمق التي تشكل الطبقة العضلية الحقيقية للمثانة٠

الجدار العضلي للمثانة يتكون من حزم عضلية تسير في اتجاهات متعددة ولكنها عندما تقترب من عنق المثانة تتوضع في ثلاث طبقات محددة، داخلية وخارجية طولانية التوضع، متوسطة دائرية. (٤٨)



الشكل (١٤) طبقات جدار المثانة(٤٨)

٣-٢- الورم الحليمي:

ويعرف بأنه نمو حليمي الشكل مع سويقة رفيعة ليفية وعائية تدعم طبقة ظهارية من الخلايا الانتقالية مع سماكة خلوية طبيعية.

وهي حالات سليمة نادرة تحدث عادة عند المرضى صغار السن. (٤٩)

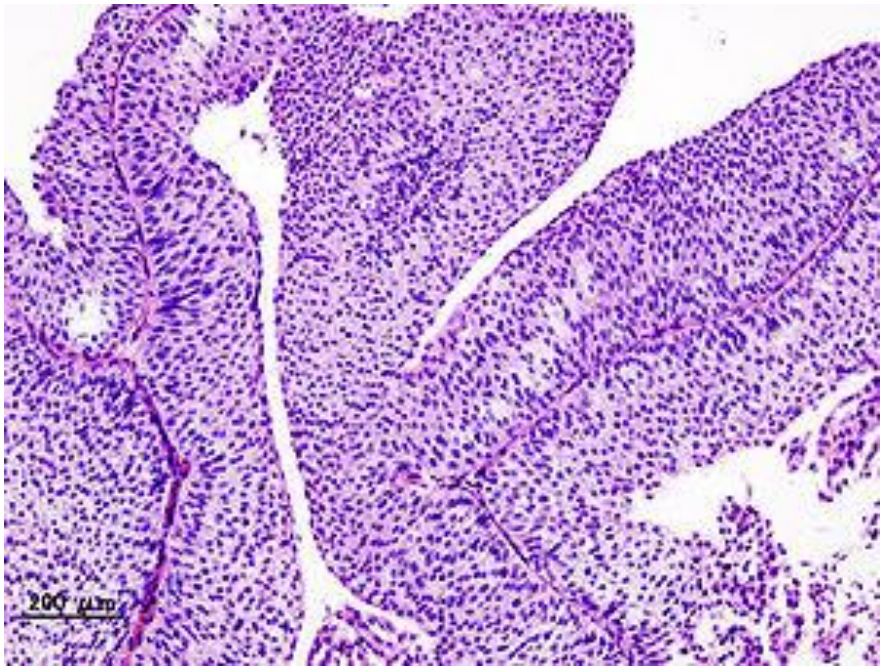


الشكل (١٥) الورم الحليمي(٤٩)

٣-٣-سرطانة الخلايا الانتقالية:

حوالي ٩٠% من سرطانات المثانة هي سرطانات الخلايا الانتقالية. وهذه الأورام في معظم الحالات تبدو على شكل آفات حليمية بارزة، وفي حالات أقل شيوعا قد تكون لاطئة أو على شكل تقرحات.

الأشكال الحليمية عادة ما تكون سطحية في طبيعتها أما الأشكال اللاطئة والتقرحية فهي عادة ما تكون غازية. منظمة الصحة العالمية قامت بتقسيم سرطانة الخلايا الانتقالية الى ثلاث مجموعات اعتماداً على البنية الهندسية للظهارية البولية، حجم الخلايا، حجم النواة وشكلها، وجود أو غياب النوية، فرط التصبغ، وعدد الطفرات الموجودة. (٥٠)



الشكل (١٦) سرطانة الخلايا الانتقالية(٥٠)

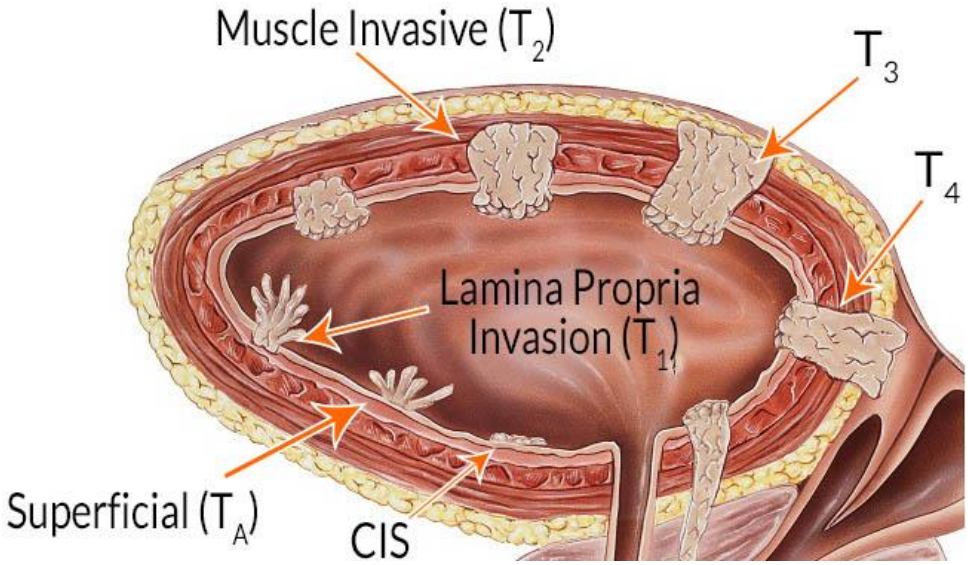
٣-٤- السرطانة اللابدة Carcinoma in Citu (CIS) :

السرطانة اللابدة تمتاز بأنها مسطحة مع ظهارية بولية كشمية، الظهارية البولية تكون فاقدة للتقاطب الخلوي الطبيعي، و الخلايا تحوي نواة كبيرة غير منتظمة مفرطة التصبغ مع نوية واضحة.

السرطانة اللابدة قد تحدث بالقرب من أو بعيدة عن آفة سرطانية أخرى متبارزة، و نادرا ما تحدث بشكل بؤري أو منتشر عند مريض لا توجد لديه آفات سرطانية أخرى عيانيا

هذه السرطانة يختلف سيرها وتطورها من حالة لأخرى، ولكن العديد من الحالات تتطور نحو سرطانة غازية بالإضافة لذلك فان الآفة المتبارزة المرافقة للسرطانة اللابدة تميل للنكس والغزو بنسبة أكبر مقارنة مع تلك غير المترافقة مع السرطانة اللابدة

احتمال حدوث كل من الغزو الورمي، النكس، الترقي له علاقة وثيقة مع درجة الورم. فترقي الورم يحدث بشكل غير شائع عند مرضى الأورام الحليمية السرطانية مع درجة خباثة منخفضة حبث يحدث عند أقل من ٥% من مرضى الدرجة المنخفضة للسرطانات الحليمية، وبنسبة ٤٥%- عند مرضى الدرجة العالية للسرطانات الحليمية. (٥١)



الشكل (١٧) السرطانة اللابدة(٥١)

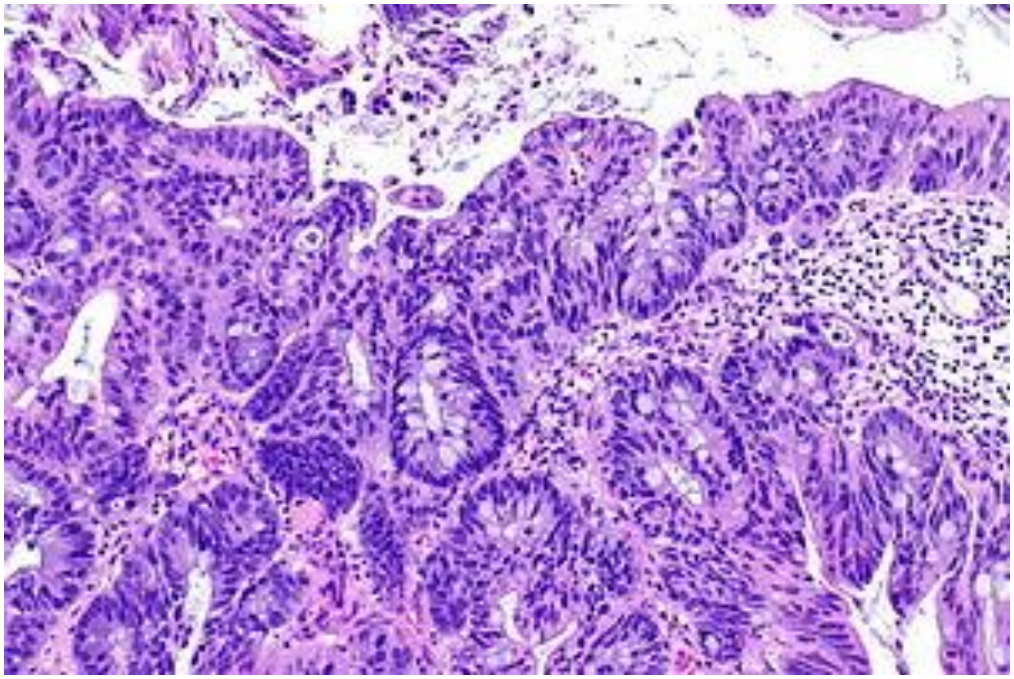
٣-٥- سرطانات أخرى غير الخلايا الانتقالية:

٣-٥-١- السرطانة الغدية Adenocarcinoma:

و هي تشكل أقل من ٢% من مجمل سرطانات المثانة، السرطانة البدئية في المثانة قد يسبقها التهاب المثانة وعسر التصنح٠ من الناحية النسيجية هذه السرطانات مفرزة للمخاط وقد تحوي نماذج غدية أو غروانية٠

بينما السرطانة الغدية البدئية تنشأ عادة من أرضية المثانة فان السرطانة الغدية الناشئة من العصيب تتوضع في قبة المثانة، وكلا النوعين يكون عادة لاطئا أثناء التشنخيص مع غزو للعضلات في معظم الحالات.

إن معدل الحياة لمدة ٥ سنوات هو أقل من ٤٥% على الرغم من المعالجة الجراحية الهجومية٠ (٥٢)

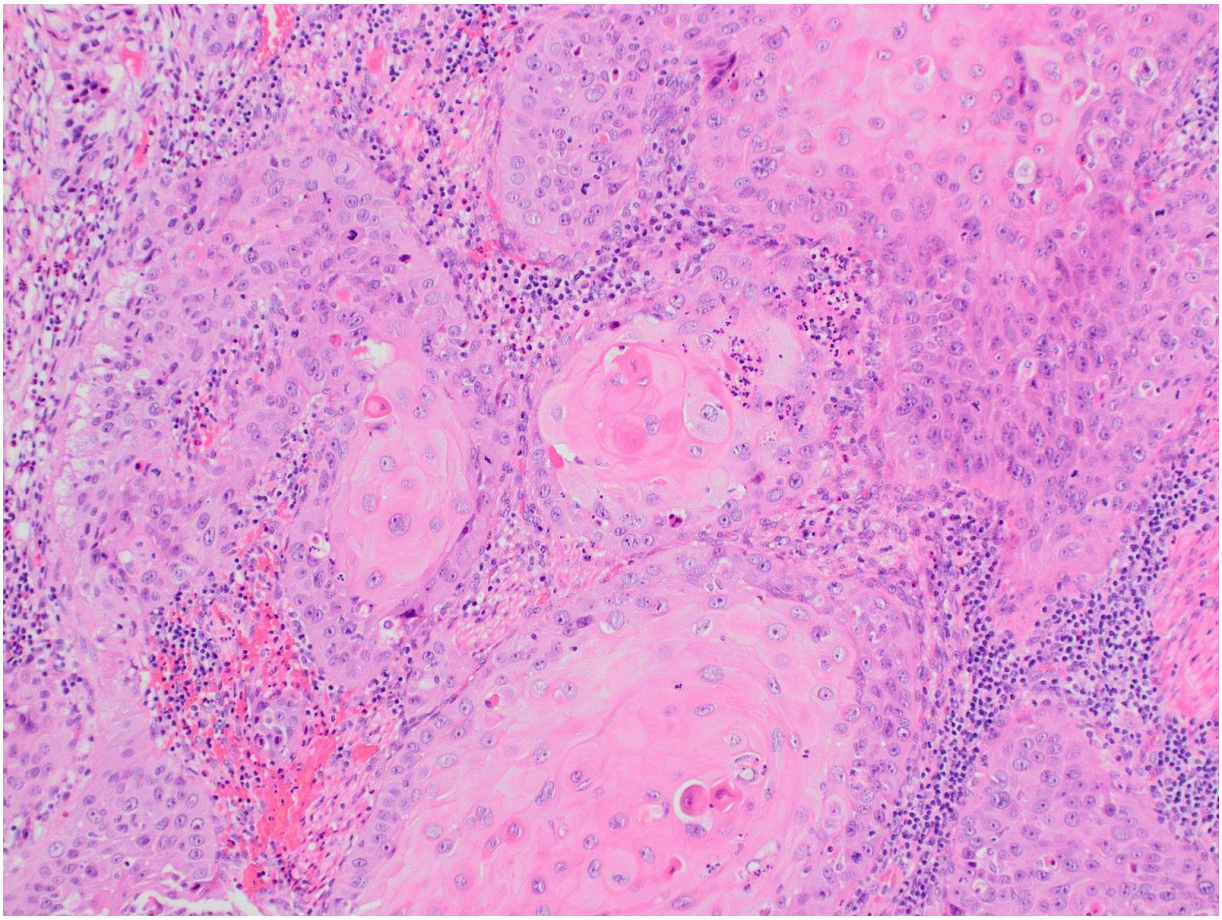


الشكل (١٨) السرطانة الغدية(٥٢)

٣-٥-٢- السرطانة شائكة الخلايا SCC:

وهي تشكل حوالي من ١٠-٥% من مجمل سرطانات المثانة وهي عادة تترافق هنا مع التخريش، الإنتان المزمن. حصيات المثانة أو استخدام القثطرة البولية لفترة طويلة، وهي قد تترافق مع داء المنشقات (البلهارسيا) البولي الناجم عن الطفيلي المسمى المنشقة الدموية حيث أن هذا النوع من السرطانات يشكل ٦٠% من سرطانات المثانة في مصر والشرق الأوسط وأجزاء من أفريقيا بسبب كون مرض البلهارسيا شائع في تلك المناطق٠

هذه الأورام عادة ما تكون عقيدية وغازية أثناء التشخيص. نسيجيا تبدو على شكل أورام سيئة التمايز تتكون من خلايا عديدة الأضلاع مع جسور داخل خلوية مميزة. تقرن الظهارية يكون موجودا على الرغم من أنه عادة ما يكون كميات قليلة.(٥٣)



الشكل (١٩) السرطانة شائكة الخلايا (٥٣)

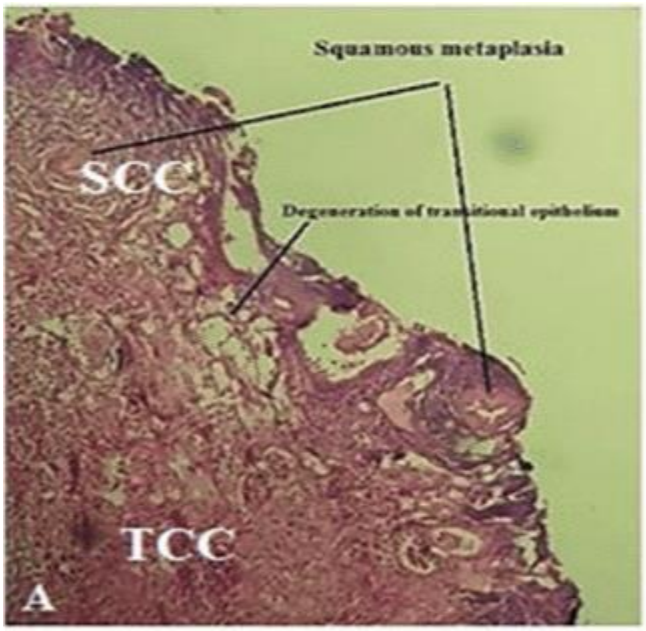
٣-٥-٣- السرطانات غير المتمايزة:

سرطانات المثانة الغير المتمايزة نادرة وتشكل أقل من ٢% من سرطاات المثانة ولا تحوي أي يوجد نوع من السرطانات صغيرة الخلايا قد تم وصفه وهو مشابه لآفات مماثلة تصيب الرئة٠ (٥٤)

٣-٥-٤- السرطانات المختلطة:

وهي تشكل ٦-٤% من سرطانات المثانة وتتكون من مشاركة سرطانة الخلايا الانتقالية مع سرطانات أخرى خدية، شائكة أو غير متمايزة أكثرها شيوعا هي الترافق ما بين سرطانة الخلايا الانتقالية والسرطانة شائكة الخلايا،

معظم الأورام المختلطة تكون كبيرة الحجم مرتشحة عند التشخيص (٥٦,٥٥)

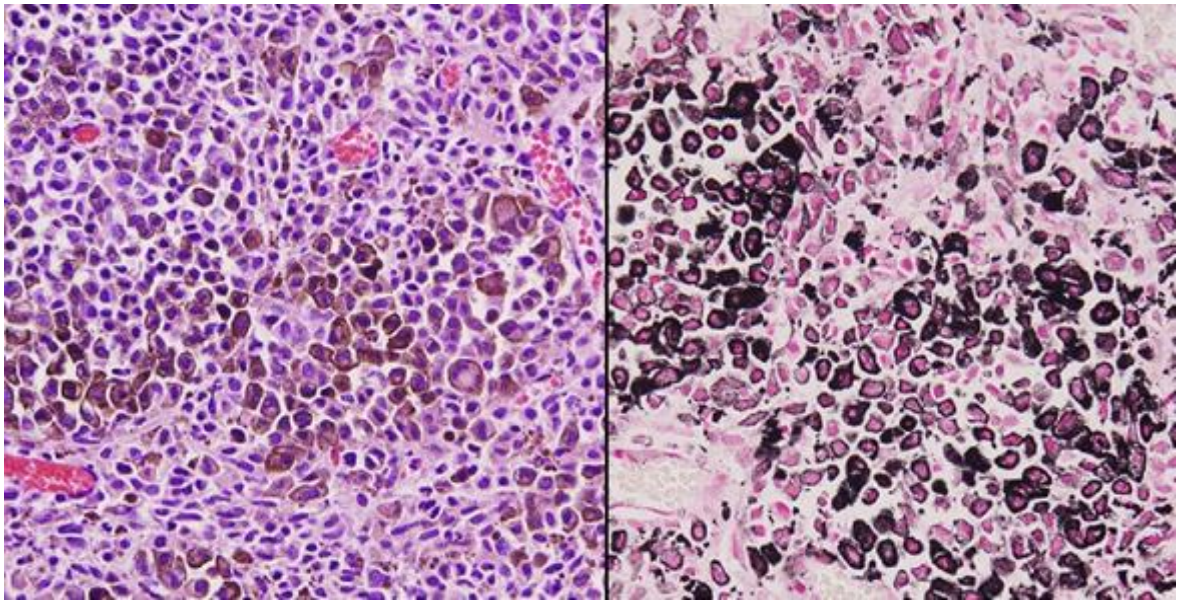


الشكل (٢٠) السرطانة المختلطة(٥٦)

٣-٥-٥- السرطانات النادرة:

السرطانات الظهارية النادرة والتي تصيب المثانة تشمل الأورام الغدية الزغابية الكارسينوئيد، الأغران السرطانية والميلانوما، (٥٧)

أما السرطانات غير الظهارية النادرة فتشمل الفيوكروموسايتوما، اللمفوما، الكوريوكارسينوما وأورام متوسطية متعددة (الأورام الوعائية، الغرن العظمي، الغرن العضلي). إن سرطانات الموثة وعنق الرحم، المستقيم قد تصيب المثانة بواسطة الامتداد المباشر، (٥٨)



الشكل (٢١) ميلانوما المثانة(٥٧)

٣-٦- الأورام النقيلة:

أشيع الأورام الانتقالية التي تصيب المثانة مرتبة حسب درجة حدوثها: الميلانوما، اللمفوما، المعدة، الثدي، الكلية، الرئة. (٥٩)

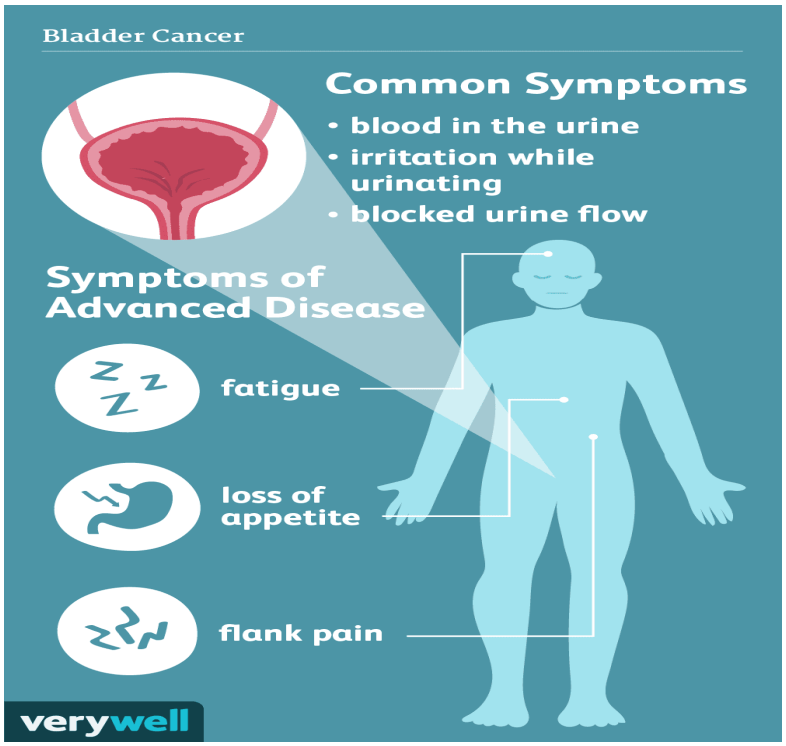
رابعاً: التشخيص:

٤-١- الأعراض:

إن البيلة الدموية هي العرض الرئيسي عند ٩٠-٨٥% من المرضى المصابين بسرطان المثانة وهي قد تكون عيانية أو مجهرية ومتقطعة بدلا من أن تكون مستمرة، و في عدد قليل من المرضى نترافق مع أعراض تهيج المثانة: الإلحاح، تعدد البيلات وعسرة التبويل، أعراض المرض المترقي تشمل الألم العظمي الناجم عن النقائل العظمية، ألم الخاصرة الناجم عن النقائل لما خلف البريتوان أو الانسداد الحالبي. (٦١,٦٠)

تشمل الأعراض:

- ❖ تبوال متكرر (Frequency)
- ❖ تبول مؤلم (Painful urination)
- ❖ انتانات السبيل البولي (Urinary tract infection)
- ❖ ألم بطني (Abdominal pain)
- ❖ ألم ظهري (Back pain) (٦١,٦٠)



الشكل (٢٢) أعراض سرطانة المثانة(٦٠)

٤-٢- العلامات:

معظم مرضى سرطان المثانة لا يوجد لديهم علامات تتعلق بالمرض بسبب الطبيعة السطحية لمرضهم ومع ذلك فإن المرضى الذين لديهم أورام كبيرة الحجم أو أورام غازية يكون لديهم سماكة بجدار المثانة، ونجد لديهم كتلة مجسوسة بواسطة الفحص الدقيق تحت التخدير العام، الأورام المجسوسة قبل إجراء الاستئصال عن طريق الإحليل ولكنها تصبح غير مجسوسة بعد ذلك هي عادة أورام سطحية كبيرة أو أورام غازية للطبقات السطحية من جدار المثانة T٢ أما الأورام التي تبقى مجسوسة بعد الاستئصال عن طريق الاحليل فهي الأورام الممتدة موضعيا (أكثر من T٣a . الأورام المتحركة للأمام والخلف تصنف على أنها مراحل أقل من T٣b أما الأورام المثبتة غير المتحركة فهي تكون غازية للأعضاء المجاورة (موثة، مستقيم، مهبل) تصنف على أنها أورام مرحلة .T4

ضخامة الكبد وضخامة العقد اللمفية تحت الترقوة هي علامات للمرض النقائلي، كما يمكن أن تشاهد وذمة لمفية بالأطراف السفلية كعلامة دالة على انسداد الأوعية اللمفية الحوضية بسبب نقائل إلى هذه العقد،(٦٣,٦٢)

٤-٣- الموجودات المخبرية:

٤-٣-١- البيلة:

أشيع الموجودات المخبرية هي البيلة الدموية، وقد تترافق مع بيلة قيحية قد تنجم عن إنتان بولي مرافق. كما يمكن مشاهدة آزوتيميا في حال حدوث انسداد حالبي بالجهتين ناجم عن ورم مثاني بدئي أو عن ضخامة عقد لمفية حوضية بسبب النقائل الورمية، قد يشاهد فقر دم ناجم عن الفقر المزمن للدم أو استبدال نقي العظام بالنقائل الورمية٠(٦٤)

٤-٣-٢- الخلايا الظهارية السرطانية:

يمكن كشف خلايا الظهارية البولية الطبيعية والسرطانية في البول، ويمكن الحصول على كميات أكبر من الخلايا بواسطة الغسيل اللطيف للمثانة بواسطة سيروم ملحي عبر القثطرة البولية أو المنظار البولي. إن فحص الخلايا التي نحصل عليها بواسطة هاتين الطريقتين يساعد في التحري عن وجود الورم إما من خلال التشخيص البدئي أو أثناء المتابعة، وقد يكون فحص الخلايا المطروحة بالبول مفيدا خصوصا عند إجراء مسح للأشخاص ذوي الخطورة العالية أو تقييم الاستجابة للمعالجة، ويختلف

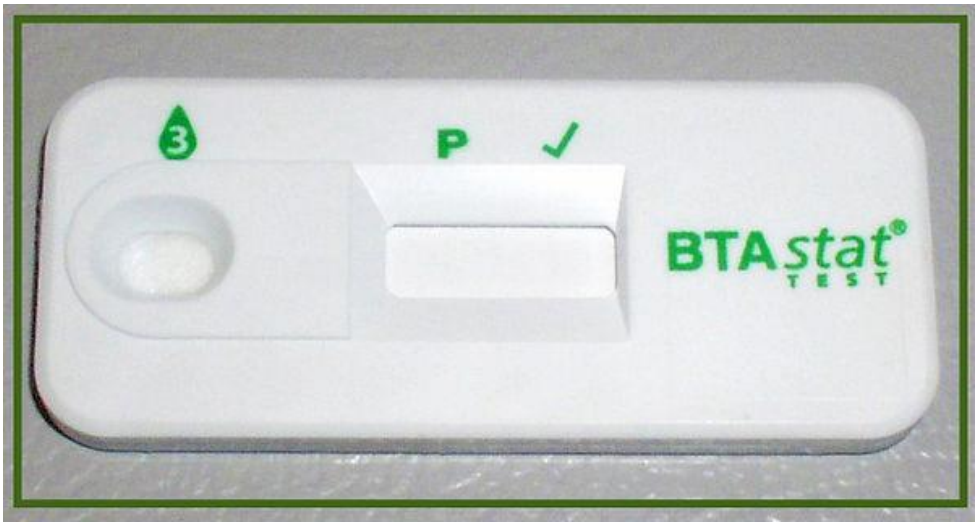
معدل الكشف من حالة لأخرى اعتماداً على عدد الخلايا التي نحصل عليها لدراستها ودرجة الورم وحجمه. الدراسة الخلوية للخلايا المطروحة بالبول يتم بعد تثبيت هذه الخلايا، ثم وضعها على شريحة زجاجية، ثم تلوين هذه الخلايا. يتم كشف الأورام عالية الدرجة والمرتشحة عادة، ولكن الأورام منخفضة الدرجة أو السطحية قد لا تكتشف.(٦٤)

٤-٣-٣- الواسمات الأخرى:

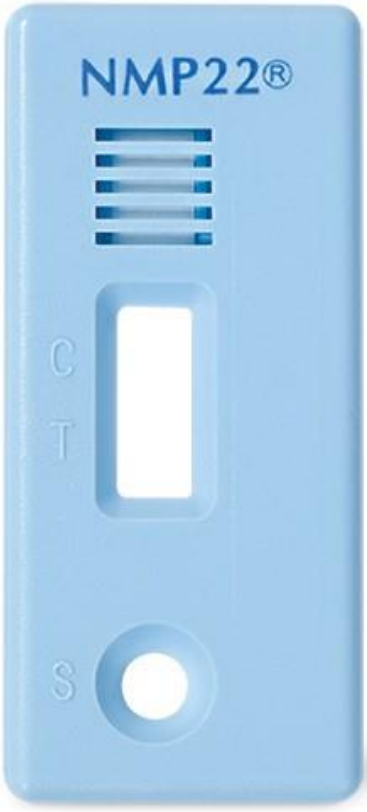
حساسية الدراسة الخلوية للعينة الخلوية المأخوذة في البول تعتمد على عدة عوامل مختلفة تشمل عدد العينات البولية المدروسة، مرحلة ودرجة الورم المثاني وخبرة الطبيب المشرح المرضي. نتيجة لذلك تم تطوير فحوص جديدة تطبق على العينات الخلوية البولية وتم تحديد كفاءتها وفعاليتها في كشف السرطانات المثانية.(٦٥)

هذه الاختبارات تشمل: اختبار BTA (٦٦,٦٧)، واختبار تحديد بروتين المطراق النووي للبول NMP22، (٦٨)، والعيار الكمي لنواتج تنكس الفيبرين و الفيبرينوجين في البول FDP (٦٩)، والتعرف على مستضد لويس في خلايا الظهارية البولية المطروحة عن طريق البول (٧٠)، وتحري فعالية التيليوميراز في الخلايا المطروحة عن طريق البول.(٧١)

معظم الدراسات المجراة حتى الآن قامت بتقييم هذه المشعرات المطروحة عن طريق البول عند مرضى إصابتهم بالسرطان معروفة ومشخصة سابقاً سواء كانت إصابة بدئية أو نكس. وعلى الرغم من أن هذه الاختبارات في العديد من مراكز الأبحاث تكمل ونتمم التقييم التقليدي، فانه لا بد من الحصول على معلومات أكثر عن أدائها قبل التوصية باستخدامها بشكل روتيني. مثل هذه المشعرات المطروحة عن طريق البول إذا ثبتت حساسيتها ونوعيتها يمكن أن تلعب دوراً هاماً في التقييم البدئي والمتابعة عند مرضى سرطان المثانة، كما يوجد مجموعة من المستضدات الخلوية لسرطان المثانة يمكن تحريها بواسطة الأجسام المضادة، و بالتالي فان النتائج لا تتناسب مع المرحلة الورمية فقط ولكن أيضا مع درجة ترقي الورم.(٦٥-٧١)



الشكل (٢٣) اختبار BTA(٦٦)



الشكل (٢٤) اختبار NMP22(٦٨)

٤-٤- التصوير الشعاعي:

٤-٤-١- أهميته:

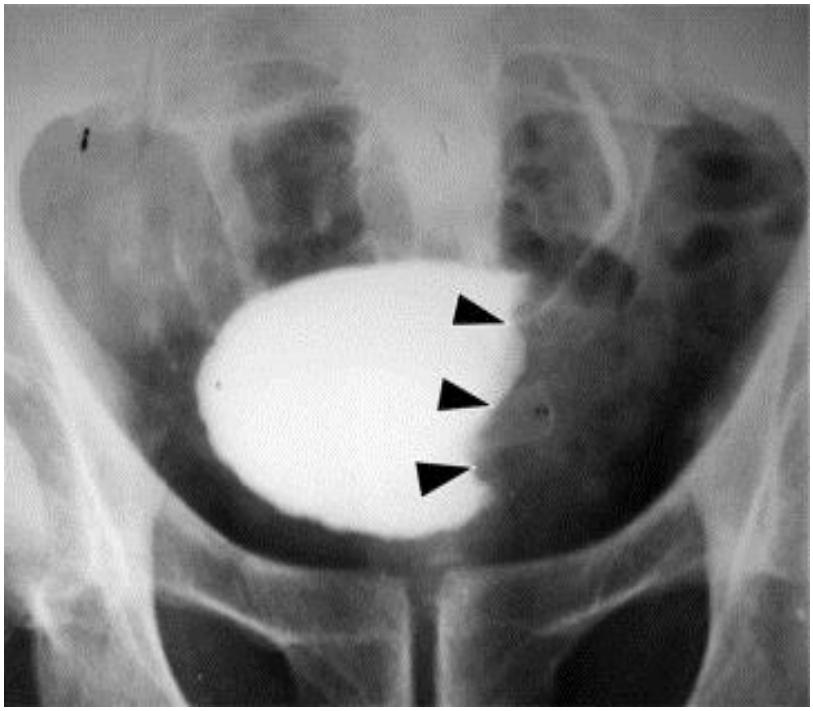
على الرغم من أن سرطان المثانة يمكن أن يتم تحريه بواسطة الاستقصاءات الشعاعية المختلفة، فان تأكيد وجود هذه الأورام يتم بواسطة تنظير المثانة والخزعة، لذلك فان الاستقصاءات الشعاعية تستخدم لتقييم السبيل البولي العلوي، وكذلك عند تحري الأورام المثانية المرتشحة لتقبيم عمق الارتشاح الورمي في جدار المثانة أو وجود نقائل ورمية ناحية أو بعيدة،(٧٢)

٤-٤-٢- التصوير الظليل للجهاز البولي:

التصوير الظليل للجهاز البولي لا يزال الاستقصاء المفضل لتحري سبب البيلة الدموية، وإن سرطان المثانة يمكن أن يظهر على شكل نقص امتلاء شفاف وله سويقة، ويتبارز ضمن جوف المثانة.

السرطانات غير الحليمية المرتشحة يمكن أن تؤدي إلى تثبيت أو تسطح جدار المثانة، والاستسقاء الكلوي الناجم عن الانسداد الحالبي عادة ما يترافق مع الأمراض المرتشحة بالعمق٠

سرطانات المثانة السطحية Tis Ta والتي يتم تحديدها بواسطة الاستئصال عبر الاحليل والفحص تحت التخدير العام لا تحتاج إلى استقصاءات شعاعية إضافية لتحري المثانة أو الأعضاء الحوضية.(٧٢)

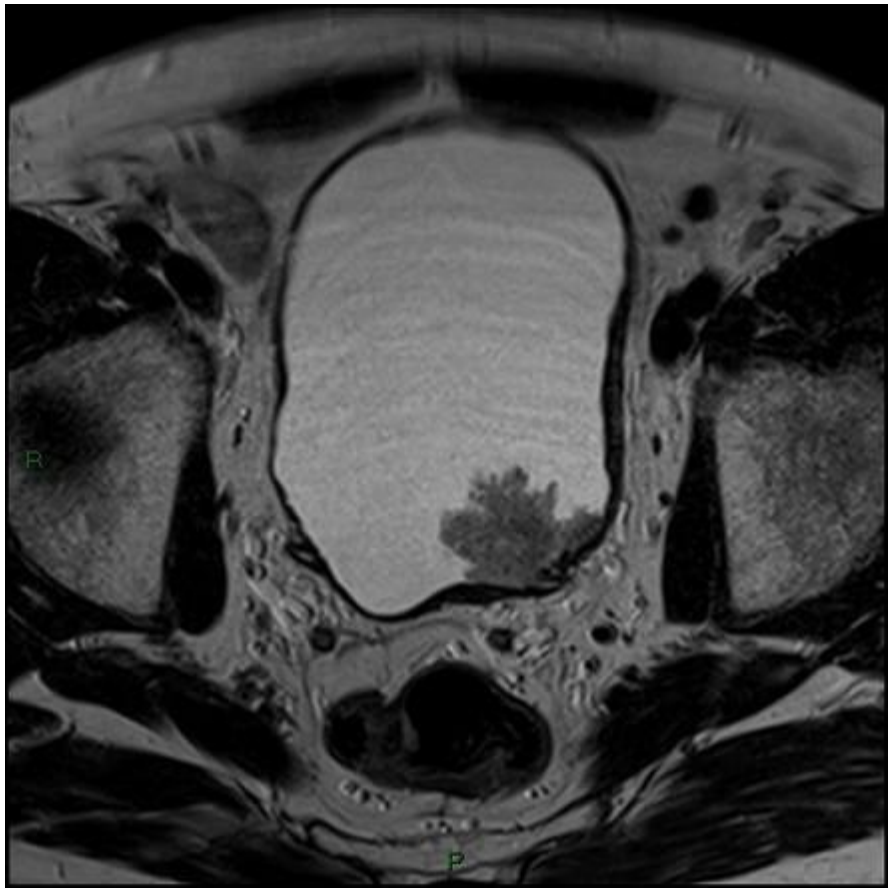


الشكل (٢٥) صورة ظليلة لسرطانة المثانة(٧٢)

٤-٤-٣- الطبقي المحوري والمرنان:

الآفات ذات المراحل الأعلى قد لا تشخص بشكل صحيح ولذلك فان إجراء هذه الاستقصاءات قد يكون مفيد، واستخدم كلا من التصوير الطبقي المحوري والمرنان لتحديد الغزو الورمي ضمن جدار المثانة وكشف العقد اللمفية الحوضية المتضخمة مع معدل تحديد دقيق للمرحلة يتراوح ما بين ٤٠-٨٥% للطبقي المحوري و ٩٠-٥٠% للمرنان.

إن كلا من الطريقتين السابقتين يعتمد على المعيار الحجمي لتحري النقائل للعقد اللمفية، العقد اللمفية الأكبر من ١ سم تشير بشكل كبير إلى احتمال وجود نقائل سرطانية إليها، ولسوء الحظ فإن النقائل إلى العقد الحوضية صغيرة الحجم غالبا ما يهمل تشخيصها، ولأن السرطانات الغازية للمثانة يمكن أن تعطي نقائل إلى الرئتين، العظام، فإن تحري واستقصاء هذه النقائل يتطلب إجراء صورة صدر بسيطة وومضان عظام. (٧٤,٧٣)



الشكل (٢٦) صورة مرنان لسرطانة المثانة(٧٤)

٤-٥- التنظير:

تشخيص سرطان المثانة وتحديد مرحلته يتم بشكل مبدئي بواسطة تنظير المثانة واستئصال الورم عبر الإحليل، إن تنظير المثانة يمكن أن يتم إما بواسطة المنظار الصلب أو المرن على الرغم من أن المنظار الصلب مزعج أكثر للمريض، وفي كلتا الحالتين لابد من حقن مخدر موضعي ذواب ضمن الإحليل. (٧٥)

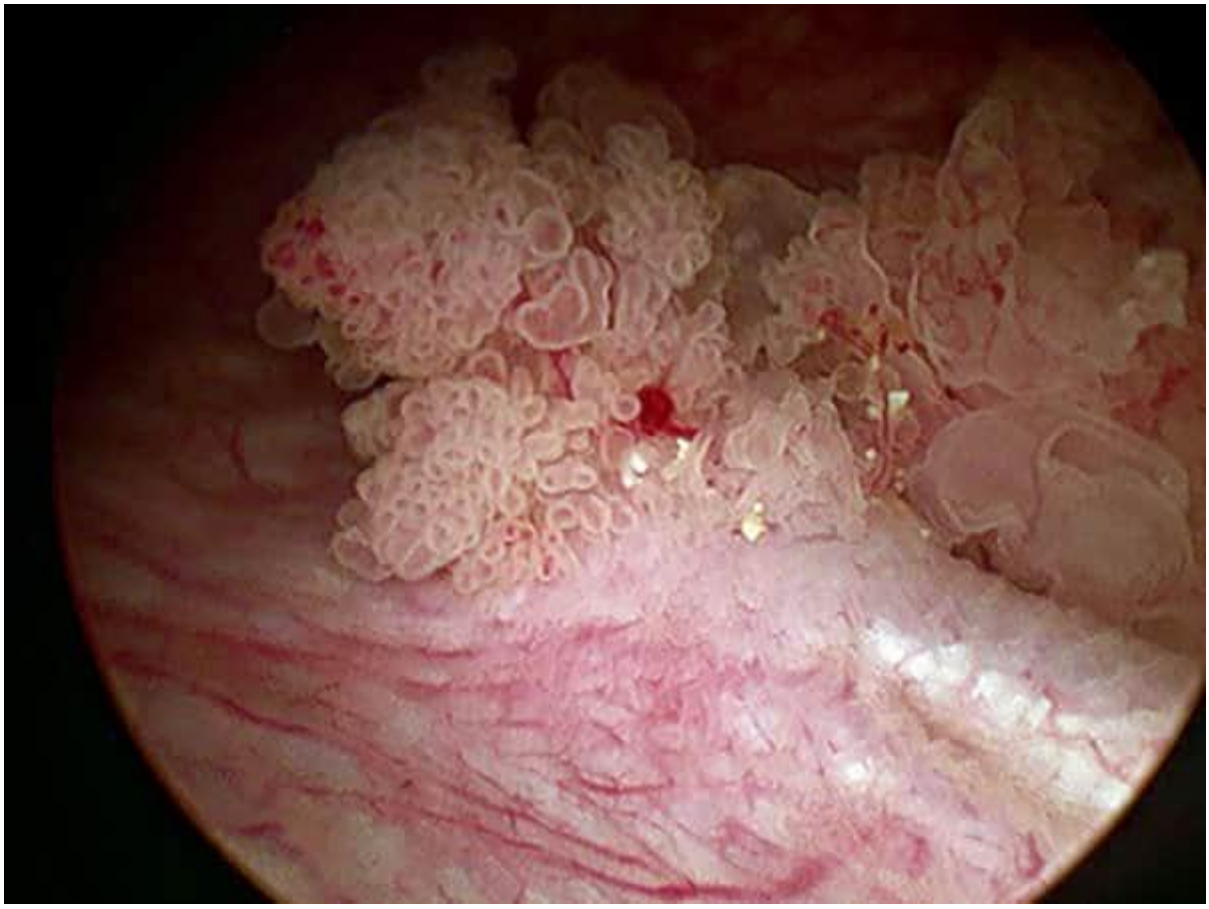
عادة ما تبدو الأورام السطحية منخفضة الدرجة عيانياً ورم حليمي وحيد أو متعدد لا يتجاوز قطرها ٣ سم، أما الآفات عالية الدرجة فهي عادة ما تكون أكبر ولاطئة التوضع، وأما السرطانة اللابدة CIS فقد تبدو على شكل مناطق مسطحة محمرة مع تهيج بالمخاطية.

متى ما شوهد الورم أو حدث شك بوجوده فلا بد من إجراء فحص للمريض تحت التخدير ومحاولة استئصال المنطقة المشبوهة أو أخذ خزعات منها، وبالتالي نستطيع تشخيص الورم ونعرف مقدار اختراقه لجدار المثانة (مرحلة الورم) والاستئصال الكامل للآفات منخفضة الدرجة٠ (٧٦)

يوضع المريض بوضعية استخراج الحصاة، ثم يجرى فحص دقيق بواسطة اليدين، ثم يتم تحديد أي منطقة مشبوهة ومكانها وحجمها وهل يوجد أي تثبت إلى الأعضاء المجاورة، يعاد تنظير المثانة باستخدام عدسات تمكننا من الرؤيا الكاملة لكامل سطح المثانة الداخلي، ثم يدخل منظار الاستئصال إلى داخل المثانة وتزال الأورام المرئية بواسطة المخثر الكهربي،٠ ،)٢)

أما المناطق المشبوهة فيتم أخذ عدة خزعات منها بواسطة الملقط الخاص بالخزعات، والمناطق النازفة يتم تخثيرها بالمخثر الكهربائي. إن بعض الأطباء يقومون بأخذ خزع عشوائية من الظهارية البولية للمثانة والتي تبدو بشكل طبيعي سواء بالقرب من الورم أو من المناطق المقابلة له، وعلى الرغم من أنه يتم كشف مناطق عسر تصنع أو سرطانة لابدة من الحالات عند المرضى المختارين فإن هذه النسبة تنخفض إلى ١٥% عند جميع مرضى سرطان المثانة.

المرضى الذين لديهم هذه الإصابات لديهم خطورة عالية لحدوث النكس وترقي المرض إلى درجة عالية٠(٧٦,٧٥)



الشكل (٢٧) تنظير سرطانة المثانة(٧٥)

خامساً: التصنيف:

يعتمد التصنيف النسيجي لأورام المثانة على تحديد مرحلة ودرجة الورم.

٥-١- تحديد المرحلة Staging:

يستخدم حاليا نظام يسمح بتحديد المرحلة اعتماداً على صفات الورم البدئي (T) وحالة العقد اللمفية (N) وأماكن وجود الانتقالات (M) ولكن يبقى تشخيص أورام المثانة في مرحلة أقل من مرحلتها الحقيقية شائع وتصل نسبته إلى ٥٣% من الحالات. (٧٧)

T-Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue layer
T2	Tumour invades muscle
	T2a Tumour invades superficial muscle
	T2b Tumour invades deep muscle
T3	T3 tumours -invade perivesical tissue
	T3a -microscopically
	T3b-macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
	T4a Tumour invades prostatic stroma, seminal vesicles, uterus or vagina
	T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N-Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in true pelvis
N3	Metastasis in common iliac lymph node(s)
M-Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
	M1a Non-regional lymph nodes
	M1b Other distant metastasis

الشكل (٢٨) تحديد مرحلة سرطانات المثانة(٧٧)

٥-٢- تحديد الدرجة Grading:

تصنف أورام المثانة الى أورام منخفضة وعالية الدرجة وفق معايير تعتمد على شكل الخلية وشكل النواة و درجة الكشم الخلوي (تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام (١٩٧٣)

يفرق تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO/ ٢٠٠٤) بين عسر التصنع الحليمي منخفض الدرجة (PUNLMP) وبين سرطانة الظهارة البولية منخفضة و عالية الدرجة. فتم تعريف عسر التصنع الحليمي منخفض الدرجة (PUNLMP)، بأنها آفة ليس لها ميزات الكشم الخلوي الخبيث، ولكنها تظهر على شكل خلايا ظهارية طبيعية تظهر على شكل حليمي، وعلى الرغم من أن هذه الخلايا ليست ورمية، لكنها ليست حميدة تماماً، فهي لا تزال لديها خطورة ضئيلة للتطور. (٧٩,٧٨)

Classifications

1973 WHO grading system
Urothelial papilloma
Grade 1: Well differentiated
Grade 2: Moderately differentiated
Grade 3: Poorly differentiated
2004/2016 WHO grading system [papillary lesions]
Urothelial papilloma (completely benign lesion)
PUNLMP
LG papillary urothelial carcinoma
HG papillary urothelial carcinoma
Flat lesions (2004 WHO grading system)
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential (arcinia hyperplasia)
Reactive atypia (flat lesion with atypia)
Atypia of unknown significance
Urothelial dysplasia
Urothelial CIS (always HG)

CIS = carcinoma *in situ*; HG = high grade; LG = low grade; PUNLMP = papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; WHO = World Health Organisation.

الشكل (٢٩) تحديد درجة سرطانات المثانة(٧٩)

٥-٣- أهمية التصنيف النسيجي:

التظاهر السريري لسرطان المثانة يحدث على شكل عمليتين منفصلتين ولكن مترابطتين، وهما نكس الورم وترقيه، إن الترقي مع ما يشمله من حدوث نقائل يمثل الخطورة الأكبر ومع ذلك فإن النكس حتى بدون حدوث ترقي للمرض له زيادة في المراضة عند المريض مما يستدعي إعادة التقييم بشكل دوري (دراسة خلوية، تنظير مثانة)، وإعادة الاستئصال مرة أخرى عبر التنظير، وحقن المواد الكيماوية ضمن المثانة.

إن اختيار المعالجة المناسبة يتم بعد إتمام تحديد المرحلة الورمية، إن مثل هذا الاختيار يعتمد على المرحلة الورمية، درجة الورم، حجم الورم، تعدد البؤر والنكس(٨٠,٧٩)

سادساً: العوامل المؤثرة في سلوك ورم المثانة:

أثناء التظاهر البدئي: ٧٠-٥٠% من أورام المثانة تكون سطحية والمرحلة الورمية هي Tis-Ta وعدد قليل من المرضى يكون لديهم غزو ورمي إلى الصفيحة الخاصة أو عضلية المثانة، أي حوالي٢٨% ٢٤% بالترتيب، النقائل الموضعة أو البعيدة تشاهد عند ١٥% تقريبا من المرضي، و لسوء الحظ إن ٨٠% من مرضى سرطان المثانة الغازي لا يكون لديهم قصة سابقة لسرطان المثانة٠

هناك علاقة قوية ما بين المرحلة والدرجة الورمية ومعدل النكس الورمي ومعدل الحياة، فمرضى المرحلة المنخفضة والدرجة المنخفضة لديهم خطورة قليلة (أقل من ٥% للترقي نحو سرطان غازي، بينما ترتفع هذه النسبة إلى ٤٠% عند مرضى المرحلة المنخفضة والدرجة العالية،،) معدل الحياة ممتاز عند مرضى الآفات السطحية ويصل حتى ٨٨-٨٠% أما مرضى المرحلة T٢ فتنخفض النسبة لديهم إلى ٨٠-٥٣% ومرضى المرحلة T٣ إلى ٦٨-٣٩% ، وذلك بسبب احتمال حوث نقائل بشكل أكبر عند مرضى المراحل المتقدمة، كما أن النقائل للعقد اللمفية غير شائعة في مرضى المرحلة المنخفضة (فقط 5%)

وعلى الرغم من أن النقائل أقل شيوعا في سرطانات المثانة السطحية، ولكن هذه الأورام قد تترقى وتنكس وتحتاج لمعالجة إضافية.

إن تقسيم المرض السطحي إلى درجات ومراحل مختلفة له أهمية سريرية، لأن الترقي والنكس لهما علاقة بذلك، ترقي الورم يحدث عند أقل من ٦% من مرضى المرحلة ٢٦ ولكنه يرتفع إلى ٣٥% عند مرضى المرحلة T١ مع أو بدون ترافق مع CIS. يحدث الترقي بالمرحلة عند ٢٠-١٠% من مرضى الدرجة ١ و٣٧-١٩% من مرضى الدرجة 2 و٦٤-٣٣% عند مرضى الدرجة 3

نكس الورم له علاقة بالدرجة، العدد، والحجم بالنسبة للورم، وأكثر شيوعا في ١٢ شهرأ الأولى التالية للتشخيص والمريض الذي يحدث لديه نكس يزداد احتمال تكرار هذا النكس لديه. إن مرضى المرحلة T1 الأورام المتعددة (أكثر من ٣)، الكبيرة، أو ذوي الدرجة العالية لديهم خطورة أكبر لحدوث النكس. ونفس الأمر ينطبق على مرضى السرطانة الموضعة أو مرضى عسر التصنع في الظهارية البولية التي تبدو بشكل طبيعي وبعيدة عن مكان نشوء الورم٠(٨٠-٨٢)

FACTOR	RECURRENCE	PROGRESSION
NUMBER OF TUMORS		
Single	0	0
2-7	3	3
>8	6	3
Tumor diameter		
< 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
< 1 recurrence/year	2	2
> 1recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	2	2
Yes	4	2
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

الشكل (٣٠) عوامل خطورة نكس وترقي سرطانات المثانة(٨٠)

سابعاً: علاج أورام المثانة:

تصنف طرق علاج الورم المثاني حسب مرحلة الورم:

▪ المرحلة T1:

يتظاهر ورم المثانة في ٨٠% من الحالات كورم سطحي ومن هذا الورم ٦٠% Ta ٣٠% T١ و ١٠ Tis% تكمن أهداف علاج الورم السطحي في استئصال أكبر قدر ممكن من الورم بالإضافة الى الوقاية من حدوث النكس أو تأخيره في نفس المرحلة، وكذلك تأخير الترقي لمرحلة أعلى٠

مرضى السرطانات السطحية بالمثانة يمكن أن يعالجوا بواسطة الاستئصال عبر الاحليل ويلي ذلك معالجة انتقالية عن طريق الحقن ضمن المثانة للمواد الكيماوية أو المناعية. المرضى المصابون بسرطان بدئي خفيف الدرجة، صغير الحجم لديهم خطورة قليلة لترقي المرض، لذلك ممكن معالجتهم بواسطة الاستئصال عبر الإحليل فقط يليه متابعة دورية.

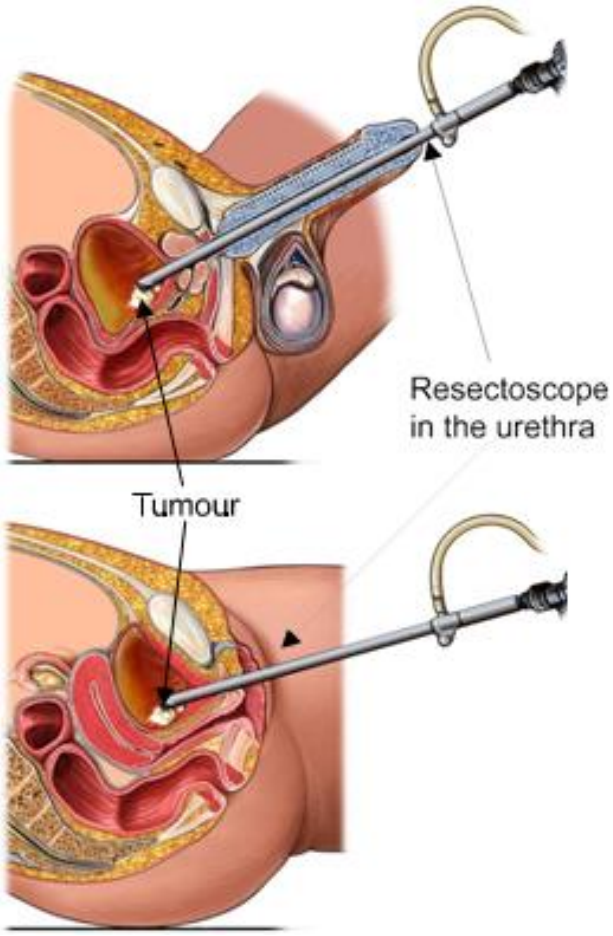
أما المرضى المصابين بسرطان مرحلة T١ عالي الدرجة، أو متعدد البؤر أو كبير أو ناكس أو مترافق مع سرطانة موضعة Tis في الخزعة المأخوذة من المناطق البعيدة عن الورم، هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث النكس ولذلك يجب أن يعتبروا مؤهلين لإجراء الحقن ضمن المثانة سواء بالمواد الكيماوية أو المناعية بعد الاستئصال الكامل والدقيق للآفة عبر الإحليل.

تدبير السرطان T١ لا يزال مثار جدل حيث أن بعض الأطباء ينصحون بإجراء استئصال جذري للمثانة وخصوصا في حال كانت الدرجة عالية حيث توجد خطورة عالية للترقي، ومع أن معدل الترقي يمكن تخفيضه بواسطة الحقن داخل المثانة للمواد الكيماوية. حدوث النكس عند مرضى المرحلة T١ بعد تجربة الحقن للمواد الكيماوية ضمن المثانة يستدعي معالجة أكثر هجومية.(٨٣-٨٥)

▪ المرحلة T٢:

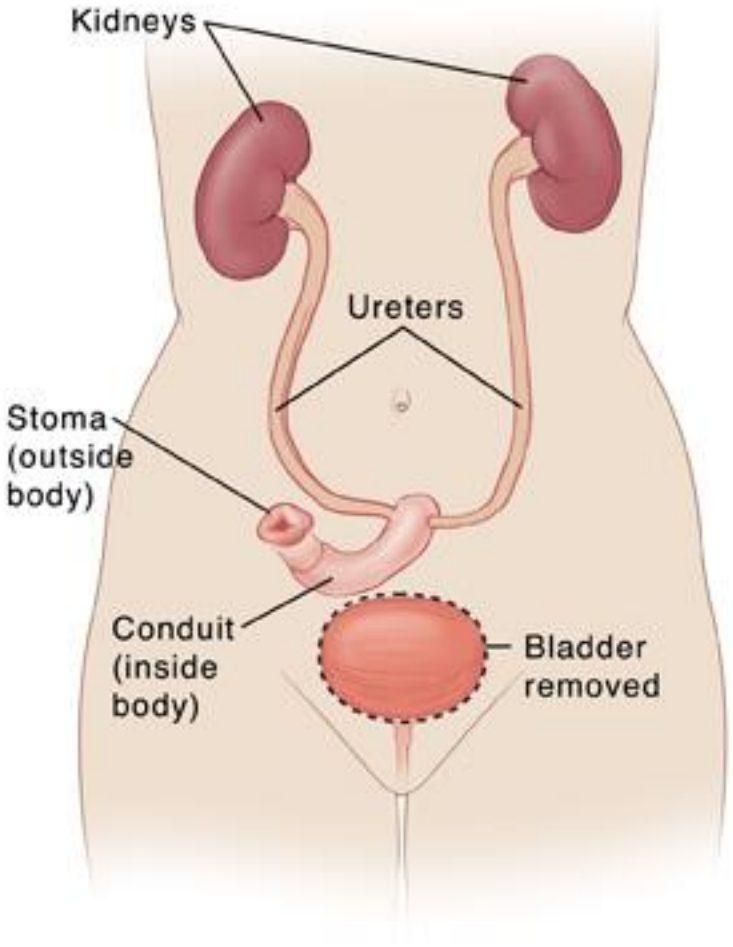
توجد عدة خيارات علاجية متاحة لتدبير السرطان المحدود بالمثانة(٨٧,٨٦):

❖ **تجريف الورم عبر الإحليل TURT:** يمكن أن يكون شافيا عند مرضى مختارين بدقة عالية ولديهم ورم منخفض الدرجة يغزو الطبقة السطحية للعضلية T٢a ولا يترافق مع Tis كما يجب إعادة التجريف لمنطقة الورم الأساسية بعد ٦-٣ أسابيع من التجريف لتحديد وجود بقايا ورمية، ويجب أن تكون المراقبة اللصيقة بالتنظير مستمرة لفترة طويلة للمرضى المعالجين بهذه الطريقة



الشكل (٣١) تجريف الورم عبر الإحليل (٨٦)

- **<u>استئصال المثانة الجذري:</u>** في المرضى الذين لديهم ورم مثانة يغزو العضلية (سطحية او عميقة) يبقى استئصال المثانة مع تجريف العقد الحوضية ثنائي الجانب مع تحويل بولي الخيار العلاجي الأمثل



الشكل (٣٢) استئصال المثانة الجذري(٨٧)

❖ **<u>التشعيع الخارجي:</u>** يعتبر خياراً جيداً للمرضى الذين رفضوا الجراحة أو بوجود خطورة لإجراء الجراحة



الشكل (٣٣) التشعيع الخارجي(٨٦)

- **المرحلة T3:**

العلاج يتم باستئصال مثانة جذري مع تصنيع مثانة او تحويل بولي بالإضافة إلى إعطاء علاج كيميائي حديث أو مساعد.(٨٧,٨٦)

- **المرحلة T4:**

في سرطان المثانة المنتشر وإيجابي العقد تكون البقيا لمدة خمس سنوات بعد استئصال المثانة الجذري ٣٠-١٥% بينما البقيا لخمس سنوات بعد التشعيع فقط ١٧%.(٨٧,٨٦)

ثامناً: أورام المثانة في المرضى الشباب:

٨-١- الشيوع:

تنشأ أورام المثانة في كل الفئات العمرية. بما في ذلك الأطفال واليافعين (نادرآ) والبالغين الشباب (بنسب قليلة).

تزداد نسبة الاصابة لدى الجنسين مع التقدم بالعمر، فعند الذكور تتراوح النسب(٨٩,٨٨):

- ✓ نسبة حدوث ورم مثانة لدى الذكور من الولادة حتى الوفاة هي ٣,٧%.
- ✓ نسبة الإصابة لدى الذكور من الولادة حتى ٣٩ سنة: ٠,٠٢%
- ✓ نسبة الإصابة في الأعمار من ٤٥ -٥٩ سنة: ٠,٤١%
- ✓ نسبة الإصابة في الأعمار من ٦٩-٦٠ سنة: ٠,٩٦%
- ✓ نسبة الإصابة في الأعمار أكبر من عمر ٧٥ سنة: ٣,٥%

وعن الإناث تتراوح النسب(٨٩,٨٨):

- ✓ نسبة حدوث ورم مثانة لدى الإناث من الولادة حتى الوفاة هي ١,١٧%.
- ✓ نسبة الإصابة من الولادة حتى عمر ٣٩ سنة: ٠,٠١%.
- ✓ نسبة الإصابة في الأعمار من ٥٩-٤٠ سنة: ٠,١٣%.
- ✓ نسبة الإصابة في الألعمار من ٦٩-٦٠ سنة: ٠,٢٦ %
- ✓ نسبة الإصابة في الأعمار أكبر من ٧٥ سنة: ٠,٩٩%.

٨-٢- الإنذار:

على النقيض من العديد من الأورام الأخرى التي تميل فيها الأورام في الأعمار الأصغر من العمر المتوقع لنشوء الورم لأن تكون أكثر هجومية، تميل أورام المثانة في الأعمار الشابة لأن تكون جيدة التمايز ،منخفضة الدرجة النسيجية، وغير غازية للعضلية .

أما بالنسبة للإنذار: فيكون ترقي الورم بالنسبة لنفس الدرجة النسيجية هو نفسه في الشباب كما في الكهول. وكذا يكون معدل الموت بالنسبة لنفس المرحلة الورمية هو نفسه في مختلف الفئات العمرية. (٩٠)

٨-٣- الميزات الجزيئية لأورام المثانة في المرضى الشباب:

تم تحديد التغيرات الجزيئية لأورام المثانة البولية في المرضى الشباب باستخدام الطرق المعيارية في الكيمياء المناعية للأنسجة، حيث وجدت الاضطرابات الجينية التالية :

- زيادة تعبير منتجات الجين P٥٣ (أشيع الاضطرابات الجينية): الأمر الذي يؤدي إلى فرط تصنع الظهارية البولية (Hyperplasia).
- انحرافات عددية في الصبغي ٩ (Mosomy): وهي نادرة الحدوث لكن تؤدي الى عسرة تصنع الظهارية البولية (Dysplasia).
- عدم توازن صبغي (Aneuploidy) في الصبغي ١٧، وهو اضطراب شائع خاصة في حالات السرطانة اللابدة والغازية. (٩٢,٩١)

٨-٤- علاقة الوراثة مع أورام المثانة في المرضى الشباب:

أول من أورد ذكر الدور العائلي لنشوء السرطانة البولية هما العالمان Thelen و Schaeuble عام ١٩٥٧ عندما شخصا urothelial papilloma لدى توأم حقيقي، ورغم تحديد اضطرابات جينية قد تكون عنصر مسبب في نشوء أورام المثانة لدى الشباب؛ إلا أنه يجب توضيح بعض النقاط فيم يتعلق بعلاقة الوراثة مع أورام المثانة في المرضى الشباب:

- إن أقرباء الدرجة الأولى لمرضى أورام المثانة في خطر مضاعف لتطور ورم مثانة لديهم ، لكن الخطورة المرتفعة لنشوء سرطانة بولية عائلية أمر نادر نسبيا.
- الخطورة الموروثة لنشوء ورم مثانة غير مرتبطة بظهور الورم في عمر باكر .
- لا يوجد أنماط ورمية موروثة بشكل صريح
- يوجد العديد من الجينات منخفضة الاختراق يمكن أن تورث وتجعل الشخص المورث أكثر تأثرا بالعوامل المسرطنة
- يوجد مورثتان مرتفعتا الاختراق مرتبطتان بنشوء سرطانة بولية هم RB1 و CDC91L1 واللتان يحدث بينهما إزفاء (Translocation) بين الموقعين: t(5;20) , p15;q11. (٩٢,٩١)

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية تراجعية Retrospective Cohort Study

مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة ٢٠٠ مريض من مرضى سرطانة المثانة الانتقالية الشباب في المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الأسدالجامعي – مشفى المواساة الجامعي –مشفى البيروني الجامعي)

مكان الدراسة:

المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الأسدالجامعي – مشفى المواساة الجامعي –مشفى البيروني الجامعي)

الفترة الزمنية:

الفترة الممتدة بين 2017/1/1 و 2022/1/1.

أهداف الدراسة:

الوصول إلى الخطة الأمثل لعلاج المرضى المصابين بسرطانة المثانة الإنتقالية (TCC)بعمر ٣٠-٥٠سنة.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- المرضى الذين يعانون من سرطانة مثانة انتقالية (TCC)
- ٣٠-٥٠ سنة
- كلا الجنسين.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لم نتمكن من التواصل معهم بعد العمل الجراحي .
- جميع المرضى المشخص لديهم سرطانة مثانة من نمط غير TCC.

خطة البحث:

- دراسة حشدية تراجعية (Retrospective Cohort Study) تشمل جميع المرضى الشباب بعمر ٣٠-٥٠سنة الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الأسدالجامعي – مشفى المواساة الجامعي –مشفى البيروني الجامعي) في الفترة الممتدة بين(٢٠١٧ -٢٠٢٢)م و الذين لديهم سرطانة المثانة(TCC)

سيتم مراجعة سجلات المرضى الموجودة لدى أرشيف المشافي المذكورة والتواصل معهم لجمع البيانات الخاصة بالدراسة المذكورة وذلك بعد أخذ موافقة إدارات المشافي وموافقة لجنة الأخلاق والبحث العلمي في كلية الطب البشري في جامعة دمشق

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سـيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصـنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصـائي باسـتخدام الاختبارات المناسـبة واعتبار قيمة مسـتوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1-العمر:

شملت العينة ٢٠٠ مريض، وكان متوسط العمر ٤٢,٣ سنة، والانحراف المعياري ٦,٧، وتراوحت الأعمار بين ٣٠ – ٥٠ سنة، وكان التوزع حسب العمر كالتالي:

- **المجموعة الأولى:** من ٣٠ – ٣٩ سنة وشملت ٨٨ مريضاً بنسبة ٤٤٪، وكان المتوسط ٣٧,٢ سنة، والانحراف المعياري ٧,١
- **المجموعة الثانية:** من ٤٠ – ٥٠ سنة وشملت ١١٢ مريضاً بنسبة ٥٦٪، وكان المتوسط ٤٦,١ سنة، والانحراف المعياري ٦,٥

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزع العينة حسب العمر، حيث كانت P Value = 0.16 (>0.05)

الجدول (1) توزع المرضى حسب العمر

	العدد والنسبة المئوية	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
العينة	200 (100%)	42.3	6.7	30–50
المجموعة الأولى	88 (44%)	37.2	7.1	30–39
المجموعة الثانية	112 (56%)	46.1	6.5	40–50
P Value	0.16			

2- الجنس:

شملت العينة ٢٠٠ مريضاً، وكان عدد الذكور ١٤٨ مريضاً بنسبة ٧٤٪، وكان عدد الإناث ٥٢ مريضة بنسبة ٢٦٪.

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في توزع العينة حسب الجنس، حيث كانت الإصابة أشيع عند الذكور، وكانت P Value = 0.03 (<0.05)

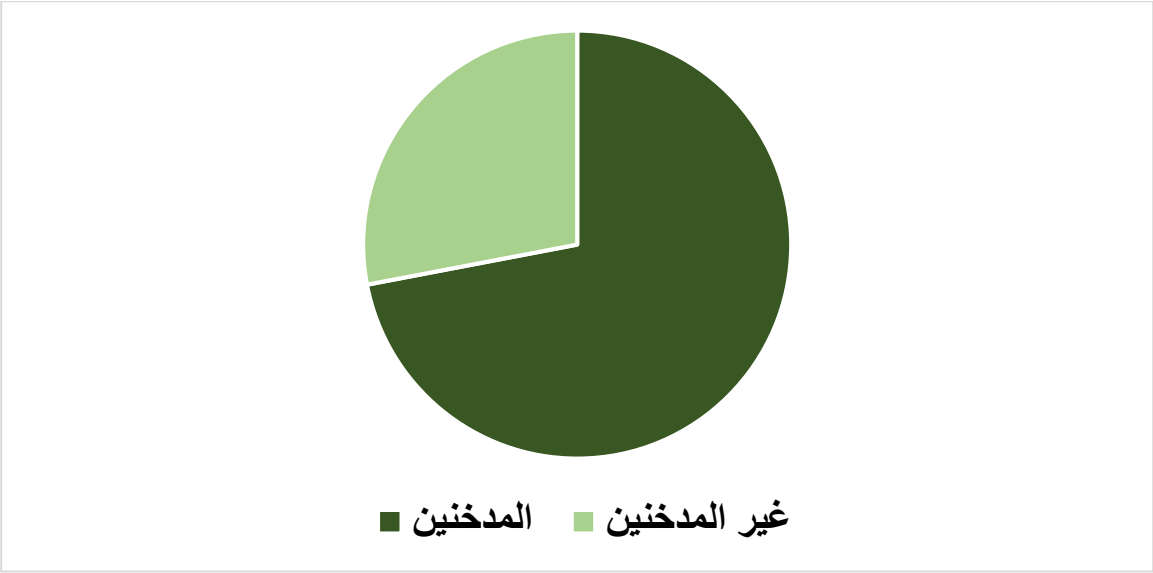


الشكل (34) توزع المرضى حسب الجنس

3- التدخين:

شملت العينة ٢٠٠ مريضاً، وكان عدد المدخنين ١٤٤ مريضاً بنسبة ٧٢٪، وكان عدد غير المدخنين ٥٦ مريضاً بنسبة ٢٨٪.

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في توزع العينة حسب التدخين، حيث كانت P Value = 0.007 (<0.05)

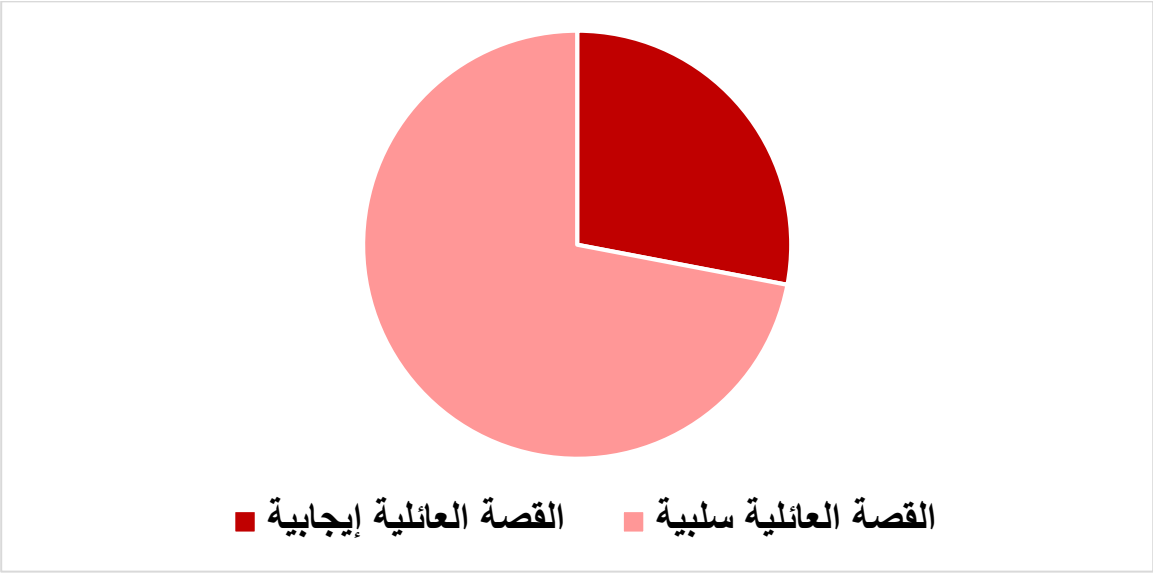


الشكل (35) توزع المرضى حسب التدخين

4- القصة العائلية:

شملت العينة ٢٠٠ مريضاً، وكانت القصة العائلية إيجابية عند ٥٦ مريضاً بنسبة ٢٨٪، وكان القصة العائلية سلبية عند ١٤٤ مريضاً بنسبة ٧٢٪.

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزع العينة حسب القصة العائلية، حيث كانت P Value = 0.13 (>0.05)

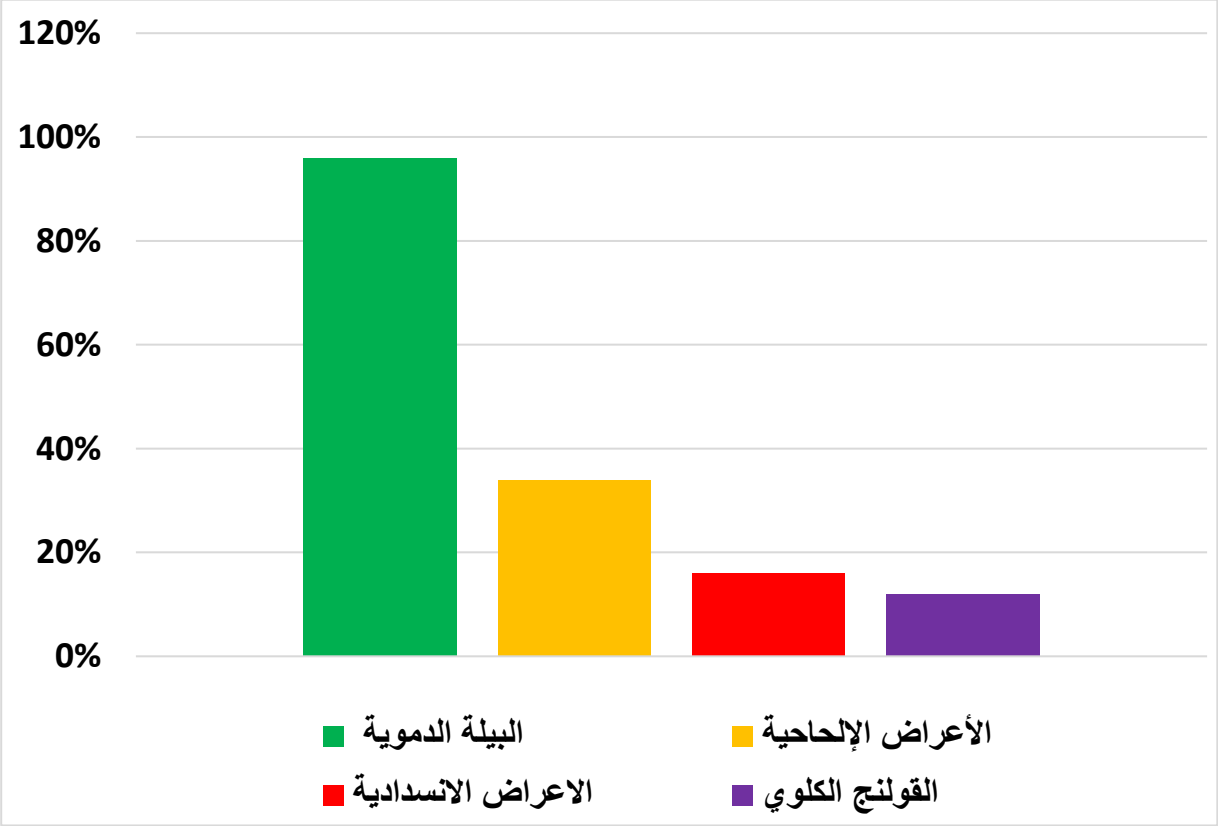


الشكل (36) توزع المرضى حسب القصة العائلية

5- الأعراض السريرية:

كان توزع الأعراض السريرية كالتالي:

- **البيلة الدموية:** ١٨٨ مريضاً بنسبة ٩٦٪
- **الأعراض البولية السفلية الإلحاحية:** عند ٦٤ مريضاً بنسبة ٣٤٪
- **الأعراض البولية السفلية الانسدادية:** عند ٣٢ مرضى بنسبة ١٦٪
- **القولنج الكلوي الحاد:** عند ٢٤ مرضى بنسبة ١٢٪

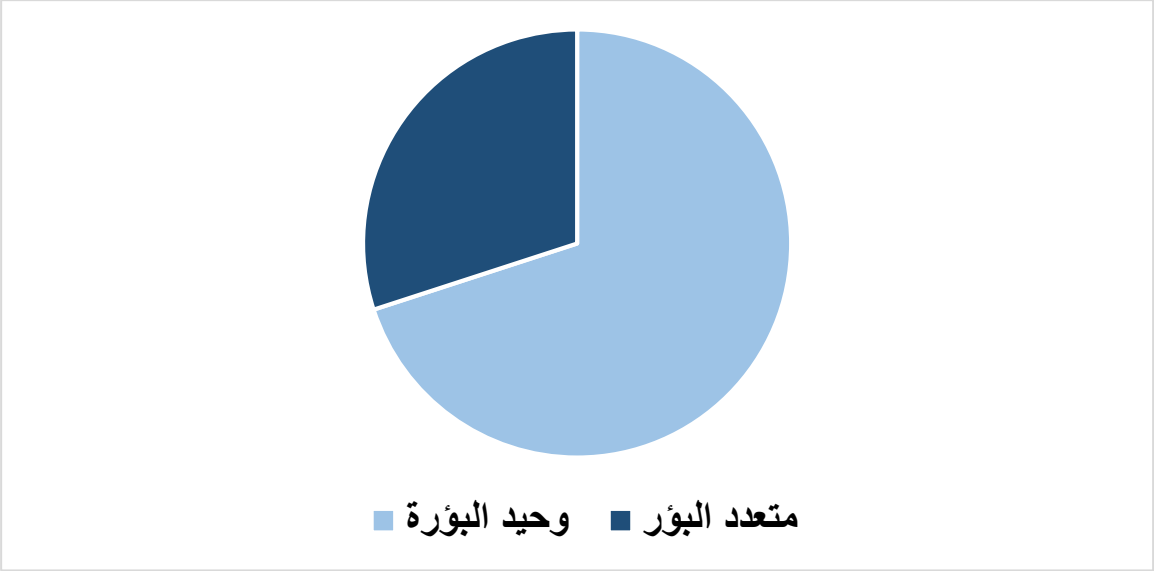


الشكل (37) توزع المرضى حسب الأعراض السريرية

6- عدد بؤر الورم:

كان توزع المرضى حسب عدد بؤر الورم كالتالي:

- **وحيد البؤرة:** عند ١٤٠ مريضاً بنسبة ٧٠٪
- **متعدد البؤر:** عند ٦٠ مريضاً بنسبة ٣٠٪

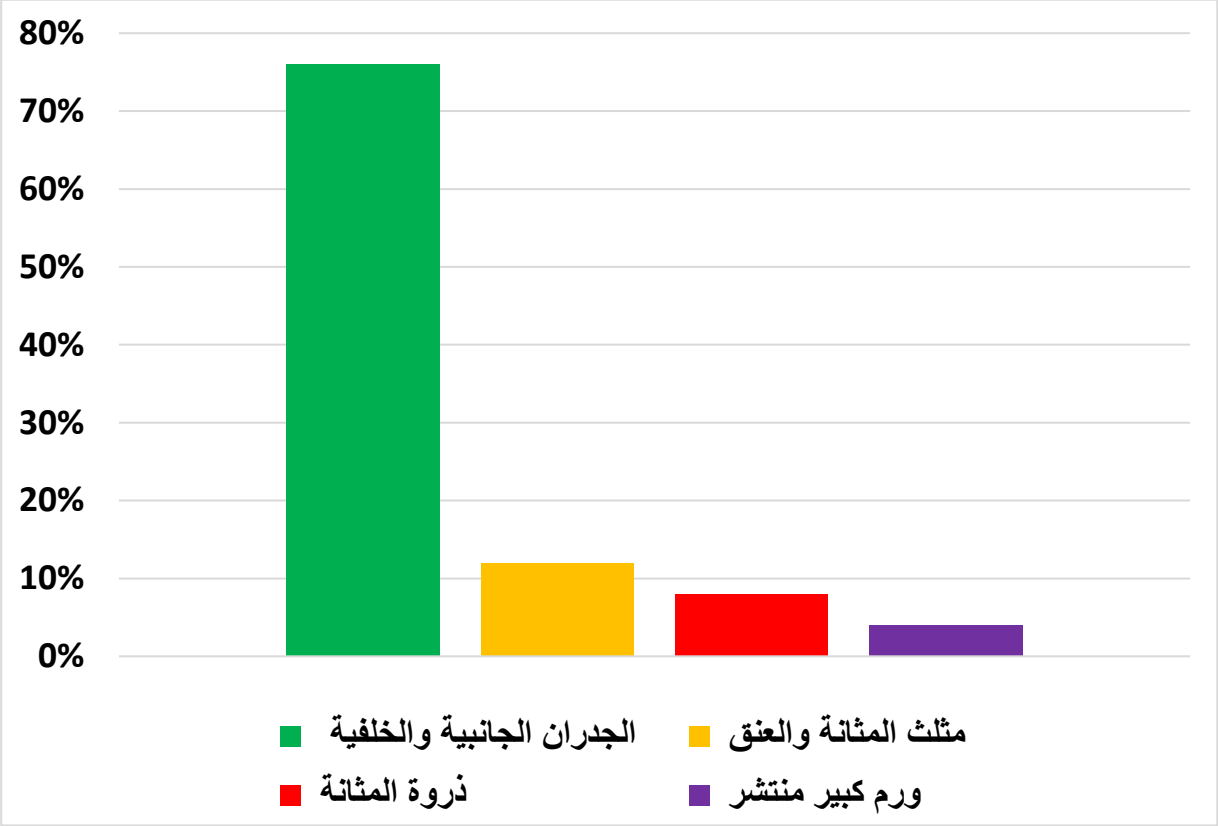


الشكل (38) توزع المرضى حسب عدد بؤر الورم

7- موقع الورم:

كان توزع موقع الورم كالتالي:

- **ذروة المثانة:** عند ١٦ مرضى بنسبة ٨٪
- **جدران جانبية وخلفية:** عند ١٥٢ مريضاً بنسبة ٧٦٪
- **مثلث المثانة والعنق:** عند ٢٤ مرضى بنسبة ١٢٪
- **ورم كبير منتشر:** عند ٨ مرضى بنسبة ٤٪

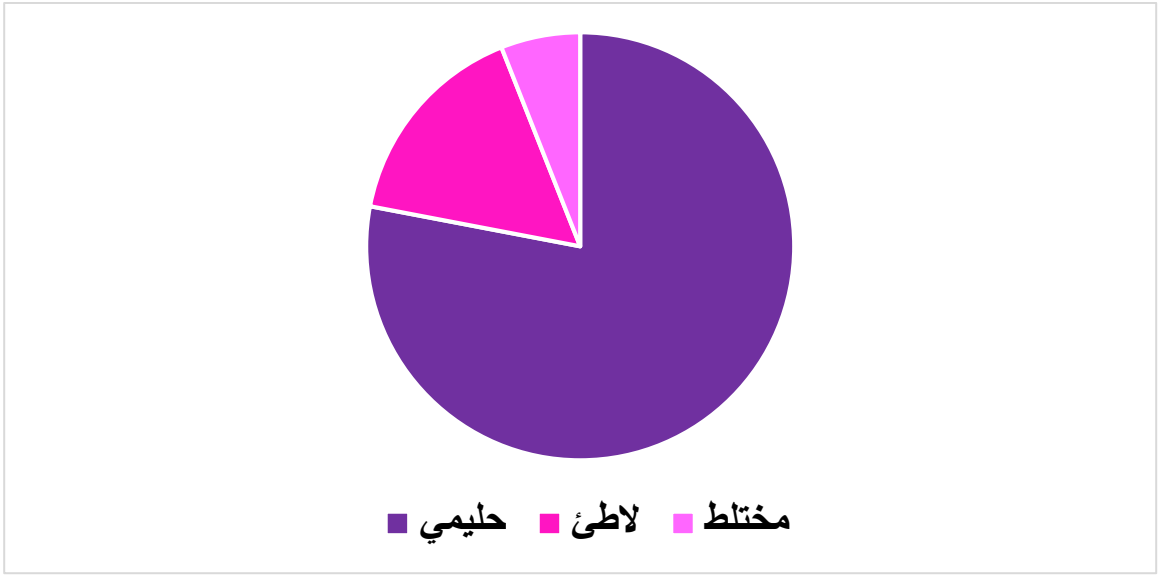


الشكل (39) توزع المرضى حسب موقع الورم

8- شكل الورم:

كان توزع شكل الورم كالتالي:

- **حليمي:** عند ١٥٦ مريضاً بنسبة ٧٨٪
- **لاطئ:** عند ٣٢ مريضاً بنسبة ١٦٪
- **مختلط:** عند ١٢ مريضاً بنسبة ٦٪

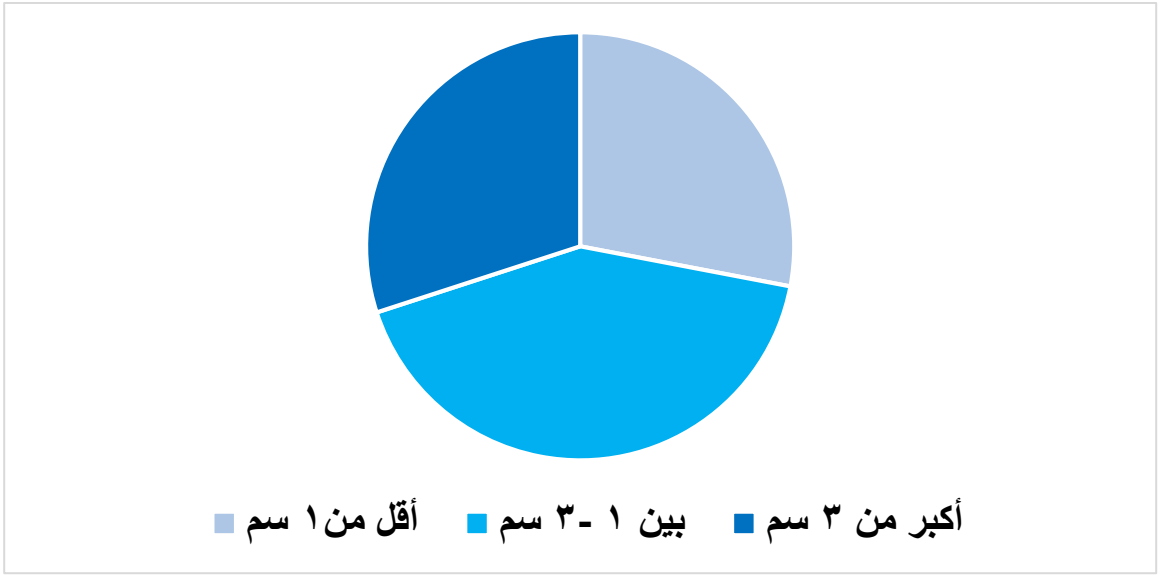


الشكل (40) توزع المرضى حسب شكل الورم

9- حجم الورم:

كان توزع حجم الورم كالتالي:

- **أقل من ١ سم:** عند ٥٦ مريضاً بنسبة ٢٨٪
- **بين ١ و ٣ سم:** عند ٨٤ مريضاً بنسبة ٤٢٪
- **أكبر من ٣ سم:** عند ٦٠ مريضاً بنسبة ٣٠٪

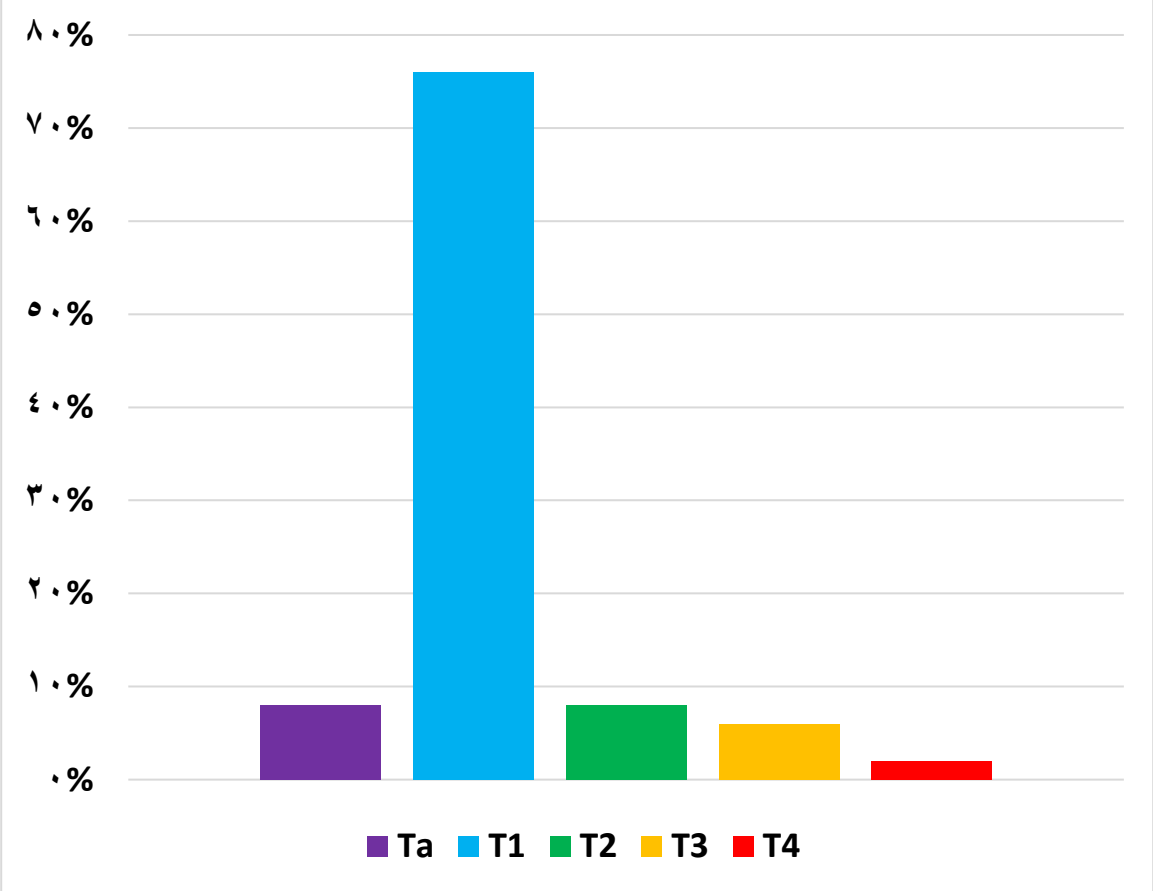


الشكل (41) توزع المرضى حسب حجم الورم

10- مرحلة الورم:

كانت نسبة الورم غير الغازي للعضلات (Ta–T1) ٨٤٪، وكان توزع المرضى حسب مرحلة الورم كالتالي:

- **مجموعة Ta:** ١٦ مرضى بنسبة ٨٪
- **مجموعة T1:** ١٥٢ مريضاً بنسبة ٧٦٪
- **مجموعة T2:** ١٦ مرضى بنسبة ٨٪
- **مجموعة T3:** ١٢ مرضى بنسبة ٦٪
- **مجموعة T4:** ٤ مرضى بنسبة ٢٪

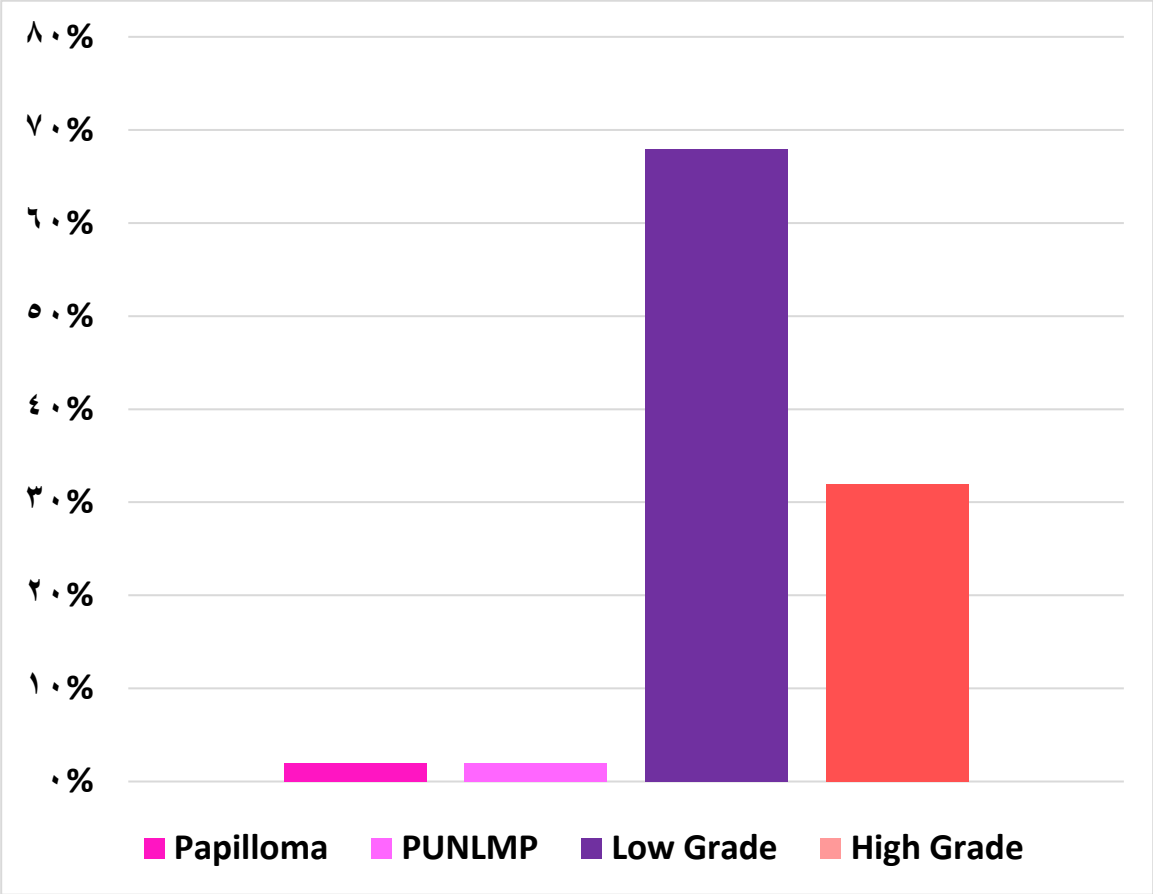


الشكل (42) توزع المرضى حسب مرحلة الورم

11- درجة الورم:

كان توزع المرضى حسب درجة الورم كالتالي:

- **مجموعة Papilloma**: ٤ مرضى بنسبة ٢٪
- **مجموعة PUNLMP**: ٤ مرضى بنسبة ٢٪
- **مجموعة Low Grade**: ١٢٨ مريضاً بنسبة ٦٨٪
- **مجموعة High Grade**: ٦٤ مريضاً بنسبة ٣٢٪

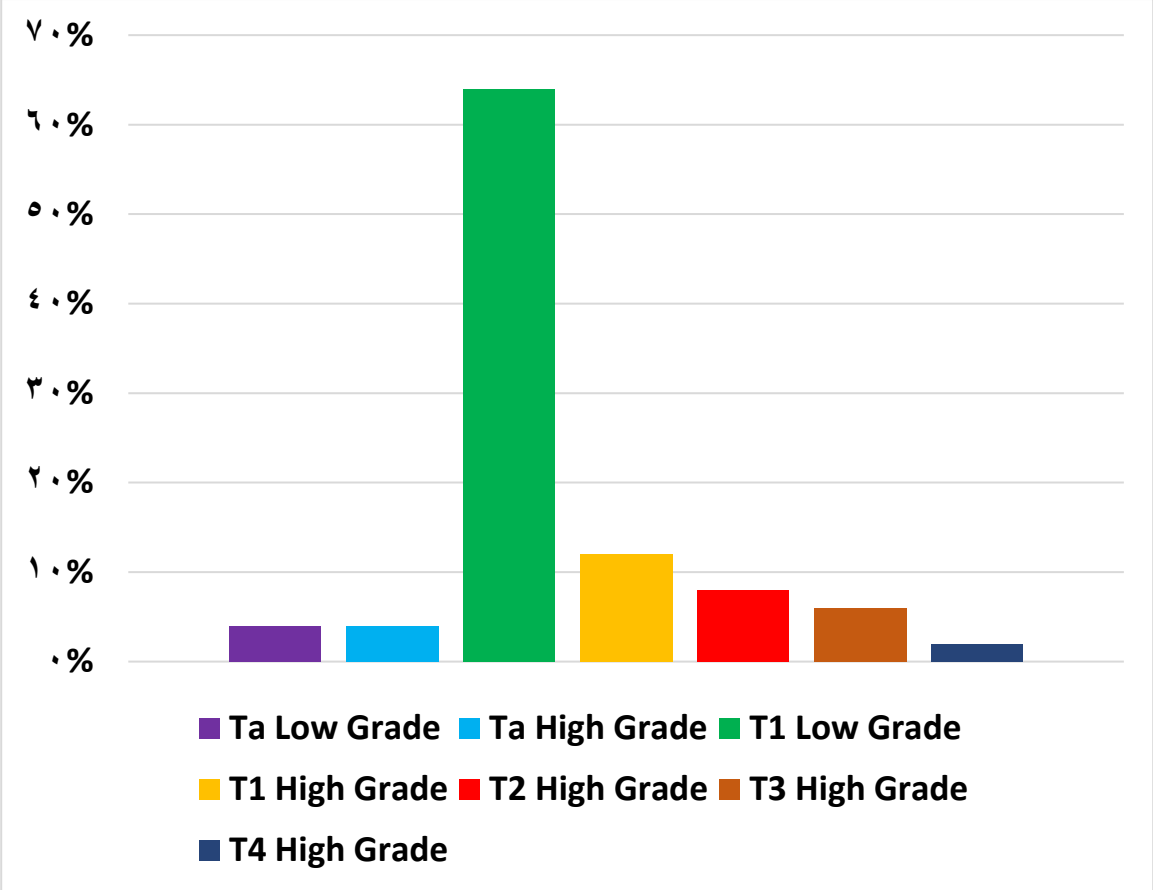


الشكل (43) توزع المرضى حسب درجة الورم

12- تصنيف الورم:

كان توزع المرضى حسب تصنيف الورم كالتالي:

- **مجموعة Ta Low Grade**: ٨ مرضى بنسبة ٤٪
- **مجموعة Ta High Grade**: ٨ مرضى بنسبة ٤٪
- **مجموعة T1 Low Grade**: ١٢٨ مريضاً بنسبة ٦٤٪
- **مجموعة T1 High Grade**: ٢٤ مرضى بنسبة ١٢٪
- **مجموعة T2 High Grade**: ١٦ مرضى بنسبة ٨٪
- **مجموعة T3 High Grade**: ١٢ مرضى بنسبة ٦٪
- **مجموعة T4 High Grade**: ٤ مرضى بنسبة ٢٪

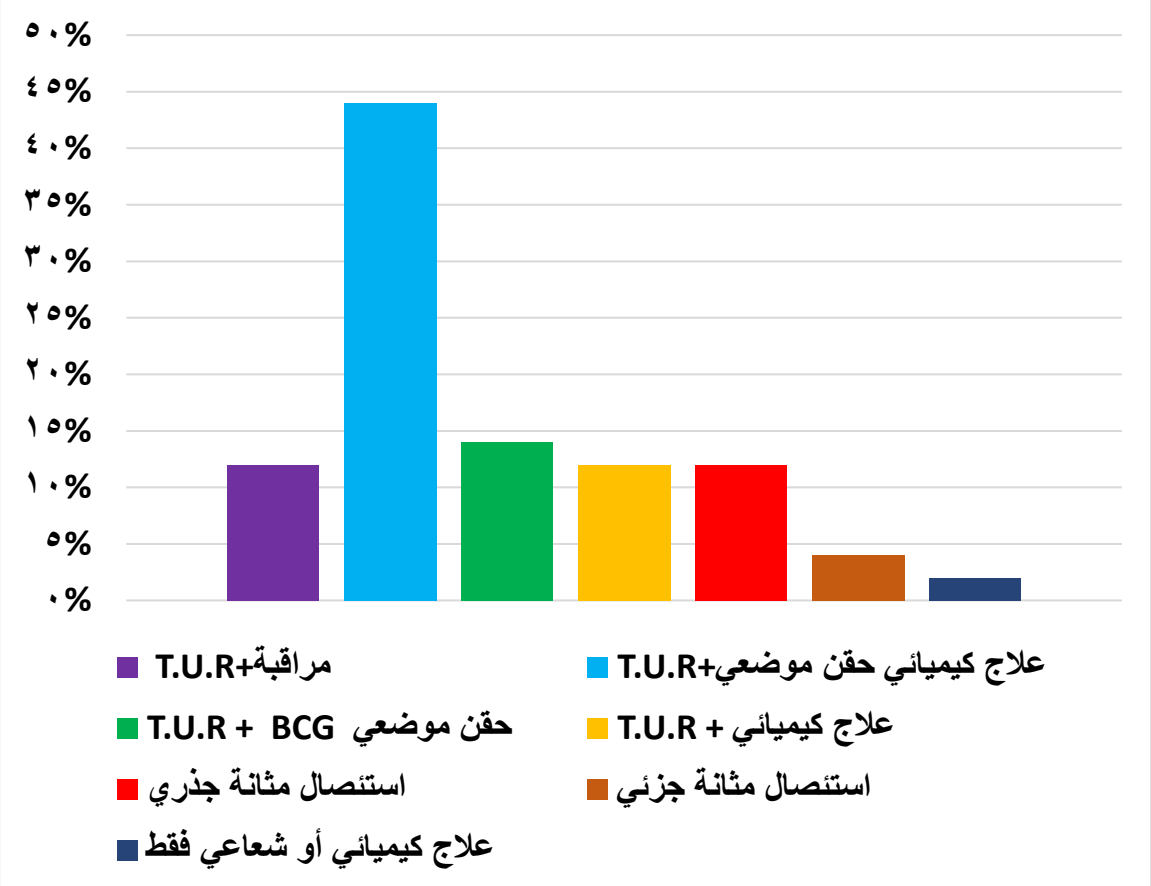


الشكل (44) توزع المرضى حسب تصنيف الورم

13- العلاج:

كان توزع المرضى حسب العلاج كالتالي:

- **إجراء** T.U.R + **مراقبة:** ٢٤ مرضى بنسبة ١٢٪
- **إجراء** T.U.R + **علاج كيميائي حقن موضعي:** ٨٨ مريضاً بنسبة ٤٤٪
- **إجراء** T.U.R + **حقن موضعي** BCG: ٢٨ مرضى بنسبة ١٤٪
- **إجراء** T.U.R + **علاج كيميائي:** ٢٤ مرضى بنسبة ١٢٪
- **استئصال مثانة جذري:** ٢٤ مرضى بنسبة ١٢٪
- **استئصال مثانة جزئي:** ٨ مرضى بنسبة ٤٪
- **علاج كيميائي أو شعاعي فقط:** ٤ مرضى بنسبة ٢٪



الشكل (45) توزع المرضى حسب العلاج

14- النكس والترقي:

- **النكس:** ظهر النكس عند ٣٦ مريضاً، وكانت نسبة النكس ١٨٪
- **الترقي:** ظهر الترقي عند ٢٠ مريضاً، وكانت نسبة الترقي ١٠٪

الجدول (2) توزع المرضى حسب النكس والترقي

	عدد المرضى	النسبة المئوية
النكس	36	18%
الترقي	20	10%

15- علاقة النكس مع صفات الورم:

يوضح الجدول (٣) علاقة النكس مع صفات الورم.

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في توزع النكس حسب تصنيف الورم حيث كانت (0.05 >) P Value = 0.001، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزع النكس حسب حجم الورم (0.05>) P Value = 0.16 أو حسب عدد البؤر (0.05 >) P Value = 0.09

الجدول (3) علاقة النكس مع صفات الورم

	المجموعة	عدد المرضى في المجموعة	عدد مرضى النكس	P Value
مرحلة الورم	Ta Low Grade	8	0	0.001
	Ta High Grade	8	0	
	T1 Low Grade	128	20 (15.6%)	
	T1 High Grade	24	8 (33.3%)	
	T2 High Grade	16	8 (50%)	

حجم الورم	أقل من ١ سم	56	4 (7.1%)	0.16
	بين ١ و ٣ سم	84	12 (33.3%)	
	أكبر من ٣ سم	60	20 (33.3%)	
عدد البؤر	وحيد البؤرة	140	24 (17.1%)	0.09
	متعدد البؤر	60	12 (20%)	

16- علاقة الترقي مع صفات الورم:

يوضح الجدول (٤) علاقة الترقي مع صفات الورم.

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في توزع الترقي حسب تصنيف الورم حيث كانت (0.05 >) P Value = 0.002، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزع الترقي حسب حجم الورم (0.05>) P Value = 0.12 أو حسب عدد البؤر (0.05 >) P Value = 0.08

الجدول (4) علاقة الترقي مع صفات الورم

	المجموعة	عدد المرضى في المجموعة	عدد مرضى النكس	P Value
مرحلة الورم	Ta Low Grade	8	0	0.002
	Ta High Grade	8	0	
	T1 Low Grade	128	8 (6.3%)	
	T1 High Grade	24	4 (16.7%)	
	T2 High Grade	16	8 (50%)	

حجم الورم	أقل من ١ سم	56	0	0.12
	بين ١ و ٣ سم	84	8 (9.5%)	
	أكبر من ٣ سم	60	12 (20%)	
عدد البؤر	وحيد البؤرة	140	12 (8.6%)	0.08
	متعدد البؤر	60	8 (13.3%)	

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

تهدف هذه الدراسة إلى معرفة الإنذار والعلاج الأمثل لسرطانة المثانة الانتقالية عند المرضى الشباب بين عمر ٣٠-٥٠ سنة.

عادة ما يتم رؤية سرطان المثانة عند المرضى الأكبر سناً وهو نادر عند الأصغر سناً مرضى. ليس من السهل دائمًا التشخيص بناءً على فقط الأعراض وشكاوى المرضى، بسبب مختلف الأسباب الأخرى المحتملة للأعراض، بما في ذلك العدوى البولية، والحصيات الكلوية، أو اعتلال الكلية. إن المرضى الذين يعانون من البيلة الدموية العيانية بالإضافة إلى أعراض تهيج المثانة الأخرى هي حالات مشبوهة تماما. من ناحية أخرى من المهم التركيز على تحديد المرضى الذين يعانون من البيلة الدموية المجهرية والذين هم أكثر عرضة للإصابة بأورام المثانة.(٩٢) كانت البيلة الدموية العيانية هي شكوى المريض الأكثر شيوعًا بنسبة ٩٦ .%

يعد الإيكو USG وتنظير المثانة Cystoscopy من الأساليب التشخيصية التكميلية في تشخيص الأورام. يعتبر الإيكو USG إلى جانب تنظير المثانة Cystoscopy ودراسة الخلايا Cytology هو الخيار الأنسب في هذه الحالات. بالنسبة للمرضى الأصغر سنا قد يتأخر التشخيص مقارنة بكبار السن،

والسبب الرئيسي لهذا هو التردد في إجراء تنظير المثانة لدى المرضى الأصغر سناً. (٩٣) يجب دراسة سبب البيلة الدموية المتكررة عند الشباب وعدم إهمال هذه الشكايات .

يظهر سرطان المثانة بشكل رئيسي عند الذكور. (٩٤) يرتفع خطر الإصابة بسرطان المثانة لدى الذكور بنسبة ٢,٥ إلى ٤ مرات مقارنة مع الإناث. (٩٥-٩٧) أفاد Shi وزملاؤه أنه على الرغم من أن هذا النوع من السرطان أكثر شيوعًا عند الرجال، إلا أن النساء تصبحن أيضًا أكثر عرضة للإصابة بسبب التغيرات الهرمونية مع تقدم العمر.(٩٤) في دراسة معدلات الإصابة وجد Poletajew وزملاؤه أن نسبة الذكور إلى الإناث في المرضى تحت ٤١ كان ٤:٥، وكان ينظر إلى معدل ٣:١ في المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٥٠ سنة (٩٨). وبالمثل أظهرت دراستنا أن المرض أكثر شيوعاً عند الذكور بنسبة ٧٤%

إن إنذار المرض هو القضية الأكثر أهمية بالنسبة للمرضى الشباب الذين يعانون من سرطان المثانة. في مثل هؤلاء المرضى مع حياة متوقعة طويلة، ينبغي أن يكون العلاج شافياً ويؤدي لتحسين نوعية الحياة. عند المرضى الأصغر سناً يزداد مستوى القلق مقارنة بالمرضى الأكبر سنا، وتكون التوقعات العلاجية أعلى. على الرغم من أن سرطان المثانة في الأعمار الأصغر يميل إلى أن يكون في مرحلة منخفضة ودرجة منخفضة إلا أن من الضروري إجراء دراسات تنظير المثانة وعلم الخلايا بشكل منتظم. ومع ذلك فإن هذه المجموعة من المرضى أقل مطاوعة تجاه هذه الإجراءات ولها معدل تجاوب منخفض مع الأطباء. إن التشريح المرضي له دور حاسم في تحديد السلوك السريري للورم. في دراسة Comperatوزملاؤه على ١٥٢ مريض سرطان مثانة الذين تقل أعمارهم عن ٤٠ عامًا، أفاد أن أهم

العوامل التي تؤثر على إنذار المرض هي الدرجة النسيجية ومرحلة الورم. (٩٩) في دراستنا وجدنا أيضاً أن كلاً من النكس والترقي يرتبط بمرحلة الورم بشكل مهم إحصائياً.

أفاد Haukaas وزملاؤه أن وجود أورام متعددة خلال التشخيص الأولي يؤدي لتقصير فترة البقاء على قيد الحياة دون نكس؛ حتى لو كان الورم منخفض الدرجة ومنخفض المرحلة، فهو يحمل عامل خطر مهم للنكس.(١٠٠) بينما في دراستنا لم نجد علاقة هامة إحصائياً بين النكس وبين عدد البؤر .

ذكرت دراسة أخرى أن معدلات البقاء على قيد الحياة بدون نكس تنخفض مع العمر (٩٤). في دراستنا كانت نسبة النكس في دراستنا ١٨٪، وفي دراسة Gunlusoy et al (12) كانت ١٨,٦٪، بينما في دراسة Kamadjou et al (9) كانت ٢٦,٦٪، وفي دراسة Albakri et al (10) كانت ٣,٨٪.

وصفت دراسة Wang وزملائه أن درجة الورم هي العامل المهم الوحيد في تحديد النكس في المرضى الأصغر سنا. بينما تعتبر كل من درجة الورم والمرحلةهي عوامل مهمة عند المرضى المسنين. (١٠١) في دراستنا شاهدنا النكس عند ٩ مرضى وكانت درجة ٥ مرضى منهم) Low Grade مريضين Ta Low Grade و ٣ مرضى (T1 Low Grade وبالتالي وجدنا أن كلاً من المرحلة والدرجة يعتبر هاماً إحصائياً في النكس عند الشباب.

وجدت دراسة أجراها Masuda وزملاؤه أن معظم أورام المثانة لدى المرضى الأصغر سنًا منخفضة الدرجة ومنخفضة المرحلة، وقد تم تفسير ذلك لأن التعرض للمواد المسرطنة carcinogen التي

تسبب الطفرات يكون أقل في المرضى الأصغر سناً مقارنة بكبار السن.(١٠٢) وفي دراستنا أيضاً كانت أشيع مرحلة هي T1 بنسبة ٧٦٪ وأشيع درجة هي Low Grade بنسبة ٦٨٪.

على الرغم من أن معظم مرضانا كان لديهم أورام غير غازية للعضلات (٨٤٪)، تم تشخيص ٨ مرضى (١٦٪) من لديهم أورام غازية. في علاج هذه الأورام الغازية كانت معدلات النكس والترقي مشابهة للمرضى الأكبر سناً. وبالتالي يجب الانتباه عند تشخيص الأورام عالية المرحلة وعالية الدرجة عند الشباب حيث تأخذ سيراً مشابهاً للمرضى كبار السن. (٩٣)

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Kamadjou et al>**[9] في Douala بالكاميرون عام ٢٠٢٢، وشملت ١٥ مريض سرطان مثانة أقل من ٤٥ سنة، وكان متوسط العمر ٣٤,٤ سنة، ونسبة الذكور ٦٦,٧٪، ونسبة المدخنين ٢٠٪. خلال متابعة المرضى ل ٦ سنوات كانت نسبة النكس ٢٦,٦٪ ونسبة الترقي ٢٠٪.

ودراسة **<Albakri et al>**[10] في Dubai بالإمارات العربية عام ٢٠٢٣، وشملت ١٠٥ مرضى سرطان مثانة أقل من ٤٥ سنة، كان متوسط العمر ٤١ سنة، ونسبة الذكور ٨٨,٦٪، وخلال متابعة المرضى ل ١٣ سنة كانت نسبة النكس ٣,٨٪

كما أجرى **<Palumbo et al>**[11] دراسة في Montreal بكندا عام ٢٠٢٠، وشملت ٢٧٧٢ مريض سرطان مثانة أقل من ٤٠ سنة، وكانت نسبة الذكور ٧١,٤٪
كان سرطان المثانة أشيع بالعرق الأبيض مع وجود فرق مهم إحصائياً عن باقي الأعراق.

وأجرى أيضاً **<Gunlusoy et al>**[12] في مشفى Izmir للأبحاث بتركيا عام ٢٠١٥، وشملت ٩١ مريض سرطان مثانة بعمر ٤٠ سنة أو أقل، وكان متوسط العمر ٣٣,٨ سنة
وكان أشيع عرض هو البيلة الدموية بنسبة ٧٨٪. خلال متابعة لمدة ١٨ سنة كانت نسبة النكس ١٨,٦٪ ونسبة الترقي ١٠,٩٪.

بالنسبة لأشيع عرض في مرضى سرطان المثانة اتفقت دراستنا مع دراسة **<Kamadjou et al>**[9] ودراسة **<Gunlusoy et al>**[12] حيث كانت البيلة الدموية هي العرض الأشيع، ولم يدرس **<Albakri et al>**[10] و **<Palumbo et al>**[11] أشيع عرض.

فيما يتعلق بنسبة المدخنين كانت في دراستنا ٨٠٪ بينما في دراسة **<Kamadjou et al>**[9] كانت النسبة ٢٠٪، وقد يكون سبب اختلاف دراستنا عن دراسة **<Kamadjou et al>**[9] هو انتشار التدخين لدى البالغين الشباب في مجتمعنا. ولم يدرس**<Albakri et al>**[10] و **<Palumbo et al>**[11] و **<Gunlusoy et al>**[12] انتشار التدخين.

كان الورم وحيد البؤرة هو الاشيع في دراستنا بنسبة ٧٠٪، وهو ما يتفق مع دراسة **<Kamadjou et al>**[9] التي وجدت أن نسبة الورم وحيد البؤرة ٨٦,٦٪، بينما وجدت دراسة **<Gunlusoy et al>**[12] أن الورم متعدد البؤر هو الأشيع بنسبة ٧٠,٣٪. ولم يدرس **<Albakri et al>**[10] و **<Palumbo et al>**[11] عدد البؤر.

عند دراسة أشيع قطر للورم في دراستنا كانت المجموعة ١–٣ سم هي الأشيع بنسبة ٤٢٪، وهو ما يتفق مع دراسة **<Kamadjou et al>**[9] التي وجدت أن أشيع قطر للورم هو ٣ سم بنسبة ٣٣,٣٪، ودراسة **<Gunlusoy et al>**[12] التي وجدت أن أشيع قطر للورم هو ٣ سم أو أقل بنسبة ٧١,٥٪، ولم يدرس **<Albakri et al>**[10] و **<Palumbo et al>**[11] قطر الورم.

فيما يتعلق بنسبة الورم غير الغازي للعضلات (Ta–T1) اتفقت دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة؛ حيث في دراستنا كانت النسبة ٨٤٪، وفي دراسة **<Kamadjou et al>**[9] كانت ٨٠٪، وفي دراسة **<Albakri et al>**[10] كانت ٨٤,٧٪، وفي دراسة **<Palumbo et al>**[11] كانت ٧٩,٤٪، وفي دراسة **<Gunlusoy et al>**[12] كانت النسبة ٩١,٢٪

بالنسبة لأشيع مرحلة للورم كانت في دراستنا T1 Low Grade بنسبة ٦٤٪، وفي دراسة **<Kamadjou et al>**[9] كانت TaG2 بنسبة ٢٦,٧٪، وفي دراسة **<Gunlusoy et al>**[12] كانت

أشيع مرحلة T1 بنسبة ٤٧,٢٪ وأشيع درجة G1 بنسبة ٨٢,٤٪. ولم يدرس **<Albakri et al >**[10] و **<Palumbo et al >**[11] تصنيف الورم بالتفصيل.

فيما يتعلق بالاستئصال الجذري للمثانة كانت نسبته في دراستنا ١٢٪، بينما في دراسة **<Kamadjou et al>**[9] كانت نسبته ٢٠٪، وفي دراسة **<Albakri et al >**[10] كانت نسبته ٧,٦٪.

عند دراسة نسبة النكس اتفقت دراستنا مع دراسة **<Gunlusoy et al >**[12] حيث كانت نسبة النكس في دراستنا ١٨٪، وفي دراسة **<Gunlusoy et al >**[12] كانت ١٨,٦٪، بينما في دراسة **<Kamadjou et al>**[9] كانت ٢٦,٦٪، وفي دراسة **<Albakri et al >**[10] كانت ٣,٨٪.

بالنسبة بدراسة الترقي اتفقت دراستنا مع دراسة **<Gunlusoy et al >**[12] حيث كانت نسبة الترقي في دراستنا ١٠٪، وفي دراسة **<Gunlusoy et al >**[12] ١٠,٩٪، بينما في دراسة **<Kamadjou et al>**[9] كانت نسبة الترقي ٢٠٪

تتمثل العوائق الرئيسية لمقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا في اختلاف حجم الورم وتصنيفه، وطريقة العلاج، ومتوسط العمر، ونسبة الذكور والإناث، والأمراض المرافقة، والأعراق؛ وهذه العوامل كلها تؤثر على موثوقية المقارنة وتتطلب أخذها بالحسبان.

الجدول (5) نتائج الدراسات العالمية المشابهة

المقارنة		دراستنا	> Kamadjou [9] <et al	> Albakri [10] <et al	> Palumbo [11] <et al	> Gunlusoy [12] <et al
صفات الدراسة	المكان	سوريا	الكاميرون	الإمارات العربية	كندا	تركيا
	الزمان	2023	2022	2014	2020	2016
صفات العينة	عدد العينة	200	15	105	2772	91
	متوسط العمر	42.3	34.4	41	–	33.8
	نسبة الذكور	74%	66.7%	88.6%	71.4%	–
	أشيع عرض	البيلة الدموية	البيلة الدموية	–	–	البيلة الدموية
صفات الورم	أشيع عدد بؤر	وحيد البؤرة (70%)	وحيد البؤرة (86.6%)	–	–	متعدد البؤر (70.3%)
	أشيع حجم	1–3 (42%)	3 cm (33.3%)	–	–	<3cm (71.5%)

	أشيع مرحلة	T1 Low Grade (64%)	TaG2 (27.7%)	–	–	T1 (47.2%) G1 (82.4%)
	نسبة غير الغازي للعضلات	84%	80%	84.7%	79.4%	91.3%
العلاج والإنذار	نسبة استئصال المثانة الجذري	12%	20%	7.6%	–	–
	نسبة النكس	18%	26.6%	3.8%	–	18.6%
	تسبة الترقي	10%	20%	–	–	10.9%

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدنا أن سرطان المثانة عند الشباب أشيع عند الذكور، وعند المدخنين، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياَ عند وجود القصة العائلية. كما وجدنا أن أشيع عرض هو البيلة الدموية، وأشيع حجم للورم بين ١ و٣ سم، وأشيع مكان في الجدران الجانبية والخلفية، وأشيع شكل هو الحليمي، وأشيع تصنيف هو T1 Low Grade. ووجدنا أيضاً أن كلاً من النكس والترقي يرتبط بمرحلة الورم بشكل مهم إحصائياً، بينما لا يوجد علاقة هامة إحصائياً مع حجم الورم ومع عدد البؤر.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة تشمل عينة أكبر
- إجراء دراسة تشمل أنواع أخرى من سرطانات المثانة .
- إجراء دراسة تشمل فئات عمرية أوسع .
- إجراء متابعة النكس لفترة أطول.

المراجع

1. Wein, Kavoussi, Novick,Partin, Peters. Campbell-walsh Urology, ١٠th ed.٢٠١٢. Chapter 80-89, P2309- 2530
2. Smith's General Urology/ editor: Emil A.Tanagho, Jack W.Mcaninch, sixteenth edition .
3. Emil A, Tanagho, Smith's General Urology, 16th ed, 2004, Chapter 12-14, P312-402
4. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. Urology 2001;57(4):604-10.
5. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. J Urol 2007;178(1):62-7.
6. Meinhardt W, Horenblas S. Sexuality preserving cystectomy and neobladder (SPCN): Functional results of a neobladder anastomosed to the preostate. Eur Urol. 2003, 43: P 646-50.
7. Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileo-capsuloplasty: long –term follow-up results. J Urol. 2004, 172:P 76-80.

8. Vallancien G, Abou El-Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guilloneau B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. J Urol. 2002, 168: P 2413-7.
9. Kamadjou, C. , Eyongeta, D. , Kameni, A. , Mbassi, A. and Angwafor, F. (2022) Bladder Cancer in Young Patients: Management and Outcomes. Journal of Cancer Therapy, 13, 168-178.
10. Albakri, M., Abu-Hijlih, R., Salah, S., Al-Ibraheem, A., Abuhijla, F., Serhan, H. A., Farkouh, A., Obeid, Z., & Shahait, M. (2023). Bladder cancer in young adults: Disease and treatment characteristics of patients treated at a tertiary cancer center. Urology annals, 15(2), 207–210.
11. Palumbo, C., Pecoraro, A., Rosiello, G., Luzzago, S., Deuker, M., Stolzenbach, F., Tian, Z., Shariat, S. F., Simeone, C., Briganti, A., Saad, F., Berruti, A., Antonelli, A., & Karakiewicz, P. I. (2020). Bladder cancer incidence rates and trends in young adults aged 20–39 years. Urologic oncology, 38(12), 934.e11–934.e19.
12. Gunlusoy, B., Ceylan, Y., Degirmenci, T., Kozacioglu, Z., Yonguc, T., Bozkurt, H., Aydogdu, O., & Sen, V. (2015). Urothelial bladder cancer in young adults: Diagnosis, treatment and clinical behaviour. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada, 9(9-10), E727–E730.
13. Richters, A., Aben, K. K. H., & Kiemeney, L. A. L. M. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. World journal of urology, 38(8), 1895–1904.
14. Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P., Kassouf, W., Kiemeney, L. A., La Vecchia, C.,

Shariat, S., & Lotan, Y. (2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. European urology, 63(2), 234–241.

15. Cumberbatch, M. G. K., Jubber, I., Black, P. C., Esperto, F., Figueroa, J. D., Kamat, A. M., Kiemeney, L., Lotan, Y., Pang, K., Silverman, D. T., Znaor, A., & Catto, J. W. F. (2018). Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. European urology, 74(6), 784–795.

16. Jubber, I., Ong, S., Bukavina, L., Black, P. C., Compérat, E., Kamat, A. M., Kiemeney, L., Lawrentschuk, N., Lerner, S. P., Meeks, J. J., Moch, H., Necchi, A., Panebianco, V., Sridhar, S. S., Znaor, A., Catto, J. W. F., & Cumberbatch, M. G. (2023). Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. European urology, 84(2), 176–190.

17. Siracusano, S., Rizzetto, R., & Porcaro, A. B. (2020). Bladder cancer genomics. Urologia, 87(2), 49–56.

18. Choi, W., Ochoa, A., McConkey, D. J., Aine, M., Höglund, M., Kim, W. Y., Real, F. X., Kiltie, A. E., Milsom, I., Dyrskjøt, L., & Lerner, S. P. (2017). Genetic Alterations in the Molecular Subtypes of Bladder Cancer: Illustration in the Cancer Genome Atlas Dataset. European urology, 72(3), 354–365.

19. Rosiello, G., Palumbo, C., Deuker, M., Stolzenbach, L. F., Martin, T., Tian, Z., Gallina, A., Montorsi, F., Black, P., Kassouf, W., Shariat, S. F., Saad, F., Briganti, A., & Karakiewicz, P. I. (2021). Sex- and age-related differences in the distribution of bladder cancer metastases. Japanese journal of clinical oncology, 51(6), 976–983.

20. Fang, W., Yang, Z. Y., Chen, T. Y., Shen, X. F., & Zhang, C. (2020). Ethnicity and survival in bladder cancer: a population-based study based on the SEER database. Journal of translational medicine, 18(1), 145

21. Dobruch, J., Daneshmand, S., Fisch, M., Lotan, Y., Noon, A. P., Resnick, M. J., Shariat, S. F., Zlotta, A. R., & Boorjian, S. A. (2016). Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. European urology, 69(2), 300–310.

22. Zhao, X., Wang, Y., & Liang, C. (2022). Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. International urology and nephrology, 54(6), 1169–1185.

23. Baris, D., Karagas, M. R., Verrill, C., Johnson, A., Andrew, A. S., Marsit, C. J., Schwenn, M., Colt, J. S., Cherala, S., Samanic, C., Waddell, R., Cantor, K. P., Schned, A., Rothman, N., Lubin, J., Fraumeni, J. F., Jr, Hoover, R. N., Kelsey, K. T., & Silverman, D. T. (2009). A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. Journal of the National Cancer Institute, 101(22), 1553–1561.

24. Jung, Y. L., Tompa, E., Longo, C., Kalcevich, C., Kim, J., Song, C., & Demers, P. (2018). The Economic Burden of Bladder Cancer Due to Occupational Exposure. Journal of occupational and environmental medicine, 60(3), 217–225.

25. Cumberbatch, M. G., Cox, A., Teare, D., & Catto, J. W. (2015). Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology, 1(9), 1282–1290.

26. Franco, N., Godono, A., Clari, M., Ciocan, C., Zunarelli, C., Pira, E., & Boffetta, P. (2023). Occupational asbestos exposure and urinary bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World journal of urology, 41(4), 1005–1015.

27. Latifovic, L., Villeneuve, P. J., Parent, M. É., Johnson, K. C., Kachuri, L., Canadian Cancer Registries Epidemiology Group, & Harris, S. A. (2015). Bladder cancer and occupational exposure to diesel and gasoline engine emissions among Canadian men. Cancer medicine, 4(12), 1948–1962.

28. Moyad M. A. (2003). What do I tell my patients about drinking water and the risk of bladder cancer?. Urologic nursing, 23(5), 371–377.

29. Hrudey, S. E., Backer, L. C., Humpage, A. R., Krasner, S. W., Michaud, D. S., Moore, L. E., Singer, P. C., & Stanford, B. D. (2015). Evaluating Evidence for Association of Human Bladder Cancer with Drinking-Water Chlorination Disinfection By-Products. Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews, 18(5), 213–241.

30. Deng, Y., Wu, T., Luo, G., & Chen, L. (2022). Exploring the casual association between coffee intake and bladder cancer risk using Mendelian Randomization. Frontiers in genetics, 13, 992599

31. Xiong, J., Yang, L., Deng, Y. Q., Yan, S. Y., Gu, J. M., Li, B. H., Zi, H., Ming, D. J., Zeng, X. T., & Wang, Y. B. (2022). The causal association between smoking, alcohol consumption and risk of bladder cancer: A univariable and multivariable Mendelian randomization study. International journal of cancer, 151(12), 2136–2143.

32. Hayakawa, S., Ohishi, T., Miyoshi, N., Oishi, Y., Nakamura, Y., & Isemura, M. (2020). Anti-Cancer Effects of Green Tea Epigallocatchin-3-Gallate and Coffee Chlorogenic Acid. Molecules (Basel, Switzerland), 25(19), 4553.

33. Almatroodi, S. A., Almatroudi, A., Khan, A. A., Alhumaydhi, F. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2020). Potential Therapeutic Targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG), the Most Abundant Catechin in Green Tea, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer. Molecules (Basel, Switzerland), 25(14), 3146.

34. Abid, Z., Cross, A. J., & Sinha, R. (2014). Meat, dairy, and cancer. The American journal of clinical nutrition, 100 Suppl 1(1), 386S–93S.

35. Di Maso, M., Turati, F., Bosetti, C., Montella, M., Libra, M., Negri, E., Ferraroni, M., La Vecchia, C., Serraino, D., & Polesel, J. (2019). Food consumption, meat cooking methods and diet diversity and the risk of bladder cancer. Cancer epidemiology, 63, 101595

36. Abbaoui, B., Lucas, C. R., Riedl, K. M., Clinton, S. K., & Mortazavi, A. (2018). Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates, and Bladder Cancer Prevention. Molecular nutrition & food research, 62(18), e1800079.

37. Abbaoui, B., Telu, K. H., Lucas, C. R., Thomas-Ahner, J. M., Schwartz, S. J., Clinton, S. K., Freitas, M. A., & Mortazavi, A. (2017). The impact of cruciferous vegetable isothiocyanates on histone acetylation and histone phosphorylation in bladder cancer. Journal of proteomics, 156, 94–103.

38. Peng, D., Ge, G., Gong, Y., Zhan, Y., He, S., Guan, B., Li, Y., Xu, Z., Hao, H., He, Z., Xiong, G., Zhang, C., Shi, Y., Zhou, Y., Ci, W., Li, X., & Zhou, L. (2018). Vitamin C increases 5-hydroxymethylcytosine level and inhibits the growth of bladder cancer. Clinical epigenetics, 10(1), 94.

39. Mazdak, H., Tolou Ghamari, Z., & Gholampour, M. (2020). Bladder cancer: total antioxidant capacity and pharmacotherapy with vitamin-E. International urology and nephrology, 52(7), 1255-1260.

40. Tratnjek, L., Jeruc, J., Romih, R., & Zupančič, D. (2021). Vitamin A and Retinoids in Bladder Cancer Chemoprevention and Treatment: A Narrative Review of Current Evidence, Challenges and Future Prospects. International journal of molecular sciences, 22(7), 3510.

41. Chou, W. H., McGregor, B., Schmidt, A., Carvalho, F. L. F., Hirsch, M. S., Chang, S. L., Kibel, A., & Mossanen, M. (2021). Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. Urologic oncology, 39(10), 678-685.

42. Wen, L., Zhong, G., & Ren, M. (2022). Increased risk of secondary bladder cancer after radiation therapy for endometrial cancer. Scientific reports, 12(1), 1032.

43. Berry, A., Iriart, X., Fillaux, J., & Magnaval, J. F. (2017). Schistosomose urogénitale et cancer [Urinary schistosomiasis and cancer]. Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990), 110(1), 68-75.

44. Marbjerg, L. H., Øvrehus, A. L., & Johansen, I. S. (2015). Schistosomiasis-induced squamous cell bladder carcinoma in an HIV-

infected patient. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 40, 113–115.

45. Hemminki, K., Bermejo, J. L., Ji, J., & Kumar, R. (2011). Familial bladder cancer and the related genes. Current opinion in urology, 21(5), 386–392.

46. Koutros, S., Decker, K. L., Baris, D., Pardo, L. A., Johnson, A., Hosain, G. M. M., Rothman, N., Karagas, M. R., Schwenn, M. R., & Silverman, D. T. (2021). Bladder cancer risk associated with family history of cancer. International journal of cancer, 148(12), 2915–2923

47. Phelan, A., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Zhang, S., Raspollini, M. R., Cheng, M., Kaimakliotis, H. Z., Koch, M. O., & Cheng, L. (2018). Inherited forms of bladder cancer: a review of Lynch syndrome and other inherited conditions. Future oncology (London, England), 14(3), 277–290 .

48. Lewis S. A. (2000). Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. American journal of physiology. Renal physiology, 278(6), F867–F874.

49. Oshina, T., Kawai, T., Sato, Y., Miyakawa, J., Miyama, Y., Makino, K., Akiyama, Y., Yamada, Y., Nakamura, M., Yamada, D., Suzuki, M., Ushiku, T., & Kume, H. (2020). Inverted papilloma of the urinary bladder shows fluorescence on photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid. Photodiagnosis and photodynamic therapy, 30, 101766.

50. Schmidbauer, J., & Lindenau, G. (2008). Follow-up of nonmuscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: how and how often?. Current opinion in urology, 18(5), 504–507.

51. Nese, N., Gupta, R., Bui, M. H., & Amin, M. B. (2009). Carcinoma in situ of the urinary bladder: review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 7(1), 48–57.

52. Wang, P., Joiner, M., Dzul, S., & Miller, S. R. (2023). Adenocarcinoma involving the urinary bladder. BMJ case reports, 16(7), e252747.

53. Martin, J. W., Carballido, E. M., Ahmed, A., Farhan, B., Dutta, R., Smith, C., & Youssef, R. F. (2016). Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. Arab journal of urology, 14(3), 183–191.

54. Olivieri, V., Fortunati, V., Bellei, L., Massarelli, M., Ruggiero, G., Abate, D., Serra, N., Griffa, D., Forte, F., & Corongiu, E. (2020). Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the bladder: Case report and literature review. Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica, 92(3),10.4081/aiua.2020.3.211

55. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the gallbladder, amphicrine type: Case report and review of literature. Zhang D; Li P; Szankasi P; Liao X. Pathol Res Pract; 2020 Jul; 216(7):152997.

56. Mixed Adenocarcinomatous and Neuroendocrine Tumor of the Urinary Bladder With Concomitant Carcinoma In Situ: A Case Report

With a Comprehensive Immunohistochemical Analysis and Review of the Literature. International journal of surgical pathology, 27(6), 684–692.

57. Dai, J. D., He, B., Liu, Z. H., Shi, M., & Shen, P. F. (2022). Primary melanoma of the bladder: case report and review of the literature. World journal of surgical oncology, 20(1), 287.

58. Tuna, R., Karaman, S., Oktar, T., Anak, S., Doğan, Ö., Ünüvar, A., Tuğcu, D., Bayramoğlu, Z., Kılıç, S. Ç., Çelik, A. İ., & Karakaş, Z. (2022). Bladder granulocytic sarcoma in a child: case report and literature review. The Turkish journal of pediatrics, 64(1), 152–159.

59. Alfred Witjes, J., Lebret, T., Compérat, E. M., Cowan, N. C., De Santis, M., Bruins, H. M., Hernández, V., Espinós, E. L., Dunn, J., Rouanne, M., Neuzillet, Y., Veskimäe, E., van der Heijden, A. G., Gakis, G., & Ribal, M. J. (2017). Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European urology, 71(3), 462–475.

60. Ghahestani, S. M., & Shakhssalim, N. (2009). Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. Urology journal, 6(3), 149–156

61. Abt, D., Bywater, M., Engeler, D. S., & Schmid, H. P. (2013). Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association, 20(7), 651–660.

62. Czech, A. K., Gronostaj, K., Fronczek, J., Frydrych, J., Bezshapkin, V., Przydacz, M., Dudek, P., Curylo, L., Wiatr, T., Gasowski, J., & Chlosta, P. L. (2023). Diagnostic accuracy of bimanual

palpation in bladder cancer patients undergoing cystectomy: A prospective study. Urologic oncology, 41(9), 390.e27–390.e33.

63. El-Tabey, N. A., Osman, Y., Mosbah, A., Mohsen, T., & Abol-Enein, H. (2005). Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. Urology, 66(3), 531–535.

64. Zukov, R. A., Savchenko, A. A., Slepov, E. V., Semenov, E. V., Kozina, Y. V., & Mazaev, A. V. (2023). Phenotype of Urine Sediment Cells in Patients with Bladder Cancer. Bulletin of experimental biology and medicine, 174(4), 473–477.

65. Koguchi, D., Matsumoto, K., Shiba, I., Harano, T., Okuda, S., Mori, K., Hirano, S., Kitajima, K., Ikeda, M., & Iwamura, M. (2022). Diagnostic Potential of Circulating Tumor Cells, Urinary MicroRNA, and Urinary Cell-Free DNA for Bladder Cancer: A Review. International journal of molecular sciences, 23(16), 9148.

66. Ecke, T. H., Scislowski, M., Hassan, N., Saura, M., Hallmann, S., Koch, S., Vuolle, S., Malakoutikhah, M., Kopra, K., & Härmä, H. (2022). Luminophore Chemistry for Detection of Urinary Bladder Cancer - Comparison to Cytology and Urinary Rapid Tests (BTA stat®, NMP22® BladderChek® and UBC®Rapid Test). Anticancer research, 42(11), 5249–5256.

67. Babjuk, M., Kostírová, M., Mudra, K., Pecher, S., Smolová, H., Pecen, L., Ibrahim, Z., Dvorácek, J., Jarolím, L., Novák, J., & Zima, T. (2002). Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers

for transitional cell carcinoma of the bladder. European urology, 41(1), 34–39.

68. Terrell, J. D., Elias, K. J., Sagalowsky, A. I., & Lotan, Y. (2011). Patients with a negative cystoscopy and negative Nmp22® Bladderchek® test are at low risk of missed transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective evaluation. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology, 37(6), 706–711 .

69. Tsihlias, J., & Grossman, H. B. (2000). The utility of fibrin/fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. The Urologic clinics of North America, 27(1), 39–46.

70. Fujii, Y., Yoshida, M., Chien, L. J., Kihara, K., Kageyama, Y., Yasukochi, Y., & Oshima, H. (2000). Significance of carbohydrate antigen sialyl-Lewis X, sialyl-Lewis A, and possible unknown ligands to adhesion of human urothelial cancer cells to activated endothelium. Urologia internationalis, 64(3), 129–133.

71. Peng, L., Li, J., Meng, C., Li, J., Tang, D., Guan, F., Xu, P., Wei, T., & Li, Y. (2020). Diagnostic Value of Telomerase Activity in Patients With Bladder Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Test. Frontiers in oncology, 10, 570127.

72. Cowan, N. C., & Crew, J. P. (2010). Imaging bladder cancer. Current opinion in urology, 20(5), 409–413.

73. Garapati, S. S., Hadjiiski, L., Cha, K. H., Chan, H. P., Caoili, E. M., Cohan, R. H., Weizer, A., Alva, A., Paramagul, C., Wei, J., & Zhou, C. (2017). Urinary bladder cancer staging in CT urography using machine learning. Medical physics, 44(11), 5814–5823.

74. Caglic, I., Panebianco, V., Vargas, H. A., Bura, V., Woo, S., Pecoraro, M., Cipollari, S., Sala, E., & Barrett, T. (2020). MRI of Bladder Cancer: Local and Nodal Staging. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI, 52(3), 649–667.

75. Lewicki, P., Arenas-Gallo, C., Qiu, Y., Venkat, S., Basourakos, S. P., Scherr, D., & Shoag, J. E. (2022). Underutilization of Blue Light Cystoscopy for Bladder Cancer in the United States. European urology focus, 8(4), 968–971.

76. Messer, J. S., Chew, D. J., & McLoughlin, M. A. (2005). Cystoscopy: techniques and clinical applications. Clinical techniques in small animal practice, 20(1), 52–64.

77. Ahmadi, H., Duddalwar, V., & Daneshmand, S. (2021). Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. Hematology/oncology clinics of North America, 35(3), 531–541.

78. Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., Kiemeney, L., Kriegmair, M., Montironi, R., Murphy, W. M., Sesterhenn, I. A., Tachibana, M., & Weider, J. (2005). Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology, 66(6 Suppl 1), 4–34.

79. Wang, G., & McKenney, J. K. (2019). Urinary Bladder Pathology: World Health Organization Classification and American Joint Committee on Cancer Staging Update. Archives of pathology & laboratory medicine, 143(5), 571–577.

80. VAN Bruwaene, S., Costello, A. J., & VAN Poppel, H. (2016). Prognosis of node-positive bladder cancer in 2016. Minerva urologica e

nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology, 68(2), 125–137.

81. Malmström, P. U., Gårdmark, T., Sherif, A., Ströck, V., Hosseini-Aliabad, A., Jahnson, S., Aljabery, F., & Liedberg, F. (2019). Incidence, survival and mortality trends of bladder cancer in Sweden 1997–2016. Scandinavian journal of urology, 53(4), 193–199.

82. Sylvester R. J. (2006). Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. TheScientificWorldJournal, 6, 2617–2625.

83. Jordan, B., & Meeks, J. J. (2019). T1 bladder cancer: current considerations for diagnosis and management. Nature reviews. Urology, 16(1), 23–34.

84. Weiss, C., Ott, O. J., Wittlinger, M., Krause, S. F., Fietkau, R., Sauer, R., & Rödel, C. (2008). Treatment options for high-risk T1 bladder cancer: status quo and future perspectives of radiochemotherapy. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al], 184(9), 443–449.

85. Skinner E. C. (2007). The best treatment for high-grade T1 bladder cancer is cystectomy. Urologic oncology, 25(6), 523–525.

86. Hamad, J., McCloskey, H., Milowsky, M. I., Royce, T., & Smith, A. (2020). Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology, 46(2), 169–184

87. Compérat, E., Amin, M. B., Cathomas, R., Choudhury, A., De Santis, M., Kamat, A., Stenzl, A., Thoeny, H. C., & Witjes, J. A. (2022).

Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. Lancet (London, England), 400(10364), 1712–1721.

88. de la Calle, C. M., Washington, S. L., 3rd, Lonergan, P. E., Meng, M. V., & Porten, S. P. (2021). Bladder cancer in patients younger than 40 years: outcomes from the National Cancer Database. World journal of urology, 39(6), 1911–1916.

89. Talwar, H. S., Panwar, V. K., Mittal, A., Kishore, S., & Mandal, A. K. (2022). A Clinicopathological Correlation of Bladder Cancer in Young and Old Patients: Our Experience and Review of Literature. Indian journal of surgical oncology, 13(4), 915–923.

90. Wang, Z. H., Li, Y. Y., Hu, Z. Q., Zhu, H., Zhuang, Q. Y., Qi, Y., & Ye, Z. Q. (2012). Does urothelial cancer of bladder behave differently in young patients?. Chinese medical journal, 125(15), 2643–2648.

91. Shelekhova, K. V., Krykow, K. A., Mescherjakov, I. A., & Mitin, N. P. (2019). Molecular Pathologic Subtyping of Urothelial Bladder Carcinoma in Young Patients. International journal of surgical pathology, 27(5), 483–491.

92. Turkeri L, Mangır N, Gunlusoy B, et al. Identification of patients with microscopic hematuria who are at greater risk for the presence of bladder tumors using a dedicated questionnaire and point of care urine test - a study by the members of association of urooncology, Turkey. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:6283-6.

93. Nomikos M, Pappas A, Kopaka ME, et al. Urothelial carcinoma of the urinary bladder in young adults: Presentation, clinical behaviour and outcome. Adv Urol 2011;2011:480738.

94. Shi B, Zhang K, Zhang J, et al. Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics. Urology 2008;71:1186-90.

95. Brauers A, Jakse G. Epidemiology and bilogy of human urinary bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2000;126:575-83.

96. Cohen SM, Shirai T, Steineck G. Epidemiology and etiology premalignant and malignant urothelial changes. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;205:105-12.

97. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. Cancer 2000;88:2326-32.

98. Poletajiew S, Waledziak M, Fus L, et al. Urothelial bladder carcinoma in young patients is characterized by a relatively good prognosis. Ups J Med Science 2012;147:47-51.

99. Compérat E, Larré S, Roupret M, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch 2015;466:589-94.

100. Haukaas S, Daehlin L, Maartmann-Moe H, et al. The long-term outcome in patients with superficial transtional cell carcinoma of the bladder: A single-institutional experience. BJU Int 2000;83:957-63.

101. Wang ZH, Li YY, Hu ZQ, et al. Does urothelial cancer of the bladder behave differently in young patients? Chin Med J 2012; 125: 2643-2648.

102. Masuda A, Minami S, Usui Y, et al. Advanced bladder cancer in a young female: A case report. Tokai J Exp Clin Med 2001;26:39-43

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تدبير سرطانة المثانة الانتقالية عند المرضى الشباب بين عمر ٣٠-٥٠سنة

أنا الطبيب رامي جاسم العلي الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الجراحة البولية في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى رداسة فعالية علاج سرطانة المثانة الانتقالية عند الشباب السوريين

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية: تجميع كافة المعلومات عن المرضى الذين راجعوا مشافي جامعة دمشق والمصابين سرطانة المثانة الانتقالية وسيتم ترتيب المعلومات ضمن استبيان خاص لكل مريض.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة فعالية علاج سرطانة المثانة الانتقالية.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء ودونَ أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / / .

د. رامي جاسم العلي 09336217590

البريد الالكتروني Dr.RamiAli@gmail.com

-Abstract-

Objective: This study aims to determine the prognosis and optimal treatment for transitional bladder carcinoma in young patients between 30-50 years.

Materials and Methods: A retrospective cohort study conducted between January 2017 and January 2022, including 200 patients with transitional bladder carcinoma aged between 30 and 50 years. The prevalence of transitional bladder cancer, type of treatment, recurrence and progression were studied, then data were collected and statistically analyzed.

Results: The percentage of male patients with bladder cancer was 74% (p value = 0.03), the percentage of smokers was 72% (p value = 0.007), and the percentage of having a family history was 28% (p value = 0.13). The rate of hematuria was 96%. The rate of tumor size 1-3 cm was 42%, the rate of tumor in the lateral and posterior walls was 76%, the rate of papillary tumor was 78%, and the rate of stage T1 Low Grade was 64%. The recurrence rate was 18% and the progression rate was 10%. The recurrence rate in T1 Low Grade was 15.6% and in T2 High Grade was 50% (p value = 0.001). The recurrence rate in tumors less than 1 cm was 7.1% and in tumors larger than 3 cm 33.3% (p value = 0.16). The recurrence rate in unifocal tumors was 17.1% and in multifocal tumors 20% (p value = 0.09). The progression rate in T1 Low Grade was 6.3% and in T2 High Grade 50% (p value = 0.002 (< 0.05). We did not see cases of progression in tumors less than 1 cm, and the progression rate in tumors larger than 3 cm was 20%, p value = 0.12 (>0.05) . The progression rate in unifocal tumors was 8.6% and in multifocal tumors was 13.3% (P Value = 0.08 (>0.05).

Conclusions: We found that bladder cancer in young people is more common among males and smokers. We also found that the most common symptom is hematuria, the most common tumor size is between 1 and 3 cm, the most common location is in the lateral and posterior walls, the most common shape is papillary, and the most common classification is T1 Low Grade. We also found that both recurrence and progression are statistically significantly related to tumor stage, while there is no statistically significant relationship with tumor size and number of foci.

Keywords: Transitional Bladder Carcinoma, Young Patients, Smokers, Hematuria, Tumor Stage, Tumor Grade, Recurrence, Progression.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine

The Management of Bladder Transitional Cell Carcinoma in Young Patients between 30-50 Years Old

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Urology

By:

Rami AlAli

Supervised:

Prof. Adnan Ahmad

Academic year:

2024