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

دور الحقن الباكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين ضمن المثانة بعد التجريف في تدبير أورام المثانة غير الغازية للعضلية من نوع سرطان الخلية الانتقالية

Role of Early Single Dose of Intravesical Doxorubicin after Endoscopic Resection in the Management of Non-muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا: مراد زكي علي

إشراف و رئاسة

الأستاذ الدكتور ابراهيم برغوث

٢٠١٥-٢٠١٦

كلمة شكر

لا يسعنا ونحن نخطو آخر خطوة في هذه المرحلة الهامة من مشوارنا إلا أن نستذكر من كانوا مشاعل نورٍ أنارت لنا هذا الدرب بعلم وحكمة وأناة فكانوا خير قدوة لنا.

نتقدم بكل ما يمكن لكلمات الشكر أن تحمله من امتنانٍ وشكرٍ وعرفانٍ بجميل ما قدموه لنا

"أعضاء الهيئة التدريسية والأطباء المشرفين في الشعبة البولية"

وأخص بالشكر**الأستاذ الدكتور ابراهيم برغوث** لتفضله بالإشراف على هذا البحث.

والسادة أعضاء لجنة التحكيم:

الأستاذ الدكتور عدنان الأحمد

الأستاذ المساعد الدكتور مازن علوش

لتفضلهم بتقييم هذا البحث وإغنائه بملاحظاتهم وتوجيهاتهم

فهرس المحتويات

الدراسة النظرية	
الموضوع	**الصفحة**
مقدمة	8
عوامل الخطر	٩
التصنيف:	١٠
١- تصنيف TNM	١١
٢- الدرجة النسيجية Grade	١٤
التشخيص:	١٦
❖ الاستقصاءات الشعاعية	١٦
❖ الفحص الخلوي للبول	١٧
الإجراءات التنظيرية التشخيصية:	١٨
١- تنظير المثانة	١٨
٢- التنظير المتألق	١٩
٣- خزعات المثانة والاحليل الموثي	٢٠
الإجراءات التنظيرية التشخيصية العلاجية:	٢١
١- استئصال الأورام عبر الإحليل	٢١
٢- اختلاطات التجريف عبر الإحليل	٢٤
٣- إعادة تجريف الأورام المثانية عبر الإحليل	٢٥
التنبؤ بخطورة النكس والترقي	٢٦
المعالجة الكيماوية داخل المثانة	٣١
١- لحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي ضمن المثانة	٣٢
٢- المعالجة الكيماوية الداعمة ضمن المثانة	٣٤
٣- جرعات الصيانة للمعالجة الكيماوية ضمن المثانة	٣٤
الأدوية المستخدمة بالمعالجة الكيميائية ضمن المثانة	٣٤
المعالجة المناعية بحقن BCG ضمن المثانة	٣٦
متابعة مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية	٣٨

فهرس محتويات الدراسة العملية

الموضوع	الصفحة
١-المواد والطرائق	٤٠
٢-النتائج:	٤٢
١,٢- نتائج المرضى منخفضي الخطورة	٥٤
٢,٢- نتائج المرضى متوسطي الخطورة	٥٥
٣,٢- نتائج المرضى مرتفعي الخطورة	٥٦
٣-المناقشة	٥٧
٤-مقارنة النتائج بدراسات عالمية	٦١
الخلاصة Conclusion	٦٦
التوصيات Recommendations	٦٧
المراجع References	٦٨

فهرس الجداول

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
١	تصنيف المرحلة الورمية TNM للعام ٢٠٠٩	١٢ـ١٣
٢	جدول حساب نقاط الترقي والنكس حسب (EORTC)	٢٨
٣	تقدير خطورة الترقي حسب مجموع النقاط مع احتمال الترقي بعد سنة و٥ سنوات	٢٩
٤	تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و٥ سنوات	٢٩
٥	جدول الـ EAU في تقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي	٣٠
٦	جدول متابعة مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية	٣٨
٧	توزع المرضى من حيث الجنس	٤٣
٨	توزع المرضى حسب عدد البؤر الورمية	٤٦
٩	توزع المرضى حسب حجم الورم	٤٦
١٠	توزع المرضى حسب معدل النكس السابق	٤٧
١١	توزع المرضى حسب مرحلة الورم T	٤٨
١٢	توزع المرضى حسب درجة الورم G	٤٩
١٣	توزع المرضى حسب الصفات التشريحية المرضية	٥٠
١٤	توزع المرضى حسب خطورة النكس	٥١

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
١٥	عدد حالات النكس و نسبتها لدى مجموعتي الدراسة	٥٣
١٦	توزع مرضى مجموعة الحالة و الشاهد حسب خطورة النكس	٥٤
١٧	عدد حالات النكس و نسبتها لدى المرضى منخفضي خطورة النكس	٥٥
١٨	عدد حالات النكس و نسبتها لدى المرضى متوسطي خطورة النكس	٥٦
١٩	عدد حالات النكس و نسبتها لدى المرضى مرتفعي خطورة النكس	٥٨
٢٠	مقارنة نتائج الدراسة	٦٢
٢١	مقارنة نتائج الدراسة للمرضى منخفضي الخطورة	٦٣
٢٢	مقارنة نتائج الدراسة للمرضى متوسطي الخطورة	٦٤
٢٣	مقارنة نتائج الدراسة للمرضى مرتفعي الخطورة	٦٥

فهرس الأشكال

رقم الشكل	المحتوى	رقم الصفحة
١	يوضح تصنيف أورام المثانة حسب درجة الارتشاح الورمي	١١
٢	يوضح تصنيف TNM + الفرق بين تصنيفي عام ١٩٧٣ و WHO 2004	١٥

فهرس المخططات

رقم المخطط	المحتوى	رقم الصفحة
١	نسبة الانتشار حسب الجنس	٤٣
٢	نسبة الانتشار من حيث العمر	٤٤
٢	نسبة انتشار التدخين عند المرضى الذكور	٤٥
٣	نسبة انتشار التدخين عند المريضات	٤٥

الدراسة النظرية

مقدمة:

تعتبر أورام المثانة من نمط سرطان الخلايا الانتقالية TCC أشيع سرطانات السبيل البولي ويحتل المرتبة السابعة بالنسبة للاورام الخبيثة عند الرجال والمرتبة السابعة عشر للأورام الخبيثة عند النساء. ان معدل الوقوع العالمي عند الرجال يقدر ب ٩ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة في حين يقدر ب٢ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة عند النساء (بيانات عام ٢٠٠٨)[١].

وحسب تقارير منظمة الصحة العالمية فإن سرطان المثانة في سوريا يأتي في المرتبة الثالثة عند الرجال بعد سرطانات الرئة و الكولون وبنسبة **٨,١٨%** وبمعدل وقوع (incidence rate) بلغ **٧,٥** لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة، أما عند النساء يأتي سرطان المثانة في المرتبة الثانية عشرة بنسبة **٢,٢٧%** وبمعدل وقوع يبلغ **١,٧** لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة، وبشكل عام فإن سرطان المثانة في سوريا يأتي بالمرتبة الخامسة وبنسبة تبلغ **٥,٣٣%** بين مجمل السرطانات في سوريا [٢].

إن سرطان المثانة أكثر وقوعاً و انتشاراً عند الرجال منه عند النساء وبنسبة ٣-٤ أضعاف. [٣]

إن معدل حدوث سرطان المثانة يزداد مع تقدم العمر ويصل ذروته في العقد الثامن من الحياة[٤]. بالرغم من أن زيادة نسبة الحدوث ومعدل الوفيات لأورام المثانة تتناسب طرداً مع التقدم في العمر إلا أن سرطان المثانة قد يحدث في أي عمر [٥]. إلا أن أورام المثانة عند الشباب تكون عادة جيدة التمايزً وأبطأ سيراً وبالتالي الإنذار أفضل من كبار السن [٦].

إن معدل الوفيات العالمي (mortality rate) الناجم عن سرطان المثانة يقدّر ب ٤ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة بالنسبة للرجال مقارنةً بـ ١،١ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة بالنسبة للنساء [٧]. أما في سوريا وبالاعتماد على تقارير منظمة الصحة العالمية والوكالة الدولية لأبحاث السرطان فإن

معدل الوفيات بسرطان المثانة يقدّر ب ٤،٢ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة الرجال مقارنة ب ٠،٩ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة عند النساء[١].

لقد حدث انخفاض بمعدل الوفيات الناجم عن سرطان المثانة في العقدين الأخيرين على الرغم من ارتفاع معدل الوقوع، ويعود السبب في ذلك إلى التشخيص والعلاج المبكر، لكن هذا الانخفاض في معدل الوفيات لوحظ بشكل أوضح عند الذكور مقارنة بالإناث[٨].

تشكل أورام المثانة السطحية غير الغازية للعضلية Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) حوالي ٧٥% من أورام المثانة المشخصة [٤،٩].

عوامل الخطر Risk Factors:

يوجد ترابط وثيق بين حدوث ورم المثانة والتعرض لعدة عوامل خطر مثل :

- ✓ **العامل الوراثي :** حيث هنالك أدلة متزايدة تقترح وجود استعداد وراثي لسرطان المثانة والذي له تأثير هام في زيادة خطر الإصابة[١٥].
- ✓ **التدخين:** ويعتبر من عوامل الخطر المهمة حيث يزداد خطر حدوث أورام المثانة حوالي ٢-٦ أضعاف عند المدخنين[١١]. يدخل في تركيب التبغ العديد من الأمينات العطرية والمركبات التي يتم طرحها عن طريق الكلية وتصل إلى المثانة [١٣،١٢]. إن خطر حدوث سرطان المثانة يزداد بزيادة شدة ومدة التدخين لكن بحال ايقاف التدخين فإن خطر الإصابة يتناقص بمقدار ٤٠% [١١].

- ✓ **العوامل المهنية:** هنالك العديد من الصناعات والمهن متهمة بزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة بسبب تعرض العمال فيها للعديد من المركبات منها هيدروكربونات عطرية عديدة الحلقات **polycyclic aromatic hydrocarbons** والأمينات العطرية **Aromatic amines** والنتروزامين **nitrosamines** التي يتم التعرض لها في صناعات الدهان والأصبغة وصناعات المعادن و المشتقات البترولية[١٠،١٤،١٥].
- ✓ **الأدوية:** حيث تبين أن التعرض لبعض الأدوية له صلة ضعيفة بزيادة حدوث سرطان المثانة مثل السيكلوفوسفاميد والبيوغلليتازون[١٠].
- ✓ كما أن تناول المحليات الصنعية مثل السكرين و الأسبارتام بزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة[١٦].

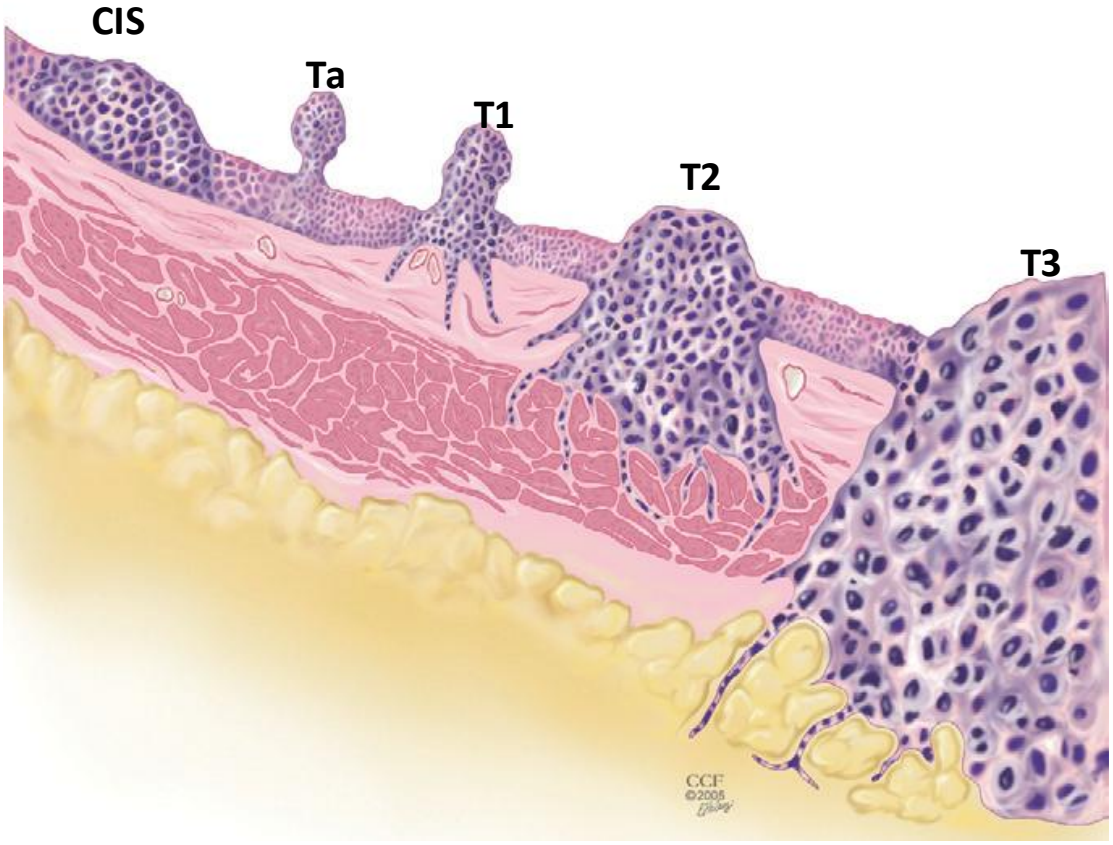
التصنيف Classification:

١- تصنيف الورم ، العقد اللمفية ، النقائل TNM

٢- تصنيف الدرجة النسيجية الورمية Histological grading

١- تصنيف الورم ، العقد اللمفية ، النقائل TNM:

يتم التصنيف حسب درجة ارتشاح الورم البدئي في جدار المثانة ومدى انتقاله إلى العقد اللمفية وكذلك وجود انتقالات بعيدة للورم، ويعتبرهذا التصنيف سريري وباثولوجي في آن واحد ويوضح الشكل التالي هذا التصنيف حسب درجة ارتشاح الورم:



شكل رقم (١) : تصنيف أورام المثانة حسب درجة الارتشاح الورمي

J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2336.

T	**الورم البدئي Primary tumour**
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T0	لا دلائل على وجود ورم
Ta	ورم حليمي غير غازي (محدد بالمخاطية)
Tis	سرطانة موضعة (ورم لاطئ) (Carcinoma in situ)
T1	ورم يغزو النسيج الضام تحت المخاطية
T2	ورم يغزو الطبقة العضلية ويقسم إلى: T2a: ورم يغزو العضلية سطحياً (النصف الداخلي) T2b: ورم يغزو العضلية عميقاً (النصف الخارجي)
T3	ورم يغزو النسيج حول المثانة ويقسم إلى قسمين: T3a: غزو مجهري للنسيج حول المثانة T3b: غزو عياني للنسيج حول المثانة (كتلة خارج المثانة)
T4	ورم يغزو أحد الأعضاء التالية: بروستات، مهبل، رحم، جدار البطن، جدار الحوض ويقسم لقسمين: T4a: ورم يغزو البروستات أو الرحم أو المهبل T4b: ورم يغزو جدار البطن أو جدار الحوض

N	**نقائل العقد اللمفاوية Lymph nodes**
Nx	النقائل العقدية غير مقيَّمة
N0	لا دلائل على نقائل للعقد
N1	نقيلة لعقدة وحيدة بالحوض الحقيقي (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	نقائل لأكثر من عقدة بالحوض الحقيقي (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	نقائل للعقد اللمفاوية الحرقفية الأصلية ((common iliac lymph node(s))
M	**النقائل البعيدة Distant metastasis**
Mx	النقائل الجهازية غير مقيّمة
M0	لا دلائل على وجود نقائل بعيدة
M1	هناك دلائل على وجود نقائل بعيدة

جدول(١) تصنيف المرحلة الورمية TNM للعام ٢٠٠٩[٥]

٢-تصنيف الدرجة النسيجية الورمية Histological grading:

لقد وضعت النسخة الأولى للتصنيف عام ١٩٧٣ من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO)، و في عام ١٩٩٨ تم وضع تصنيف جديد اتفاقي بين منظمة الصحة العالمية (WHO) و الجمعية الدولية لباثولوجيا الجهاز البولي (ISUP) حيث تم دمج تصنيف المنظمة ١٩٧٣ مع تعديلات (ISUP)، وقد تم اعتماد هذا التصنيف كتصنيف لمنظمة الصحة العالمية عام ٢٠٠٤ [١٨,17]:

التصنيف الدولي لمنظمة الصحة العالمية WHO عام ١٩٧٣:

- ✓ **ورم ظهارة بولية حليمي** Urothelial Papilloma
- ✓ **الدرجة ١ (Grade1):** خلايا جيدة التمايز (Well differentiated)
- ✓ **الدرجة٢ (Grade 2):** خلايا متوسطة التمايز (Moderately differentiated)
- ✓ **الدرجة ٣ (Grade3):** خلايا قليلة التمايز (Poorly differentiated)

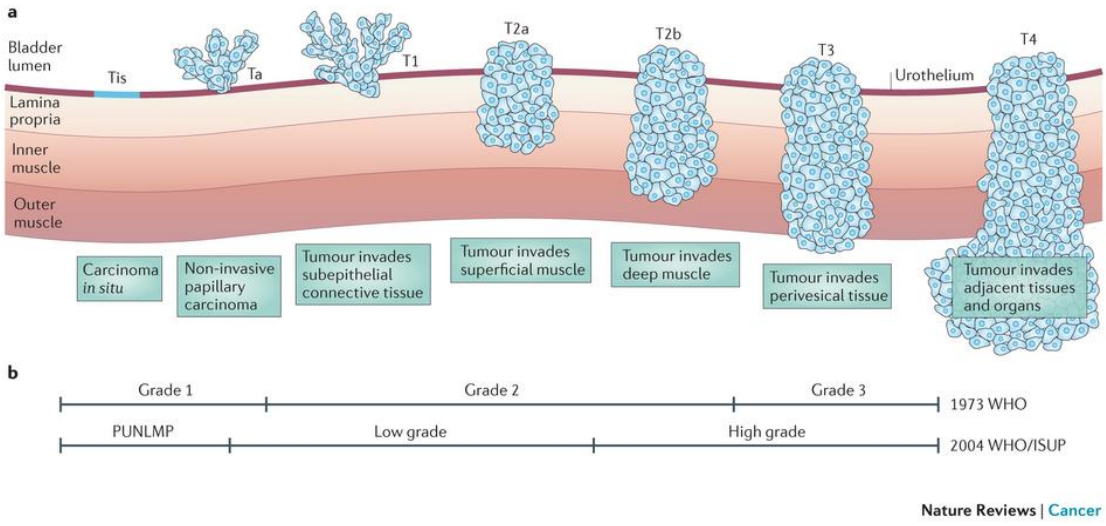
❖ **تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO عام ٢٠٠٤:** تم تعديل تصنيف الآفات ذات المظهر الحليمي ليصبح كما يلي[١٨]:

- ✓ **ورم ظهارة بولية حليمي (Urothelial Papilloma):** و هو آفة حميدة تماما.
- ✓ **ورم ظهارة بولية حليمي مع كمون خباثة منخفض (PUNLMP).**
- ✓ **سرطان ظهاري حليمي منخفض الدرجة (Low Grade).**
- ✓ **سرطان ظهاري حليمي عالي الدرجة (High Grade).**

الورم الظهاري الحليمي ذو كمون الخباثة المنخفض (PUNLMP) لا يمكن اعتباره آفة سليمة بشكل تام بالرغم من عدم وجود علامات خباثة نسيجية وذلك بسبب ميل هذه الأورام للنكس وتعتبر الدرجة (PUNLMP) محصورة بأورام المرحلة Ta.

نذكر أن كلا التصنيفين لا يزال مستخدما حتى هذا الوقت في الدراسة التشريحية المرضية لأورام المثانة[٦] .

يبين الشكل رقم (٣) مقارنة بين التصنيفين حيث يظهر فروق البسيطة بينهما، نلاحظ أن الأورام (PUNLMP) تعتبر جميعها من الدرجة G1، بالمقابل جميع الأورام من الدرجة G3 تعتبر عالية الدرجة (High Grade)،أما الأورام منخفضة الدرجة (Low Grade) يعتبر معظمها من الدرجة G2 باستثناء قسم صغير منها يعتبر من الدرجة G1.



شكل (٢) يوضح تصنيف الغزو الورمي T حسب تصنيف الTNM

ويمثل أيضاً الفرق بين تصنيفي عام ١٩٧٣ و2004 WHO

Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in *TNM Classification of Malignant Tumors* 7th edn 262–265 (UICC, 2009).

التشخيص Diagnosis :

١- القصه المرضية:

يجب أخذ القصة المرضية متضمنة جميع المعلومات المتعلقة بسرطان المثانة من عوامل خطر أو أعراض موحهة.

٢- الأعراض Symptoms :

تعتبر البيلة الدموية العرض الأشيع في سرطانات المثانة غير الغازية للعضلية (NMIBC) لأنها نادراً ما تسبب ألم و قليلاً ما تتظاهر بأعراض سفلية (LUTS) باستثناء السرطانة اللابدة CIS .

٣- الفحص السريري Physical examination :

غير موجه عادة.

٤- الاستقصاءات الشعاعية Imaging :

- ✓ **التصوير الظليل للجهاز البولي IVU :**

يظهر الورم بشكل عيب امتلاء وتعتبر هذه الوسيلة غير ضرورية بالتشخيص المبدئي للورم لقلة ايجابيتها [١٩،٢٠]. ترافق ورم المثانة بورم طرق مفرغة علوية يعتبر قليل (١،٨%) و يرتفع إلى (٧،٥%) في حال توضع الورم في المثلث المثاني [٢١].

- ✓ **التصوير الطبقي المحوري CT :**

هو الاستقصاء المفضل لتصوير الطرق البولية خاصة عند الشك بورم غازي أو أورام طرق مفرغة علوية [٢٢]، ويعطي معلومات أكثر من التصوير الظليل للجهاز البولي IVU فيما يتعلق بالغزو و الإنتشار وحالة العقد االلمفاوية مع تعرض أكثر للأشعة مقارنة ب IVU .

- ✓ **التصوير بالأمواج فوق الصوتيه Ultrasound :**

هو الاستقصاء المبدئي عادة والموجودات الإيجابية المشاهدة عادة بهذا الاستقصاء هي كتلة كلوية أو استسقاء كلوي أو الكتل داخل لمعة المثانة وهذا الاجراء يعتبر بنفس دقة IVU في تشخيص انسداد الطرق المفرغة العلوية [١٩].

إن تشخيص السرطانة اللابدة CIS لا يمكن أن يوضع بالاستقصاءات الشعاعية السابقة.

٥- الفحص الخلوي للبول Urinary cytology :

هذا الفحص يجرى على عينة بول أو غسالة مثانة للبحث عن خلايا شاذة، وهو ذو حساسية عالية للأورام عالية الخطورة HG ومنخفض الحساسية للأورام منخفضة الخطورة LG ، وحساسيته نسبية للسرطانة اللابدة حيث تتراوح من ٢٨% إلى ١٠٠% [٢٣].

ان الفحص الخلوي يعتبر اجراء مهم بالترافق مع تنظير المثانة، وفي حال ايجابيته فإنه يدل على وجود ورم في أي مكان بالطرق المفرغة البولية وليس بالضرورة المثانة، أما سلبيته لا تنفي وجود ورم بالطرق المفرغة و خاصة الأورام منخفضة الدرجة LG .

هذا الفحص يجب أن يجرى على عينة بول طازجة، أما عينة البول الصباحية تعتبر غير مناسة لاجراء هذا الفحص [٢٤]، وفي حال إيجابية الفحص الخلوي و سلبية تنظير المثانة يتوجب علينا حينها نفي وجود ورم طرق مفرغة علوية (باجراء تصوير طبقي محوري) ونفي وجود سرطانة لابدة CIS (باجراء خزعات عشوائية

من مخاطية المثانة) بالاضافة لنفي أورام الاحليل الموثي (باجراء خزعات من الاحليل الموثي) [٢٥].

٦- الإجراءات التنظيرية في أورام المثانة:

أ- الإجراءات التنظيرية التشخيصية:

١- تنظير المثانة (cystoscopy) :

تنظير المثانة يعتبر الوسيلة الأفضل لكشف أورام السبيل البولي السفلي، ويعتبر من الإجراءات السهلة و السريعة حيث يمكن أن يجرى في غرف العمليات أو حتى في العيادة باستخدام التخدير الموضعي أو العام[٢٦].

إن التشخيص النهائي لأورام المثانة يعتمد على تنظير المثانة وأخذ خزعات من المناطق المشبوهة واجراء الفحص النسيجي. بالنسبة لتشخيص السرطانة اللابدة Cis فإن ذلك يتم من خلال التنظير واجراء فحص خلوي للبول قبل التنظير (Cytology) واجراء خزعات متعددة من المثانة وفحصها نسيجياً [٢٧].

تنظير المثانة يمكن أن يجرى باستخدام المنظار المرن تحت التخدير الموضعي.أو يجرى باستخدام المنظار الصلب وعدسة ٣٠°، وينصح باستكمال التنظير بالعدسة ٧٠° لتحري الأماكن تصعب رؤيتها بالعدسة ٣٠ كالمنطقة حول عنق المثانة [٢٨].

ويجب أن يتضمن التنظير استقصاء كامل لمخاطية المثانة بما فيها المثلث المثاني، الفوهتان الحالبيتان، عنق المثانة والإحليل الموثي، بالإضافة إلى تطبيق ضغط يدوي فوق العانة وذلك خلال إفراغ المثانة أو عند بداية امتلائها بهدف رؤية القبة و الجدار الأمامي للمثانة بشكل جيد [٢٩].

اذا أثبتت الاستقصاءات الشعاعية السابقة وجود ورم بالمثانة نستطيع عندها الاستغناء عن اجراء تنظير تشخيصي وذلك لأن المريض سوف يخضع بجميع الحالات للتجريف TURBT[٣٠].

من الضروري إجراء وصف دقيق للموجودات خلال التنظير يتضمن عدد وحجم وموضع أورام المثانة الكتشفة ، بالاضافة لوصف الشذوذات المخاطية بحال وجودها ، وإصابة الفوهات الحالبية وعنق المثانة و الإحليل الموثي [٣١،٣٢] و ينصح باستخدام مخطط المثانة Bladder Diagram [٣٢،٣٣].

٢- التنظير المتألق Photodynamic diagnosis(PDD):

إن تنظير المثانة التقليدي الذي يستعمل فيه منبع الضوء الأبيض لا يمكننا من كشف كافة الآفات الورمية وخاصة السرطانة اللابدة CIS وبعض الأورام الحليمية الصغيرة[٣٤]، لهذا السبب تم اللجوء إلى استخدام التنظير المتألق والذي يتم فيه تنظير المثانة بالضوء البنفسجي وذلك بعد حقن مادة 5-aminolaevulinic acid (ALA) عبر الوريد ومن الممكن استخدام مادة أخرى تسمى hexaminolaevulinic acid (HAL)، مما يسبب تألق للبؤر الورمية باللون الأحمر عند تعرضها للضوء البنفسجي ويسهل كشفها لو كانت صغيرة وبالتالي يزيد من حساسية هذا الإجراء أكثر من التنظير التقليدي الذي يستعمل فيه منبع الضوء الأبيض[٣٥،٣٦].

إن الخزعات المأخوذه من المناطق المشبوهة باستخدام التنظير المتألق تعتبر ذات نوعية أقل من الخزعات المأخوذة بالتنظير التقليدي وذلك ناجم عن الإيجابية الكاذبة لبعض المناطق التي تتألق بالأحمر [٣٦]. والتي قد تكون منطقة تجريف سابقة أو منطقة التهابية أو خلال ثلاثة الأشهر الأولى بعد حقن الBCG [٣٧،٣٨]. ولكن هنالك العديد من الدراسات التي أثبتت دور التنظير المتألق في تقليل النكس الورمي بنسبة ٩%[٣٩،٤٠]، ويعود السبب كون الخزعات

المأخوذه من المناطق المشبوهة باستخدام التنظير المتألق تعتبر أكثر حساسية من التنظير التقليدي وخاصة للسرطانة اللابدة **(CIS)** [٣٦،٣٥].

٣- خزعات المثانة والإحليل الموثي Bladder And Prostatic Biopsies:

إن السرطانة اللابدة CIS قد تتظاهر على شكل سطوح محمرة يصعب تمييزها في بعض الحالات عن الالتهاب، وقد لا تكون مرئية نهائياً اي مظهر المخاطية يكون طبيعي. في حال وجود مناطق مشبوهة من مخاطية المثانة يجب أخذ خزعات منها بالملقط أو بواسطة عروة التجريف[٤١]. أما في حال ايجابية الفحص الخلوي للبول قبيل التنظير وعدم التمكن من رؤية أورام عيانياً فإنه ينصح بأخذ خزعات عشوائية من مناطق طبيعية المظهر من مخاطية المثانة، تؤخذ الخزعات العشوائية من المثلث المثاني، قبة المثانة، ومن جدران المثانة الجانبية و الأمامي و الخلفي[٤٠].

بالنسبة لخزعات الإحليل الموثي فإنها تجرى في سياق خزعات المثانة العشوائية بغياب أورام عيانية وايجابية الفحص الخلوي للبول Cytology، كما تجرى بحالة افة مشتبة في المثلث المثاني أو عنق المثانة بالإضافة لحالات وجود سرطانة لابدة CIS، أو وجود مناطق مشبوهة عيانياً في الإحليل الموثي[٤١].

تؤخذ الخزعات من الأماكن غير الطبيعية ومن المنطقة فوق الأكيمة Precollicular وذلك بين الساعة ٥ والساعة ٧ باستخدام عروة التجريف ، ويجب ارسال الخزعات المختلفة إلى الدراسة النسيجية ضمن عبوات منفصلة مع كتابة معلومات وصفيّة مفصلّة عنها [٤٢].

ب- الإجراءات التنظيرية التشخيصية العلاجية:

١- استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT:

يعتبر تجريف أو استئصال الأورام عبر الإحليل الإجراء الأول في تدبير أورام المثانة بشكل عام وهو إجراء تشخيصي وعلاجي بآن واحد[٢٦]. بالنسبة للأورام المثانية التي تبدو سطحية اعتماداً على المعطيات الشعاعية و الصفات العيانية التنظيرية تكون الغاية الأساسية من هذا الإجراء هو استئصال جميع الآفات المشبوهة عيانياً وإرسالها للفحص النسيجي لوضع التشخيص الدقيق من حيث المرحلة و الدرجة[٥]. ، ويجب أن يجرى التجريف بشكل منهجي على النحو التالي: [٤٣]

١- إجراء الفحص باليدين (Bimanual examination) (مس مشرك بالجس) وذلك تحت التخدير العام أو القطني .

٢- يتم إدخال منظار التجريف عند الرجال تحت الرؤية المباشرة لاستقصاء كامل مخاطية الإحليل.

٣- استقصاء كامل مخاطية المثانة بهدف البحث عن آفات مشبوهة.

٤- إجراء تجريف للبؤر الورمية وأخذ خزعات من الإحليل الموثي أو أخذ خزعات من المثانة (بحال وجود استطباب).

- يتم استخدام الماء العقيم أو الغليسين في حال استخدام العروة وحيدة القطب، بينما نستطيع استخدام المحلول الملحي (Saline) اذا استخدمنا العروة ثنائية القطب (Bipolar) وذلك خلال التجريف مما يقلل احتمال حدوث المنعكس السدادي وبالتالي يقلل من خطر حدوث انثقاب للمثانة، كما يفيد أيضاً التخدير العام مع إرخاء العضلات

في الوقاية من المنعكس السدادي، ويمكن أن نحقق ذلك من خلال تخضيب العصب السدادي بحقن مخدر موضعي [٤٤].

- بالنسبة للأورام كبيرة الحجم: يتم تجريفها على أقسام بشكل منفصل الجزء المتنبت من الورم ثم جزء من جدار المثانة تحته مع العضلية ثم حواف المنطقة المستأصلة ومن ثم دراسة كل منها على حدى وهذا يساعد في تحديد الامتداد الأفقي والعمودي للورم من ناحية ويساعد على الإستئصال التام للورم من ناحية أخرى.
- أما بالنسبة للأورام الصغير(أقل من ١سم): يمكن تجريفها جملة واحدة en-bloc أي التجريف يشمل كامل الورم مع جزء من جدار المثاني تحته.
- يعتبر التجريف العميق غير ضروري بحالة الأورام الصغيرة والمشخصة سابقاً LG.
- بالنسبة للأورام التي تم جسّها قبل التجريف ، يجب اعادة المس المشرك بالجس بعد استئصال الورم.
- العينات من المهم إجراء التجريف بشكل صحيح وكامل وذلك للحصول على إنذار أفضل، ومن المؤكد أن غياب العضلية في عينات التجريف يترافق مع خطر هام لوجود بقايا ورمية و بالتالي حدوث نكس مبكر [٤٥].
- يجب الإقلال من استخدام الكي الكهربائي (التخثير) لمنع حدوث تخريب للأنسجة المستأصلة لأن ذلك يقلل من قدرة المشرّح المرضي على تحديد المرحلة وعمق الغزو [٥].
- بما أن كمال التجريف يعتمد على التعرف العياني على الورم ، لذلك لا نستطيع الحكم على تمام و جذرية التجريف عيانياّ في حال غزا الورم الصفيحة الخاصة Lamina Propria أو تجاوزها و بالتالي فإن ارتشاح الورم في الطبقة تحت المخاطية أو أعمق باتجاه العضلية يمكن أن يقلل من نجاح التجريف[٤٤].

كما ذكرنا أنه يجب إعادة المس المشترك مع الجس في نهاية التجريف وذلك بالنسبة للأورام المجسوسة و في حال استمرار جس الكتلة بعد التجريف فهذا يعتبر دليلاً على ارتشاح الورم. وكما أن توتر البطن وانتفاخه بعد التجريف يعتبر دليلاً على انثقاب المثانة ضمن البريتوان[٤٦].

الصعوبات التقنية اثناء التجريف:

- ☒ تجريف الأورام المثانية المتوضعة على الفوهة الحالبية : هنا يجب الانتباه لعدم استخدام التخثير بالقرب من فوهة صماخ الحالب لتجنب حدوث التندب والذي قد يسبب انسداد أو تضييق للفوهة الحالبية ويعتبر التيار القاطع آمناً حتى لو تم تجريف الفوهة ذاتها [٤٧].
- ☒ تجريف الأورم المثانية المتوضع ضمن الرتوج يترافق بخطورة عالية لحدوث انثقاب مثانة وذلك بسبب غياب الطبقة العضلية في جدار الرتج[٤٦].
- ☒ أورام المثانة المتوضعة على الوجه الجانبي للمثانة والقريبة من فروع العصب السدادي خلال تجريفها قد ينتشر التيار الكهربائي (المستخدم في التجريف) إلى خارج المثانة وينبه العصب السدادي مما ينجم عنه تقلص مفاجئ للعضلات المقربة للفخذ وبالتالي زيادة خطر انثقاب المثانة.
- ☒ أورام القبة المثانية قد يصعب الوصول لها وتجريفها وبهذه الحالة لا بدّ من تطبيق ضغط يدوي على المنطقة فوق العانة في بداية امتلاء المثانة مما يؤدي إلى انخفاض القبة و الجدار الأمامي للمثانة ويسمح بإجراء التجريف[٤٧].

٢- اختلاطات التجريف عبر الاحليل TURBT:

هناك العديد من الاختلاطات الناجمة عن تجريف الأورام المثانية، ويعد كل من النزف البسيط والأعراض التخريشة أشيع هذه الاختلاطات، ولكنها محددة لذاتها و لا تشكل خطرا[٤٨]. أما النزف الغزير و انثقاب المثانة تعتبر من الاختلاطات الخطيرة ولكن نسبة حدوثها قليلة (أقل من ٥%)[٤٩].

هناك عدة عوامل تزيد من خطر انثقاب المثانة نذكر منها[٥٠]:

- ✓ الرؤية السيئة خلال التجريف.
- ✓ التجريف العميق.
- ✓ تنبيه العصب السدادي خلال التجريف.
- ✓ توضع الورم ضمن رتج مثاني.
- ✓ هشاشة جدار المثانة الناجم عن تعدد مرات التجريف السابقة أو حقن العلاج الكيميائي أو المناعي ضمن المثانة.

ويمكننا أن نخفض احتمال حدوث إنثقاب المثانة من خلال الالتزام بعض التعليمات و هي[٥١]:

١. تجنب فرط امتلاء المثانة خلال التجريف.
٢. بالنسبة للأورام الكبيرة يجب تجريفها على مراحل.
٣. بالنسبة للأورام المتوضعة على الجدار الجانبي للمثانة يجب إجراء التجريف تحت التخدير العام مع إرخاء عضلي لمنع حدوث المنعكس السدادي، أو تخضيب العصب السدادي من خلال حقن مخد موضعي.

إن أغلب حالات إنثقاب المثانة تحدث خارج البريتوان ويتم تدبيرها بطريقة محافظة وهي وضع قثطرة إحليلية لفترة طويلة، أما بالنسبة للإنثقاب داخل البريتوان فإننا نحتاج لاصلاح

جراحي.ويعتمد قرار الإصلاح على نوع وامتداد الإنثقاب من ناحية وعلى الحاله السريرية للمريض من ناحية أخرى. إنّ حدوث انزراعات ورمية تالية للانثقاب هي أمر غير شائع ولكن يزداد احتمال حدوثه عند الحاجة للإصلاح الجراحي للإنثقاب[٤٤].

وبالنسبة لتجريف الفوهة الحالبية كما ذكرنا سابقاً يجب أن يتم ذلك باستخدام التيار القاطع لأن احتمال التندب و الانسداد يصبح قليل، وفي حال حدث انسداد للفوهة الحالبية عندها يمكن أن نجري توسيع بالبالون أو بضع تنظيري ، أو نلجأ الى إعادة زرع الحالب في حال فشل الطريقتين السابقتين[٥٢].

٣- إعادة تجريف الأورام المثانية عبر الإحليلRe-TURBT:

الذي دفع لهذا الإجراء هو الخطورة العالية لبقاء بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المثانة غير الغازية للعضلية من جهة[٥٣]، واحتمال حدوث إنقاص المرحلة الورمية (Understaging) والتي يمكن أن تصحح باعادة التجريف من جهة أخرى[٥٤،٥٥].

يوصى بإعادة التجريف في الحالات التالية:

١. اذا ذكر المشرّح المرضي عدم وجود عضلية للتقييم في التجريف الأول (باستثناء حالة الأورام Ta LG وCis البدئي).
٢. في حال التجريف الأول غير كامل (ورم كبير يصعب تجريفه دفعة واحدة أو أورام متعددة)
٣. أورام T1.
٤. اذا أظهرت الدراسة التشريحية المرضية أورام عالية الدرجة High grade (باستثناء ال Cis البدئية).

لا يوجد اتفاق بخصوص التوقيت الأفضل لإجراء إعادة التجريف ولكن الرأي السائد حالياّ أن يجرى اعادة تجريف بعد ٢-٦ أسابيع من التجريف الأول (بحال وجود استطباب).

التنبؤ بالنكس والتقدّم الورمي (الترقي)

: Predicting recurrence and progression

تتميز أورام المثانة غير الغازية للعضلية بنسب النكس الكبيرة بعد المعالجة، بالإضافة لاحتمال ترقي الورم ليصل إلى عضلية المثانة تبعاً لصفاته السريرية والتشريحية المرضية[٥٦]. وقد إجريت دراسات متعددة على مدى سنوات الهدف منها دراسة العوامل الإنذارية التي تؤثر في احتمال النكس و الترقي لأورام المثانة السطحية، وتم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات حسب كل من خطورة النكس و الترقي حيث تعتبر خطورة النكس مستقلة عن خطورة الترقي[٥٧] :

- ✓ مجموعة منخفضة الخطر (Low Risk)
- ✓ مجموعة متوسطة الخطر (Intermediate Risk)
- ✓ مجموعة عالية الخطر (High Risk)

لقد وضعت المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان(EORTC) حَرز(Score) وجداول لحساب خطورة النكس أو الترقي من خلال تحليل معطيات من سبع دراسات قامت بها المنظمة والتي شملت ٢٥٩٦ مريض معتمدة على المعايير الإنذارية الستة التالية:

- ✓ عدد البؤر.
- ✓ حجم الورم.
- ✓ معدل النكس السابق.
- ✓ مرحلة الورم T.

- ✓ الدرجة G.
- ✓ وجود Cis مرافق[٥٧] .

ويعرض الجدول التالي عدد النقاط لكل من العوامل الإنذارية السابقة وحسب مجموع النقاط يتم تصنيف الورم ضمن مجموعة الخطر المناسبة من حيث النكس والترقي .

		النكس	الترقي
عدد الأورام	ورم وحيد	٠	٠
	٢-٧ بؤر	٣	٣
	٨ أو أكثر	٦	٣
قطر الورم	أقل من ٣سم	٠	٠
	٣سم أو أكثر	٣	٣
معدل النكس السابق	ورم بدئي	٠	٠
	أقل من مرة بالسنة	٢	٢
	أكثر من مرة بالسنة	٤	٢
مرحلة الورم	Ta	٠	٠
	T1	١	٤
وجود CIS مرافقة	لا يوجد	٠	٠
	يوجد	١	٦
درجة الورم حسب تصنيف WHO 1973	G1	٠	٠
	G2	١	٠
	G3	٢	٥
	مجموع النقاط	١٧-٠	٢٣-٠

جدول(٢) جدول حساب نقاط الترقي والنكس حسب (EORTC) [٥٨]

سوف نوضح من خلال الجدولين التاليين تصنيف الأورام إلى مجموعات خطر منخفضة و متوسطة ومرتفعة بالنسبة لكل من النكس و الترقي بالاعتماد على مجموع النقط (الحرز) لكل ورم (التي تم حسابها حسب المعايير الانذارية السابقة) بالاضافة الى تقدير احتمال كل من النكس والترقي خلال سنة و خلال ٥ سنوات

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

جدول(٣) تقديرخطورة الترقي حسب مجموع النقاط مع تقدير احتمال الترقي بعد سنة و ٥سنوات[٥٨]

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

جدول (٤) تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وتقدير احتمال النكس بعد سنة و ٥ سنوات[٥٨]

لقد تم وضع جدول أبسط من الجدول السابق لتقدير خطورة كل من النكس والترقي في الأورام غير الغازية للعضلية من قبل الدلائل الارشادية الأوروبية (**European Association of Urology Guidelines)** ويعتمد على نفس المعايير الإنذارية السابقة ولكنه أسهل تطبيقاً [٥٩]:

مجموعة الخطر	المواصفات
أورام منخفضة الخطورة	ورم بدئي ، وحيد ، حجمه أقل من ١سم ، Ta G1(LG)، دون CIS
أورام متوسطة الخطورة	كافة الأورام التي لاتنتمي للمجموعة منخفضة الخطورة أو المجموعة مرتفعة الخطورة (بين المجموعتين)
أورام مرتفعة الخطورة	• ورم T1 • ورم G3 (HG) • CIS • ورم ناكس ، متعدد ، حجمه أكبر من ٣سم ، Ta G1 G2 (جميع هذه الصفات يجب ان تتواجد)

جدول (٥) جدول الـ EAU في تقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي[٦٠]

المعالجة الكيماوية داخل المثانة

Intravesical Chemotherapy:

ان تطبيق المعالجة الكيماوية داخل المثانة يهدف إلى التقليل من معدل النكس الورمي من خلال الوقاية من الانزراع (implantation) الورمي الذي يحدث خلال التجريف أو بعده بفترة قصيرة من ناحية، وإزالة البقايا الورمية المجهرية التي تكون منشأ للنكس السريري فيما بعد من ناحية أخرى. وقد تم دراسة تأثير هذه الأدوية على النكس الورمي[٦١]، أما بالنسبة لتأثيرها على الترقي الورمي فلا يوجد دليل واضح على وجود تأثير مباشر لهذه الأدوية على ترقي أورام المثانة ، لكن من المحتمل أن يكون تأثيرها غير مباشر من خلال إنقاص معدلات النكس[٦٢].

يفضّل استخدام المعالجة الكيماوية داخل المثانة بحالة الأورام التي تحمل خطورة نكس عالية وخطورة ترقي منخفضة، مع عدم امتداد للورم نحو الطرق المفرغة العلوية أو الإحليل الموثي[٦١].

يفضّل عند إجراء حقن كيميائي داخل المثانة أن يكون PH البول ضمن المجال الذي يكون فيه تأثير الدواء أعظمياً (مائل للقلوية). ومن ناحية أخرى يفضّل تخفيف النتاج البولي للمريض قبل اجراء الحقن بالطلب منه عدم تناول السوائل قبل قدومه وذلك بهدف المحافظة على تركيز فعّال للدواء بعد حقنه ضمن المثانة[٦٣].

لا يوجد بروتوكول معالجة محدد ومتفق عليه كما توجد نتائج متناقضة فيما يتعلق بجرعة الصيانة (maintenance)، وفي حال عدم استجابة المريض للعلاج بدواء معين فإنه من المحتمل أن يستجيب للعلاج بدواء آخر[٦٤]، في حال فشل المعالجة الكيميائية ضمن المثانة يمكن اللجوء إلى المعالجة المناعية بحقن BCG ضمن المثانة [٦٥].

إن طرق العلاج ما زالت موضع جدل من حيث التوقيت و المدة و الجرعة وهي:

١- الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي ضمن المثانة بعد التجريف

(early single dose postoperative intravesical chemotherapy)

٢- المعالجة الكيماوية المساعدة بالحقن ضمن المثانة

(intravesical adjuvant chemotherapy)

٣- جرعات الصيانة من المعالجة الكيميائية بالحقن ضمن المثانة

(maintenance therapy)

١- الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي ضمن المثانة بعد التجريف:

يجب ان يجرى الحقن ضمن المثانة خلال أول ٢٤ ساعة والأفضل خلال الساعات الستة التالية للتجريف، لذلك يفضّل أن تحقن بأسرع وقت أو حتى في غرفة العمليات أو غرفة الإنعاش [٦٦،٦٧،٦٨]. من المعروف أنّ للنكس الورمي ذروتان هامتان، ذروة مبكرة بسبب رجعة (recurrence) الورم أو بقائه (persistence) بالرغم من العلاج، في حين الذروة الثانية بسبب ورم بدئي ثاني[٦٩]، وهذه الطريقة من الحقن تؤثّر فقط في الذروة المبكرة[٧٠]، حيث تحطّم هذه الأدوية الخلايا الورمية الحرّة الناتجة عن التجريف وقد يكون لها أيضاً تأثير كيميائي مستأصل (chemoresection) لبؤر الورمية المجهرية الباقية مكان التجريف [٥]. حيث أثبت ثلاث مراجعات Meta-Analyses تمت على حوالي ١٤٧٦-٣١٠٣ مريض أن الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي التالي للتجريف ضمن المثانة قد أدى إلى انقاص النكس بمقدار ١١,٧-١٣% بالمقارنة مع التجريف فقط.

هناك العديد من الأدوية التي أثبتت فعاليتها في تخفيف معدل النكس الورمي عند حقنها ضمن المثانة مباشرة بعد التجريف نذكر منها(Mitomycin C, epirubicin , doxorubicin) [٧١،٧٢].

يجب تجنب إجراء هذا الحقن بوجود نزف شديد والذي يحتاج لإجراء غسيل مثانة متواصل أو عند الشك بحدوث انثقاب مثانة داخل أو خارج بريتوان لأن تسرب المادة الدوائية خارج المثانة قد يؤدي إلى اختلاطات [٧٣].

بالنسبة لأورام المثانة منخفضة خطورة النكس إن اسئصال الورم عبر الاجليل مع الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي خلال ٢٤ساعة بعد التجريف يعتبر علاجاً كافياً ولا يحتاج سوى للمراقبة بالتنظير، أما بالنسبة للأورام متوسطة خطورة النكس يفضّل بالاضافة لهذه الإجراءات اعطاء علاجات داعمة لاحقة، أما بالنسبة للأورام عالية الخطورة للترقي فتعد هذه الطريقة مقبولة كونها تنقص نسبة النكس من خلال انقاصها لانزراع الخلايا الورمية في سرير الورم، ويخضع هؤلاء المرضى عادة لمعالجة مناعية بBCG [٧٤].

إن الجمعية الأوربية للجراحة البولية (European Association of Urology) قد أوصت بإجراء الحقن الباكر ضمن المثانة بعد التجريف لجميع المرضى الذين أجري لديهم تجريف كامل للورم و دون اختلاطات (انثقاب ، نزف شديد) ، في حين أوصت الجمعية الأمريكية للجراحة البولية (American Urological Association بتطبيق هذا الإجراء بحالة ورم مثانة سطحي منخفض الدرجة (LG) ويتوقع نكسه[٧٥].

٢- المعالجة الكيماوية الداعمة ضمن المثانة:

يتم تطبيق هذه المعالجة للأورام متوسطة ومرتفعة خطورة النكس ولكن مع خطورة ترقي منخفضة حيث أثبتت الدراسات فعاليتها في خفض نسبة النكس[٧٦].أما بالنسبة للأورام عالية الخطورة للترقي فهنا يجب تطبيق المعالجة المناعية ضمن المثانة ب BCG[٧٧].

كما ذكرنا سابقاً بعدم وجود بروتوكول محدد للمعالجة الكيميائية ضمن المثانة لكن أغلب الأراء تتفق على تطبيق ٦-٨ حقن بمعدل حقنة واحدة ضمن المثانة أسبوعياً وذلك بعد ٢-٤ أسابيع من اجراء التجريف، [٧٨].

٣- جرعات الصيانة للمعالجة الكيماوية ضمن المثانة:

يطبق بحقن جرعة واحدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة شهرياً وذلك بعد تحقق الاستجابة الكاملة للمعالجة الكيميائية الأولية ، ونستمر بذلك لمدة تتراوح بين ٣-١٢ شهراً، والهدف منها انقاص احتمال النكس الورمي.ومن المتفق عليه أن جرعات الصيانة لا تقدم أي فائدة إضافية في خفض نسبة النكس بعد مرور سنة على التجريف[٥].

الأدوية التي تستخدم بالمعالجة الكيميائية ضمن المثانة:

أهم الأدوية المستخدمة هي : Mitomycin C, Doxorubicn, Thiotepa, Gemcitabine. Paclitaxel. Docetaxel

✓ **Mitomycin C** :

وهو مضاد حيوي وزنه الجزيئي 344 kD وبالتالي لا يستطيع الوصول للدوران العام، الدواء يفقد فعاليته في الوسط الحامضي لذلك يوصى بقلونة البول عند المريض قبل تطبيق الحقن. يعتبر الدواء الأكثر استخداماً بهذا المجال و يخفض نسبة النكس الورمي أما تأثيره على الترقي الورمي غير مثبت.

آلية تأثيره تعتمد على ألكلة DNA الخلية الورمية فيثبط تركيبه و بالتالي يتوقف نمو الخلية الورمية [٦١،٧٩].

التأثيرات الجانبية عند تطبيق الحقن ضمن المثانة تشمل ارتفاع الحرارة، الغثيان والإقياء، الطفح و الحكة، بالإضافة للأعراض الموضعية للمثانة مثل البيلة الدموية، تعدد البيلات وعسرة التبول، وقد يسبب التهاب مثانة جرثومي أو كيميائي [٦١،٨٠].

✓ **Doxorubicin :**

وهو مضاد حيوي وزنه الجزيئي 580kD وبالتالي فهو لايعبر للدوران العام عند حقنه ضمن المثانة [٦١].يستخدم بشكل شائع بهذا المجال و يخفف النكس الورمي دون أن يكون له دور هام في تقليل احتمالات ترقي الورم [٦٣]. هذا الدواء يؤثر على الخلايا الورمية من خلال تثبيط اصطناع الحمض النووي و تثبيط نسخ RNA (transcription) وبالتالي يثبط تركيب البرتينات كما أنه يرتبط بالغشاء القاعدي للخلية و يثبط المرحلة S من الانقسام الخلوي [٦٢،٨٣].

التأثيرات الجانبية تتضمن حدوث التهاب مثانة كيميائي بالإضافة للأعراض الموضعية للمثانة من عسرة تبول وتعدد بيلات ، كما ذكر حالات قليلة من نقص السعة المثانية وبعض حالات الترفع الحروري أو الارتكاس التحسسي[٦١،٨٢].

المعالجة المناعية بحقن BCG ضمن المثانة

Intravesical BCG Therapy:

تعتبر المعالجة ب BCG فعالة لكن يتوجب عدم استخدام هذه المعالجة بكل حالات أورام المثانة السطحية بسبب سميته، وبالتالي القرار بتطبيق المعالجة يعتمد على احتمال حدوث النكس و الترقي عند كل مريض.

- ✓ بالنسبة للمرضى منخفضي خطورة النكس يعتبر استخدام BCG معالجة مفرطة[٨٣].
- ✓ بالنسبة للمرضى متوسطي أو مرتفعي خطورة النكس مع خطورة متوسطة للترقي يمكن اجراء معالجة كيميائية أو مناعية[٨٤].
- ✓ بالنسبة للمرضى مرتفعي خطورة النكس مع خطورة مرتفعة للترقي فإنه تستطب لديهم المعالجة المناعية[٨٥].

مضادات الاستطباب[٨٥] :

أ- مطلقة:

١- سوابق خمج بعصيات كالمت غيران **(Bacillus Calmette–Guérin).**

٢- القثطرة البولية الراضة أثناء الحقن.

٣- السلس البولي.

٤- المرضى مثبطي المناعة.

٥- الحقن الباكر بعد تجريف المثانة.

٦- البيلة الدموية العيانية.

ب- نسبية:

١- المرضى الذين يحملون بدائل صنعية.

٢- الجزر المثاني الحالبي.

٣- الأعمار المتقدمة.

٤- إصابة سلية سابقة.

٥- حالة عامة سيئة.

٦- الانتان البولي.

٧- الأمراض الكبدية.

متابعة مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية Follow up :

يوضح الجدول التالي تواتر و فترة المراقبة التنظيرية بعد التجريف لمرضى أورام المثانة :

مجموعة الخطر	المتابعة التنظيرية	استقصاء الطرق المفرغة العلوية
منخفضي خطورة النكس	• بعد ٣ أشهر من TURB • ثمّ بعد ٩ أشهر • ثم سنوياً لمدة ٥ سنوات	لا ضرورة إلا بحال وجود بيلة دموية
متوسطي خطورة النكس	• كل ٣أشهر لمدة ١-٢ سنة • ثمّ كل ٦ أشهر أو سنوياً	يجرى بحال النكس أو بحال وجود بيلة دموية
مرتفعي خطورة النكس	• كل ٣أشهر لمدة ١-٢ سنة • ثمّ كل ٦أشهر لمدة ٢ سنة • ثمّ سنوياً مدى الحياة	يجرى سنوياً لمدة ٢ سنة ثمّ بفواصل أطول

جدول (٦) متابعة مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية [٨٦]

الدراسة العملية

١. المواد والطرائق Materials and Methods:

الهدف من الدراسة:

دراسة فعالية الجرعة الوحيدة من العلاج الكيماوي داخل المثانة خلال ٢٤ساعة التالية لتجريف أورام المثانة السطحية غير الغازية للعضلية (Ta-T1) في تخفيض نسبة النكس. والتأكيد على اعتماده كبروتوكول لتدبير مرضى أورام المثانة tcc السطحية.

تصميم الدراسة والمدة الزمنية:

الدراسة استرجاعية (Retrospective) تم إجراؤها على مرضى أورام المثانة المراجعين لعيادات وشُعب الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق (المواساة، البيروني، الأسد). من تاريخ ٢٠١٢\١\١ وحتى ٢٠١٤\١٢\٣١.

حجم العينة: (٢٨٤) مريض

معايير القبول في الدراسة:

جميع المرضى المجرى لهم تجريف كامل لورم مثانة بدئي أو ناكس من النمط TCC وشُخِّص لديهم بالفحص الباثولوجي ورم مثانة غير غازي للعضلية من المراحل (Cis،Ta،T1).

معايير الإقصاء من الدراسة:

١. استبعاد المرضى الذين كشف لديهم آفة ورمية في الطرق المفرغة العلوية أثناء فترة الدراسة.

٢. استبعاد جميع مرضى التجريف الناقص سواء لكبر حجم الورم أو لصعوبة التجريف أو أي سبب آخر.

٣. استبعاد حالات غياب العضلية بالتجريف الأول باعتباره تجريف غير كامل.

٤. استبعاد المرضى غير الملتزمين بالمتابعة لمدة سنة بعد التجريف لعدم إمكانية دراسة نسب النكس الحاصلة ومقارنتها بين مجموعتي الدراسة.

٥. استبعاد جميع حالات أورام المثانة غير الـ TCC (مثل سرطانة الخلايا الحرشفيةSCC أوالسرطانة الغدية Adeno Carcinoma).

طريقة الدراسة:

تمت مراجعة أضابير المرضى وسجل العيادات لتسجيل بيانات المرضى:

- بيانات شخصية
- عادات شخصية (تدخين، تعرض مهني)
- نتائج تجريف ورم المثانة.
- حقن باكر لجرعة من العلاج الكيماوي.
- نتائج التحليل الباثولوجي للمجروفات.
- المعالجات الداعمة داخل المثانة في حال وجودها.
- نتائج المتابعة التنظيرية لمدة سنة واحدة.

وقد استخدم نظام ال(TNM) للعام ٢٠٠٩ لتحديد مرحلة الأورام، ونظام (WHO) للعام ٢٠٠٤ لتحديد الدرجة النسيجية.

يتم تصنيف المرضى الى مجموعات حسب خطورة النكس اعتمادا على المعايير الانذارية التي وضعتها المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان (EORTC)

لقد تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين اعتماداً على اجراء حقن باكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين (Doxorubicin) ضمن المثانة بعد التجريف:

مجموعة الدراسة: هي مجموعة مرضى أورام المثانة السطحية التي تم علاجها بالتجريف مع حقن باكر خلال ٢٤ساعة لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين ضمن المثانة.

مجموعة الشاهد: هي مجموعة مرضى أورام المثانة السطحية التي تم علاجها بالتجريف دون حقن باكر لجرعة من العلاج الكيماوي ضمن المثانة.

تمت متابعة جميع الحالات بتنظير المثانة كل ثلاثة أشهر وتم تسجيل نتائج المتابعة لمدة سنة لكلا المجموعتين ومقارنة نسب النكس.

وقد اعتمد في المقارنة على جدول كاي مربع (Chi Squared) واعتبار قيمة P الحاسمة (P-value) =٠,٠٥ وكل قيمة أكبر من ذلك تعتبر غير مهمة.

٢. النتائج Results:

شملت الدراسة جميع المرضى المجرى لهم تجريف كامل لورم مثانة بدئي أو ناكس من النمط TCC خلال فترة الدراسة وعددهم (٢٨٤) توزعوا ضمن مجموعتين كالتالي:

مجموعة الدراسة : تجريف مع حقن (١١٣) مريض.

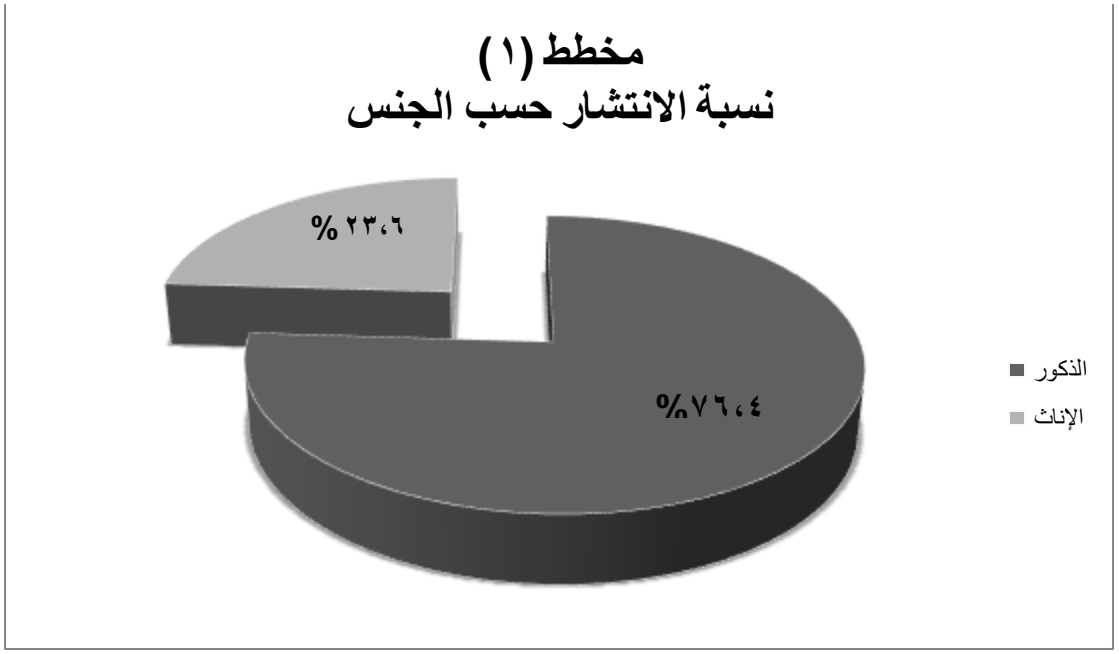
مجموعة الشاهد: تجريف دون حقن (١٧١) مريض.

توزع المرضى من حيث الجنس:

بلغ عدد الذكور في العينة (٢١٧) أي ما يعادل **٧٦،٤%** من أفراد العينة ، في حين بلغ عدد الإناث في العينة (٦٧) أي ما يعادل **٢٣،٥٩%** من أفراد العينة، وبلغت نسبة الذكور إلى الإناث ما يقارب **٣،٢ : ١** والجدول والمخطط التاليين يوضحان ذلك:

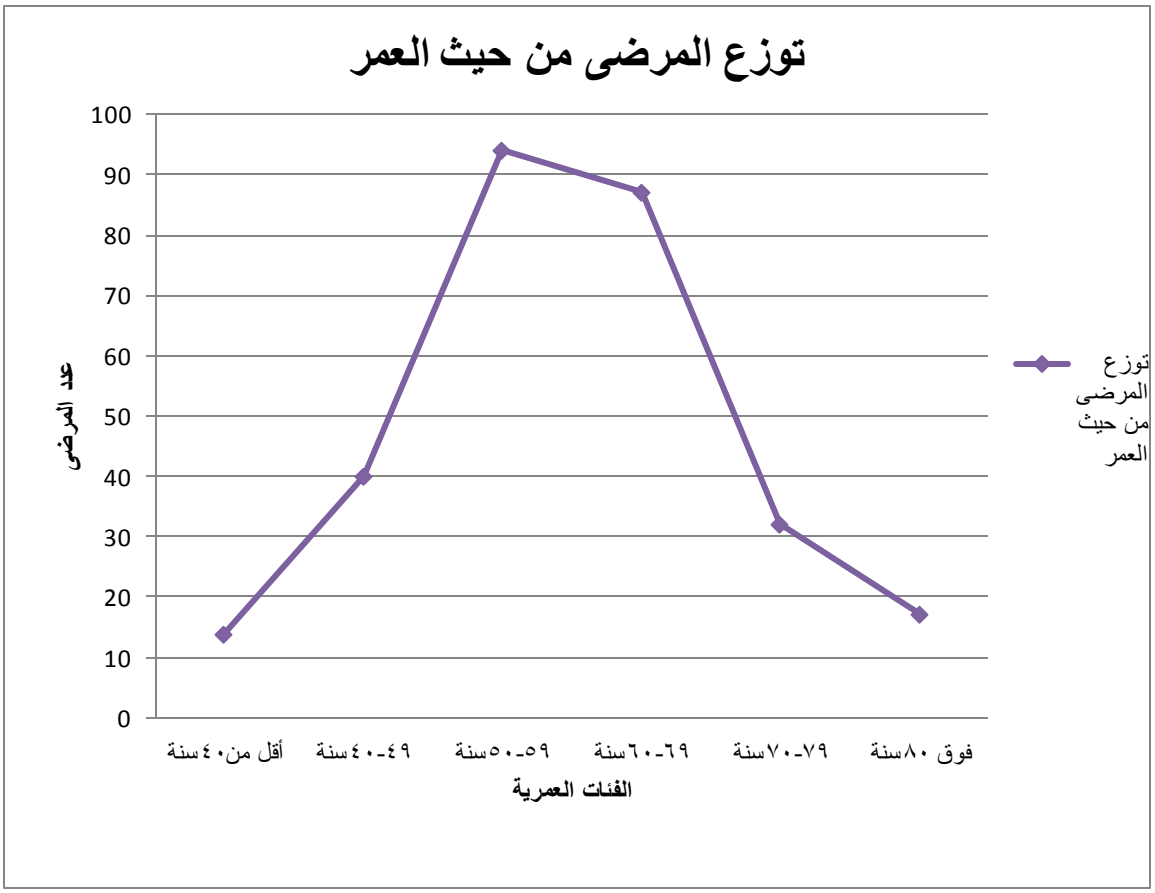
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	٢١٧	**%٧٦،٤**
الإناث	٦٧	**%٢٣،٦**
المجموع	٢٨٤	**%١٠٠**

جدول (٧) توزع المرضى من حيث الجنس



توزع المرضى من حيث العمر:

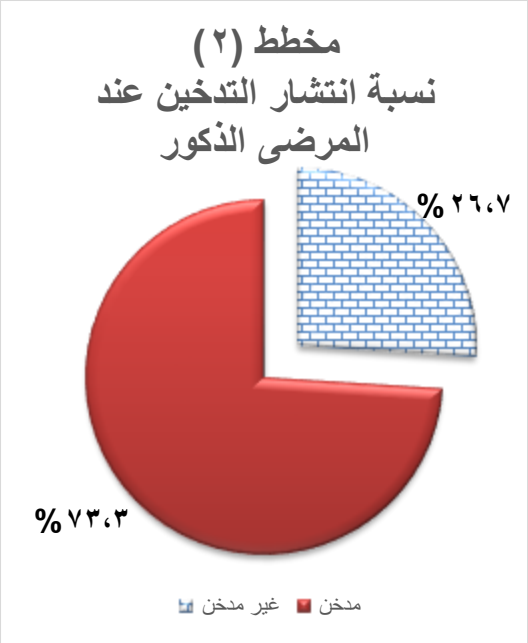
تراوحت أعمار المرضى بين ٣٦ و٨٧ سنة وسطياً (حوالي ٦١ سنة) والجدول التالي يوضح ذلك:

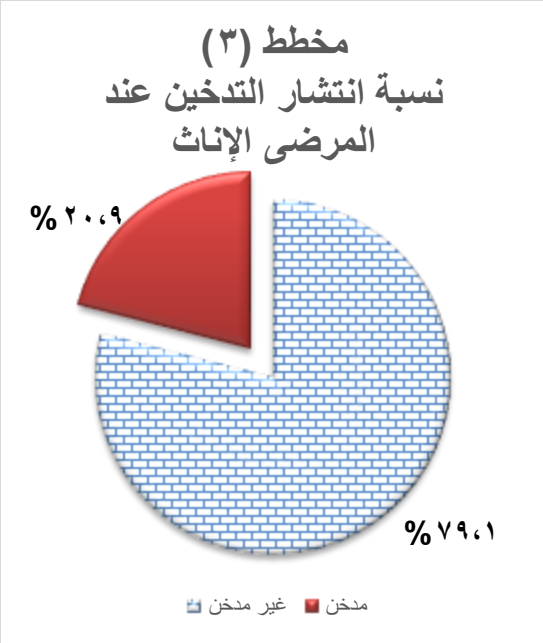


مخطط (٢) توزع المرضى من حيث العمر

انتشار التدخين بين أفراد العينة:

بلغ عدد المدخنين (**١٥٩**) مدخن أي ما يعادل **٧٣،٣%** من الذكور، في حين بلغ عدد المدخنات (**١٤**) مدخنة أي ما يعادل **٢٠،٩%** من الإناث والمخطط التالي يوضح ذلك:





توزع المرضى حسب الصفات السريرية العيانية (خلال التنظير) للورم:

سوف نذكر توزع المرضى حسب الصفات السريرية و العيانية للورم التي وردت في جدول المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان (EORTC):

بالنسبة لمعدلات النكس السابقة سنوزع المرضى ضمن ثلاث مجموعات:

مجموعة الأورام البدئية والتي تم علاجها للمرة الأولى وبلغ عددهم (١١١) مريضاً أي ما يعادل **٣٩،١%** من مجمل المرضى.

مجموعة الأورام الناكسة بمعدل مرة واحدة أو أُقل سنوياً، وبلغ عدد المرضى (١٢٥) مريضاً أي ما يعادل **٤٤%** من مجمل المرضى.

مجموعة الأورام الناكسة بمعدل أكثر من مرة واحدة سنوياً، و بلغ عدد المرضى (٤٨) مريضاً أي ما يعادل **١٦،٩%** من مجمل المرضى والجدول التالي يوضح ذلك:

معدل النكس	عدد المرضى	النسبة المئوية
ورم بدئي	١١١	%٣٩،١
نكس لمرة واحدة سنوياً أو أقل	١٢٥	%٤٤
نكس أكثر من مرة واحدة سنوياً	٤٨	%١٦،٩
المجموع	٢٨٤	%١٠٠

جدول (٨): توزع المرضى حسب معدل النكس السابق

أما بالنسبة لحجم الورم فإن المرضى الذين لديهم ورم مثانة قطره أقل من ٣سم بلغ عددهم (١٧٨) مريضاً و نسبتهم **٦٢،٧%**من مجمل المرضى، في حين (١٠٦) مرضى تبين لديهم ورم مثانة قطره أكبر أو يساوي ٣سم ونسبتهم **٣٧،٣%** والجدول التالي يوضح ذلك:

قطر الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية
ورم < ٣سم	١٧٨	%٦٢،٧
ورم > أو يساوي ٣ سم	١٠٦	%٣٧،٣
المجموع	٢٨٤	%١٠٠

جدول (٩) توزع المرضى حسب قطر الورم

بالنسبة لعدد البؤر الورمية المكتشفة أثناء التنظير فقد بلغ عدد المرضى الذين اكتشف لديهم بؤرة ورمية وحيدة (١١٧) مريضاً أي ما يعادل **٤١،٢%** من مجمل المرضى. والمرضى الذين اكتشف لديهم ٢-٧ بؤر ورمية أثناء التنظير بلغ عددهم (١٤٠) مريضاً أي ما يعادل **٤٩،٣%** من مجمل المرضى. في حين كان هناك (٢٧) مريضاً لديهم ٨ بؤر ورمية أو أكثر أي ما يعادل **٩،٥%** من مجمل المرضى والجدول التالي يوضح ذلك:

عدد البؤر الورمية	عدد المرضى	النسبة المئوية
بؤرة ورمية وحيدة	١١٧	**٤١،٢%**
٢-٧ بؤر ورمية	١٤٠	**٤٩،٣%**
٨ بؤر ورمية أو أكثر	٢٧	**٩،٥%**
المجموع	٢٨٤	**١٠٠%**

جدول (١٠) توزع المرضى حسب عدد البؤر الورمية المكتشفة خلال التنظير

توزع المرضى حسب الصفات الباثولوجية للورم:

سوف نذكر توزع المرضى هنا أيضا حسب المقاييس التي وردت في جدول المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان (EORTC) وهي مرحلة الورم، ودرجة الورم، و وجود مركب CIS أو غيابه.

بالنسبة لمرحلة الورم فإن جميع المرضى في دراستنا لديهم أورام مثانة سطحية غير غازية للعضلية وبالتالي إما بمرحلة **Ta** أو مرحلة **T1**. بالنسبة للمرضى الذين لديهم أورام مثانة بالمرحلة **Ta** فقد بلغ عددهم (٥٧) مريضاً أي ما يعادل **٢٠،١%** من مجمل المرضى، في حين بلغ عدد المرضى الذين لديهم أورام مثانة بمرحلة **T1** (٢٢٧) مريضاً أي ما يعادل **٧٩،٩%** من مجمل المرضى والجدول التالي يوضح ذلك:

مرحلة الورم T	عدد المرضى	النسبة المئوية
Ta	٥٧	**٢٠،١%**
T1	٢٢٧	**٧٩،٩%**
المجموع	٢٨٤	**١٠٠%**

جدول (١١): توزع المرضى حسب مرحلة الورم T

فيما يتعلق بدرجة الورم، فقد توزع مرضى دراستنا على ثلاث مجموعات هي كالتالي:

مجموعة أورام PUNLMP حسب تصنيف WHO 2004 وقد بلغ عدد المرضى هذه المجموعة (٣٢) مريضاً أي ما يعادل **١١،٣%** من أفراد العينة.

مجموعة الأورام منخفضة الدرجة (Low Grade) حسب تصنيف WHO 2004 وقد بلغ عدد مرضى هذه المجموعة (١٨١) والنسبة هي **٦٣،٧%** من أفراد العينة.

مجموعة الأورام عالية الدرجة (High Grade) حسب تصنيف WHO 2004 وقد بلغ عدد مرضى هذه المجموعة (٧١) والنسبة هي **٢٥%** من أفراد العينة والجدول التالي يوضح التوزع:

درجة الورم	عدد المرضى	النسبة المئوية
PUNLMP	**٣٢**	**%١١،٣**
LG	**١٨١**	**%٦٣،٧**
HG	**٧١**	**%٢٥**
المجموع	**٢٨٤**	**%١٠٠**

جدول (١٢): توزع المرضى حسب درجة الورم

أما فيما يتعلق بوجود مركب **CIS** أو غيابه، ففي مرضى العينة المدروسة وجد هناك (٣) مرضى فقط لديهم **CIS** مرافق لورم مثانة من المرحلة **T1**

تم دمج المعطيات السابقة جميعاً في جدول واحد كالتالي:

	Ta	T1	T1 + CIS	المجموع
PUNLMP	٣٢ (%١١،٢٦)	٠ (%٠)	٠ (%٠)	٣٢ (%١١،٢٦)
LG	٢١ (%٧،٣)	١٦٠ (%٥٦،٤)	٠ (%٠)	١٨١ (%٦٣،٧)
HG	٤ (%١،٤)	٦٤ (%٢٢،٥)	٣ (%١،١)	٧١ (%٢٥)
المجموع	٥٧ (%٢٠،٢)	٢٢٤ (%٧٨،٩)	٣ (%١،١)	٢٨٤ (%١٠٠)

جدول (١٣): توزع المرضى حسب الصفات التشريحية المرضية للورم

توزع المرضى حسب مجموعات خطورة النكس:

بما أننا ندرس دور الحقن الباكر ضمن المثانة التالي للتجريف في تخفيض نسبة النكس، لذلك من الضروري معرفة خطورة النكس لدى كل مريض من مرضى الدراسة لكي نتمكن من تقييم فعالية هذه الخطة العلاجية.

كما ذكرنا سابقاً سوف نعتمد في تقدير خطورة النكس على معايير المنظمة الأوربية لأبحاث وعلاج السرطان (**EORTC**) وبالتالي مرضى الدراسة يمكن توزيعهم على ثلاث مجموعات

مجموعة المرضى منخفضي خطورة النكس (**Low Risk of Recurrence**) ويبلغ عدد مرضى هذه المجموعة (**٢٩**) مريضاً أي ما يعادل **١٠،٢%** من مجمل المرضى.

مجموعة المرضى متوسطي خطورة النكس (**Intermediate Risk of Recurrence**) ويبلغ عدد مرضى هذه المجموعة (١٨٧) مريضاً أي ما يعادل **٦٥،٨%** من مجمل المرضى.

مجموعة المرضى مرتفعي خطورة النكس (**High Risk of Recurrence**) ويبلغ عدد مرضى هذه المجموعة (٦٨) مريضاً أي ما يعادل **٢٤%** من مجمل المرضى والجدول التالي يوضح هذه المعطيات:

خطورة النكس	اجمالي نقاط الحرز	عدد المرضى	النسبة المئوية
منخفض الخطورة	**٠**	**٢٩**	**%١٠،٢**
متوسط الخطورة	**١-٩**	**١٨٧**	**%٦٥،٨**
مرتفع الخطورة	**١٠-١٧**	**٦٨**	**%٢٤**
المجموع	**-**	**٢٨٤**	**%١٠٠**

جدول (١٤): توزع المرضى حسب خطورة النكس الورمي

كما ذكرنا سابقاً لقد تم تقسيم مرضى العينة المدروسة إلى مجموعتين اعتماداً على إجراء حقن باكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين ضمن المثانة بعد التجريف:

مجموعة الدراسة: هي مجموعة مرضى أورام المثانة السطحية التي تم علاجها بالتجريف مع حقن باكر خلال ٢٤ساعة لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين ضمن المثانة وقد بلغ عدد مرضى هذه المجموعة (١١٣) مريضاً أي ما يعادل **٣٩،٨%** من مجمل مرضى الدراسة.

مجموعة الشاهد: هي مجموعة مرضى أورام المثانة السطحية التي تم علاجها بالتجريف دون حقن باكر لجرعة من العلاج الكيماوي ضمن المثانة وقد بلغ عدد مرضى هذه المجموعة (١٧١) أي ما يعادل **٦٠،٢%**.

من خلال دراسة بيانات المرضى تبين أنه تم تطبيق برتوكول علاج داعم داخل المثانة كيمائي (٦ حقن دوكسوروبيسين) أو مناعي (٦ حقن BCG) لدى (٩٦) مريض أي ما يعادل **٣٣،٨%** من مجمل المرضى وتوزعت هذه المرضى بنسب متقاربة بين مجموعتي الدراسة و الشاهد (٣٧مريض من مجموعة الدراسة و ٥٩ من مجموعة الشاهد) ، لذلك لم يتم دراسة تأثير هذا العامل في دراستنا.

تمت متابعة جميع المرضى بتنظير المثانة الصلب سواء تحت التخدير الموضعي أو العام كل ثلاثة أشهر لتحري وجود نكس للأورام وتم تجريف جميع الآفات المشتبهة في حال ملاحظتها وإرسالها للتشريح المرضي لإثبات وجود النكس Recurrence.

تم تسجيل نتائج المراقبات التنظيرية لمدة سنة ومقارنة نسب النكس بين مجموعتي الدراسة و الشاهد

وكانت نتائج المتابعة لسنة من تاريخ التجريف هي كالتالي :

حدث نكس ورمي لدى (**٣٦**) مريض من مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن) التي يبلغ عدد مرضاها (**١١٣**) مريضاً وبالتالي كانت نسبة حدوث نكس ضمن هذه المجموعة هي **٣١،٩%**

في حين حدث نكس ورمي لدى (**٧٩**) مريض من مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن) التي يبلغ عدد مرضاها (**١٧١**) مريض وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس لدى هذه المجموعة هي **٤٦،٢%**.

و الجدول التالي يوضح هذه النتائج :

	مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن)	**مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن)**	**المجموع**
عدد المرضى	**١١٣**	**١٧١**	**٢٨٤**
عدد حالات النكس	**٣٦**	**٧٩**	**١١٥**
النسبة المئوية للنكس	**٣١،٩%**	**٤٦،٢%**	**٤٠،٥%**
P value	**٠،٠١٥**		

جدول (١٥): عدد حالات النكس و نسبتها لدى مجموعتي الدراسة

سوف نعرض من خلال الجدول التالي توزع مرضى مجموعة الحالة و مجموعة الشاهد حسب خطورة النكس لكي نتمكن بشكل أدق من تقييم فعالية الخطة العلاجية:

	مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن)	مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن)	المجموع
منخفضي خطورة النكس	١١	١٨	٢٩
متوسطي خطورة النكس	٧٨	١٠٩	١٨٧
مرتفعي خطورة النكس	٢٤	٤٤	٦٨
المجموع	١١٣	١٧١	٢٨٤

جدول (١٦): توزع مرضى مجموعة الحالة و الشاهد حسب خطورة النكس

بالنسبة للمرضى منخفضي خطورة النكس :

حدث نكس ورمي لدى مريض **واحد** من مجموعة الدراسة التي يبلغ عدد مرضاها (١١) مريض. وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس ضمن هذه المجموعة هي **٩،١%**.

في حين حدث نكس ورمي **لخمس** مرضى من مجموعة الشاهد التي يبلغ عدد مرضاها (١٨) مريض. وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس لدى هذه المجموعة هي **٢٧،٨%.**

و الجدول التالي يوضح هذه النتائج :

منخفضي خطورة النكس	مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن)	مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن)	المجموع
عدد المرضى	١١	١٨	٢٩
عدد حالات النكس	١	٥	٦
النسبة المئوية	%٩،١	%٢٧،٨	%٢٠،٧
P value	٠،٣٦		

جدول (١٧): عدد حالات النكس و نسبتها لدى المرضى منخفضي خطورة النكس

وبالنسبة لمجموعة المرضى متوسطي خطورة النكس :

حدث نكس ورمي لدى (٢١) مريض من مجموعة الدراسة التي يبلغ عدد مرضاها (٧٨) مريض. وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس ضمن هذه المجموعة هي **٢٦،٩%**.

في حين حدث نكس ورمي لدى (٤٦) مريض من مجموعة الشاهد التي يبلغ عدد مرضاها (١٠٩) مريض. وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس لدى هذه المجموعة هي **٤٢،٢%.**

و الجدول التالي يوضح هذه النتائج :

متوسطي خطورة النكس	مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن)	مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن)	المجموع
عدد المرضى	٧٨	١٠٩	١٨٧
عدد حالات النكس	٢١	٤٦	٦٧
النسبة المئوية	%٢٦،٩	%٤٢،٢	%٣٥،٨
P value	٠،٠٣١		

جدول(١٨): عدد حالات النكس و نسبتها لدى المرضى متوسطي خطورة النكس

وبالنسبة **لمجموعة المرضى مرتفعي خطورة النكس** :

حدث نكس ورمي لدى (١٤) مريض من مجموعة الدراسة التي يبلغ عدد مرضاها (٢٤) مريض. وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس ضمن هذه المجموعة هي **٥٨،٣%**.

في حين حدث نكس ورمي لدى (٢٨) مريض من مجموعة الشاهد التي يبلغ عدد مرضاها (٤٤) مريض. وبالتالي كانت نسبة حدوث النكس لدى هذه المجموعة هي **٦٣،٦%**.والجدول التالي يوضح هذه النتائج :

مرتفعي خطورة النكس	مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن)	مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن)	المجموع
عدد المرضى	٢٤	٤٤	٦٨
عدد حالات النكس	١٤	٢٨	٤٢
النسبة المئوية	%٥٨،٣	%٦٣،٦	%٦١،٧
P value	٠،٦٦		

جدول (١٩): عدد حالات النكس و نسبتها لدى المرضى مرتفعي خطورة النكس

٣. المناقشة:

شملت الدراسة ٢٨٤ مريضاً راجعوا مشافي جامعة دمشق لأجراء تجريف ورم مثانة غير غازي للعضلية وهذا يعكس شيوع ورم المثانة باعتباره أشيع خباثات الجهاز البولي

كانت نسبة الذكورفي دراستنا ٧٦،٤% من أفراد العينة ، في حين كانت نسبة الإناث ٢٣،٦% من أفراد العينة، وبلغت نسبة الذكور إلى الإناث ما يقارب ٣،٢ : ١ ويتوافق ذلك مع النسب العالمية وتعود أرجحية الذكور بسبب انتشار التدخين أكثر بين الرجال (٧٣،٣% من الذكور

مقابل **٢٠،٩%** من الإناث في العينة المدروسة) و تعرضهم المهني لعوامل مسرطنة أكثر من النساء.

بلغت ذروة الحدوث عند مرضى الدراسة في حوالي سن **٦١** سنة وسجلت حالات من عمر ال **٣٦** وحتى ال **٨٧** وهذا يعكس أيضا طبيعة ورم المثانة الذي يرافق الأعمار الكبيرة مع ذروة في العقد السابع في حين أن ذروة حدوث الأورام غير الغازية عالمياً في العقد الثامن ويعود ذلك في الغالب لتأخر التشخيص بالأعمار المتقدمة الذين غالباً ما يراجعون بمراحل متقدمة (سرطان غازي).

مناقشة توزع المرضى من حيث الصفات السريرية للورم:

من حيث عدد البؤر كانت نسبة الأورام الوحيدة **٤١،٢%** والأورام المتعددة ٢-٧ بؤر نسبتها **٤٩،٣%** في حين الأورام المتعددة أكثر من ٨ بؤر نسبتها **٩،٥%** أي أن ألأورام المتعددة ٢-٧ بؤر هي الأشيع في دراستنا وهذا قد يكون ناجم عن المراجعة المتأخرة للمرضى مما يتيح فرصة أكبر لانزراعات ورمية أكثر و تعدد البؤر كما أن النسبة الأكبر من المرضى في دراستنا هي من الحالات الناكسة المجرفة سابقاً وبالتالي زيادة احتمال الانزراع الورمي .

ومن حيث معدلات النكس السابقة فقد بلغت نسبة الأورام البدئية **٣٩،١%** في حين بلغت نسبة الأورام الناكسة **٦٠،٩%** وهذا يعكس النسبة طبيعة الورم وميله للنكس من ناحية وقد يكون بسبب قلة تطبيق العلاجات الداعمة من ناحية أخرى حيث أن نسبة تطبيق الحقنة الباكرة من الدوكسوروبيسين التالي للتجريف في مرضى دراستنا كانت أقل من **٤٠%** .

مناقشة توزع المرضى من حيث صفات التشريح المرضي للورم:

كان الجزء الأكبر من مرضى الدراسة لديهم ورم T1 LG بنسبة ٥٦% تقريباً ويليه T1 HG بنسبة ٢٣% تقريباً والباقي Ta بنسبة حوالي ٢٠%.وهذا يعكس طبيعة الأورام المنتشرة عند مرضانا حيث أنَّ غالبية الأورام منخفضة الدرجة تغزو ما بعد الغشاء القاعدي T1. ويعكس قلَّة نسبة الأورام عالية الدرجة (كأورام سطحية) بسبب ميل هذه الأورام للغزو السريع ونتيجة لتأخر التشخيص عند معظم هؤلاء المرضى فغالباً ما يراجعون بسرطانات غازية. أما انخفاض نسبة الأورام Ta في مرضى الدراسة فقد يكون ناجم عن التأخر بطلب الاستشارة الطبية عند مرضانا و بالتالي تقل نسبة الأورام المكتشفة باكراً مما يتيح فرصة أكبر لحدوث غزو(T1).

بالنسبة ل CIS فقد شُخِّص فقط ٣ حالات Cis مرافق لـ T1HG ربما يعود ذلك لصعوبة التمييز بالفحص الباثولوجي لمجروفات المثانة بين الـCis والـ Ta HG حيث أنَّ كلا الورمين لا يتجاوز المخاطية وعالي الدرجة مما قد يلتبس على بعض المشرحين المرضيين ويُشخص خطأً Ta HG لذلك يجب تزويد المشرح المرضي بمعلومات عن المنظر العياني للورم (لاطئ أو متنبِّت...).وأيضاً بسبب عدم أخذ خزعات عشوائية من المناطق المحمرة (التي يشتبه بوجود Cis فيها) ودراستها بشكل معزول والاكتفاء بتجريف الأورام الحليمية وتخثير البؤر المشبوهة غير المتنبتة وعدم إجراء فحص خلوي لعينة بول cytology قبل التجريف التي تكشف وجود أورام عالية الدرجة وتثير الشك بال Cis.

بالنسبة لتوزع المرضى حسب خطورة النكس كانت النسبة الأكبر من مرضانا من المجموعة متوسطة الخطورة بنسبة **٦٥،٨%** يليها المرضى مرتفعي الخطورة بنسبة **٢٤%** يليها المرضى منخفضي الخطورة بنسبة **١٠،٢%** وقد يكون السبب أن أغلب مرضانا هم من

الحالات الناكسة ومن ناحية أخرى التأخر بالتشخيص قد يكون من الأسباب. التي تؤدي الى أن نسبة الأورام

منخفضة الخطورة (ورم بدئي وحيد صغير غير ناكس) قليلة ومن ناحية أخرى فإن غالبية الأورام مرتفعي الخطورة تميل للغزو العضلي.

مناقشة نسب النكس لدى مرضى الدراسة:

نلاحظ أن نسبة النكس لمرضى الدراسة قد انخفضت من **٤٦،٢%**. لدى مجموعة الشاهد (تجريف دون حقن) إلى **٣١،٩%** لدى مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن) وبحساب فرق نسبة النكس عن المجموعة الشاهد نجد أن انخفاض النكس المطلق بلغ ١٤،٣% والانخفاض النسبي بلغ ٣١% وكانت قيمة (P = ٠،٠١٥) وهي قيمة مهمة احصائياً (أقل من ٠،٠٥) مما يؤكد دور الحقنة الباكرة ضمن المثانة من الدوكسوروبيسين التالية للتجريف في تقليل النكس للاورام السطحية غير الغازية للعضلية.

أ- مناقشة نسب النكس لدى المرضى منخفضي خطورة النكس:

نلاحظ أن نسبة النكس في هذه المجموعة من المرضى قد انخفضت من **٢٧،٨%** لدى مجموعة الشاهد إلى **٩،١%** لدى مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن باكر) وبحساب فرق نسبة النكس عن المجموعة الشاهد نجد أن انخفاض النكس المطلق بلغ **١٨،٧%** والانخفاض النسبي بلغ **٦٧،٣%** ولكن بالنسبة لقيمة(P) فقد كانت (P = ٠،٣٦) وهي قيمة غير مهمة احصائياً، ولم نحصل على قيمة P حاسمة (أقل من ٠،٠٥) قد يكون ناجم عن صغر العينة.

ب- مناقشة نسب النكس لدى المرضى متوسطي خطورة النكس:

نلاحظ أن نسبة النكس ضمن هذه المجموعة قد انخفضت من **٤٢،٢%** لدى مجموعة الشاهد إلى **٢٦،٩%** لدى مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن باكر) وبحساب فرق نسبة النكس عن المجموعة الشاهد نجد أن انخفاض النكس المطلق بلغ **١٥،٣%** والانخفاض

النسبي بلغ ٣٦،٣% وكانت قيمة (P = ٠،٠٣١) وهي قيمة مهمة احصائياً (أقل من ٠،٠٥) مما يثبت دور الحقنة الباكرة ضمن المثانة من الدوكسوروبيسين التالية للتجريف في تقليل النكس ضمن هذه المجموعة التي تشكل القسم الأكبر من مرضى الدراسة.

ج- مناقشة نسب النكس لدى المرضى مرتفعي خطورة النكس :

نلاحظ أن نسبة النكس ضمن هذه المجموعة من المرضى قد انخفضت انخفاضا ضئيل من **٦٣،٦%** لدى مجموعة الشاهد إلى **٥٨،٣%**.لدى مجموعة الدراسة (تجريف مع حقن باكر) وبحساب فرق نسبة النكس عن المجموعة الشاهد نجد أن انخفاض النكس المطلق بلغ **٥،٣%** والانخفاض النسبي بلغ **٨،٣%** ودون فرق احصائي هام حيث كانت قيمة (P = ٠،٦٦).

٤.مقارنة النتائج:

سنقارن بعض من نتائج دراستنا مع نتائج:

- ✓ مراجعة أجراها Sylvester et al لبعض الدراسات في معهد Brussels في بلجيكا عام ٢٠٠٤ [٧١].
- ✓ دراسة أجراها et alGudjónsson في السويد عام ٢٠٠٩ [٦٩].

المقارنة ستتم من حيث عدد مرضى العينة ونسب النكس لمجموعتي الدراسة من خلال الجدول التالي:

		دراستنا	دراسة Gudjónsson	مراجعة Sylvester et al
عدد مرضى الدراسة		٢٨٤	٢١٩	١٤٧٦
نسبة النكس	الدراسة	%٣١،٩	%٦١،٧	%٣٦،٧
	الشاهد	%٤٦،٢	%٧٦،٩	%٤٨،٤
P value		٠،٠١٥	٠،٠١٦	أقل من ٠،٠٠٠١

جدول (٢٠): مقارنة نتائج الدراسة

من خلال النتائج السابقة نلاحظ أن دراستنا تتفق مع الدراسات الأخرى في اثبات دور الحقن الباكر التالي للتجريف في تخفيض نسب النكس لدى الأورام السطحية غير الغازية للعضلية، لكن يلاحظ أن نسب النكس كانت أقل بدراستنا منها في دراسة Gudjónsson et al

ومراجعة Sylvester et al وقد يكون تفسير ذلك أن نسب النكس في دراستنا تم حسابها فقط خلال السنة الأولى التالية للتجريف بينما في دراسة Gudjónsson et al ومراجعة Sylvester et al حُسِبت نسبة النكس خلال فترة أطول (عدة سنوات).

مقارنة النتائج عند المرضى منخفضي خطورة النكس:

سنقارن نسب نكس هذه المجموعة مع دراسة أجراها De Nunzio et al في ايطاليا عام ٢٠١١ [٨٧]، والتي أجريت على مرضى منخفضي خطورة النكس

المقارنة ستتم من حيث عدد مرضى العينة و نسب النكس لمجموعتي الدراسة بالجدول التالي

منخفضي خطورة النكس		دراستنا	دراسة De Nunzio et al
عدد مرضى الدراسة		٢٩	٢٠٢
نسبة النكس	الدراسة	%٩،١	%١٠،٣
	الشاهد	%٢٧،٨	%٤٣،٨
P value		٠،٣٦	٠،٠٠٠١

جدول (٢١): مقارنة نتائج الدراسة للمرضى منخفضي الخطورة

إن دراسة De Nunzio et al اثبتت دور الحقن الباكر في تخفيض نسب النكس لدى المرضى منخفضي خطورة النكس(P = 0,0001)، أما في دراستنا فقد انخفضت نسبة النكس من **٢٧،٨%** الى **٩،١%** بعد تطبيق الحقن الباكر لكننا لم نحصل على فرق احصائي مهم حيث (P = 0,36) وهذا ناجم غالباً عن صغر حجم العينة (٢٩مريض) من ناحية وعن قصر فترة المتابعة(سنة واحدة) للمرضى مقارنة مع الدراسة السابقة (التي أجريت على ٢٠٢ مريض ومتابعة لمدة أربع سنوات).

مقارنة النتائج عند المرضى متوسطي الخطورة:

سنقارن نسب نكس هذه المجموعة مع دراسة أجراها Li Ning-chen et al في الصين عام **٢٠١٣** [٨٨]، على مجموعة من المرضى متوسطي خطورة النكس.

المقارنة ستتم أيضاً من حيث عدد مرضى العينة و نسب النكس لمجموعتي الدراسة بالجدول التالي:

متوسطي خطورة النكس		دراستنا	دراسة Li Ning-chen et al
عدد مرضى الدراسة		١٨٧	403
نسبة النكس	الدراسة	%٢٦،٩	%٧،٨
	الشاهد	%٤٢،٢	%١٤،٣

P value	٠،٠٣١	٠،٠٤٢

جدول (٢٢): مقارنة نتائج الدراسة للمرضى متوسطي الخطورة

أن دراسة et al Li Ning-che تؤكد ما توصلنا اليه حيث اثبتت دور الحقنة الواحدة في تخفيض النكس عند المرضى متوسطي خطورة النكس.

نلاحظ انخفاض كبير بنسب النكس بهذه الدراسة مقارنة مع دراستنا قد يكون السبب في ذلك هو تلقي جميع مرضى هذه الدراسة لعلاج كيماوي داعم ضمن المثانة.

مقارنة النتائج عند المرضى مرتفعي خطورة النكس:

أجريت دراسة على المرضى مرتفعي خطورة النكس من قبل Cai T, Nesi G et al في ايطاليا عام ٢٠٠٨ [٨٩]، لدراسة دور الحقن الباكر التالي للتجريف في تخفيض النكس وسنقارن نتائج دراستنا مع هذه الدراسة من خلال الجدول التالي:

مرتفعي خطورة النكس		دراستنا	دراسة Cai T et al
عدد مرضى الدراسة		٦٨	١٦١
نسبة	الدراسة	%٥٨،٣	%٤٢،٥

النكس	الشاهد	%٦٣،٦	%٤٩،٤
P value		٠،٦٦	٠،٨٢

جدول (٢٣): مقارنة نتائج الدراسة للمرضى مرتفعي الخطورة

اظهرت دراسة Cai T, Nesi G et al أن تطبيق الحقن الباكر التالي للتجريف ليس له فائده محسوسه بتقليل معدل النكس لدى المرضى مرتفعي الخطورة(P = 0,83) وهذا ما يتفق مع دراستنا (P = 0,66).

الخلاصة Conclusion :

- ✓ من خلال هذه الدراسة تبين أن الحقن الباكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين ضمن المثانة خلال ٢٤ ساعة التالية للتجريف له دور فعّال في تخفيف النكس المبكر للأورام المثانية السطحية غير الغازية للعضلية (Ta , T1).
- ✓ بالنسبة للأورام منخفضة خطورة النكس : ان تطبيق الحقن الباكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين أدى إلى خفض نسبة النكس بشكل واضح من ٢٧،٨% الى ٩،١% ولكن لم نحصل على قيمة (P) حاسمة (أقل من 0,05).

ونحن بحاجة لعدد أكبر من المرضى لاثبات ذلك.

- ✓ بالنسبة للأورام متوسطة خطورة النكس : أثبتت دراستنا أن تطبيق الحقن الباكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين له دور فعّال في تقليل نسبة النكس المبكر لهذه الأورام.
- ✓ أما بالنسبة للأورام مرتفعة خطورة النكس : تبين أن الحقن الباكر لجرعة وحيدة من الدوكسوروبيسين له دور قليل في تقليل نسبة نكس هذه المجموعة وغير هام احصائياً.

التوصيات Recommendations :

يوصى بتطبيق الحقن الباكر لجرعة وحيدة من العلاج الكيماوي (Doxorubucin) خلال ٢٤ ساعة التالية لتجريف الأورام المثانية السطحية غير الغازية للعضلية (Ta , T1) و بالأخص الأورام متوسطة خطورة النكس.

References المراجع

1) Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
2) Ferlay J, Shin HR, Bray F et al…, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 Int J Cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
3) Joshi A, Preslan E, Risk factors of Bladder Cancer: Challenges of Conductng a Literature Search Using Pubmed. Perspect Health Inf Manag. 2011 Apr 1;8:1e.
4) Edward M. Messing: Urothelial Tumors of the Bladder. In: Walsh PC et al (editors): Campbell's Urology, Saunders, 2007. 9th ed., vol. 4, Chap75, p 40.
5) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Bohle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2011.
6) Matthew E. Nielsen, Shahrokh F. Shariat, Pierre I. Karakiewicz, YairLotan, Craig G. Rogers, et al. Advanced Age Is Associated with Poorer Bladder Cancer-Specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. EurUrol Jour, March 2009, Volume 51, issue 3, pages 585-872.

7) Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase, IARCC Press, Lyon. 2004. No. 5, version 2.0.
8) Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. Urol Oncol. 2004 Mar-Apr;22(2):86-92.
9) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71–96.
10) Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. EurUrol 2013 Feb;63(2):234-41.
11) Boffetta P (2008) Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scand J UrolNephrolSuppl 42:45–54.
12) Martini T, Mayr R, Lodde M, et al. Validation of RiskCheck Bladder Cancer ©, version 5.0 for riskadapted screening of bladder cancer. UrolInt 2013; 91(2):175-81.
13) Mir MC, Stephenson AJ, Grubb RL 3rd, et al. Predicting risk of bladder cancer using clinical and demographic information from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial participants. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Dec;22(12):2241-9.
14) Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer 2010 Apr; 102(9):1428-37.
15) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug;306(7):737-45.
16) Brinkman M[1], Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer**.** Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008 Sep;(218):25-36.
17) Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998 Dec;22(12):1435K48.
18) Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: noninvasive urothelial neoplasias.In: Eble JN, Sauter G, Epstein Jl, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.

19) Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol 1997 Feb;157(2):480-1.
20) Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol 1998 Jul;160(1):45-8.
21) Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. J Urol 2005 Sep;174(3):859-61.
22) Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. J Urol 2000 Oct;164(4): 1183-7.
23) Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9.
24) Burton JL, Goepel JR, Lee JA. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. J Clin Pathol 2000 Sep;53(9):718-9.
25) Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. Urology 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63.
26) Sexton WJ, Wiegand LR, Correa JJ et al…, Bladder cancer a review of non-muscle invasive disease. Cancer Control. 2010 Oct;17(4):256-68.
27) Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. Int J Urol 1995 Jun; 2 (Suppl 2):8-22.
28) Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T (2009) Bladder cancer: new TUR techniques. World J Urol 27:309–312.
29) Gattegno B, Chopin D. [*Endoscopic diagnosis* and *treatment* of superficial bladder tumors]. Prog Urol. 2001 Nov;11(5):1023-30.
30) Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for

778 patients from a hospital haematuria clinic. BJU Int 2012 Jul; 110(1):84-94.
31) Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. Urology 2003 Jan;61(1):109-18.
32) Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. Urol Oncol 2010 Jul-Aug;28(4):441-8.
33) Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer 2010 Apr;102(9):1428-37.
34) Frampton JE*(*1), Plosker GL. Hexyl aminolevulinate: in the detection of bladder cancer. Drugs. 2006;66(4):571-8.
35) M. Craig Hall, Sam S. Chang, Guido Dalbagni, Raj SomPruthi. Non-muscle invasive Bladder Cancer Clinical Guideline. American Urological Association Education and Research, 2010
36) Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasivebladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. EurUrol 2010Apr;57(4):595-606.
37) Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group.Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic reviewand meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care 2011 Jan;27(1):3-10.
38) Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) oftransitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesicaltherapy. EurUrol 2010 Apr;57(4):655-60.
39) Witjes JA (2004) Bladder carcinoma in situ: state of the art. EurUrol 45:142–146
40) Mufti GR, Singh M (2006) Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. EurUrol 22(4):288–93
41) Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2005 Nov;48(5):760-3

42) Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2005 Nov;48(5):760K3.
43) K. Thomas, T. O'Brien. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. EurUrolSuppl 7 (2008)(524 - 528).
44) J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338.
45) Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. BJU Int 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
46) Balbay MD, Cimentepe E et al. (2005) The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. J Urol 174(6):2260–2, discussion 2262–3.
47) Rees RW (2002) The effect of transurethral resection of the intravesical ureter during the removal of bladder tumours. Br J Urol 41(1):2–5.
48) Collado A, Chechile GE et al. (2000) Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. J Urol 164(5):1529–32.
49) Mydlo JH, Weinstein R et al (2006) Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: Results of a small series and a review of the literature. J Urol 161(4):1128–32.
50) Kondas J, Szentgyorgi E. Transurethral resection of 1250 bladder tumours. Int Urol Nephrol. 1992;24(1):35-42.
51) Kundra V, Silverman PM (2009) Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol 180:1045–1054.
52) Rees RW (2002) The effect of transurethral resection of the intravesical ureter during the removal of bladder tumours. Br J Urol 41(1):2–5.
53) Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell

carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002 May;41(5):523-31.
54) Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high-risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001 Mar;165(3):808-10.
55) Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. EurUrol 2009 Dec;56(6):903-10.
56) Josephson DY, Pasin E, Stein JP. Superficial bladder cancer: an Update on etiology, classification and natural history. Rev Urol. 2008 Winter;10(1):31-43.
57) Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
58) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. EurUrol 2006 Mar;49(3):466-5
59) Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. Urol Int.
2014;92(2):131-5. doi: 10.1159/000353089. Epub 2013 Aug 23.
60) Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. J Urol 2011 Dec;186(6):2158-67.
61) Chopin D, Gattegno B. [Endovesical chemotherapy for superficial bladder tumors]. Prog Urol. 2001 Nov;11(5):1047-64.
62) Kurth K, Tunn U, Ay R, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. J Urol. 1997 Aug;158(2):378-84.
63) Kuroda M, Niijima T, Kotake T, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer

Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. Eur Urol. 2004 May;45(5):600-5.

64) Hendricksen K1, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. Curr Opin Urol. 2007 Sep;17(5):352-7.

65) Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, et al. Update on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer. Immunotherapy. 2010 May;2(3):381-92.

66) Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepain cauterized bladder. J Urol 1989 Dec;142(6):1589-93.

67) Pode D, Alon Y, Horowitz AT, et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitromodel. J Urol 1986 Aug;136(2):482-6.

68) Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptidecombinations in vitro and in vivo. J Urol 2002 Jan;167(1):357-63.

69) Gudjónsson S1, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. Eur Urol. 2009 Apr;55(4):773-80.

70) Soloway MS. Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer. Cancer Res. 1977 Aug;37(8 Pt 2):2918-29.

71) Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2186-90.

72) Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumorintravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updatedmeta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. EurUrol 2013 Sep;64(3):421-30.

73) Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation ofchemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? EurUrol 2004Sep;46(3):336-8.
74) Berrum-Svennung I1, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. J Urol. 2008 Jan;179(1):101-5.
75) Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol. 2007 Dec;178(6):2314-30.
76) Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. J Urol. 1996 Dec;156(6):1934-40, discussion 1940-1.
77) Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004 Apr;63(4):682-6; discussion 686-7.
78) Sylvester RJ[1], Oosterlinck W, Witjes JA, et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol. 2008 Apr;53(4):709-19.
79) Seow HA[1], Penketh PG, et al. Bioactivation and resistance to mitomycin C. Methods Enzymol. 2004;382:221-33.
80) Jeong CW[1], Jeon HG, Kwak C et al. Comparison of 30 mg and 40 mg of mitomycin C intravesical instillation in Korean superficial bladder cancer patients: prospective, randomized study. Cancer Res Treat. 2005 Feb;37(1):44-7.
81) Christine A. Frederick, Loren Dean Williams, et al. Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: adriamycin and daunomycin. Biochemistry, 1990, 29 (10), pp 2538–2549.
82) Jacobi GH, Kurth KH. Studies on the intravesical action of topically administered G3H-doxorubicin hydrochloride in men: plasma uptake and tumor penetration. J Urol. 1980 Jul;124(1):34-7.

83) Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C inreducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2004 Mar;93(4):485-90.
84) Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol. 2000 Jan;163(1):73-8.
85) Prapotnich D. BCG therapy of superficial tumors of the bladder. Bull Cancer. 1998 Feb;85(2):135-9.
86) J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2353.
87) De Nunzio C, Carbone A, Albisinni S, et al .Long-term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: prospective, single-centre randomised trial. World J Urol. 2011 Aug;29(4):517-21.
88) Li Ning-chen, YE ZHANG-qun, et al. Efficacy of immediate instillation combined with regular instillations of pirarubicin for Ta and T1 transitional cell bladder cancer after transurethral resection: a prospective, randomized, multicenter study. Chinese Medical Journal 2013;126(15):2805-2809.
89) Cai T, Nesi G, et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. J Urol. 2008 Jul;180(1):110-5.