الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليـم العالي والبحث العلمي
جامعـة دمشـــــــــق
كليـة الطب البشـــــري
قسم الجراحة

أورام المثانة غير الغازية للعضلية عالية الدرجة

(HGPT1) بين المعالجة بحقنBCG داخل المثانة

واستئصال المثانة الجذري

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الجراحة البولية

إعداد الطالب:

وسام الدين صلاح الدين ابو السل

إشراف:

الأستاذ الدكتور سمير العنزاوي

2022/2023

صفحة قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1.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 أوالأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

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

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

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.

أتقدم بكل ما يمكن لكلمات الشكر أن تحمله من امتنانٍ وشكرٍ وعرفانٍ بالجميل إلى أساتذتي الكرام في الشعبة البولية .....

وأخص بالشكر " الأستاذ الدكتور سمير العنزاوي " الذي تفضل بقبول الإشراف على هذا البحث وأمدني بصادق النصح فله فائق الاحترام..

والسادة أعضاء لجنة التحكيم على البحث.. الأساتذة الأفاضل :

الأستاذ الدكتور : إبراهيم برغوث

الأستاذ الدكتور: وفيق بركات

فهرس المحتويات:

المحتويات

الملخص ١٠
مقدمة ١٣
الفرضية البحثية وتساؤلات البحث ١٤
أهمية البحث ١٤
هدف البحث ١٥
تصميم الدراسة ١٥
الدراسات المرجعية ١٥
لمحة تشريحية عن المثانة Anatomy: ١٨
الوبائيات: ٢٠
عوامل الخطر لسرطان المثانة: ٢١
التصنيف TNM: ٢٢
الدرجة النسيجية Grade: ٢٨
تنظير المثانة (Cystoscopy): ٢٩
Photodynamic diagnosis (PDD))التنظير المتألق; ٣٠
استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT: ٣٠
اختلاطات التجريف عبر الاحليل TURBT: ٣٣
خزعات المثانة والإحليل الموثي: ٣٣
استطباب إعادة التجريف Re-TURBT: ٣٤
تقدير خطورة النكس والترقي: ٣٥
العلاجات الداعمة داخل المثانة Intravesical chemotherapy: ٣٩
A single, immediate, post operative intravesical instillation ٣٩
الحقنة الواحدة بعد التجريف: ٣٩
علاجات داعمة إضافية داخل مثانة: ٣٩
المعالجة الكيماوية الداعمة ضمن المثانة: ٤٠
جرعات الصيانة للمعالجة الكيماوية ضمن المثانة: ٤٠
البرنامج العلاجي بحقن BCG داخل المثانة: ٤١
سمية BCG: ٤٢
اعتبارات خاصة حول سمية BCG : ٤٧
مضادات استطباب غير محسومة (لا يتوفر بيانات كافية للأخذ بها كقاعدة): ٤٨
استئصال المثانة الجذري في أورام المثانة غير الغازية للطبقة العضلية: ٥٠
برنامج المتابعة لمرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية: ٥٢
الفرضية البحثية وتساؤلات البحث ٥٥
أهمية البحث: ٥٥

هدف البحث:..... ٥٥
تصميم الدراسة والمدة الزمنية:..... ٥٥
معايير القبول في الدراسة: ٥٦
معايير الاستبعاد من الدراسة:..... ٥٦
الدراسة الإحصائية: ٥٦
أولا: المجموعة الأولى (مجموعة العلاج بحقن ال BCG ضمن المثانة):..... ٥٧
ثانيا: المجموعة الثانية (مجموعة استئصال المثانة الجذري):..... ٦٢
الدراسة التحليلية: ٦٦
المقارنة مع الدراسات العالمية:..... ٦٩
المناقشة:..... ٧٥
محددات الرسالة:..... ٧٧
التوصيات: ٧٧
المراجع:..... ٧٨

فهرس الجداول:

جدول1: تصنيف TNM للمرحلة الورمية.[١٩] ٢٢
جدول2: خطر إنقاص المرحلة الورمية عند إجراء استئصال مثانة لورم مفترض أنه غير غازٍ للعضلية..... ٢٧
جدول3: حساب نقاط الترقي والنكس حسب (EORTC)[٤٥] ٣٦
جدول *4: تقدير خطورة الترقي حسب مجموع النقاط مع احتمال الترقي بعد سنة و 5 سنوات* [٤٥] ٣٧
جدول5: تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و5 سنوات[٤٥] ٣٧
جدول6: الـ EAU في تقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي [٤٦] ٣٨
جدول7: طرق تدبير الآثار الجانبية الموضعية المرافقة لحقن BCG داخل المثانة وفقًا للدلائل الإرشادية للمجموعة الأوروبية للمسالك البولية 2020. ..... ٤٥
جدول8: طرق تدبير الآثار الجانبية الجهازية المرافقة لحقن BCG داخل المثانة وفقًا للدلائل الإرشادية للمجموعة الأوروبية للمسالك البولية 2020. ..... ٤٦
جدول9: نسبة إصابة الذكور والإناث ضمن مجموعة لقاح BCG..... ٥٧
جدول10: توزع العينة بالنسبة إلى قطر الورم..... ٥٨
جدول11: توزع العينة بالنسبة إلى عدد البؤر ٥٨
جدول12: نسبة حدوث التهاب المثانة لدى مرضى المجموعة الأولى..... ٥٨
جدول13: نسبة حدوث البيلة الدموية لدى مرضى المجموعة الأولى..... ٥٩
جدول14: نسبة حدوث الحمى لدى مرضى المجموعة الأولى..... ٥٩
جدول15: نسبة حدوث تعب ووهن عام لدى مرضى المجموعة الأولى..... ٦٠
جدول16: نسبة حدوث ترفع حروري أكثر من ٣٨.٥ درجة..... ٦٠
جدول17: نسبة حدوث التحسس عند مرضى المجموعة الأولى..... ٦٠
جدول18: نسبة حدوث النكس الورمي والترقي نحو درجة أعلى لدى مرضى المجموعة الأولى..... ٦١
جدول19: متوسط عمر المرضى في المجموعة الثانية. ٦٢
جدول 20: توزع الاناث والذكور بالمجموعة الثانية. ٦٣
جدول 21: الاختلاطات عند مرضى الجراحة. ٦٤
جدول22: نسب النكس في مجموعة الجراحة. ٦٥
جدول 23: مقارنة الاختلاطات الصغرى بدراسة Xiaoming Jian[١٤] ٧٢
جدول 24: مقارنة نسبة النكس والتطور الورمي مع الدراسات العالمية بالنسبة إلى مرضى العلاج المحافظ..... ٧٣

فهرس الرسوم التوضيحية:

رسم توضيحي 1: المظهر الخارجي للمثانة..... ١٨
رسم توضيحي ٢: تشريح النزح اللمفاوي للحوض عند الذكر..... ١٩
رسم توضيحي ٣: تشريح طبقات المثانة..... ٢٠
رسم توضيحي 4: تصنيف الغزو الورمي T حسب تصنيف ال TNM ٢٥
رسم توضيحي 5: الفرق بين تصنيفي عام 1973 و WHO 2004 ..... ٢٩
رسم توضيحي ٦: بؤرة ورمية مشتبهة بالمثانة في أثناء إجراء TURBT ٣٢
رسم توضيحي ٧: البؤرة الورمية بعد تجريفها وتخثير قاعدتها بعروة المجّرّف..... ٣٢
رسم توضيحي 8: مخطط نسبة حدوث البيلة الدموية..... ٥٩
رسم توضيحي ٩: مخطط نسبة حدوث الإنتان البولي في مجموعة الجراحة..... ٦٣
رسم توضيحي ١٠: نسب الاختلاطات عند مرضى الجراحة..... ٦٥
رسم توضيحي ١١: مخطط لبيان نسبة النكس الورمي في مجموعة الجراحة..... ٦٦
رسم توضيحي ١٢: الفرق بالنسب بالنسبة إلى الاختلاطات الصغرى بين المجموعتين..... ٦٧
رسم توضيحي ١٣: مخطط الفرق في نسب النكس الورمي بين المجموعتين..... ٦٨
رسم توضيحي ١٤: مقارنة متوسط العمر بالدراسات العالمية. ٦٩
رسم توضيحي ١٥: نسبة إصابة الذكور للإناث في مجموعة العلاج بحقن الـ BCG..... ٧٠
رسم توضيحي ١٦: نسبة إصابة الذكور للإناث في مجموعة العلاج الجراحي..... ٧١
رسم توضيحي ١٧: مقارنة حجم الورم بدراسة إيطالية..... ٧١
رسم توضيحي ١٨: مقارنة عدد البؤر الورمية بالدراسة الإيطالية..... ٧٢
رسم توضيحي ١٩: مقارنة نسبة النكس والتطور الورمي مع الدراسات العالمية. ٧٤

الملخص

يعدّ سرطان المثانة من النمط TCC أشيع خباثات السبيل البولي، كما يعدّ الورم السابع لدى الذكور ، والسابع عشر لدى الإناث من حيث تواتر الخباثات عموماً.[١]وعند التشخيص، تكون ٧٠ – ٨٠ % من سرطانات المثانة أوراماً غير غازية للعضلية (non–muscle invasive bladder cancer (NMIBC))، ويتطور منها ٢٠ – ٢٥ % لأورام غازية للعضلية خلال حياة المريض.[٢]

وتتضمن خيارات العلاج لأورام المثانة غير الغازية للعضلية NMIBC عالية الخطورة: العلاج المناعي داخل المثانة باستخدام (لقاح ال BCG)، أو العلاج الكيماوي ضمن المثانة (باستخدام Mitomycin C)، أو بالاستئصال الجذري للمثانة.

ومن الثابت دور حقن ال BCG ضمن المثانة بعد تجريف المثانة، أنه يقلل ويؤخر من تطور الورم لداء غازٍ للعضلية، ويعدّ الخط الأول للعلاج عند العديد من مرضى NMIBC عاليي الخطورة ومن بينهم مجموعة مرضى أورام المثانة HGPT1.[٦] وعلى الرغم من ذلك يتطور داء غازٍ للعضلية عند ١٠ –٢٠ % من المرضى الذين استجابوا للعلاج بشكل كامل (بينما يتطور لدى ٦٦٪ من المرضى غير المستجيبين).[٧,٨]

وفي الوقت نفسه، فإنّ العديد من الدراسات تدعم استئصال المثانة الجذري كخيار مفضل عند فئة محددة من مرضى HGPT1: مثل الأورام المتعددة البؤر، و/أو الكبيرة الحجم، أو المترافقة مع CIS، أو نكس الورم بعد الشوط الكامل لحقن الـ BCG ضمن المثانة خلال ١–٣ سنوات.[٩,١٠]

طريقة الدراسة: دراسة استرجاعية retrospective للمرضى الذين أُجري لهم تجريف مثانة بسبب ورمي، وكانت نتيجة التشريح المرضي HGPT1 وتم إعطاء علاج مناعي متمم بحقن الـ BCG ضمن

المثانة في مستشفى الأسد الجامعي، ومستشفى المواساة الجامعي بدمشق، وذلك خلال الفترة الممتدة بين 2014/6/1 م و 2017/6/1 م، ومتابعة النتائج لمدة ثلاث سنوات ثم مقارنتها مع المرضى الذين أُجري لهم استئصال مثانة جذري بسبب ورمي HGPT1.

النتائج: أجريت الدراسة على ١٢٠ مريضاً، خضعوا للعلاج المحافظ بحقن BCG ضمن المثانة (بمتوسط عمر ٧١ سنة، والذكور ٧٠٪)، و٣٠ مريضاً خضعوا لاستئصال المثانة الجذري (متوسط العمر ٥٦ سنة و٨٠٪ ذكور). وتمت دراسة نسب حدوث الاختلاطات ضمن كل مجموعة، وجرى عدّ الاختلاط الذي لا يؤدي إلى نكسٍ ورمي أو ترقي مرحلي أو الوفاة اختلاطًا صغيراً. وكانت نسبة حدوث الاختلاطات الصغرى ٦٤.٦٪ في مجموعة العلاج المناعي بحقن BCG، و٣١.٧٪ في مجموعة العلاج الجراحي باستئصال المثانة بفارق إحصائي هامّ بين المجموعتين (P value < 0.0001). وحدث نكس ورمي عند ٦١.٧٪ من مرضى العلاج المحافظ، و١٦.٧٪ من مرضى العلاج الجراحي بفارق إحصائي هام أيضاً (P value < 0.0001).

ولم تحدث وفيات في مجموعة العلاج المناعي، في حين حدثت وفيات بنسبة ٦.٧٪ في مجموعة الجراحة.

الخلاصة: يجب اختيار المرضى والطريقة العلاجية المثالية لكل مريض بناء على المعطيات الخاصة بكل مريض، كما يجب الانتباه والتدقيق أكثر في نتائج التشريح المرضي.

كلمات مفتاحية: أورام المثانة، العلاج بحقن BCG، استئصال المثانة الجذري.

الفصل الأول

القسم التمهيدي

مقدمة:

يعدّ سرطان المثانة من النمط TCC ورم البشرة الانتقالية (وحاليا يسمى ورم الظهارة البولية UCC) أشيع خباثات السبيل البولي، كما يعدّ الورم السابع لدى الذكور ، والسابع عشر لدى الإناث من حيث تواتر الخباثات عموماً.[1]وإن العرض الأشيع عند القبول هو البيلة الدموية haematuria، وعادة يتم وضع التشخيص بعد تجريف المثانة بالتنظير ((transurethral resection (TUR).

وعند التشخيص، تكون ٧٠ – ٨٠ % من سرطانات المثانة أوراماً غير غازية للعضلية (non–muscle invasive bladder cancer (NMIBC))، ويتطور منها ٢٠ – ٢٥ % لأورام غازية للعضلية خلال حياة المريض.[2]وبالتشريح المرضي، تعدّ الأورام الحليمية غير الغازية للعضلية (محددة ضمن الطبقة الظهارية) كمَرحلة Ta، وتلك التي تغزو طبقة الصفيحة الخاصة (lamina propria) كـَ T1، بينما الأورام المسطحة عالية الدرجة ترتبط بالطبقة المخاطية كـَ كارسينوما في الموضع CIS,TIS.[3]

بعد التجريف عبر المثانة (TUR) والتحليل المرضي، يمكن تقدير الخطر بالنسبة إلى الأورام غير الغازية للعضلية ضمن مجموعات منخفضة، ومتوسطة وعالية الخطورة اعتماداً على قابليتها للنكس، والتطور نحو غزو الطبقة العضلية. [4]

ويشكل مرضى الأورام غير الغازية للعضلية عاليي الخطورة (T1، مع G3 عالي الدرجة و/أو CIS) مجموعة صعبة مع خطر النكس لخمس سنوات ٨٠٪، والتطور نحو غزو العضلية لأكثر من ٥٠٪، وذلك بحسب جداول تقدير الخطورة EORTC.[5]

وتتضمن خيارات العلاج لأورام المثانة غير الغازية للعضلية NMIBC عالية الخطورة: العلاج المناعي داخل المثانة باستخدام (لقاح الBCG)، أو العلاج الكيماوي ضمن المثانة (باستخدام Mitomycin C)، أو بالاستئصال الجذري للمثانة.

ومن الثابت دور حقن ال BCG ضمن المثانة بعد تجريف المثانة ،أنه يقلل ويؤخر من تطور الورم لداء غازٍ للعضلية. ويعدّ الخط الأول للعلاج عند العديد من مرضى NMIBC عاليي الخطورة ومن بينهم مجموعة مرضى أورام المثانة HGPT1.[٦] وعلى الرغم من ذلك يتطور داء غازٍ للعضلية عند ١٠ –٢٠ % من المرضى الذين استجابوا للعلاج بشكل كامل (بينما يتطور لدى ٦٦٪ من المرضى غير المستجيبين).[٧،٨]

وفي الوقت نفسه، العديد من الدراسات تدعم استئصال المثانة الجذري كخيار مفضل عند فئة محددة من مرضى HGPT1: مثل الأورام المتعددة البؤر، و/أو الكبيرة الحجم، والمترافقة مع CIS، أو نكس الورم بعد الشوط الكامل لحقن الـ BCG، ضمن المثانة خلال ١–٣ سنوات.[٩،١٠]

الفرضية البحثية وتساؤلات البحث:

إن حقن الـ BCG داخل المثانة هو العلاج الأساسي المتمم بعد تجريف أورام المثانة HGPT1، فهو خيار فعال يجنب المريض استئصال المثانة الجذري في كثير من الحالات، لكنه يحتاج إلى المراقبة الدورية بالتنظير لكشف النكس والتطور نحو غزو العضلية، وبالتالي الحاجة إلى استئصال مثانة جذري لاحقاً، لكن في مرحلة متقدمة أكثر.

وبالمقابل وفي حالات محددة يكون خيار استئصال المثانة الجذري لدى مرضى HGPT1 هو الخيار المثالي الذي يزيل خطر الترقي المرحلي، لكنه وفي الوقت نفسه، قد يكون overtreatment عند مرضى آخرين.

السؤال البحثي: ما هو دور استئصال المثانة الجذري في علاج أورام المثانة السطحية عالية الدرجة HGPT1؟

أهمية البحث:

التحري عن الخيارات العلاجية لدى مرضى أورام المثانة السطحية عالية الدرجة (HGPT1) بين التجريف وحقن الـ BCG (كمعالجة محافظة)، وبين الاستئصال الجذري للمثانة.

هدف البحث:

مقارنة دور كل من التجريف مع حقن الBCG ، واستئصال المثانة الجذري الباكر، من خلال مقارنة النتائج من حيث النكس الورمي والاختلاطات ونوعية الحياة.

تصميم الدراسة:

دراسة استرجاعية retrospective للمرضى الذين أُجري لهم تجريف مثانة، بسبب ورمي وكانت نتيجة التشريح المرضي HGPT1 مع إعطاء علاج مناعي متمم بحقن BCG ضمن المثانة وذلك في مستشفى الأسد الجامعي، ومستشفى المواساة الجامعي بدمشق، خلال الفترة الممتدة بين 2014/6/1 م

و2017/6/1 م، ومتابعة النتائج، لمدة ثلاث سنوات، ثم مقارنتها مع النتائج لدى المرضى، الذين أُجري لهم استئصال مثانة جذري بسبب ورمي HGPT1.

الدراسات المرجعية:

١. دراسة بعنوان High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer—Therapy Options During Intravesical BCG Shortage)[١١] لعام ٢٠١٦ والتي ناقشت الخيارات العلاجية لأورام المثانة غير الغازية للعضلية عالية الخطورة. وأظهرت أفضلية الـ BCG بعد تجريف المثانة على تجريف المثانة وحده، وأفضليته على المركبات الكيماوية مثل mitomycin C.

٢. دراسة (Use of radical cystectomy as initial therapy for the treatment of high-grade T1 urothelial carcinoma of the bladder)[١٢] المنشورة في عام ٢٠١٣ وقد طرحت

خيار العلاج الجراحي باستئصال المثانة الجذري كخيار بدئي في علاج أورام المثانة HGPT1. وناقشت أفضلية الجراحة من ناحية الترقي نحو غزو العضلية والنكس الورمي على الخيارات المحافظة.

٣. دراسة (Determining the Role of Cystectomy for High-grade T1 Urothelial Carcinoma)[١٣] عام ٢٠١٣ بينت أفضلية الجراحة الباكرة (خلال أقل من سنتين من وضع التشخيص) على الجراحة المتأخرة من حيث نسب البقيا، وذلك من خلال ترقي الأورام نحو غزو العضلية والتي تعدّ سيئة الإنذار.

٤. دراسة (Definitive BCG immunotherapy versus radical cystectomy in intermediate or high-risk nonmuscle invasive bladder cancer patients)[١٤] عام ٢٠١٩ وهي من الدراسات الاسترجاعية التي قارنت العلاج المناعي بحقن الـ BCG ضمن المثانة بالعلاج الجراحي باستئصال المثانة الجذري. وخلصت الدراسة إلى أن العلاجين فعالان في الأورام غير الغازية العضلية، مع خطر النكس العالي (٥٩٪) خلال سنتين بالنسبة إلى العلاج المناعي.

٥. دراسة بعنوان High-Grade Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: When to Move to Early Radical Cystectomy?)[٨٠] لعام 2021. وخلصت الدراسة إلى أن معدل البقيا ونوعية الحياة يجب أخذها في الحسبان عند تحديد الطريقة العلاجية لكل مريض،اعتماداً على خصائص الورم ومأمول الحياة بالنسبة للمريض.إضافة إلى التأكيد على دور استئصال المثانة الجذري الباكر لدى فئة محددة من مرضى HGT1.

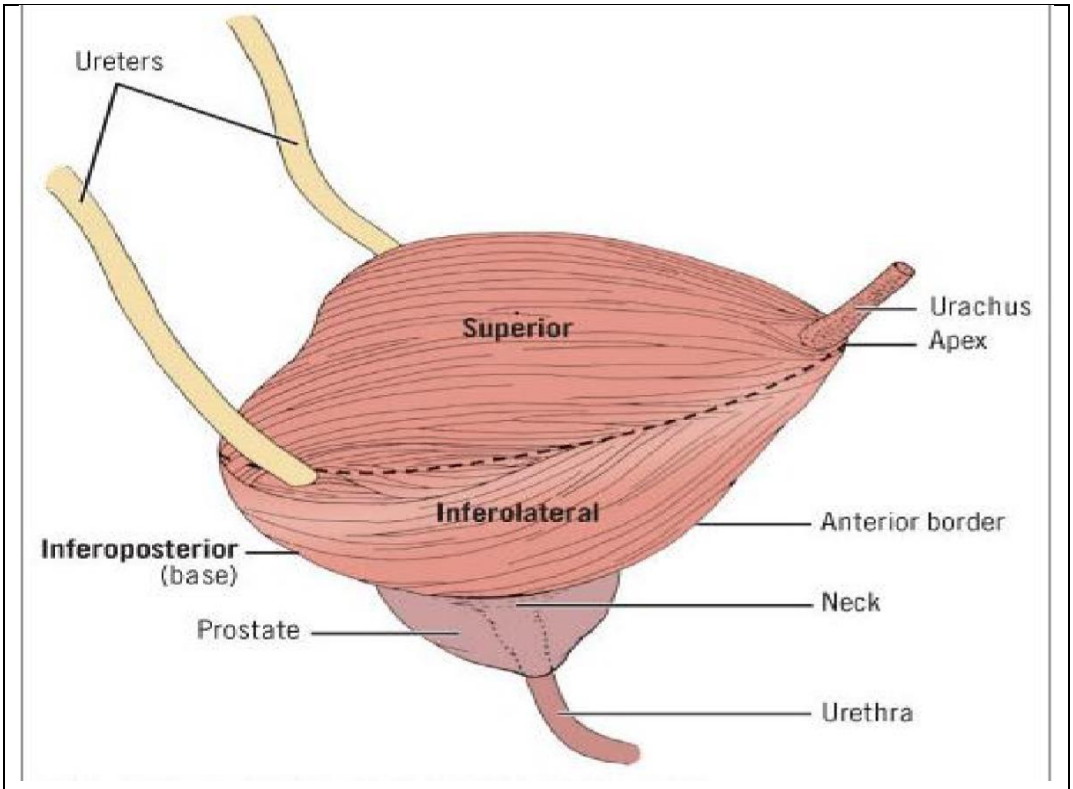
الفصل الثاني

الدراسة النظرية

لمحة تشريحية عن المثانة Anatomy:

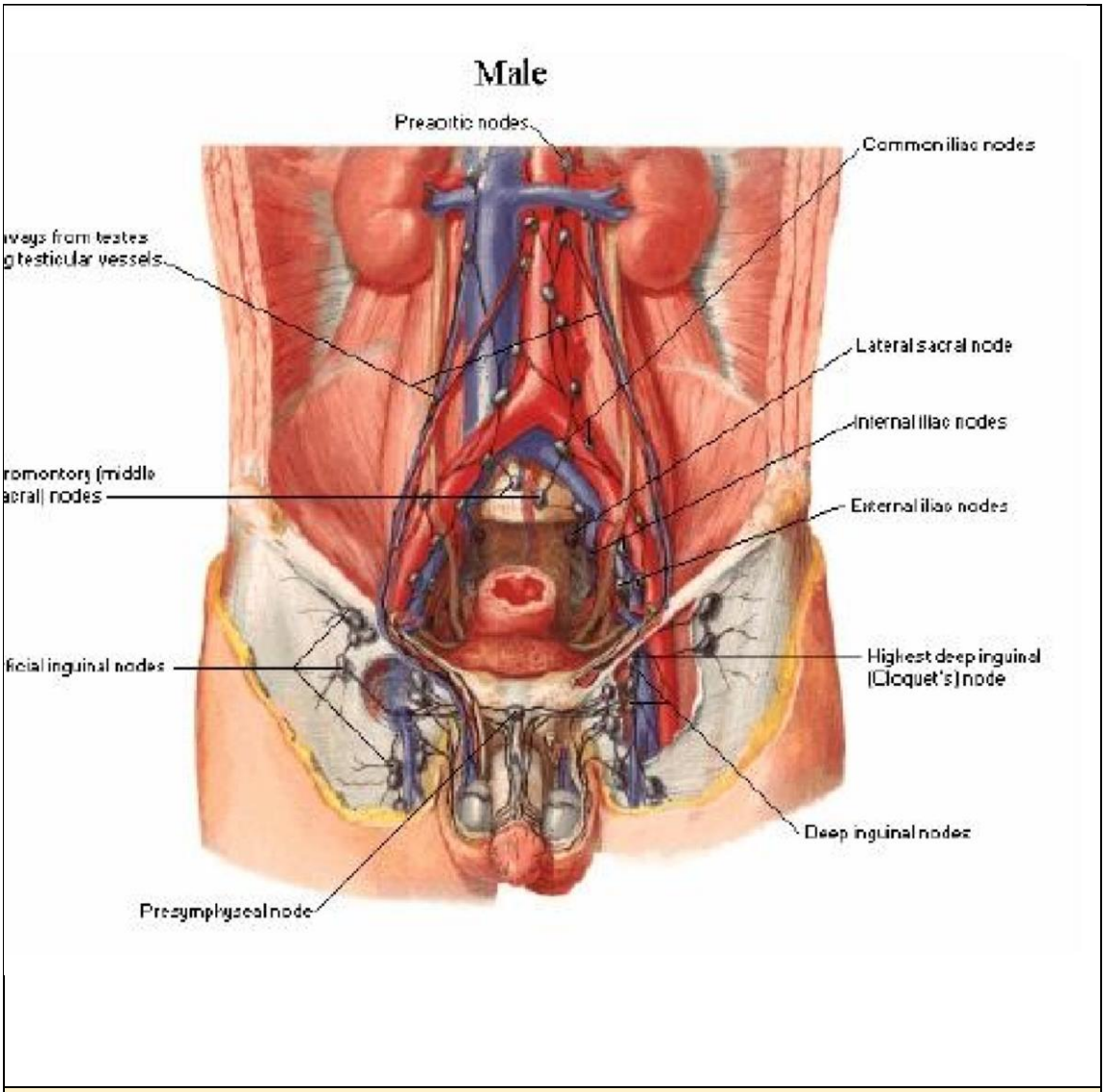
المثانة هي عضو أجوف عضلي يخدم كخزان للبول، وتبلغ سعتها عند البالغ حوالي 400–500 مل.

وتتروى المثانة من الشرايين المثانية العلوي والمتوسط والسفلي، وهي فروع من التفرع الأمامي للحرقفي الباطن، بالإضافة إلى فروع صغيرة من الشريان السدادي والإليوي السفلي. ويتجه العود الوريدي عبر الضفيرة الخثلية إلى الوريد الحرقفي الباطن. أما النزح اللمفاوي إلى العقد فيكون حول المثانة وحول الشريان الحرقفي الظاهر والباطن والأصلي.[15]



*رسم توضيحي 1: **المظهر الخارجي للمثانة***

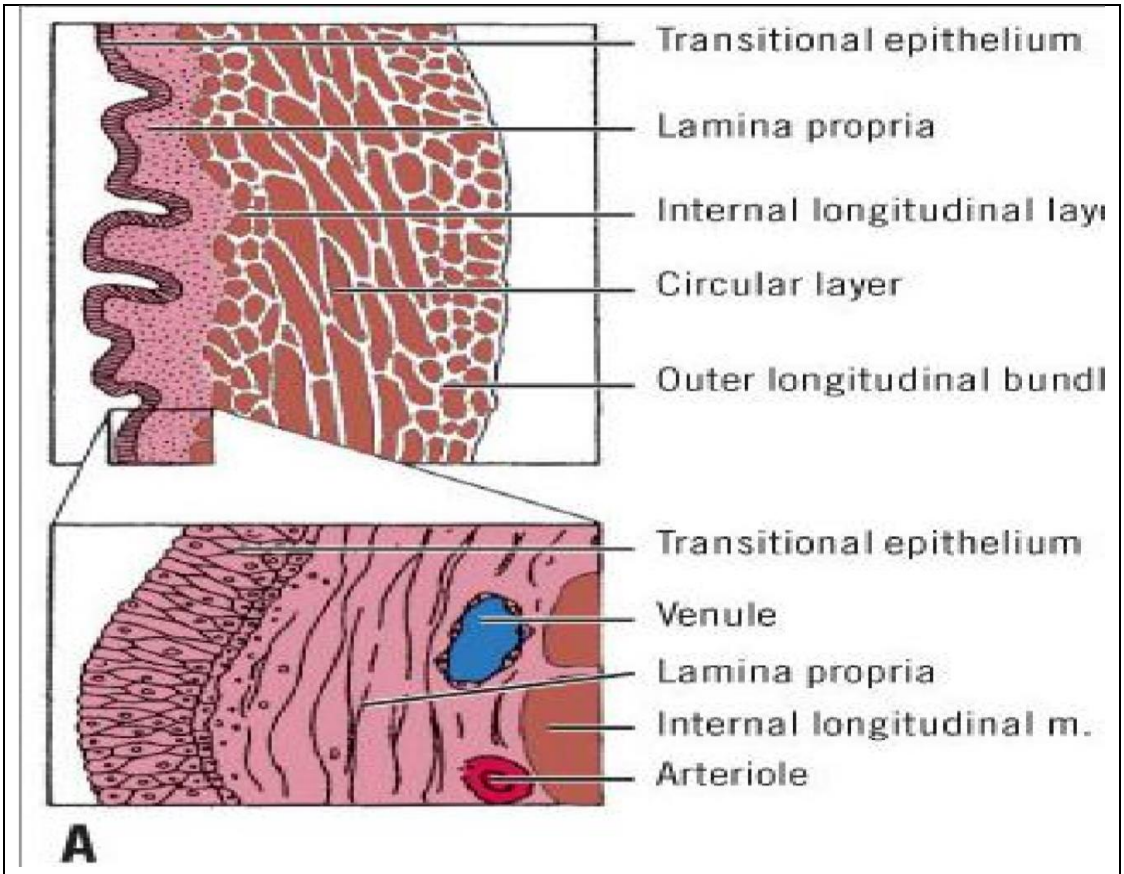
Dyson M (ed). Urinary system. In: Williams PL (ed). Gray's Anatomy (38th ed). New York: Churchill Livingstone, 1995, p. 1841



رسم توضيحي ٢: تشريح النزح اللمفاوي للحوض عند الذكر

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

وتغطى الطبقة الداخلية للمثانة ببشرة ذات خلايا انتقالية، تتألف من حوالي ست طبقات خلوية تتجمع فوق بعضها لتعطي مخاطية سميكة في المثانة الفارغة، وتنشأ على حساب هذه الطبقة أورام البشرة البولية الانتقالية TCC. وتحت البشرة توجد الصفيحة الخاصة، وهي طبقة من نسيج ضام مرن وأوعية دموية، كما تتخللها ألياف عضلية ملساء تشكل طبقة رقيقة تعرف بالعضلية المخاطية. وتحت هذه الطبقة توجد الطبقة العضلية الخاصة، وهي طبقة سميكة من الألياف العضلية الملساء وتشكل العضلة المفرغة للمثانة، أو ما يعرف بالـ (detrusor).[١٥]



رسم توضيحي ٣: تشريح طبقات المثانة

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

الوبائيات:

يعدّ سرطان المثانة من النمط TCC أشيع خباثات السبيل البولي، ويحتل المرتبة السابعة للخباثات عامة عند الرجال، والسابعة عشرة عند النساء. ومعدل الوقوع العالمي يقدر ب 9 \100 ألف عند الرجال و2\100الف عند النساء(معطيات العام 2010).[١٦] وتقدر أرجحية الحدوث عند الذكور ب 3-4 أضعافها عند الإناث، بسبب زيادة نسبة التدخين عند الذكور، وزيادة التعرض المهني لديهم للمواد المسرطنة أكثر من النساء.[17]

وتقدر فرصة إصابة ذكر أبيض بسرطان البشرة البولية urothelial cancer ب 3.7% خلال حياته

كاملة، في حين إن احتمال إصابة الأنثى 1.7% خلال فترة حياتها.[١٧]

ويزداد معدل حدوث سرطان المثانة مع تقدم العمر، ويبلغ ذروته في العقد الثامن من الحياة، وتكون هذه الزيادة أوضح عند الذكور.[١٨]وعلى الرغم من زيادة نسبة الحدوث ومعدل الوفيات لأورام المثانة طرداً مع التقدم في العمر، إلا أن سرطان المثانة يمكن أن يحدث في أي عمر.[١٩] وتكون عادة أورام المثانة عند الشباب أكثر تمايزاً وأبطأ سيراً من كبار السن.[٢٠]

ويبلغ معدل الوفيات العالمي العائد لسرطان المثانة 4 لكل 100ألف ذكر، مقارنةً بـ 1,1 لكل ١٠٠ ألف أنثى [7] وإن حوالي80–70%من سرطان المثانة المشخص محدود في المخاطية والطبقة تحت المخاطية) غير غازي للعضلية Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) أي في المراحل (Ta, T1, CIS).[١٧,١٨]

عوامل الخطر لسرطان المثانة:

إن معدل حدوث أورام المثانة، يزداد طرد اً بازدياد العمر حتى يبلغ ذروته في العقد الثامن من العمر.

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

التدخين: ويعتبر أهم عامل خطر ويشكل 50% من الحالات.[١٦]ويحتوي دخان التبغ على العديد من الأمينات العطرية والمركبات التي تطرح بدورها عن طريق الكلية إلى المثانة. ويزداد خطر حدوث أورام المثانة حوالي 2–6 أضعاف عند المدخنين، ويزداد الخطر بزيادة مدة التدخين وشدته. مع الأخذ بالحسبان أن إيقاف التدخين ينقص خطر الإصابة بمقدار 40%

(أي لا يعود إلى مستواه نفسه عند غير المدخنين)، لذلك يجب تشجيع مريض ورم المثانة على الإقلاع عن التدخين فوراً.[٢١]

ومن عوامل الخطر المهمة الأخرى التعرض المهني لمركبات:

(Polycyclic aromatic hydrocarbons and chlorinated Hydrocarbon, Aromatic amines)

، التي يتعرض لها عمال الدهان، والأصبغة، والمعادن والمشتقات البترولية. كما وجد ترابط ضعيف بين التعرض لأدوية مثل **السيكلوفوسفاميد، والبيوغليتازون**، وزيادة حدوث سرطان المثانة.[٢٢]

التصنيف TNM:

إن تصنيف TNM للأورام المعتمد من قبل الاتحاد الدولي لمحاربة السرطان UICC عام 2009 قد تم تحديثه عام2016 ، ولكن من دون أي تعديلات تخص أورام المثانة، وأدرج أيضا ضمن الدلائل الإرشادية للجمعية الأوروبية للمسالك البولية EAU (2020) Guideline، وقد صُنفت فيه أورام المثانة حسب درجة غزو الورم البدئيT ، وحسب إصابة العقد اللمفاوية N ، وكذلك حسب وجود نقائل جهازية بعيدة M وذلك وفق الجدول الآتي:

جدول 1: تصنيف TNM للمرحلة الورمية.[١٩]

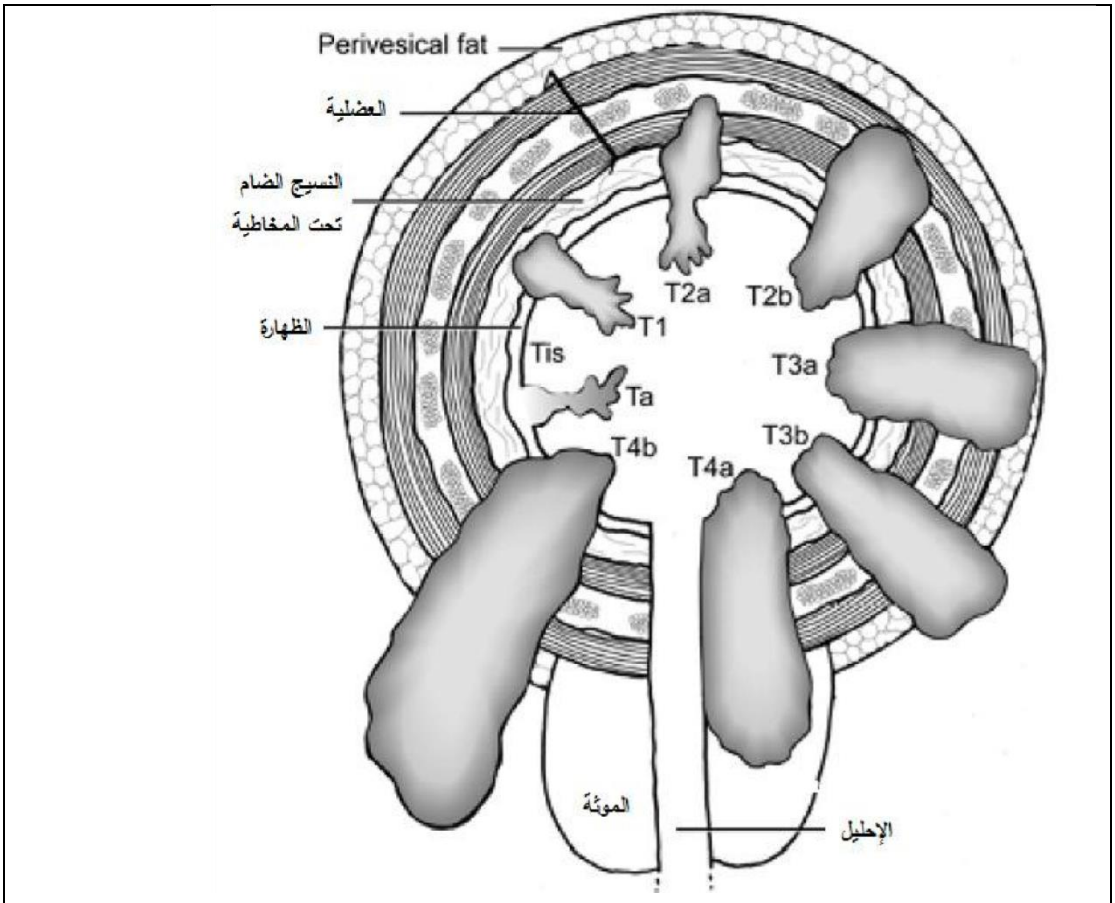
T	الورم البدئي Primary tumor
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T0	لا دلائل على وجود ورم
Ta	ورم حليمي غير غازي (محدد بالمخاطية)
Tis	سرطانة موضعة (ورم لاطئ) Carcinoma in situ
T1	ورم يغزو النسيج الضام تحت المخاطية

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 الأعضاء الآتية: بروستات، مهبل، رحم، جدار البطن، جدار الحوض ويقسم لقسمين: T4a: ورم يغزو البروستات أو الرحم أوالمهبل 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 واحدة بالحوض الحقيقي (or presacral، external iliac، obturator،hypogastric)
N2	نقائل لعدة عقد بالحوض الحقيقي (Hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	نقائل للعقد اللمفاوية الحرقفية الأصلية (common iliac lymph node(s))

M	النقائل البعيدة Distant metastasis
Mx	النقائل الجهازية غير مقيمة
M0	لا دلائل على وجود نقائل بعيدة
M1	هناك أدلة على وجود نقائل بعيدة

تشكل الأورام (Ta، T1،CIS) أو ما يعرف بالأورام غير الغازية للعضلية NMIBC ما نسبته (70–80 %) من أورام المثانة عند التشخيص. وتشكل Ta حوالي 70% وT1 حوالي 20% وCIS حوالي 26% من مجموع أورام NMIBC.[٢٣]



*رسم توضيحي 4: **تصنيف الغزو الورمي T حسب تصنيف الTNM***

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

قد تحصل أخطاء في تحديد المرحلة الورمية اعتماداً على الفحص الباثولوجي لمجروفات المثانة المأخوذة عبر تنظير الإحليل TUR وإذا ما قورنت بنتائج الفحوصات الشعاعية، ونتائج دراسة عينات استئصال المثانة عند المرضى نفسهم، وعادة يحصل تدنٍ في تقدير المرحلة Understaging وقد تصل لنسبة 53%.[٢٤]

السرطانة اللابدة CIS: وهو عبارة عن ورم خلية ظهارة بولية عالي الدرجة High Grade(مسطح) لاطئ محدد بالمخاطية ولكنه يشكل طليعة لتتطور أورام غازية عالية الدرجة ويحدث هذا التطور في ٤٠ – ٨٣٪ في حال عدم العلاج المناسب لـ CIS.[٢٥]

ويعدّ حقن الBCG داخل المثانة بمثابة علاج نوعي لـ CIS، وتحدث الاستجابة بنسبة تصل حتى 24 %.[٢٥]وقد تظهر بؤر ال CIS في أثناء تنظير المثانة بشكل بؤر محمرة قد تشخص خطأ على أنها التهابية المنشأ ويغلب أن تكون متعددة البؤر.

وتصنف إلى الأنماط الآتية:[٢٦]

- ✓ **أولية (Primary)** : تظهر بشكل بؤر من ال CIS المعزولة غير مترافقة أو مسبوقة بأي آفة حليمة، ومن دون سوابق سرطانة لابدة مشخصة سابقاً.
- ✓ **ثانوية(Secondary)** :CIS مشخصة في سياق متابعة مريض مشخص TCC.
- ✓ **مرافقة(Concurrent) :**CIS مرافقة لأي ورم ظهارة بولية آخر.
- ✓ **ناكسة(Recurrent):** نكس CIS معزول بعد استجابته للعلاج بالحقن داخل المثانة.

وأورام المرحلة T1 غالباً ما تكون حليمية، وهي تتجاوز البشرة البولية ولم تصل بعد للعضلية الخاصة، وتتناسب خطورة النكس والتقدم الورمي مع درجة الغزو البدئي للورم، وبسبب غزارة التروية والنزح اللمفاوي للصفيحة الخاصة، بعكس الطبقة المخاطية وما تحتها، يزداد خطر وجود نقائل عند تجاوز الغزو الورمي للصفيحة الخاصة.[٢٧]

وهناك احتمال لوجود خطأ في تحديد درجة غزو الورم (المرحلة الورمية) لأورام المثانة غير الغازية للعضلية وخاصة أورام المرحلة T1 والأورام عالية الدرجة High Grade (HG)، إذ تكون أكثر غزواً مما تبدو بدراسة عينات التجريف TURBT. وتتراوح نسبة إنقاص المرحلة الورمية (Understaging) بين 34–26%، وتم إثبات ذلك بعد دراسة عينة استئصال المثانة.[٢٥]

وفيما يلي جدول لبعض الدراسات التي أثبتت حدوث Understaging بنسب متفاوتة بعد دراسة عينات استئصال مثانة لورم مفترض أنه غير غازي:

جدول2: ***خطر إنقاص المرحلة الورمية عند إجراء استئصال مثانة لورم مفترض أنه غير غازٍ للعضلية***

J. Stephen Jones, William A. Larchian: Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). CAMPBELL-WALSH UROLOGY,10th ed. SECTION XV, Chap81, p.2338 .Saunders, 2012.

الدراسة	المكان الذي أجريت فيه	نسبة حدوث Understaging
Stein et al, 2001	Southern California	**%39**
Dutta et al, 2001	Vanderbilt University	**%42**
Bianco et al, 2004	Wayne State University	**% 27**
Bayraktar et al, 2004	VakifGureba Hospital Aksaray-Istanbul, Turkey	**% 50**
Huguet et al, 2005	Servicio de Urologia, FundacionPuigvert, Barcelona	**% 27**
Ficarra et al, 2005	University of Verona, Italy	**% 43**

الدرجة النسيجية Grade:

وضع أول تصنيف للدرجة النسيجية عام 1973 وقسَّمت درجة الخباثة النسيجية إلى ثلاث درجات:

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

وفي عام 2004، تم تعديله من قبل منظمة الصحة العالمية ليصبح تصنيف الآفات الحليمية على الشكل الآتي:[٢٨]

- ورم ظهارة بولية حليمي (Urothelial Papilloma) : ويعدّ ورماً سليماً.
- ورم ظهارة بولية مع كمون خباثة منخفض (PUNLMP).

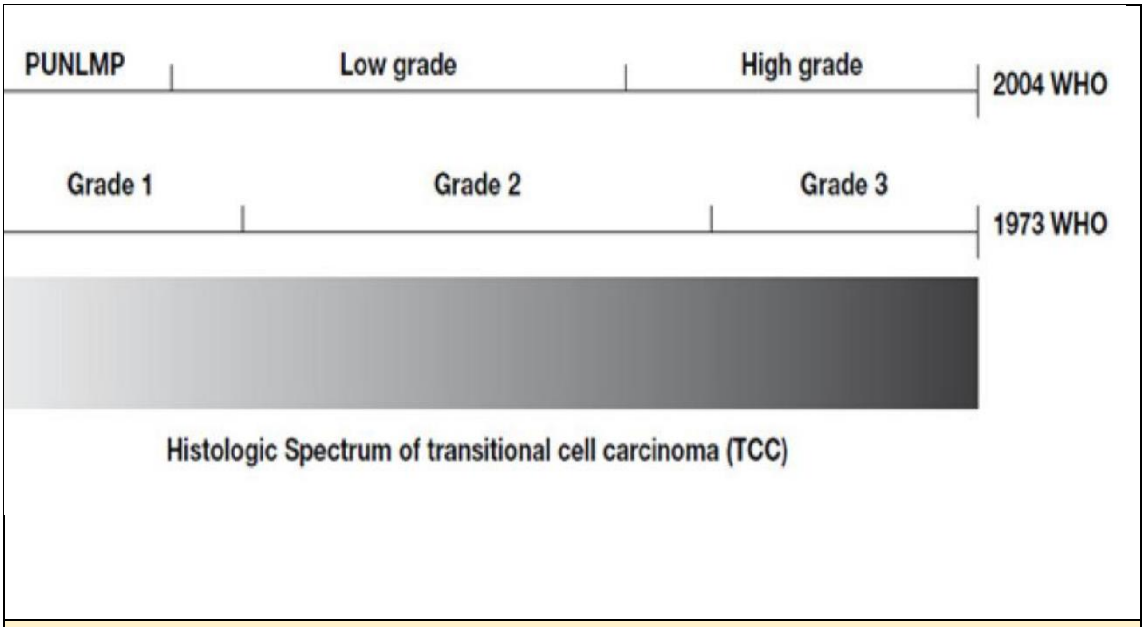
(Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)

- ورم حليمي منخفض الدرجة (Low Grade).
- ورم حليمي عالي الدرجة (High Grade).

ولا يمكن عدّ الورم الحليمي ذا كمون الخباثة المنخفض (PUNLMP) آفة سليمة تماما على الرغم من أنه لا يبدي علامات خباثة نسيجية، وذلك بسبب ميله للنكس وتعتبر الدرجة (PUNLMP) محصورة بأورام المرحلة Ta.

وما زال كلا التصنيفين مستخدمًا حتى الآن في دراسة الباثولوجية لأورام المثانة.[١٩]

وتميل الأورام عالية الدرجة للغزو، لذلك غالباً ما تأتي كأورام غازية للعضلية، أو من المرحلة T1 أو CIS بعكس الأورام منخفضة الدرجة التي تميل لتكون قليلة الغزو بطيئة السير، إلا إذا ترافقت مع أورام عالية الدرجة مثل CIS.[٢٩] ويعرض الشكل الآتي الفروقات بين التصنيفين:



رسم توضيحي 5: الفرق بين تصنيفي عام 1973 و WHO 2004

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

تنظير المثانة (Cystoscopy):

يعتمد التشخيص النهائي لأورام المثانة على تنظير المثانة، وأخذ عينات من المناطق المشبوهة وفحصها نسيجياً. كما أن تشخيص ال CIS يعتمد على التنظير، واجراء فحص خلوي لعينة بول قبل التنظير (Cytology)، وفحص خزعات متعددة من المثانة.[٣٠]

ويمكن إجراء تنظير المثانة في العيادة باستخدام المنظار المرن تحت التخدير الموضعي.

أو يجرى باستخدام المنظار الصلب وعدسة 30°، وباستخدام الكاميرات من أجل التكبير وتسجيل الموجودات، وينصح باستكمال التنظير بالعدسة 70°لتحري الأماكن صعبة الرؤية بالعدسة 30 كالمنطقة حول عنق المثانة.[٣١]

ويمكن الاستغناء عن التنظير التشخيصي في حال أثبتت الاستقصاءات الشعاعية السابقة وجود ورم بالمثانة، كون المريض سيخضع للتجريف TURBT بجميع الأحوال.

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

Photodynamic diagnosis (PDD):التنظير المتألق

يتم فيه تنظير المثانة بالضوء البنفسجي بعد حقن مادة(5-aminolaevulinic acid (ALA عبر الوريد ويمكن استعمال مادة أخرى تسمى (hexaminolaevulinic acid (HAL، إذ تتألق البؤر الورمية حتى الصغيرة منها باللون الأحمر عند تعرضها للون البنفسجي ما يزيد من حساسية التنظير المتألق أكثر من التنظير التقليدي الذي يستعمل فيه منبع الضوء الأبيض. وتعدّ الخزعات من المناطق المشبوهة تحت التنظير المتألق أكثر حساسية وخاصة للسرطانة اللابدة (carcinoma in situ CIS)[٣٢].ولكن الخزعات المأخوذة بالتنظير المتألق تعطي نوعية أقل من الخزعات المأخوذة بالضوء الأبيض نظراً لبعض الإيجابية الكاذبة التي تظهر بالخزعة من المناطق المتألقة بالأحمر.[٣٢]

ومن الممكن أن تكون المناطق المتألقة عبارة عن مناطق التهابية، أو منطقة تجريف سابقة أو خلال أول ثلاثة أشهر بعد حقن الBCG . ولكن الكثير من الدراسات أثبتت دوره في تخفيف النكس الورمي بنسبة 9%.[٣٣,٣٤]

استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT:

يهدف إلى إزالة جميع الآفات المشبوهة عيانياً وإرسالها للفحص النسيجي لوضع التشخيص الدقيق النهائي. ويجب أن يجرى التجريف بشكل منهجي على النحو الآتي:[٣٥]

أولاً: اجراء فحص مشترك (مس مشرك بالجس) تحت التخدير العام أو الناحي.

ثانياً: إدخال منظار التجريف تحت الرؤية المباشرة عند الرجال لتحري مخاطية الإحليل.

ثالثاً: تحري كامل مخاطية المثانة بحثاً عن آفات مشبوهة.

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

تعتمد إستراتيجية تجريف الأورام على حجم الآفة:

- ✓ أورام صغيرة (أقل من ١ سم): يمكن تجريفها كاملة en–bloc، مع جزء من الجدار المثاني تحتها.
- ✓ أورام كبيرة: يتم تجريفها على أجزاء منفصلة الجزء المتنبت ثم العضلية تحتها ثم حواف الورم، ودراستها بشكل منفصل لمعرفة الامتداد الأفقي والعمودي للورم، ويساعد على الاستئصال التام للبؤرة.
- ✓ ويعدّ التجريف العميق غير ضروري في البؤر الصغير والمشخصة سابقاً LG.

ويعدّ التجريف الصحيح والكامل ضروري للحصول على أفضل إنذار إذ يحمل غياب العضلية في عينات التجريف خطرًا كبيراً لبقاء أورام وحدوث النكس السريع.[٣٦]

ويجب إعادة المس المشترك مع الجس في نهاية التجريف، ويعدّ استمرار جس الكتلة بعد

التجريف دليلاً على غزو الورم، ويعدّ توتر البطن وانتفاخه بعد التجريف دليلاً على انثقاب المثانة داخل البريتوان.

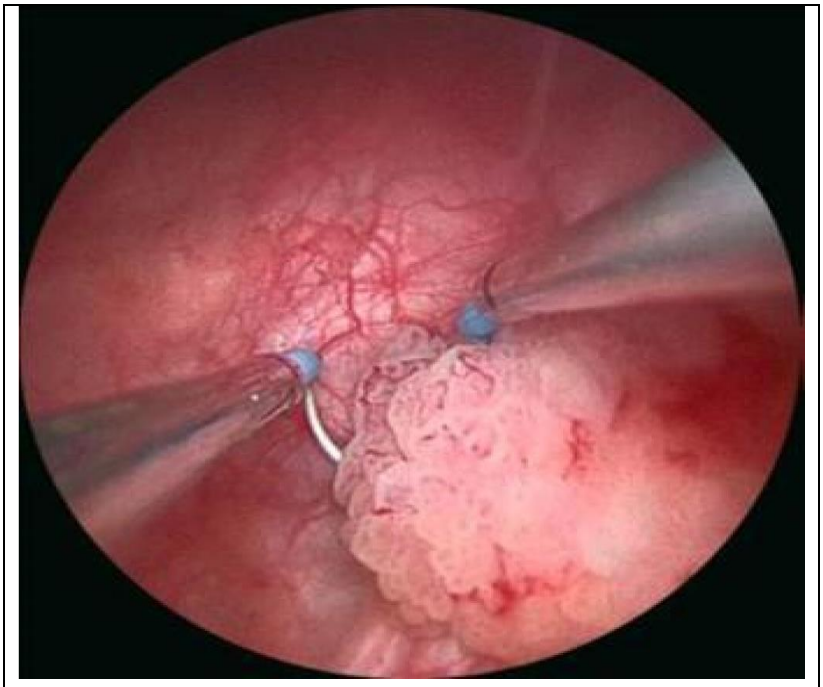
إنَّ لتجريف ورم المثانة المتوضع ضمن رتج خطورة خاصة إذ إنه بسبب غياب العضلية، يميل للغزو من المرحلة T1 مباشرة ل T3، كما أنَّ خطر انثقاب المثانة في أثناء التجريف مرتفع للسبب نفسِه.

ويجب الانتباه إلى عدم استخدام التخثير بالقرب من فوهة صماخ الحالب لتجنب التندب الحاصل الذي قد يؤدي إلى الإنسداد ويعدّ التيار القاطع آمناً حتى لو تم تجريف الفوهة نفسها.[37]

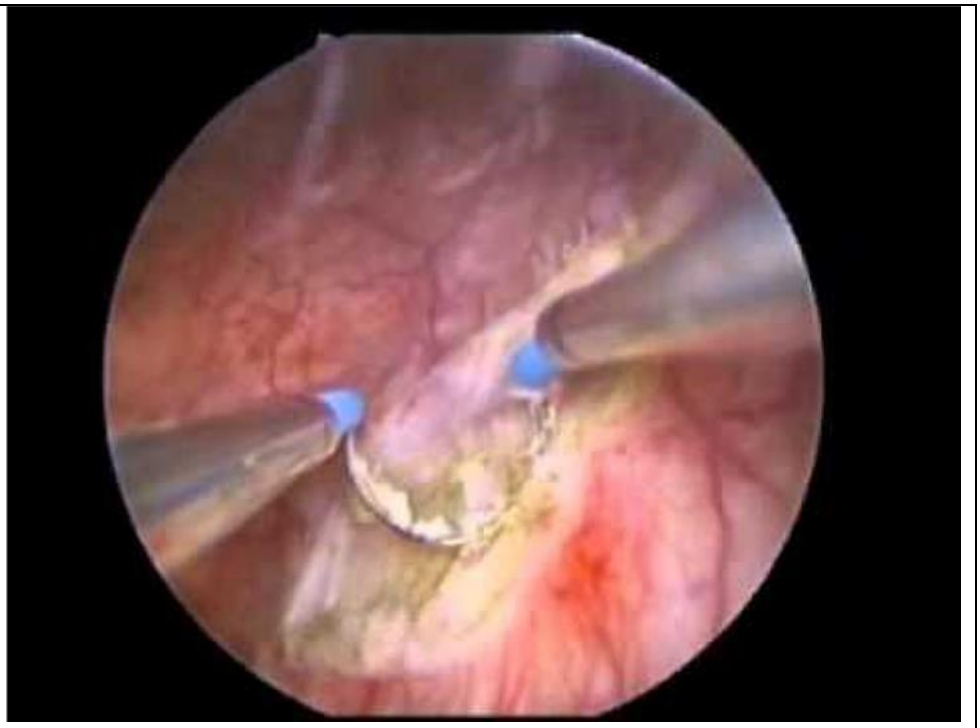
ويوجد ملاحظتان مهمتان في تجريف الأورام عبر التنظير TURBT هما:

أولاً خطورة ترك بقايا ورمية، وبالتالي ارتفاع خطر النكس Recurrence والتقدم الورمي Progression،

بالإضافة إلى خطر إنقاص المرحلة Understaging، بسبب إغفال بؤر غزو للعضلية ما قد يؤدي إلى اتباع خطة علاجية خاطئة.[25]



رسم توضيحي ٦: بؤرة ورمية مشتبهة بالمثانة في أثناء إجراء TURBT



رسم توضيحي ٧: البؤرة الورمية بعد تجريفها وتخثير قاعدتها بعروة المجِّرِف

Geavlete B, Stănescu F, Moldoveanu C. NBI cystoscopy and bipolar electrosurgery in NMIBC management - An overview of daily practice J Med Life. 2013 Jun 15;6(2):140-5. Epub 2013 Jun 25

اختلاطات التجريف عبر الاحليل TURBT:

يعدّ النزف البسيط والأعراض التخريشية من أشيعها، ولكنها محددة لذاتها لا تشكل خطراً .[٣٨] أما الاختلاطات الأخطر كالنزف الغزير وانثقاب المثانة فتشكل نسبة قليلة أقل من 5%.[٣٩]

ويمكن التقليل من خطورة الانثقاب باتباع بعض الخطوات، وهي:

تجنب فرط امتلاء المثانة، وتجريف الأورام الكبيرة على مراحل، وإجراء التجريف تحت التخدير العام مع إرخاء عضلي لتجنب حدوث المنعكس السدادي، وذلك في الأورام المتوضعة على الجدار الجانبي.

ومعظم حالات الانثقاب التي تحدث خارج البريتوان يتم تدبيرها بوضع قثطرة الفولي لمدة أطول، ولكن قد يحدث الانثقاب إلى داخل البريتوان، ويحتاج إلى تداخل جراحي. ويعدّ خطر حدوث انزراعات ورمية غير شائع، ولكنه يزداد عند الحاجة للإصلاح الجراحي للانثقاب.[٢٥]وتعدّ متلازمة ال TUR غير شائعة في تجريف أورام المثانة.[٣٩]

خزعات المثانة والإحليل الموثي:

ينصح بأخذ خزعات من جميع المناطق المشبوهة من مخاطية المثانة، سواء خزعات باردة أو بواسطة عروة التجريف، لأن السرطانة اللابدة قد تأخذ شكل سطحٍ محمر، لا يمكن تمييزه في بعض الأحيان من الالتهاب. كما قد تأخذ شكل المخاطية الطبيعية.[٤٠]

وينصح بإجراء الخزعات العشوائية من مناطق طبيعية المظهر من مخاطية المثانة في حال إيجابية الفحص الخلوي للبول Cytology قبيل التنظير. وعدم وجود أورام عيانياً وما عدا ذلك لا يعدّ إجراءً روتينيًا.

كما يستطب في بعض الحالات أخذ خزعات من الإحليل الموثي:

منها حالات الأورام القريبة من المثلث المثاني والعنق، بالإضافة إلى حالات وجود سرطانة لابدة CIS. أو وجود مناطق مشبوهة عيانياً في الإحليل الموثي أو إيجابية الCytology ، وعدم وجود أورام عيانية (كجزء من خزعات المثانة العشوائية).[٤١]

استطباب إعادة التجريف Re-TURBT:

بسبب الخطورة العالية لبقاء بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المثانة غير الغازية للعضلية T1، فقد وجدت بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المرحلة T1 بنسبة 33-53%، وبنسبة ٤١.٤٪بعد تجريف أورام HGTa.[٤٢]

وأيضاً بسبب خطورة حدوث إنقاص المرحلة الورمية (Understaging) التي تُصحح بنسبة

4-25% بعد إعادة تجريف أورام T1 ،واكتشاف غزو للعضلية، وترتفع النسبة حتى 50% في حال إجراء استئصال مثانة.[٤٣]

وبما أنَّ علاج الأورام الغازية للعضلية مختلف كلياً، لذلك تعدّ دقة التحديد المرحلي مهمة جدا. وقد خلصت بعض الدراسات إلى أهمية إعادة التجريف Re-TURBT في إطالة مدة الحياة الخالية من النكس.[٤٤]

لذلك أوصي بإعادة التجريف في الحالات الآتية:

١. بعد تجريف أول غير كامل.
٢. غياب العضلية الخاصة في عينة التجريف البدئي (باستثناء حالة ورم Ta low gradeوCIS البدئي).
٣. حالات الأورامT1.
٤. حالات الأورام عالية ال درجة High grade، ما عدا ال CIS البدئية.

لا يوجد إجماع حول التوقيت الأفضل لإعادة التجريف، ولكن الفترة المقترحة هي بعد 2-6 أسابيع من التجريف الأول (وسطياً شهر).

تقدير خطورة النكس والترقي:

النكس شائع في أورام المثانة لذلك تتعدد وسائل السيطرة عليه كالمراقبة التنظيرية أو الحقن داخل المثانة أو المشاركة بينهما. وتحدث أغلب حالات النكس خلال السنة الأولى من المتابعة.

ويقسم عادة مرضى أورام المثانة إلى ثلاث مجموعات حسب كل من خطورة النكس والترقي وتعتبر خطورة النكس مستقلة عن خطورة الترقي:[١٩]

مجموعة منخفضة الخطر (Low Risk)، مجموعة متوسطة الخطر (Intermediate Risk)،

مجموعة عالية الخطر (High Risk).

ولحساب خطورة النكس أو الترقي، فقد وضعت المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان(EORTC) حَرز (Score)، وجداول لحسابه تعتمد على المعايير الإنذارية الآتية:

عدد البؤر، وحجم الورم، ومعدل النكس السابق، ومرحلة الورم T، والدرجةG، ووجودCIS مرافق.[٤٥]

ويعرض الجدول الآتي طريقة حساب النقط، من حيث خطورة النكس والترقي الورمي، وبحسب مجموع النقاط لكل مريض يصنف ضمن مجموعة الخطر المناسبة التي تحدد احتمال النكس والترقي للمريض.

جدول3: حساب نقاط الترقي والنكس حسب (EORTC)[٤٥]

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

جدول 4: تقدير خطورة الترقي حسب مجموع النقاط مع احتمال الترقي بعد سنة و5 سنوات [٤٥]

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

جدول 5: تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و5 سنوات[٤٥]

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

وقد وضعت الدلائل الارشادية الأوروبية (**European Association of Urology Guidelines)** جدولاً مبسطاً معتمداً على جدول(EORTC) ، ولكنه غير مطابق وذلك لتقدير خطورة كل من النكس والترقي في الأورام غير الغازية للعضلية، ويعتمد على نفس المعايير الإنذارية السابقة ولكنه أسهل تطبيقاً:

جدول6: الـEAU في تقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي [٤٦]

stratification Risk group مجموعة الخطر	Characteristics المواصفات
Low-risk tumors	Primary, solitary, Ta, G1 (LG), < 3 cm, no CIS
Intermediate-risk tumors	All tumors not defined in the two adjacent categories (Between the category of low- and high risk)
High-risk tumors	Any of the following: • T1 tumor • G3 (HG) tumor • CIS • Multiple and recurrent and large (> 3 cm) Ta G1G2 tumors (all conditions must be presented in this point) Subgroup of highest risk tumors: ▪ HGT1 associated with concurrent bladder CIS ▪ multiple and/or large HGT1 and/or recurrent HGT1 ▪ HGT1 with CIS in the prostatic urethra ▪ Some forms of variant histology of urothelial carcinoma ▪ Lymphovascular invasion

العلاجات الداعمة داخل المثانة Intravesical chemotherapy:

بسبب معدلات النكس العالية لأورام المثانة رغم التجريف الكامل عبر الإحليل TURBT ينصح بإعطاء علاجات داعمة للتقليل من النكس والتقدم الورمي.

: A single, immediate, post-operative intravesical instillation

الحقنة الواحدة بعد التجريف:

يعتقد بدور الحقنة الواحدة بعد التجريف في تحطيم الخلايا الورمية الحرة الناتجة عن التجريف، أو البؤر الورمية الصغيرة التي لم تشاهد.

أثبت ثلاث مراجعات Meta-Analyses تمت على حوالي 1036-3143 مريض أن الحقنة الواحدة بعد التجريف قد خفضت النكس بمقدار 11.3-13% مقارنة بالتجريف لوحده.[٤٥،٤٧]

كل من الأدوية التالية (Mitomycin C, epirubicin, doxorubicin) أثبت فاعليتها في تقليل النكس الورمي.[٤٥،٤٧]إنَّ أهمية الحقنة بعد التجريف في منع الانزراعات الورمية تكون خلال أول 24 ساعة لذلك ينصح بإعطائها بأسرع وقت، أو حتى في غرفة العمليات أو الإنعاش.

ويجب عدم إعطاء الحقنة داخل المثانة في حال وجود دليل على حدوث انثقاب مثانة داخل أو خارج البريتوان، أو حال النزف الشديد، وعندها لا بدّ من إجراء غسيل مثانة متواصل.

وقد سجلت اختلاطات خطيرة، نتيجة لتسرب المادة الدوائية خارج المثانة.[٤٨]

علاجات داعمة إضافية داخل مثانة:

إن الحاجة لعلاج داعم إضافي غير الحقنة الواحدة بعد التجريف، يعتمد على إنذار الورم، فمجموعة الأورام منخفضة الخطورة للنكس. ولا داعي لعلاجات داعمة أخرى غير الحقنة بعد التجريف إلا في حال إثبات النكس فيما بعد، ولكن المرضى المعرضين لخطورة عالية للنكس والتقدم الورمي، يحتاجون إلى

جرعات لاحقة من العلاج الداعم الذي تبين أنه يخفف أرجحية النكس السنوية بنسبة تصل إلى ٤٤٪.[٤٩]

المعالجة الكيماوية الداعمة ضمن المثانة:

يتم تطبيق هذه المعالجة للأورام متوسطة ومرتفعة خطورة النكس، ولكن مع خطورة ترقي منخفضة، فقد أثبتت الدراسات فعاليتها في خفض نسبة النكس.[50]أما بالنسبة للأورام عالية الخطورة للترقي، فيجب تطبيق المعالجة المناعية ضمن المثانة .ولا يوجد بروتوكول محدد للمعالجة الكيميائية ضمن المثانة، لكن أغلب الآراء تتفق على تطبيق 6–2 حقن ، بمعدل حقنة واحدة ضمن المثانة أسبوعيا، وذلك بعد 4–2 أسابيع من إجراء التجريف.

جرعات الصيانة للمعالجة الكيماوية ضمن المثانة:

يطبق بحقن جرعة واحدة من العلاج الكيميائي ضمن المثانة شهريا، وذلك بعد تحقق الاستجابة الكاملة للمعالجة الكيميائية الأولية. ونستمر بذلك لمدة تتراوح بين **3**–12شهراً، والهدف منها خفض احتمال النكس الورمي. ومن المتفق عليه أن جرعات الصيانة، لا تقدم أي فائدة إضافية في خفض نسبة النكس بعد مرور سنة على التجريف) .[٥٠]

وأهم الأدوية التي تستخدم بالمعالجة الكيميائية ضمن المثانة:

Doxorubicin, Paclitaxel, Gemcitabine, Docetaxel ,MitomycinC Thiotepa

ويعدّ **Doxorubicin** العقار الأكثر استخدامًا في الجمهورية العربية السورية.

البرنامج العلاجي بحقن BCG داخل المثانة:

إن البرنامج التحريضي البادئ induction therapy الذي تم وضعه من قبل Morales، كان عبارة عن ست حقن بفاصل أسبوعي. لقد تم اختيار ذلك تجريبياً، بالإضافة إلى أن سلالة (Frappier إحدى السلالات الفرعية لعصياتBCG) المستخدمة وقتها كانت معبأة في ست فيالات vials منفصلة، كما أن الآثار الجانبية الملاحظة، كانت تستمر لأقل من أسبوع. ولقد كتب Morsles في هذا المجال: "من خلال تجاربنا وتجارب الآخرين، تبين أن٣ أسابيع هي المدة الصغرى المطلوبة بعد التمنيع للوصول إلى ارتكاس فرط حساسية متأخر Delayed hypersensitivity reaction. إن طريق إعطاء BCG ضمن الأدمة بالترافق مع الحقن داخل المثانة، لم يعزز التعرف الجهازي enhanced systemic recognition فحسب، بل وفر أيضًا علامة ظاهرة للاستدلال على كفاءة الاستجابة المناعية. ومن خلال الملاحظة، فإن الارتكاس الجلدي المصاحب للحقن ضمن الأدمة الذي تم الوصول إليه بعد ٤-٥ أسابيع لم يتعزز أكثر مع استخدام المزيد من الحقن. كما أن مختبرات فرابير Frappier Labs تزودنا بعبوات تحوي ٦ فيالات، لذلك ارتأينا أن نوقف العلاج بعد ٦أسابيع مفترضين أن ما نراه على الجلد يحدث أيضاً في مخاطية المثانة ". ولكن Morales لم يحسم البرنامج الأمثل لاستخدامBCG ، إذ كتب تعقيبًا على بحثه المشهور عام ١٩٧٦ "وهذا البرنامج هو برنامج اعتباطي يعتمد على خيار تجريبي مستند على الملاحظة أكثر من استناده على قاعدة مثبتة. ومن الممكن أن يتعدل في المستقبل حالما تتوفر معطيات ومعلومات جديدة ".[٥١]

إن العدد الأمثل من حقن BCG خلال البرنامج البادئ غير معروف بشكل نهائي. وقد تكون ٤ حقن كافية عند المرضى الممنعين ضد السل لتضخيم وتفعيل الاستجابة المناعية. في حين يحتاج غير الممنعين سابقاً ضد السل إلى الجرعات الستة كاملة للحصول على التحريض المناعي الكافي.[٥٢]

ولكن بما أن الاستجابة المناعية الخلوية المحرضة بحقن BCG تتناقص مع الزمن، فإن برنامج العلاج التحريضي ذات الجرعات الست غير كاف لتحقيق الفعالية المطلوبة من BCG، بل إن برنامج maintenance therapy (مطلوب وضروري).[٥٣]

سمية BCG:

ومقارنة بالعلاج الكيماوي داخل المثانة، يحمل العلاج بحقن BCG آثاراً جانبية أهم من الناحيتين الموضعية والجهازية.

وسنعتمد على الأبحاث السابقة، وعلى الكتب المرجعية الآتية في حديثنا عن هذا الموضوع:

✓Alan J. Wein، Louis R Kavoussi، Alan W Partin، Carig A. Peters –
CAMPBELLWALSH UROLOGY "eleventh edition"
✓European Association of Urology Guidelines 2022

أهم التأثيرات الجانبية الموضعية:

١–البيلة الدموية –٢علامات التهاب مثانة محرض بعصيات BCG (أعراض بولية سفلية تخريشية – تعدد بيلات) BCG–induced cystitis

٣–التهاب بروستات

٤– التهاب خصية وبربخ ٥– انكماش المثانة

وأهم التأثيرات الجهازية الممكن حدوثها هي أعراض نزلية(flu–like symptoms تعب عام– ألم عضلي ومفصلي – ترفع حروري أقل من38.5 ° لمدة 48 ساعة – ارتكاس تأقي –غثيان...)
إن استمرار الترفع الحروري لمدة تتجاوز 48 ساعة أو بلوغه أكثر من 38.5 درجة قد يشير إلى سمية جهازية هامة تتطلب إيقاف العلاج وإجراء تقييم إنتاني قد يسوغ البدء بالعلاج بمضادات السل والصادات الحيوية. ومن الممكن أن تصل هذه السمية الجهازية إلى حد إنتان درني معمم يتطلب الاستشفاء والعلاج الفوري والهجومي بمضادات السل).[٥٤]

وتقود الآثار الجانبية الموضعية أو الجهازية إلى إيقاف العلاج لدى 20% من المرضى. وإن ثلثي المرضى الذين يضطرون لإيقاف العلاج بسبب السمية، يحدث ذلك خلال الستة أشهر الأولى من العلاج. وإنّ مزيدا من العلاج ببرنامج الصيانة بعد تجاوز الأشهر الستة الأولى لا يترافق على الأغلب بزيادة في حدة الآثار الجانبية، ويكون تحمل المريض جيداً.[٥٥]

ولقد قامت الشركات الدوائية العالمية المصنعة لحقن BCG وعلى رأسها شركة ORGANON الدوائية بجمع الآثار الجانبية المحتملة المترافقة مع استخدام العقار. وذكرت حتى النادرة جداً منها، وقامت بترتيبها حسب نسب الشيوع، وفق ما يلي:[٥٦]

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

✓التهاب المثانة المحرض بحقنBCG (BCG-induced cystitis) : حرقة وألم خلال التبويل- تعدد بيلات- بيلة دموية، وتختفي تدريجياً خلال يومين.

✓أعراض نزلية (flu-like symptoms) :ترفع حروري معتدل – تعب ووهن عام، تحدث عادة بعد الحقن بحوالي 4 ساعات، وتستمر لمدة 24-48 ساعة.

شائع common : يصيب أقل من شخص من بين 10 أشخاص

✓ألم مفصلي – التهاب مفاصل.

✓آلام عضلية.

✓غثيان وإقياء.

✓ألم بطني أو إسهال.

✓إلحاح بولي.

✓حمى عالية وعرواءات.

✓التهاب رئوي.

✓إنتان بولي سفلي.

✓اضطراب في تحليل البول والراسب.

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

✓طفح جلدي.

✓يرقان.

✓صعوبة تبويل.

✓فقر دم.

✓نقص صفيحات الدم مترافقا مع كدمات وأعراض تعب عام.

✓نقص تعداد الكريات البيض بالدم.

✓اضطراب مخبري بوظائف الكبد.

✓انكماش المثانة وإعاقة الجريان البولي.

نادر rare : تصيب أقل من شخص من بين 1000 شخص

✓التهاب بربخ.

✓سعال مزمن.

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

✓صداع.

✓ألم ظهري.

✓تورم الأطراف.

✓انخفاض ضغط الدم.

✓نفخة بالبطن / عسرة هضم / عدم ارتياح بعد الوجبة.

✓نقص شهية / انخفاض بالوزن.

✓تساقط أشعار.

✓نمل أو إحساس واخز وحكة بالجلد.

✓إنتانات عينية (التهاب عنبة، التهاب ملتحمة).

✓نعاس، دوار.

✓التهاب قصبات.

✓ألم بالحلق.

✓ضخامة عقد لمفية.

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

✓التهاب بروستات.

✓متلازمة رايتر.

✓سل جلدي.

✓التهاب عظم ونقي.

✓خراجة كلوية أو خراجة بسواس حول كلوية.

✓ارتفاع قيمة PSA.

✓حرقة أو حكة أو ألم حارق.

جدول 7: طرق تدبير الآثار الجانبية الموضعية المرافقة لحقن BCG داخل المثانة وفقًا للدلائل الإرشادية للمجموعة الأوروبية للمسالك البولية 2022.

طرق تدبير الآثار الجانبية الموضعية	
أعراض التهاب مثانة	فينازوبيريدين / بروبانثيلين بروماید / NSAIDS
	إذا تحسنت الأعراض خلال عدة أيام تابع الحقن
	إذا استمرت الأعراض أو ساءت : 1- أجل الحقنة التالية 2- زرع جرثومي للبول 3- بدء علاج تخبري بالصادات الحيوية
	إذا استمرت الأعراض حتى مع العلاج بالصادات الحيوية : 1- في حال زرع البول إيجابي: تغطية بالصادات الملائمة للزرع 2- في حال سلبية زرع البول : كينولون + مسكنات ومضادات التهاب لمدة 5 أيام مع إمكانية تكرار الشوط العلاجي لمرة ثانية
	إذا استمرت الأعراض رغم ما سبق : الأدوية المضادة للسل + كورتيكوستيروئيدات
	في حال عدم الاستجابة و/أو مثانة منكمشة ← استئصال مثانة
بيلة دموية	أجل الحقن في حال بيلة دموية عيانية ونجري زرع جرثومي للبول لنفي التهاب مثانة نزفي في حال وجود أعراض أخرى
	في احتمال استمرار البيلة الدموية نجري تنظير مثانة لتقييم وجود ورم مثاني
التهاب بروستات حبيبومي عرضي	- نادراً ما يكون عرضياً - نجري زرع بول جرثومي
	البدء بالكينولونات
	إذا كانت الكينولونات غير فعالة : ايزونيازيد 300مغ/ اليوم و ريفامبسين 600 مع/اليوم لمدة 3أشهر
	إيقاف برنامج حقن BCG
التهاب البربخ والخصية	إجراء زرع بول جرثومي والبدء بالتغطية بالكينولونات
	إيقاف برنامج حقن BCG
	استئصال خصية في حال عدم الاستجابة للعلاج أو تشكل خراج

جدول 8: طرق تدبير الآثار الجانبية الجهازية المرافقة لحقن BCG داخل المثانة وفقًا للدلائل الإرشادية للمجموعة الأوروبية للمسالك البولية2022.

تدبير الآثار الجانبية الجهازية	
الوهن العام و الحمى	غالباً يزول خلال 48 ساعة مع أو بدون خافضات الحرارة
الألم المفصلي و /أو التهاب المفاصل	اختلاط نادر ويحدث بآلية مناعية ذاتية
	العلاج بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDS
	في حال عدم الاستجابة يمكن اللجوء إلى : ✓ كينولونات بجرعة عالية ✓ كورتيكوستيروئيدات ✓ الأدوية المضادة للسل
استمرار حمى عالية أعلى من 38.5 درجة لأكثر من 48 ساعة	إيقاف فوري ونهائي للعلاج بحقن BCG
	تقييم فوري: زرع جرثومي للبول – تحاليل مخبرية دموية – صورة شعاعية للصدر
	علاج فوري وعاجل بأكثر من عقارين من مضادات السل بالمشاركة مع استكمال التقييم التشخيصي
	استشارة أخصائي بعلاج الأمراض الإنتانية
BCG Sepsis	*الوقاية* : البدء بحقن BCG بعد أسبوعين على الأقل من TURBT مع عدم وجود بيلة دموية عيانية
	إيقاف العلاج بحقن BCG
	في حال إنتان شديد : (sever sepsis) 1- كينولونات بجرعة عالية أو إيزونيازيد و ريفامبسين و ايتامبيتول لستة أشهر 2- كورتيكوستيروئيدات بجرعة عالية باكراً ما أمكن والاستمرار بها طالما استمرت الأعراض 3- صاد غير نوعي تخبري ليغطي الجراثيم إيجابية الغرام و/أو المكورات المعوية enterococcus
ارتكـــاس تأقي	مضادات الهيستامين ومضادات الالتهاب
	التفكير بإضافة الكينولونات بجرعة عالية أو الإيزونيازيد مع الريفامبسين في حال استمرار الأعراض
	تأخير الحقنة التالية حتى زوال الارتكاس التأقي

اعتبارات خاصة حول سمية BCG:

أولاً: مضادات استطبابات BCG :[57]

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

مضادات الاستطباب القطعية:

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

مضادات الاستطباب النسبية:

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

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

- مرضى البدائل الصنعية:prosthetic material لم تظهر الأبحاث القليلة المجراة، أي خطورة حول زيادة نسبة الإنتان، أو الاختلاطات الأخرى.
- الجزر الحالبي.
- الأدوية المضادة للعامل المنخر الورمي Anti–tumor necrosis factor medications .

(نظريًا تجعل المريض عرضة للخمج بعصياتBCG) .

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

ويجب إجراء تحليل بول وراسب مباشرة قبل الحقن لنفي وجود إنتان بولي فعال أو بيلة دموية مهمة، بهدف إنقاص خطر التسرب الجهازي لهذه العصيات. ويعدّ الإنتان البولي الفعال سبباً لتأجيل الحقن إلى أن يتم تدبيره، لأن ترافق التهاب المثانة الجرثومي مع التهاب المثانة بعصيات BCG بإمكانه أن يقود إلى ارتكاس التهابي شديد. وبالتالي سوء في الآثار الجانبية، بالإضافة إلى أن استخدام الصادات لعلاج الإنتان الجرثومي سيؤثر حكماً على عيوشية عصيات BCG مخففًا من التأثير المضاد للورم، وما ينتج عنه من انخفاض في الفعالية.[٥٨]ولكن لم يجد HERR في دراسته التي نشرها عام 2012 سببًا لتأجيل الحقن في حال وجود بيلة جرثومية لا عرضية.[٥٩]

وفي حال كانت القثطرة الإحليلية راضية خلال تركيبها من الضروري تأجيل الإجراء عدة أيام حتى أسبوع حسب شدة الأذية الراضة.

ثانيا: تخفيض الجرعة:

لقد كان الحديث عن تخفيض الجرعة كوسيلة للتخفيف من حدة الآثار الجانبية مجال بحث لعديد من الدراسات، أظهرت بعضها انخفاضًا في السمية عند استخدام جرعة مخفضة منBCG من دون فرق هام في الفعالية.[٦٠]

أما عن مدى التخفيض في جرعة BCG، فقد أشارت عدة دراسات إلى أن ثلث الجرعة هي الحد الأدنى للجرعة الفعالة.[٦١]

إلا أن دراسات أخرى مقابلة، نوهت إلى احتمال انخفاض الفعالية من العلاج لدى المرضى عاليي الخطورة. وأجرى Martinez دراسة عام ٢٠٠٢ على 500 مريض ورم مثانة غير غازٍ للعضلية من مختلف الدرجات. ثم في عام ٢٠٠٥ على 155 مريضاً، وقارن بين الجرعة الكاملة من BCG وجرعة مخفضة (نصف أو قلت الجرعة). ولاحظ انخفاضاً واضحاً بالسمية المرتبطة بحقن BCG في المجموعة التي تم فيها استخدام جرعة مخفضة من BCG. ولكن على الرغم من استنتاجه أن تخفيض الجرعة آمن وفعال لدى مجموعات المرضى متوسطي الخطورة، فقد نصح Martinez باستخدام الجرعة الكاملة لدى مجموعات المرضى عاليي الخطورة (الأورام متعددة البؤر وعالية الدرجة)، نظراً للانخفاض المحتمل في فعالية، ونتائج العلاج لدى تخفيض الجرعة عند هذه المجموعة. [٦٢,٦٣] كما وجد Morales انخفاضاً هاماً في معدل الاستجابة على BCG من ٦٧%إلى ٣٧%عند المرضى المعالجين بجرعة مخفضة، خاصة الذين لديهم مركب CIS مرافق للورم الحليمي.[٦٢]

ومن الإمكان إطالة الفترة الفاصلة بين الحقن كوسيلة للتخفيف من حدة الآثار الجانبية من دون إنقاص من الفعالية. ويبقى الحديث عن تخفيض الجرعة مثار جدل واسع ومجالاً واسعًا لأبحاث ودراسات.

ثالثا: الاستخدام الوقائي للصادات:

إن العلاج بالصادت قد يكون ذا تأثير مفيد في علاج أو منع التأثيرات الجانبية الجهازية، ولكن في الوقت نفسه، قد يثبط نوعاً ما فعالية العلاج بحقن BCG إذا تم إعطاؤه بشكل روتيني كوقاية خلال برنامج العلاج. الكينولونات على وجه الخصوص قد تؤثر في عيوشية وحيوية عصيات BCG، ويجب تجنب استخدامها قدر الإمكان خلال فترة العلاج بحقنBCG.[٦٣]

وعلى الرغم من أن الأفلوكساسينofloxacin في دراسة أجراها Colombel عام 2006 ودراسة أخرى أجراها Donnell'Oعام2007 قد خفض نسبة الآثار الجانبية المتوسطة والشديدة، خاصة تلك المسؤولة عن إيقاف العلاج عندما استخدم بشكل وقائي كمشاركة مع العلاج بحقن BCG، لكن لم يكن مقنعاً بحفاظه على الفعالية المرجوة.[٦٤،٦٥]

أما عن العلاج الوقائي بمضادات السل كوسيلة لتخفيف أو منع الآثار الجانبية المرافقة للعلاج

بحقنBCG، فإن المشاركة الوقائية للإيزونيازيد مع البرنامج العلاجي بحقن BCG لم تفشل في تخفيض الآثار الجانبية فحسب، بل ترافقت مع زيادة خطورة اضطراب وظائف الكبد.

استئصال المثانة الجذري في أورام المثانة غير الغازية للطبقة العضلية:

على الرغم من العلاج بالحقن داخل المثانة فإن عديدًا من أورام المثانة عالية الدرجة غير الغازية للطبقة العضلية، ستترقى إلى ورم غازي مع خطورة وفيات من السرطان. وعلى الرغم من أن معدل الاستجابة البدئية للعلاج بحقن BCG لدى مرضى CIS، قد يتجاوز 80% فإن المرضى الذين لا يستجيبون على العلاج بحقن BCG، سيترقون إلى داء غازي في 50% من الحالات. ولعل النكس الباكر يحمل إنذاراً هامًا (حسب جداول CUETO الإنذارية)،[٦٧]إذ يحمل مرضى T1الناكسين على BCG خلال الأشهر

الثلاثة الأولى من بدء العلاج (أول تنظير مراقبة) خطورة ترقي ورمي تصل حتى 82%، مقابل 25% فقط، عند الذين لا ينكسون خلال الأشهر الثلاثة الأولى.[٦٧]

وحقيقة خطورة الترقي التي تحملها الأورام المعندة على BCG، يسوغ بشكل لا يقبل الجدال صحة خيار استئصال المثانة الجذري.

والعديد من الدراسات أجريت لمعرفة فائدة الاستئصال الجراحي لدى المرضى الناكسين بعد العلاج بحقن BCG في تحسين البقيا. وكانت النتائج تدعم بشكل كبير الاستئصال الجراحي الباكر ما أمكن بعد فشل العلاج بحقن BCG داخل المثانة. [٦٨]

وأشارت الدراسات إلى أنّ معدل البقيا لعشر سنوات لمرضى أورام المثانة غير الغازية للطبقة العضلية الذين يخضعون لاستئصال مثانة جذري (67–92 % وسطيا 80 %). [٦٩]كما أن المرضى الذين يترقون نحو داء غازي بعد فشل العلاج بحقن BCG ،يحملون إنذارًا أسوأ من المرضى الذين يتظاهرون بداء غازي للعضلية منذ البداية.

ومن جهة أخرى ،فإن قسماً من مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية التي تحمل عوامل إنذار سيئة عديدة ،تجعل من خيار استئصال المثانة cystectomy خياراً جيداً ومقبولًا من دون إضاعة الوقت بتجريب العلاج بحقن BCG.كما أظهرت الكثير من الدراسات أن الدقة بتشخيص المرحلة الورمية عبر TURلمرضى T1غير حاسمة، إذ إن 50–27%من المرضى يترقى التقدير المرحلي إلى T2عند استئصال المثانة.[٧٠]

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

- **استئصال المثانة المتأخر** : بعد فشل العلاج بحقن BCG .
- **استئصال المثانة الباكر** : عند مرضى مجموعة الخطر الأعلى للترقي highest risk for progression ،ويمكن حصر هذه المجموعة حسب ما ذكرته الدلائل الإرشادية للجمعية الأوروبية

للمسالك البولية في إصدارها EAU Guidelines 2022 وفق ما يأتي:

- ✓ أورام المرحلة HGT1 المتعددة و/أو الكبيرة> ٣ سم.
- ✓ أورام المرحلة HGT1 مع CIS في المثانة.
- ✓ الأورام HGT1 الناكسة بشكل مبكر.
- ✓ في أورام HGT1 مع CIS في الإحليل الموثي.
- ✓ وجود غزو وعائي لمفاوي في عينة التشريح المرضي.
- ✓ في حالة وجود أنماط مغايرة في التشريح المرضي (غير TCC).[٧١,٧٢]

برنامج المتابعة لمرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية:

بسبب ميل أورام المثانة للنكس والترقي تعدّ المتابعة أمراً ضرورياً، ويحدد برنامج المتابعة اعتماداً على تقدير خطورة النكس والترقي، ويجب مراعاة الأمور الآتية:

1. يعدّ التشخيص الباكر والفوري للغزو الورمي للطبقة العضلية، أو لحدوث نكس عالي الدرجة أمراً ضروريًا جداً، لأن تأخر المعالجة يهدد حياة المريض.
2. نكس الأورام منخفضة الخطورة يكون تقريبًا دائماً بمرحلة ودرجة منخفضة، وإن وجود نكس ورمي حليمي صغير LGTa ،لا يعدّ تهديدًا لحياة المريض، ويمكن تخثير النكس فقط بشكل آمن.
3. تعدّ نتائج التنظير بعد أول ثلاثة أشهر مشعراً هاماً لنكس الورم وترقيه (لذلك يجب البدء دوما بالتنظير بعد ثلاثة أشهر في سياق مراقبة أورام المثانة Ta\T1\ CIS).[٦٤]
4. يعدّ خطر النكس بعد 5 سنوات خالية من النكس منخفضاً جداً في الأورام منخفضة الخطورة لذلك يمكن استبدل تنظير المثانة بإجراء أقل غزواً بعد 5 سنوات من المتابعة.

5. بالنسبة للأورام متوسطة الخطورة ،فإن النكس وارد حتى بعد 10سنوات، لذلك تستطب المراقبة مدى

الحياة) .

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

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

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

أما الجمعية الأوروبية للمسالك البولية، فإنها توصي في دلائلها الإرشادية EAU Guidelines 2022 بالآتي:[٧٢]

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

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

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

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

وتكتسب الدراسة الخلوية للبول cytology أهمية كبيرة خاصة في مراقبة مرضى الداء عالي الدرجة إذ تشير الإيجابية إلى وجود ورم عالي الدرجة، وهذا يستدعي إجراء تنظير مثانة والبحث عن موجودات غير طبيعية. وفي حال عدم وجود ورم عياني، يُستطب إجراء الخزعات العشوائية أو التنظير باستخدام التقنيات المساعدة (التنظير المتألق PDD للبحث عن CIS)

،بالإضافة إلى البحث عن توضعات خارج مثانية (الطرق البولية العلوية، أو الإحليل الموثي).

الفصل الثالث

الدراسة العملية

الفرضية البحثية وتساؤلات البحث:

إن حقن الـ BCG داخل المثانة هو العلاج الأساسي المتمم بعد تجريف أورام المثانة HGPT1، فهو خيار فعال يجنب المريض استئصال المثانة الجذري في كثير من الحالات، لكنه يحتاج إلى المراقبة الدورية بالتنظير لكشف النكس والتطور نحو غزو العضلية وبالتالي الحاجة إلى استئصال مثانة جذري لاحقاً ،ولكن في مرحلة متقدمة أكثر.

وبالمقابل وفي حالات محددة يكون خيار استئصال المثانة الجذري لدى مرضى HGPT1 هو الخيار المثالي الذي يزيل خطر الترقي المرحلي، لكنه وفي الوقت نفسه قد يكون overtreatment عند مرضى آخرين.

السؤال البحثي: ما هو دور استئصال المثانة الجذري في علاج أورام المثانة السطحية عالية الدرجة HGPT1؟

أهمية البحث:

التحري عن الخيارات العلاجية لدى مرضى أورام المثانة السطحية عالية الدرجة (HGPT1) بين التجريف وحقن الـ BCG (كمعالجة محافظة)، وبين الاستئصال الجذري للمثانة.

هدف البحث:

مقارنة دور كل من التجريف مع حقن الBCG واستئصال المثانة الجذري الباكر، من خلال مقارنة النتائج من حيث النكس الورمي والاختلاطات ونوعية الحياة.

تصميم الدراسة والمدة الزمنية:

دراسة استرجاعية retrospective للمرضى الذين أُجري لهم تجريف مثانة بسبب ورمي، وكانت نتيجة التشريح المرضي HGPT1 مع إعطاء علاج مناعي متمم بحقن الـ BCG ضمن المثانة وذلك في مستشفى الأسد الجامعي، مستشفى المواساة الجامعي بدمشق، وذلك خلال الفترة الممتدة بين

2014/6/1 م و2017/6/1 م، ومتابعة النتائج لمدة ثلاث سنوات، ثم مقارنتها مع النتائج لدى المرضى، الذين أُجري لهم استئصال مثانة جذري بسبب ورمي HGPT1.

معايير القبول في الدراسة:

جميع المرضى المجرى لهم تجريف ورم مثاني بدئي أو ناكس مترقي إلى HGPT1 ولم يتم علاجه بال BCG سابقاً من نمط سرطان الظهارة البولية، وشُخص لهم بالفحص الباثولوجي ورم مثانة غير غازٍ للطبقة العضلية من المراحلHGPT1، والذين يدخلون ضمن مجموعة الخطورة المرتفعة للنكس والترقي الورمي، حسب جداول EORTC الحديثة المدرجة ضمن اللوائح الإرشادية للجمعية الأوروبية للمسالك البولية Guidelines 2022 (EAU).

معايير الاستبعاد من الدراسة:

١. المرضى من مجموعة الخطورة المنخفضة والمتوسطة للنكس والترقي الورمي حسب جداول**EORTC**، المدرجة ضمن اللوائح الإرشادية للجمعية الأوروبية للمسالك البولية Guidelines2022 (EAU)

2. جميع المرضى الذين تلقوا علاجاً سابقاً بحقن ال BCG ضمن المثانة.

3. جميع المرضى الذين تلقوا علاجاً بحقن مواد كيماوية ضمن المثانة intravesical chemotherapy خلال فترة المتابعة، ولا يشمل ذلك المرضى الخاضعين لهذا العلاج قبل فترة المتابعة ، فليس له تأثير في فعالية حقن الـ BCG.

4. جميع أورام المثانة من النمط غير سرطان الظهارة البولية (سرطان الخلايا الحرشفيةSCC،السرطانة الغدية).

5. جميع المرضى غير الملتزمين بالمتابعة لمدة عام واحد على الأقل، أو المرضى الذين تعذر جمع بيانات كافية عنهم ،خاصة فيما يتعلق بنتائج المتابعات التنظيرية.

6.مرضى الأورام ضمن الرتج المثاني.

7. مرضى الوفيات لأسباب لا تتعلق بالورم المثاني أو خطة العلاج.

الدراسة الإحصائية:

بلغ عدد المرضى ضمن الدراسة 150 مريضاً، 120 مريضاً تلقوا المعالجة المناعية بحقن BCG ضمن المثانة بعد التجريف، و30 مريضاً خضعوا لاستئصال المثانة الجذري البدئي.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين على أساس الخطة العلاجية المتبعة:

المجموعة الأولى: وهي مجموعة العلاج المناعي بحقن BCG ضمن المثانة بعد التجريف.

المجموعة الثانية: وهي مجموعة المرضى الذين خضعوا لاستئصال المثانة الجذري البدئي.

وقد تمت دراسة المتغيرات والنتائج في كل مجموعة على حدة، ومن ثم سيتم المقارنة بين المجموعتين.

أولا: المجموعة الأولى (مجموعة العلاج بحقن BCG ضمن المثانة):

خضع جميع مرضى هذه المجموعة للبرنامج العلاجي الآتي:

حقنة كل أسبوع لمدة ٦ أسابيع، مع إمكانية إعادة الكورس في حال النكس لمرة واحدة.

جرعات صيانة حقنة شهرياً لمدة سنة أو ٣ حقن داعمة كل ٣ أشهر لمدة سنة.

لم يتلقَّ أي مريض حقنة داعمة بعد مرور سنة.

- **العمر**: بلغ متوسط عمر المرضى في هذه المجموعة ٧١.٢±٥.٧ سنة (المرضى من عمر ٦٠ – ٨٠ سنة).
- **الجنس**: عدد المرضى الذكور ٨٣ مريضاً (٦٩.١٧٪)، والإناث ٣٧ مريضة (٣٠.٨٣٪).

جدول ٩: نسبة إصابة الذكور والإناث ضمن مجموعة لقاح BCG

	العدد	النسبة المئوية
الذكور	83	**69.17%**
الإناث	37	**30.83%**

- **قطر الورم**: كان قطر الورم لدى ثلثي المرضى تقريبًا أكبر من 3 سم (قد يكون السبب في هذه النسبة هو انتقاء المرضى عاليي الدرجة أساسًا).

65% من المرضى حجم الورم لديهم أكبر من 3 سم، و٣٥٪ أقل من 3 سم.

عدد البؤر	العدد	النسبة المئوية
بؤرة <٣سم	٧٨	٦٥٪
بؤرة >٣سم	٤٢	٣٥٪

جدول10: توزع العينة بالنسبة إلى قطر الورم

❖ **عدد البؤر**: تم ذكر وجود بؤرة وحيدة بالتنظير، أو بؤر متعددة (أكثر من 3 بؤر)، 65 مريضاً (54.17%) ببؤرة وحيدة، و 55 مريضاً (و45.83%) ببؤر متعددة.

عدد البؤر	العدد	النسبة المئوية
بؤرة وحيدة	65	**54.17%**
بؤر متعددة	55	**45.83%**

جدول 11: توزع العينة بالنسبة إلى عدد البؤر الورمية

النتائج:

تمت دراسة نسب حدوث الاختلاطات ضمن المجموعة، إضافة إلى النكس الورمي والوفيات لمقارنتها فيما بعد بنتائج المجموعة الثانية. وكانت النتائج كالآتي:

- **التهاب المثانة**: حدث التهاب المثانة لدى 90 مريضاً (75%)، وهو أشيع اختلاط ملاحظ في هذه المجموعة.

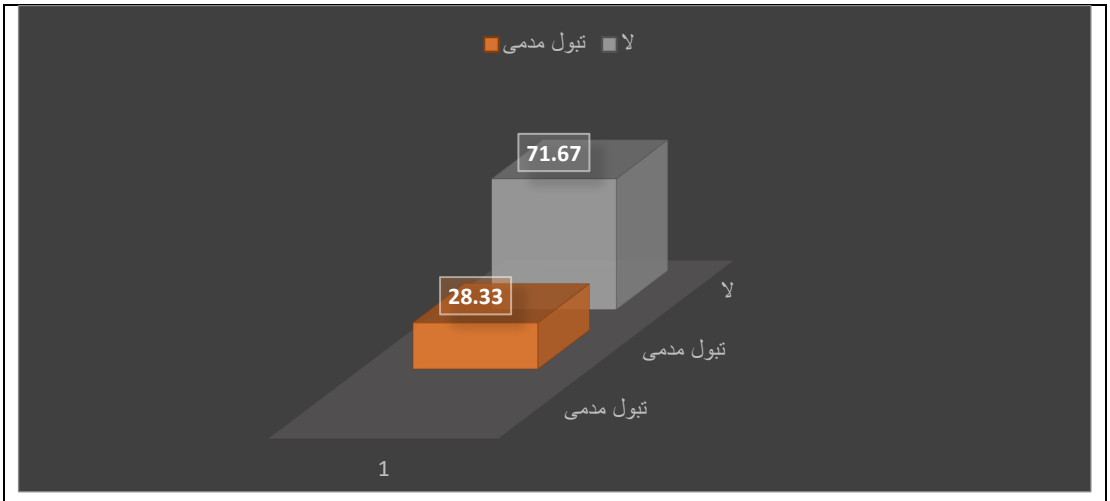
التهاب المثانة	العدد	النسبة المئوية
نعم	90	**75%**
لا	30	**25%**
الكلي	120	100%

جدول 12: نسبة حدوث التهاب المثانة لدى مرضى المجموعة الأولى

- **بيلة دموية:** حدثت بيلة دموية عيانية، أو مجهرية لدى 34 مريضاً (28.33%).

بيلة دموية	العدد	النسبة المئوية
نعم	34	**28.33%**
لا	86	**71.67%**
الكلي	120	100%

جدول 13: نسبة حدوث البيلة الدموية لدى مرضى المجموعة الأولى.



رسم توضيحي 8: مخطط نسبة حدوث البيلة الدموية.

- **حمى أو الترفع الحروري أقل من ٣٨.٥ درجة:** حدث لدى 37 مريضاً (30.83%).

حمى أو ترفع حروري أقل من ٣٨,٥ درجة مئوية	العدد	النسبة المئوية
نعم	37	**30.83%**
لا	83	**69.17%**
الكلي	120	100%

جدول 14: نسبة حدوث الحمى لدى مرضى المجموعة الأولى.

- **تعب ووهن عام:** حدثت أعراض تعب ووهن عام، دامت فترة قصيرة، وتم تدبيرها بالراحة والمسكنات عند 21 مريضاً (17.5%).

تعب ووهن عام	العدد	النسبة المئوية
نعم	21	**17.50%**
لا	99	**82.50%**
الكلي	120	100%

جدول 15: نسبة حدوث تعب ووهن عام لدى مرضى المجموعة الأولى.

- **ترفع حروري أكثر من ٣٨.٥ درجة مع عرواءات:** حدث لدى 6 مرضى (5%)، مريض واحد استمر الترفع الحروري أكثر من ٤٨ساعة، واعتبر ذلك انتان جهازي بعصيات BCG، فتم إيقاف العلاج وتحويله بعد إجراء استشارة إنتانية إلى مركز السل العلاجي من أجل تلقي العقاقير المضادة للسل.

ترفع حروري أكثر من ٣٨,٥ درجة مع عرواءات	العدد	النسبة المئوية
نعم	6	**5.00%**
لا	114	**95.00%**
الكلي	120	100%

جدول 16: نسبة حدوث ترفع حروري أكثر من ٣٨.٥ درجة.

- **التحسس على لقاح الـ BCG:** حدثت أعراض تحسسية بسيطة عند 11 مريضاً (9.17%).

التحسس على لقاح ال BCG	العدد	النسبة المئوية
نعم	11	**9.17%**
لا	109	**90.83%**
الكلي	120	

جدول17: نسبة حدوث التحسس لدى مرضى المجموعة الأولى.

- **انكماش المثانة:** حدث عند 2 مرضى فقط (1.6%).
- **التهاب البروستات والتهاب الخصية والبربخ:** لم تسجل أي حالة التهاب خصية وبربخ خلال فترة المتابعة، كما لم تسجل أي حالة التهاب بروستات حبيبومي عرضى Granulamtous Prostatitis مع العلم أن نسبة حدوث التهاب بروستات حبيبومي لا يمكن إحصاؤها بدقة، إذ أن معظم الحالات تكون لا عرضية، ويعتمد التشخيص على خزعات البروستات المجراة لسبب آخر مثل ارتفاع PSA، أو عقدة مجسوسة.

- **إنتان شديد بعصيات BCG:** لم يحدث عند أي من مرضى الدراسة.
- **النكس الورمي:**

تم إثبات النكس الورمي عبر إثبات عودة الورم بالفحص الباثولوجي للمجروفات، وليس بالموجودات التنظيرية فقط. ويكون معدل النكس الورمي هو مجموع عدد المرضى الذين حدث لديهم نكس مقسمًا على عدد مرضى المجموعة، ويؤخذ كنسبة مئوية.

حدث نكس ورمي عند 74 مريضاً (61.67%) خلال فترة المتابعة، وكان النكس بالدرجة نفسهاPT1، وذلك لدى 48 (40% من مجمل مرضى المجموعة) أو تطور نحو درجة أعلى PT2(غزو العضلية)، وحصل ذلك عند 26 مريضاً (21.7%)، وهؤلاء احتاجوا إلى استئصال المثانة الجذري لاحقاً.

النكس الورمي	العدد/النسبة المئوية	ترقي ورمي	العدد/النسبة الكلية
نعم	74/61.7%	بالدرجة نفسها	48/40%
		درجة أعلى	26/21.7%
لا	46/38.33%		

جدول18: نسبة حدوث النكس الورمي والترقي نحو درجة أعلى لدى مرضى المجموعة الأولى.

وعند العودة والتدقيق في بيانات التشريح المرضي، إضافة إلى المعطيات التنظيرية لكل مريض، وجدنا أنّ معظم المرضى الذين حدث لديهم نكس ورمي بالدرجة نفسها أو بدرجة أعلى كانت لديهم الخصائص الآتية:

- ✓ أورام متعددة البؤر (28 مريضاً)،
- ✓ أورام كبيرة > ٣ سم (18 مريضاً)،
- ✓ وجود غزو وعائي لمفاوي مرافق (12 مريضاً)،
- ✓ وجود ورم CIS في المثانة مرافق (21 مريضا).

- **الوفاة** : لم تحدث وفيات في مجموعة العلاج المناعي بحقن الـ BCG خلال فترة المتابعة.

ثانيا: المجموعة الثانية (مجموعة استئصال المثانة الجذري):

هم المرضى الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري بدئي دون حقن BCG سابقا وذلك إما بسب ورم كبير الحجم لم يتم تجريفه بشكل كامل، أو عدم استكمال المريض لخطة العلاج بال BCG.

بلغ عدد المرضى في هذه المجموعة 30 مريضاً، تم تدبير المرضى بالتحويل البولي المستمسك (Orthotopic) وعددهم 18 مريضاً (60%)، أو بالتحويل غير المستمسك عبر الجلد وعددهم 12 مريضاً (40%).

لم نجد فروقات هامة في نسب الاختلاطات خلال فترة المتابعة بين نمطي التحويل، ولذلك لن يتم التفريق بين المجموعتين.

❖ **العمر**: بلغ متوسط عمر المرضى في هذه المجموعة 9.7±56.65 سنة، وتراوح عمر المرضى من 45–70 سنة.

.	عدد المرضى	الحد الأدنى للعمر	الحد الأعلى للعمر	متوسط العمر	الانحراف المعياري
العمر	30	45	70	56.65	9.7

جدول ١٩: متوسط عمر المرضى في المجموعة الثانية.

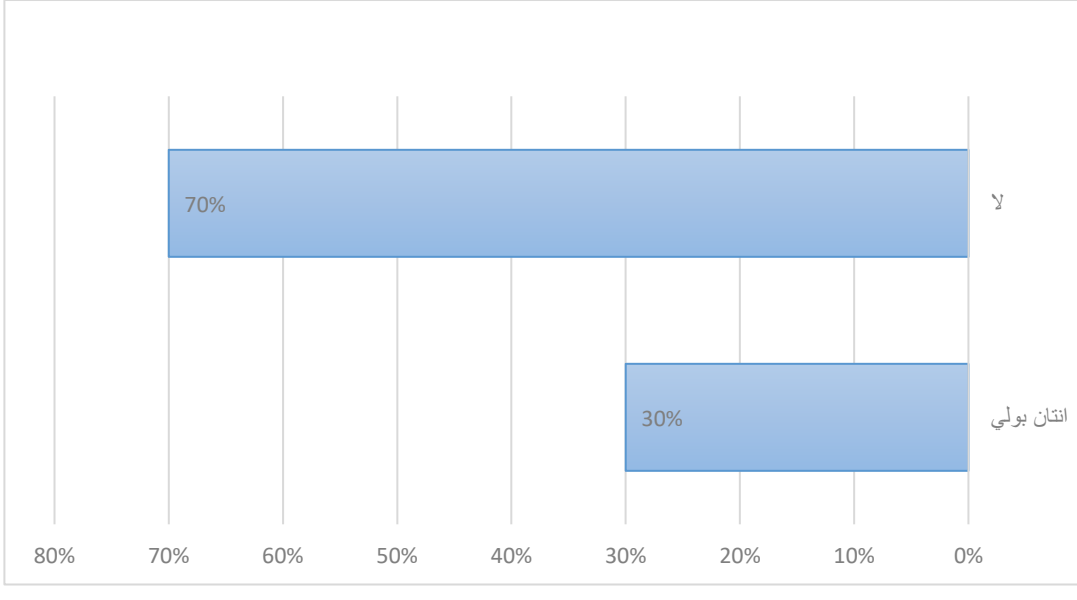
❖ **الجنس:** بلغ عدد المرضى الذكور في هذه المجموعة 24 مريضاً (80%)، والمرضى الإناث 6 مريضات (20%).

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	24	80%
أنثى	6	20%

جدول ٢٠: توزع الإناث والذكور في المجموعة الثانية.

الاختلاطات:

- **الخزل المعوي:** حدث عند 6 مرضى (20%).
- **الإنتان البولي:** وهو أشيع اختلاط، حدث في مجموعة الجراحة، إذ حدث عند 9 مرضى (30%).

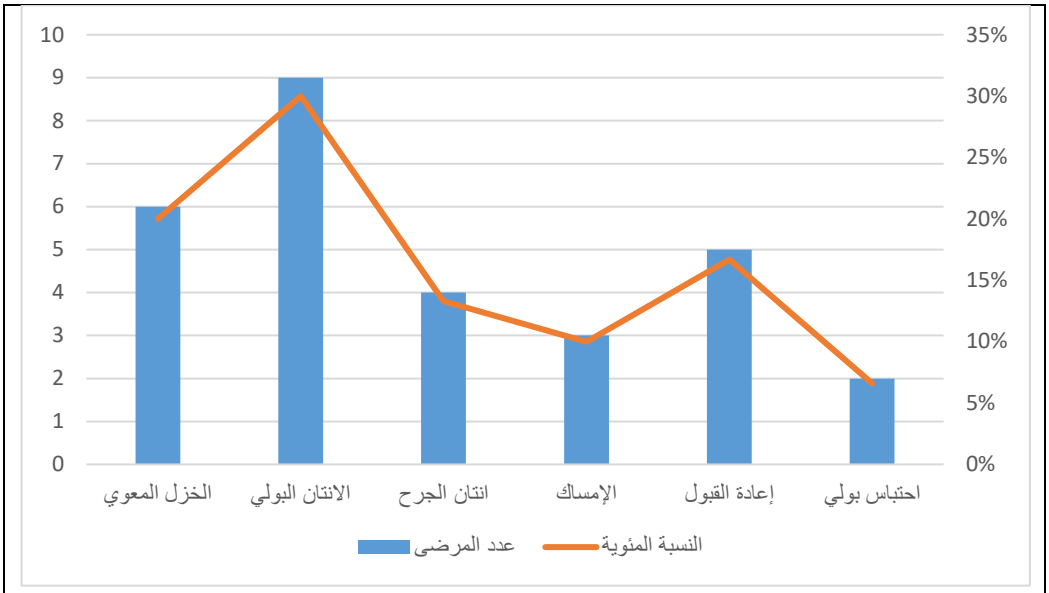


رسم توضيحي ٩: مخطط نسبة حدوث الإنتان البولي في مجموعة الجراحة.

- **إنتان الجرح:** حدث عند 4 مرضى (13.3%) من مرضى الجراحة.
- **الإمساك:** حدث عند 3 مرضى (10%).
- **احتباس بولي:** حدث عند مريضين (6.6%).
- **إعادة القبول:** وقد كانت بسبب إنتان الجرح في بعض الحالات، وسوء الحالة العامة في حالات أخرى. وتمت إعادة القبول عند 5 مرضى (16.7%).

الاختلاط	عدد المرضى	النسبة المئوية
الخزل المعوي	6	20%
الإنتان البولي	9	30%
إنتان الجرح	4	13.30%
الإمساك	3	10%
احتباس بولي	2	6.6%
إعادة القبول	5	16.70%

جدول٢١: الاختلاطات عند مرضى الجراحة.

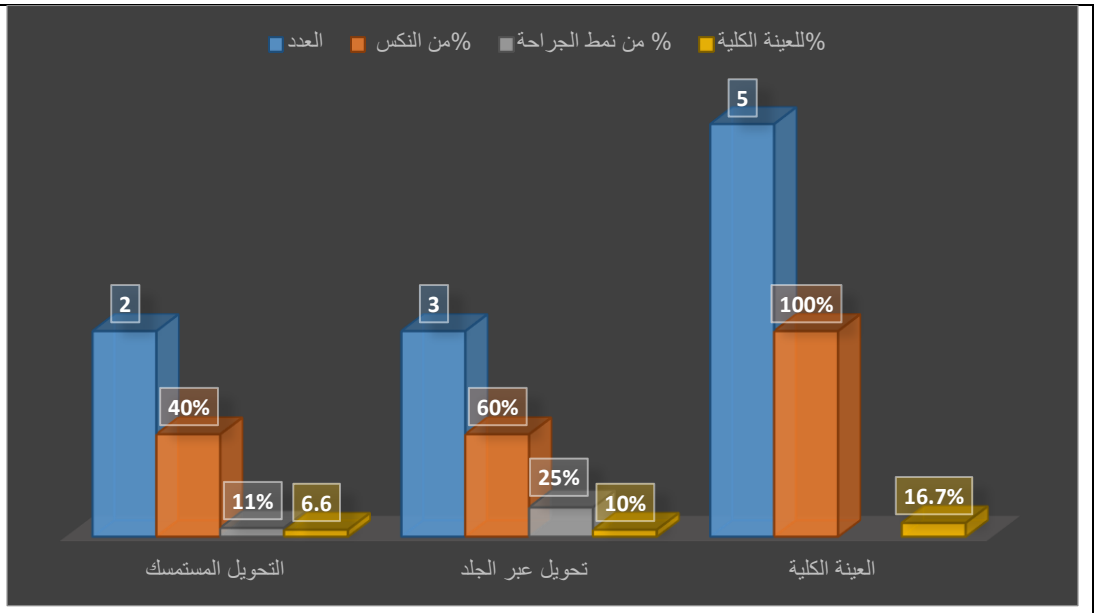


رسم توضيحي ١٠: نسب الاختلاطات عند مرضى الجراحة.

- **النكس الورمي:** حدث عند 5 مرضى (16.7%) من مجموعة الجراحة، مريضين من تحت مجموعة التحويل المستمسك (6.6%) من مجموعة الجراحة، و11% من تحت المجموعة، وعند ٣ مرضى من تحت مجموعة التحويل غير المستمسك عبر الجلد (10%) من مجموعة الجراحة، 25%من تحت مجموعة التحويل عبر الجلد.

		نمط الجراحة		
		التحويل المستمسك	تحويل عبر الجلد	العينة الكلية
النكس الورمي	العدد	2	3	5
	%من النكس	40%	60%	100%
	%من نمط الجراحة	11%	25%	
	%للعينة الكلية	6.6%	10%	16.7%

جدول ٢٢: نسب النكس في مجموعة الجراحة.



رسم توضيحي ١١: مخطط لبيان نسبة النكس الورمي في مجموعة الجراحة.

- **الوفاة:** حدثت الوفاة عند 2 مرضى (6.7%) من مجموعة الجراحة، واحد منهم من تحت مجموعة التحويل غير المستمسك عبر الجلد، ووفاة واحدة في مجموعة التحويل المستمسك من دون فارق إحصائي هام بين تحت المجموعتين.

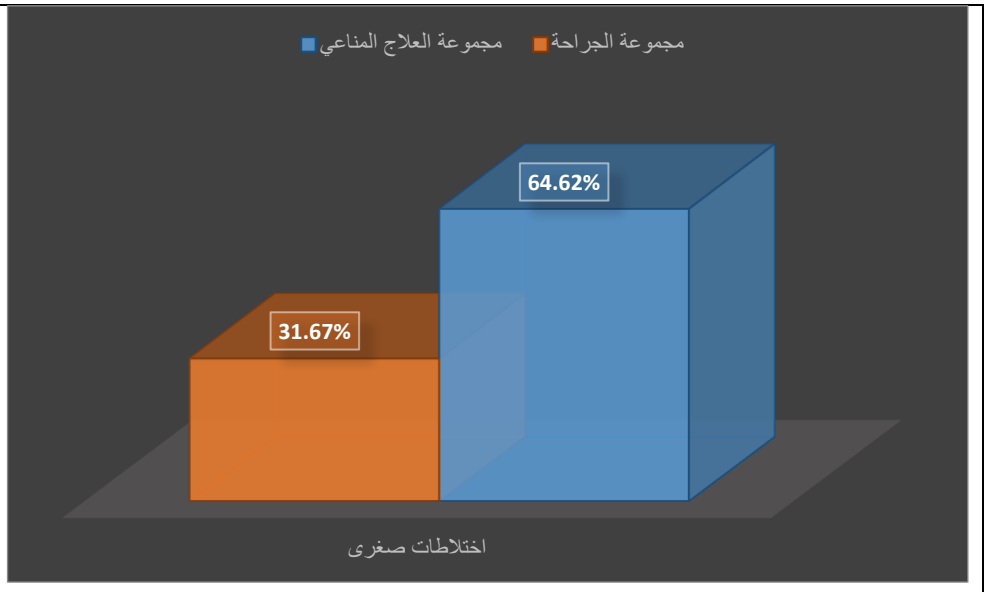
الدراسة التحليلية:

للمقارنة بين المجموعتين ونتيجة الاختلاف في الاختلاطات بعينها، تم تصنيف متغيرات المقارنة إلى اختلاطات صغرى، والنكس الورمي، والوفاة.

تم استخدام برنامج SPSS 24 لإجراء الدراسة، واستخدام طريقة T-Test للمقارنة بين المجموعتين وحساب P Value.

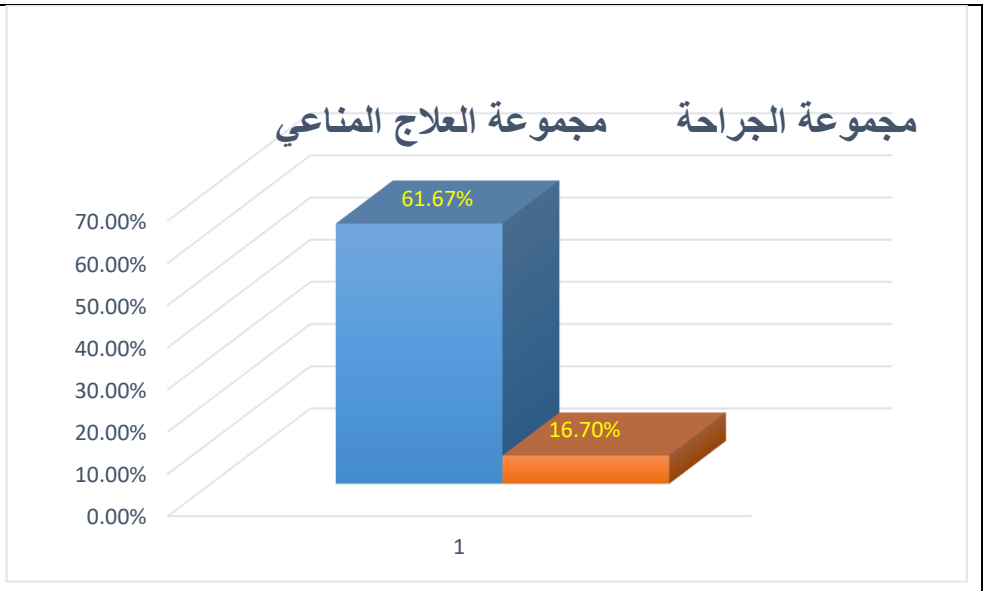
- **الاختلاطات الصغرى:** تم جمع الاختلاطات الصغرى في كل مجموعة على حدة، مع العلم بحدوث عدة اختلاطات أحياناً عند نفس المريض. وتم اعتبار الاختلاط الذي لا يؤدي إلى نكس ورمي أو ترقي مرحلي، أو وفاة اختلاطاً صغيراً بسبب اختلاف الاختلاطات بين المجموعتين ولسهولة المقارنة بين نتائج المجموعتين.

كانت نسبة الاختلاطات الصغرى في المجموعة الأولى 64.62%، و31.67% في المجموعة الثانية. بفارق إحصائي هام (P value < 0.0001).



رسم توضيحي ١٢: الفرق بالنسب بالنسبة إلى الاختلاطات الصغرى بين المجموعتين.

- **النكس الورمي:** حدث نكس ورمي عند 74 مريضاً (61.67%) من مرضى العلاج المناعي (المجموعة الأولى)، و5 مرضى (16.7%) من مرضى العلاج الجراحي (المجموعة الثانية)، بفارق إحصائي هام أيضاً (P value < 0.0001).



رسم توضيحي ١٣: مخطط الفرق في نسب النكس الورمي بين المجموعتين.

- **الوفيات:** لم تحدث وفيات في مجموعة العلاج المناعي، في حين توفي 2 مرضى (6.7%) من مرضى الجراحة، بفارق إحصائي هام بين المجموعتين (P value < 0.0001).

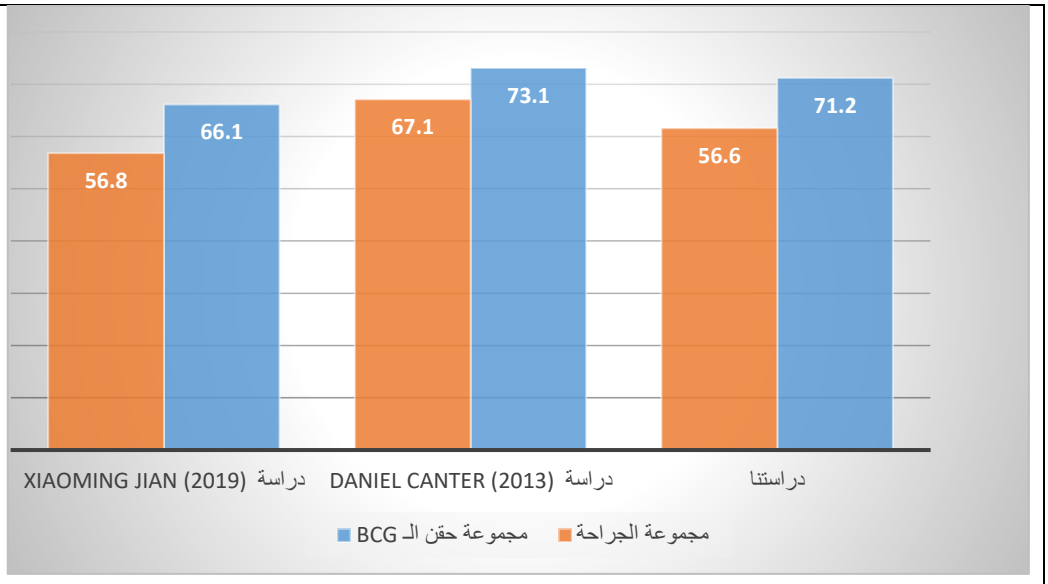
المقارنة مع الدراسات العالمية

العمر:

بلغ متوسط العمر في الدراسة الحالية بالنسبة إلى مجموعة حقن الـ BCG ضمن المثانة ٧١.٢± ٥.٧ سنة، وفي مجموعة استئصال المثانة الجذري ٥٦.٦٥±٩.٧ سنة.

وفي دراسة أمريكية Daniel Canter (٢٠١٣)[١٢]، كان متوسط العمر ٧٣.١±١١.٣ سنة في مجموعة العلاج المحافظ ، و ٦٧.١±١١ سنة بالنسبة إلى مرضى استئصال المثانة الجذري.

وفي دراسة Xiaoming Jian (٢٠١٩)[١٤] متوسط العمر ٦٦.١٥±٧.١ سنة لمرضى حقن BCG، و٥٦.٨±٥.٤ سنة لمرضى الجراحة.



رسم توضيحي 14: مقارنة متوسط العمر بالدراسات العالمية.

ودراسة إيطالية (Edizioni Minerva Medica) (٢٠١٨)[٧٩]: درست نتائج حقن الـ BCG عند مرضى HGT1 بعدد مرضى ١٨٥ مريضاً، وكان فيها متوسط عمر المرضى ٧٢ سنة (المرضى الأقل من ٧٠ سنة ٣٩.٥٪، والأكبر من ٧٠ سنة ٦٠.٥٪).

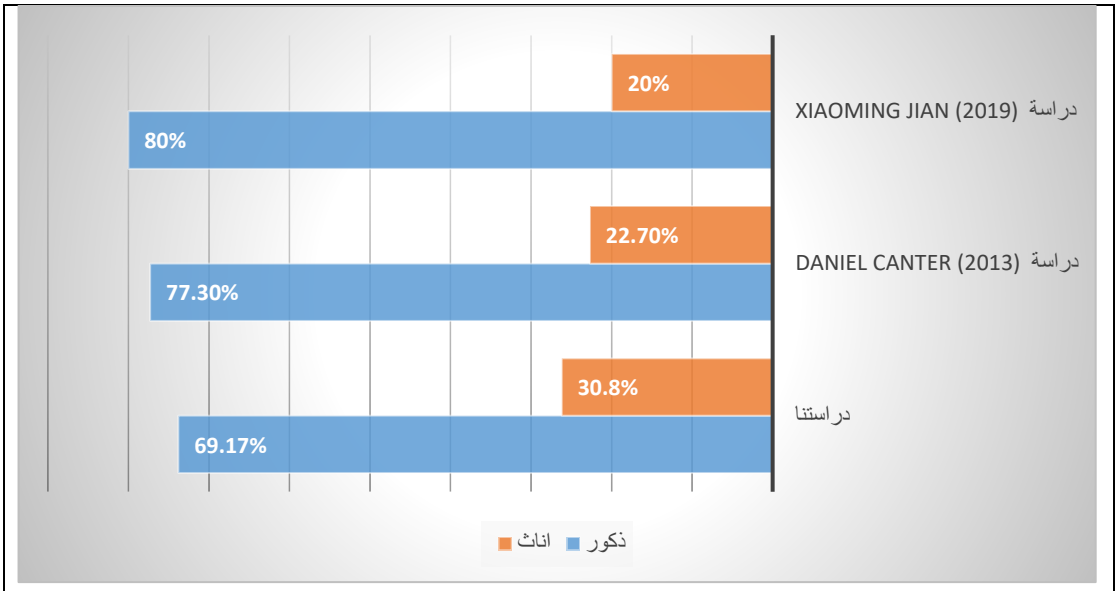
الجنس:

بلغت نسبة الذكور في هذه الدراسة٦٩.١٧ %، والإناث ٣٠.٨٪ في مجموعة حقن ال BCG، ونسبة الذكور ٨٠٪، والاناث ٢٠٪ في مجموعة الجراحة.

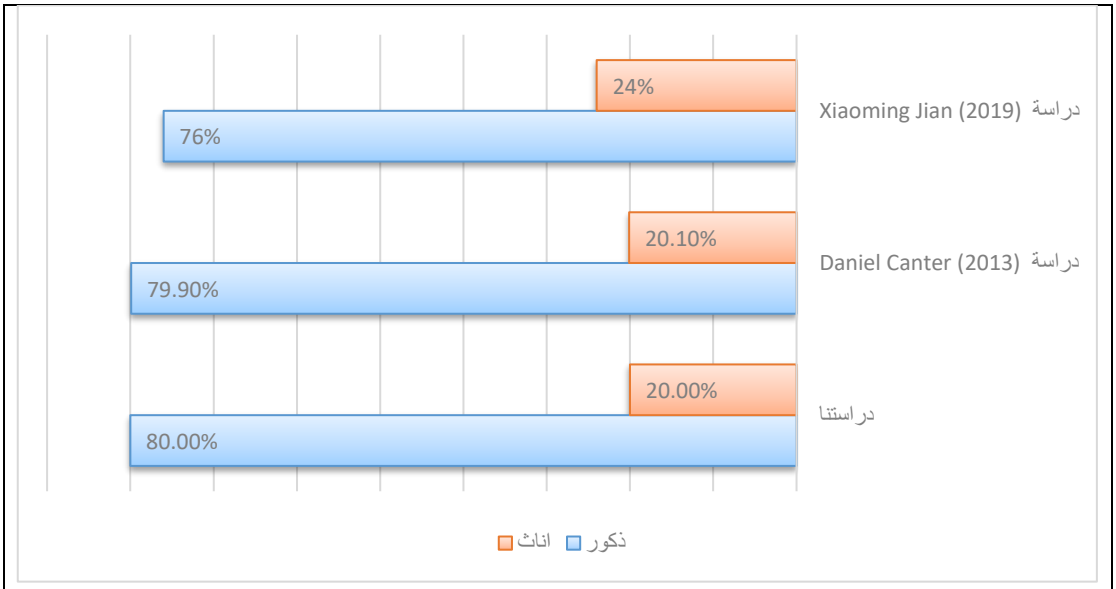
وفي دراسة Daniel Canter (٢٠١٣):[١٢] نسبة إصابة الذكور ٧٧.٣٪، والاناث ٢٢.٧٪ في مجموعة العلاج المحافظ. و٧٩.٩٪ ذكور و٢٠.١٪ في مجموعة الجراحة.

وفي دراسة Xiaoming Jian (٢٠١٩):[١٤] نسبة إصابة الذكور ٨٠٪ والإناث ٢٠٪ في مجموعة الحقن بالـ BCG، و٧٦٪ ذكور و٢٤٪ إناث في مجموعة الجراحة.

وفي دراسة (Edizioni Minerva Medica) (٢٠١٨)[79]: (مجموعة الـ BCG فقط) ذكور ٧٧.٣٪ وإناث ٢٢.٧٪.

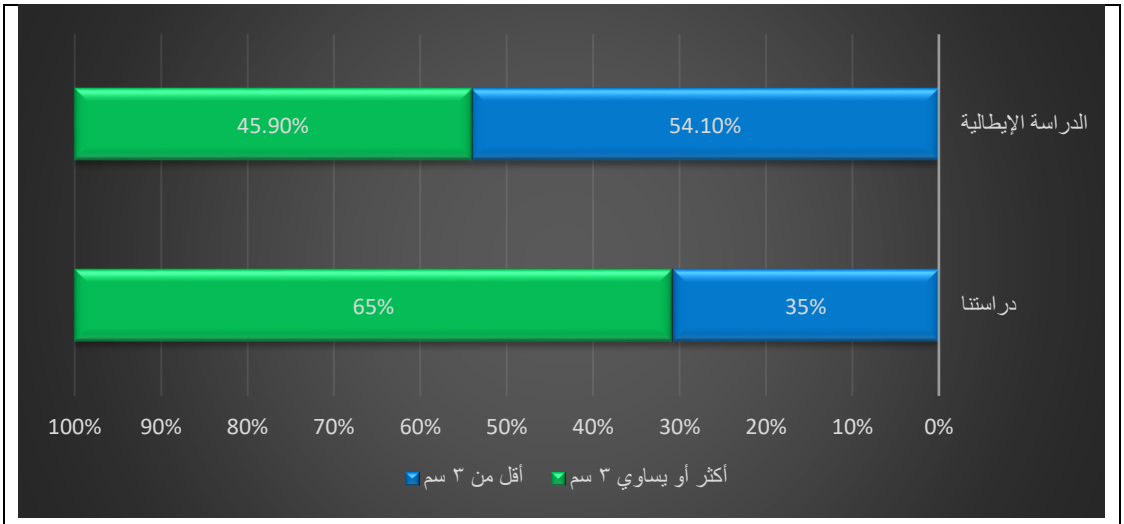


رسم توضيحي ١٥: نسبة إصابة الذكور للإناث في مجموعة العلاج بحقن الـ BCG.



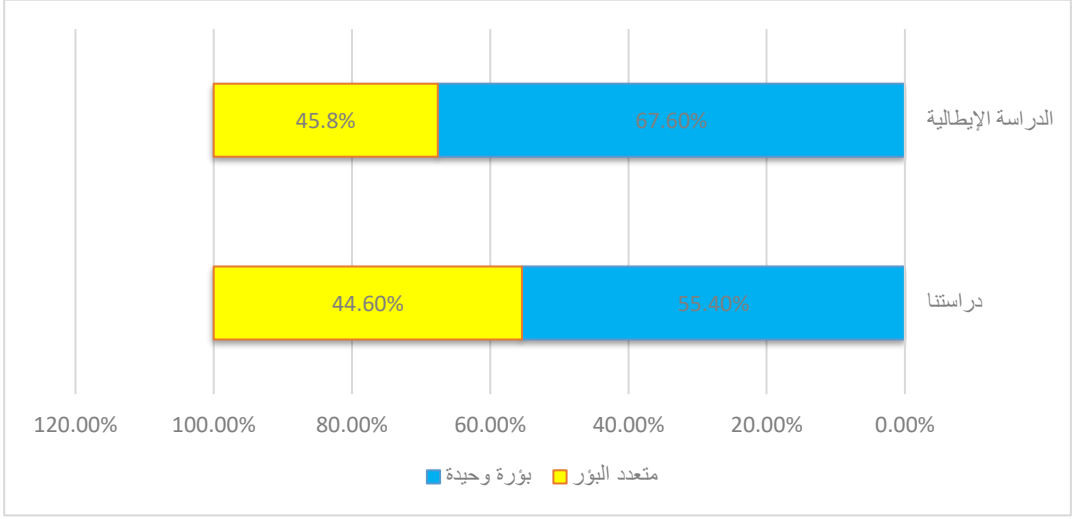
رسم توضيحي ١٦: نسبة إصابة الذكور للإناث في مجموعة العلاج الجراحي.

حجم الورم: كانت نسبة المرضى الذين لديهم ورم أقل من ٣ سم ٣٥٪، والمرضى بورم أكبر، أو يساوي ٣ سم ٦٥٪. وتمت مقارنتها مع دراسة إيطالية مشابهة (Edizioni Minerva Medica) (٢٠١٨)[٧٩]، والتي كان فيها نسبة الأورام الأقل من ٣ سم ٥٤.١٪ والأكبر أو يساوي ٣ سم ٤٥.٩٪. وقد يكون السبب في زيادة نسبة الأورام الكبيرة لدينا، هو الكشف المتأخر أو التأخر في إجراء التنظير ضمن المثانة.



رسم توضيحي 17: مقارنة حجم الورم بالدراسة الإيطالية.

عدد البؤر: تم تقسيم العينة الى مرضى ببؤرة وحيدة، ومرضى ببؤر متعددة، إذ كانت نسبة المرضى ببؤرة وحيدة بالتنظير ٥٤.١٧٪، والمرضى ببؤر متعددة ٤٥.٨٪، مقابل ٦٧.٦٪ و٣٢.٤٪ على الترتيب في الدراسة الإيطالية.[٧٩]



رسم توضيحي 18: مقارنة عدد البؤر الورمية بالدراسة الإيطالية.

الاختلاطات:

جدول ٢٣: مقارنة الاختلاطات الصغرى بدراسة Xiaoming Jian[١٤].

.	الاختلاطات	دراستنا	دراسة Xiaoming Jian (2019)[١٤]
مجموعة حقن BCG	عدد المرضى	120	210
	التهاب المثانة	75%	95%
	بيلة دموية	28.33%	17%
	ترفع حروري	30.8%	19%
	انكماش المثانة	1.6%	1%
مجموعة الجراحة	عدد المرضى	30	87
	خزل معوي	20%	23%
	انتان بولي	30%	8%
	انتان الجرح	13.3%	3%
	امساك	10%	9%
	احتباس بولي	6.6%	3%

النكس الورمي:

✓ **في مجموعة العلاج المحافظ** : تمت مقارنة نسبة النكس مع الدراسات العالمية ، وكانت نسبة النكس متقاربة في دراستنا مع الدراسات العالمية المنشورة عند فئة المرضى المدروسة (HGT1) نفسها. ويجب ملاحظة متوسط فترة المتابعة القصير نسبيًا في دراستنا. جدول (٢٤)، رسم توضيحي (١٩).

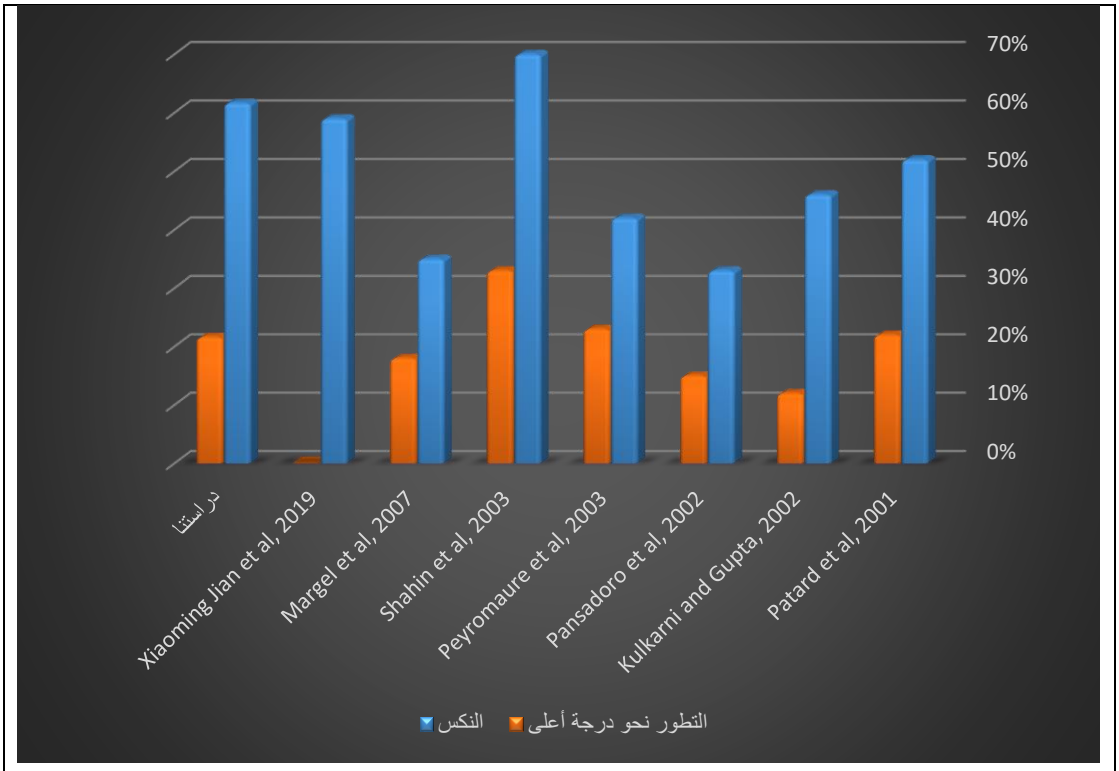
جدول ٢٤: مقارنة نسبة النكس والتطور الورمي مع الدراسات العالمية بالنسبة لمرضى العلاج المحافظ.

الدراسة	عدد المرضى	متوسط فترة المتابعة بالأشهر	النكس	التطور نحو درجة أعلى
Patard et al, 2001[73]	50	65	52%	22%
Kulkarni and Gupta, 2002[74]	69	45	46%	12%
Pansadoro et al, 2002[75]	81	76	33%	15%
Peyromaure et al, 2003[76]	57	56	42%	23%
Shahin et al, 2003[77]	92	64	70%	33%
Margel et al, 2007[78]	78	107	35%	18%
Xiaoming Jian et al, 2019[14]	210	24	59%	……
الدراسة الحالية	120	36	61.67%	21.6%

✓ **في مجموعة الجراحة:**

❖ كانت نسبة النكس الورمي 33% في دراسة (Xiaoming Jian) 2019 ،و 18% في دراسة سعودية 2021.[٨٠]

❖ بينما كانت نسبة النكس الورمي في دراستنا 16.7%.



رسم توضيحي 19: مقارنة نسبة النكس والتطور الورمي مع الدراسات العالمية.

الوفيات:

- كانت نسبة الوفيات في دراسة Daniel Canter) 2013) 4.7%، وذلك في مجموعة الجراحة،
- أما في دراسة Xiaoming Jian)2019 كانت هنالك حالة وفاة واحدة ضمن مجموعة الBCG .
- وأما في دراستنا كانت نسبة الوفيات 6.7%، وذلك في مجموعة الجراحة.

المناقشة:

تمثل أورام المثانة HGPT1 مجموعة متغايرة من الأورام ذات سير سريري متنوع، ويجب أن تعد مرضاً عدوانياً (aggressive).

وتتضمن خيارات العلاج المقبولة حاليًا: العلاج المحافظ بحقن BCG داخل المثانة، مقابل استئصال المثانة الجذري، مع تجريف العقد الحوضية.

وإن عوامل الخطر للنكس والترقي، هي من أهم الأمور التي تشكل تحدّياً أمام أطباء البولية. ويجب أن يبنى الحكم السريري عليها. وإن التأخر في العلاج الحاسم باستئصال المثانة عند المرضى مرتفعي الخطورة متعلّق بزيادة خطر التطوّر والوفاة بسبب الورم.

ومن خلال الدراسة الحالية وجدنا أن نسبة الاختلاطات الصغرى (التأثيرات الجانبية)، كانت تقريبا ٦٥٪ عند مرضى العلاج المحافظ بحقن BCG، ونسبة النكس ٦١.٦٧٪، وهي أعلى من نسبة الاختلاطات الصغرى والنكس في مجموعة الجراحة ٣٢٪ و١٦.٧٪ على الترتيب. في حين كانت الوفيات فقط في مجموعة الجراحة، وبنسبة ٦.٧٪.

وعند العودة والتدقيق في بيانات التشريح المرضي، إضافة إلى المعطيات التنظيرية لكل مريض، وجدنا أنّ معظم المرضى الذين حدث لديهم نكس ورمي بالدرجة نفسها أو بدرجة أعلى كانت لديهم الخصائص الآتية:

أورام متعددة البؤر (28 مريضاً)، أورام كبيرة > ٣ سم (18 مريضاً)، وجود غزو وعائي لمفاوي مرافق (12 مريضاً)، وجود ورم CIS في المثانة مرافق (21 مريضا).

وهذه المعطيات تتوافق مع مجموعة الخطر الأعلى((Highest Risk المصنفة في الدلائل الإرشادية والتي يكون فيها الخيار العلاجي باستئصال المثانة الجذري خياراً منصوحًا به، ويجب أخذه بالحسبان بوجود الشروط المناسبة.

ومما سبق يتبين أن هنالك عدة معايير يبنى القياس عليها لاختيار الطريقة العلاجية المناسبة لكل مريض إذ يمثل العلاج بحقن BCG خياراً محافظاً وفعالاً لدى مرضى HGPT1، وتدعمه العديد من الدراسات كونه يجنب المريض استئصال المثانة. ويحافظ على نوعية حياة جيدة، إلّا أنّه يملك تأثيرات

جانبية مهمة، ويحتاج تكلفة عالية (قد يحتاج المريض ٢٧ حقنة ضمن المثانة و١٠تناظير خلال ٣ سنوات).

كما يتطلب وعي المريض وإدراكه لخطورة النكس والترقي المرتفعة على الرغم من التدبير الملائم، وبالتالي الحاجة لاستئصال المثانة في ظروف ورمية أسوأ.

ولذلك يجب إخبار المريض بالحاجة إلى المراقبة الحذرة خلال فترة العلاج وهي من الشروط الأساسية لتبني خيار الحقن بال BCG.

وبالمقابل فإنّ الخيار الجراحي باستئصال المثانة الجذري يعد عملاً جراحياً كبيراً قد يؤثر في نوعية حياة المريض، ويرتبط بنسبة وفيات خاصة لدى كبار العمر، إلّا أنّه يلغي الحاجة إلى إجراء حقن ضمن المثانة مع تناظير المراقبة والخزعات، ويوفر نسبة شفاء عالية من الورم تصل حتى أكثر من ٨٠٪، إضافة إلى أنه يقدم معلومات دقيقة فيما يخص المرحلة الورمية.

وباختصار يمكن القول إنّ العلاج المحافظ بحقن الـ BCG ضمن مجموعة أورام المثانة HGT1 قد يعد undertreatment، وبالمقابل فإنّ العلاج الجراحي باستئصال المثانة الجذري قد يكون إلى حدٍّ ما overtreatment للأورام غير المترقية، إلا أنه وبالوقت نفسه يعد خياراً علاجياً مقدماً على العلاج المحافظ لدى مجموعة المرضى ذات الخطر الأعلى ضمن الاستطبابات الملائمة

(patient selection).

وفي النهاية إنّ طلب المريض للمشورة الطبية حول الخيارات العلاجية في هذه المجموعة الورمية الصعبة هو أمر واسع وبالغ الدقّة، ويجب أن يناقش مع المريض مخاطر العلاج المحافظ والجراحي.

محددات الرسالة:

1_ تم إجراء الدراسة بشكل راجع من خلال العودة لسجلات المرضى، وإن خيار تعشية المرضى أو إجراء دراسة معشاة صعب، بسبب الظروف المادية لأغلب المرضى ،ولاسيما بغياب نظام تأمين صحي فعال.

٢_متوسط فترة المتابعة القصير نسبياً (36 شهراً) بالمقارنة مع الدراسات العالمية وذلك بسبب ظروف الحرب التي مرت بها البلاد، وبالتالي صعوبة المراجعة والتواصل مع المرضى.

3_ تم إجراء الدراسة في مستشفيات جامعة دمشق ،وهو ما جعل الدراسة متعددة المراكز، وجعلها تتأثر ببروتوكول كل مستشفى على حدة، وجعلها تتأثر أيضًا بتفضيل الجراح أحيانًا.

التوصيات:

- ✓ اختيار المرضى والطريقة العلاجية المثالية لكل مريض بناء على المعطيات الخاصة المتعلقة به.
- ✓ التأكيد على دور استئصال المثانة الجذري البدئي ضمن مجموعة محددة من مرضى HGPT1 مجموعة(Highest Risk) والتي تملك الخصائص التالية:
  - الأورام المتعددة و/أو الكبيرة >٣ سم.
  - الأورام المترافقة مع CIS في المثانة، **أو** الإحليل الموثي.
  - وجود غزو وعائي لمفاوي.

- ✓ الانتباه والتدقيق أكثر في نتائج التشريح المرضي للأورام، مع إمكانية التواصل مع المشرِّح المرضي، والاعتماد على أكثر من نتيجة للتحليل النسيجي للعينات، ما قد يُقدِّم معلومات إضافية ويسهم في اختيار العلاج الملائم لكل مريض.
- ✓ إجراء دراسات مستقبلية لاحقة لمرضى استئصال المثانة الجذري الباكر، ومرضى استئصال المثانة الجذري المتأخر بعد نكس الBCG لتحديد دور العلاج الجراحي الجذري بشكل أدق.

المراجع:

1. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors ofurothelial bladder cancer. Eur Urol. 2013;63(2):234–41.
2. Chavan S, Bray F, Lorter-Tieulent J, et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2014;66(1):59–73.
3. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. pp. 262-265.
4. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of nonmuscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinic pathologic study of 1,515 cases. Am J Clin Pathol. 2010;133(5):788–95.
5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49(3):466–5.
6. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data metaanalysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus CalmetteGuérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009;56(2):247–56.
7. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. 2000;164(3 Pt 1):685–9.
8. Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Urology. 1995;45(4): 581–6.
9. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Shariat SF, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. European Association of Urology. Eur Urol. 2013;64(4):639–53.
10. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis ofthe long term outcome ofrandomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guerin for non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009;56:247–25.
11. Veeratterapillay, R., Heer, R., Johnson, M. I., Persad, R., & Bach, C. (2016). High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer—Therapy Options During Intravesical BCG Shortage. *Current Urology Reports*, *17*(9), 1–7. https://doi.org/10.1007/s11934-016-0625-z
12. Canter, D., Egleston, B., Wong, Y. N., Smaldone, M. C., Simhan, J., Greenberg, R. E., Uzzo, R. G., & Kutikov, A. (2013). Use of radical cystectomy as initial therapy for the treatment of high-grade T1 urothelial carcinoma of the bladder: A SEER database analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, *31*(6), 866–870. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.07.009
13. Daneshmand, S. (2013). Determining the Role of Cystectomy for High-grade T1 Urothelial Carcinoma. *Urologic Clinics of North America*, *40*(2), 233–247. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.01.003

14. Jian, X., Shen, M., & Liao, G. (2019). Definitive BCG immunotherapy versus radical cystectomy in intermediate or high-risk nonmuscle invasive bladder cancer patients: A retrospective study. *Medicine (United States)*, *98*(36), 1–7. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016873
15. Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's Textbook of Anatomy (5th ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 668-669-673.
16. 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.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71–.69
18. 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.
19. M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. B ̧hle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2011.
20. Matthew E. Nielsen, Shahrokh F. Shariat, Pierre I. Karakiewicz, Yair Lotan, Craig G. Rogers, et al. Advanced Age Is Associated with Poorer Bladder Cancer-Specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. EurUrol Jour, March 2009, Volume 51, issue 3, pages 585-872.
21. Boffetta P (2008) Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 42:45–54.
22. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. EurUrol 2013 Feb;63(2):234-41.
23. AJCC (2010) Cancer staging handbook, 7th edn. Springer, New York /Dordrecht /Heidelberg/ London. ISBN 978-0-387-88442-4.
24. Otto W.The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 bladder cancer. BJU Internationalis, 2010 Aug.
25. J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS), Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338.
26. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol 1998 Jul-Oct;4(4-5):130-8.
27. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dr ̧ger BJ, Zeegers MP et al (2007) Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. World J Urol 25:285–295.
28. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non invasive 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.
29. Degtyar P, Neulander E, Zirkin H, et al: Fluorescence in situ hybridization performed on exfoliated urothelial cells in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 2004; 63:398-401.
30. 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):822.
31. Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T (2009) Bladder cancer: new TUR techniques. World J Urol 27:309–312.

32. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. EurUrol 2010 Apr;57(4):595-606.
33. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reducesrecurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010 Nov;184(5):1907-13.
34. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. J Urol 2012 Jul;188(1):58-62.
35. K. Thomas, T. O'Brien. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. EurUrol Suppl 7 (2008)(524 - 528).
36. 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.
37. 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.
38. Collado A, Chechile GE et al. (2000) Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. J Urol 164(5):1529–32.
39. 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
40. Witjes JA (2004) Bladder carcinoma in situ: state of the art. EurUrol 45:142–146
41. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. EurUrol 2005 Nov;48(5):760-3
42. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. EurUrol 2003 Mar;43(3):241-5.
43. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high-risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001 Mar;165(3):808-10
44. Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7
45. 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
46. 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.
47. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents nonmuscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated metaanalysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. EurUrol 2013 Sep;64(3):421-.03
48. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? EurUrol 2004 Sep;46(3):336-8.

49. 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
50. 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.
51. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976;116(2):180–3. Epub 1976/08/01.
52. Zlotta AR, Van Vooren JP, Huygen K et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Eur. Urol.2000; 37: 470–7.
53. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ TCC of the bladder: a randomized SWOG study. J Urol 2000a;163:1124–9.
54. Witjes JA, Palou J, Soloway M et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy associated adverse events. Eur. Urol.Suppl. 2008; 7: 667–74.
55. Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for TaT1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. Eur. Urol. 2003; 44: 429–34.
56. OncoTice® PRESCRIBING INFORMATION- Organon N.V., Kloosterstraat 6,5340 AB Oss,The Netherlands https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/.../Oncotice_dr_1355746418188.
57. Alan J.Wein ,Louis R Kavoussi ,Alan W Partin ,Carig A.Peters – CAMPBELL-WALSH UROLOGY "eleventh edition" .chap 93 (Non-muscle Invasive Bladder Cancer) box 93-2. Contraindications to Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy.
58. Richard J Sylvester. Bacillus Calmette–Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. International Journal of Urology (2011) 18, 113–120.
59. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. J Urol 2012;187(2):435–7.
60. Pagano F, Bassi P, Milani C, et al. Lo
61. w dose BCG regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? J Urol 1991b;146:32–5.
62. 0 three intravesical adjuvant therapies for intermediate risk superficial bladdercancer: low dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. Eur. Urol. 2007; 52: 1398–406.
63. Morales A, Nickel JA, Wilson JW. Dose-response of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. J Urol1992;147:1256–8.
64. Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D, et al. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guérin viability. J Urol 1999b;162:1959–62.
65. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L,Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guérin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a

randomized,prospective, double blind , placebo controlled , multicenter study. J. Urol. 2006; 176: 935–9.

66. O'Donnell M. Does ofloxacin protect against BCG related toxic effects in patients with bladder cancer? Nat. Clin.Pract. Urol. 2007; 4: 304–5.
67. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. EurUrol2008;53:992–1001.
68. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. J Urol1987;137:220–4.
69. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. ed, ed.O. H. 2016, Lyon, France.
70. Amling C, Thraser J, Frazier H, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis,and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol1994;151:31.
71. Stein JP. Indications for early cystectomy. Urology 2003;62:591–5.
72. 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 2018.
73. Patard J, Moudouni S, Saint F, et al. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. Urology 2001; 58:551–6.
74. Kulkarni JN, Gupta R. Recurrence and progression in stage T1G3 bladder tumour with intravesical bacille Calmette-Guerin (Danish 1331 strain). BJU Int 2002;90:554–7.
75. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al. Longterm follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. Urology 2002;59:227–31.
76. Peyromaure M, Guerin F, Amsellem-Ouazana D, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. J Urol2003;169:2110–2.
77. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus CalmetteGuerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. J Urol2003;169:96–100 [discussion: 100].
78. Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by BacilleCalmetteGuerin immunotherapy. Urology 2007;69:78–82.
79. Hurle, R., Buffi, N., Lista, G., Cardone, P., Forni, G., Maffei, D., Peschechera, R., Zandegiacomo, S., Pasini, L., Benetti, A., Colombo, P., Lazzeri, M., Casale, P., Guazzoni, G., &Lughezzani, G. (2018). Long-term outcomes of high-grade T1 bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin: Experience of a single center. Minerva Urologica e Nefrologica, 70(5), 501–508. https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03042-4.
80. Azhar R A, Nassir A M, Saada H, et al. (November 09, 2021) High-Grade Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: When to Move to Early Radical Cystectomy?. Cureus 13(11): e19399. doi:10.7759/cureus.19399.

Abstract

Bladder cancer TCC pattern is the most common malignancy of the urinary system, and it is the seventh of all malignancies in males and the seventeenth in females. At diagnosis, 70-80% of bladder cancers are non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), and 20-25% develop into invasive bladder cancers during the patient's lifetime.

Treatment options for high-grade NMIBC include intravesical immunotherapy with BCG, intravesical chemotherapy (with Mitomycin C), or primary radical excision. The role of intravesical BCG injection after bladder resection has been shown to reduce and delay tumor progression to IMD and is the first line of treatment in many high-risk NMIBC patients including patients with bladder tumors HGPT1. Although tumor progression to IMD develops in 10-20 % of patients who respond to treatment completely (while it develops in 66% of non-responding patients).

And at the same time many studies support radical cystectomy as preferred option in aspecific group of patients HGPT1, such as multiple and/or large T1G3 or having CIS or tumor recurrence after the full course of intravesical BCG injection within 1-3 years.

Methods: A retrospective study of patients who underwent a bladder tumor resection and the result of histopathology was HGPT1 with the administration of complementary immunotherapy with BCG injection into the bladder in Al-Assad University Hospital,and Al-Mowasat University Hospital in Damascus, during the period between 1/6 /2014 and 1/6/2017, and follow-up the results for three years and then compare them with patients who underwent a radical cystectomy due to HGPT1.

Results: The study was conducted on 120 patients who underwent conservative treatment with intravesical BCG injection (average age 71 years, males 70%), and 30 patients who underwent radical cystectomy (average age 56 years, 80% males). The incidence of complications within each group was studied, and the mixture that did not lead to recurrence, tumor, stage progression, or death was considered a small complication. The incidence of minor complications was 64.6% in the BCG-immunotherapy group, and 31.67% in the surgical treatment with cystectomy group, with a statistically significant difference between the two groups (P value < .0001). Tumor recurrence occurred in 61.7% of conservative treatment patients and 16.7% of surgical patients, also with a statistically significant difference (P value < .0001). No deaths occurred in the immunotherapy group, while 6.7% deaths occurred in the surgery group.

Conclusion: Patients and the optimal treatment modality should be selected for each patient based on the specific data of each patient. Also, more attention and scrutiny should be given to the histopathological results.

Key words : bladder cancer, treatment with BCG injection,radical cystectomy

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Surgery

High Grade Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HGPT1) between Treatment by Intravesical BCG Instillation and Radical Cystectomy

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

BY

Dr. Wissam Aldeen Salah Aldeen Abo Alsel

Supervisor:

Pro.Dr. Samir Enzawi

2022/2023