



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

دراسة مقارنة بين العلاج الكيماوي قبل وبعد استئصال المثانة الجذري لمرضى أورام المثانة الغازية للعضلية

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الجراحة البولية

إعداد الطالب :

د . عبد الكريم محمد البيات

إشراف :

أ.د. عدنان أحمد

2023 م

تصريح بعدم التداول

أنا طالب الدراسات العليا د. عبد الكريم محمد البيات ، أقدم هذا البحث للحصول على درجة الماجستير في الجراحة البولية، وأصرح على مسؤوليتي الشخصية بأن العمل المقدم من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة لأصحابها بكل دقة، وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى، إن وجدت، لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس، ومبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص () و مسندة بصراحة إلى مصادرها .

لجنة الحكم و توقيعات لجنة المناقشة

Approval

- أ.د. عدنان أحمد

- د. مضر بكور

- د. محمد الطويل

شكر و تقدير Acknowledgment

أتوجه بالدعاء لله على توفيقه لي ، ووصولي إلى هذه المرتبة العلمية. كما أتوجه بالشكر الجزيل إلى الوالدين الكريمين حفظهما الله، وزوجتي رفيقة الدرب، وإلى كل أفراد أسرتي، وإلى الأصدقاء، ومن كانوا برفقتي أثناء سنوات دراستي.

وأقدم بالشكر و التقدير إلى الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية، وكل من ساندني في مسيرتي الدراسية و البحثية.

وأخص بالشكر **الأستاذ الدكتور عدنان أحمد** الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث، وكان عوناً في عملي هذا بتوجيهه و علمه، جزاه الله خيراً، وله أسمى عبارات الشناء و التقدير.

List of Contents

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع
	ملخص البحث
1	الجزء التمهيدي
1	المقدمة
3	مشكلة البحث
3	تساؤلات البحث
3	الهدف من البحث
3	أهمية البحث
4	مسوغات البحث
4	محدوديات البحث
4	خطة العمل بالبحث
5	منهج البحث
6	الدراسات المرجعية
8	الباب الأول : المراجعة النظرية
9	الفصل الأول – لمحة تشريحية والتروية الدموية والنزح اللمفاوي
9	1-1 لمحة تشريحية
14	1-2 التروية الدموية والنزح اللمفاوي
15	الفصل الثاني – الوبائيات و السببيات
15	1-2 الوبائيات
17	2-2 السببيات
19	الفصل الثالث – الدراسة النسيجية
19	1-1-3 الأورام البدئية
23	2-1-3 الأورام الثانوية
24	الفصل الرابع - التشخيص
24	1-4 الوسائل التشخيصية
28	الفصل الخامس- التدبير
28	1-5 التدبير التنظيري لأورام المثانة
33	2-5 تدبير أورام المثانة غير الغازية للعضلية
35	1-2-5 حقن المواد الكيماوية داخل المثانة
36	2-2-5 حقن لقاح المتفطرات السلية ال BCG
37	3-2-5 المعالجة الضوئية الحركية
37	4-2-5 المعالجة الكيماوية الشعاعية
38	3-5 تدبير أورام المثانة الغازية للعضلية
39	1-3-5 تدبير أورام المثانة الغازية للعضلية والموضوعة (T2\T3a)
46	2-3-5 تدبير أورام المثانة الغازية للعضلية المتقدمة (T3b\T4) والنقائلية (N1\M1)

48	الباب الثاني : الدراسة العملية
49	الفصل الأول - طرائق البحث و أدواته
49	1-1 تصميم الدراسة و مدتها
49	2-1 مجموعة الدراسة
49	3-1 معايير الاستبعاد
50	4-1 حجم العينة
50	5-1 اعتبارات أخلاقية
50	6-1 تحليل البيانات
51	الفصل الثاني - طريقة العمل
53	الفصل الثالث - النتائج
61	الفصل الرابع - المناقشة
62	الفصل الخامس - مقارنة النتائج
64	الفصل السادس - الخلاصة و التوصيات
65	المراجع

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
20	جدول 1 : تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام المثانة لعام 2004 .
21	جدول 2 : تحديد درجة الورم .
34	جدول 3 : المتغيرات حسب المنظمة الأوروبية للأبحاث وعلاج السرطان (EORTC) ، وعدد النقاط لكل متغير .
45	جدول 4 : خطر النكس والترقي حسب المنظمة الأوروبية للأبحاث، وعلاج السرطان (EORTC) .
53	جدول 5 : المعايير السريرية والنسجية لمرضى مجموعتي الدراسة .
55	جدول 6 : الأنشطة العلاجية في مجموعتي الدراسة .
56	جدول 7 : درجات السمية الورمية الناجمة عن العلاج الكيماوي .
58	جدول 8 : النتائج السريرية والنسجية لمرضى العلاج الكيماوي قبل الجراحة .
62	جدول 9 : مقارنة دراستنا مع الدراسة الإيطالية .
63	جدول 10 : مقارنة دراستنا مع الدراسة الكولومبية .

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
9	الشكل 1 : مقطع سهمي وإكليلي بالحوض عند الذكر .
10	الشكل 2 : مقطع سهمي وإكليلي بالحوض عند الأنثى .
11	الشكل 3 : ترتيب الألياف العضلية للمساء ضمن جدار المثانة .
12	الشكل 4 : طبقات جدار المثانة .
13	الشكل 5 : شكل يظهر غمد waldeyer .
13	الشكل 6 : عنق المثانة عند الذكور .
13	الشكل 7 : عنق المثانة عند الإناث .
14	الشكل 8 : تروية المثانة .
22	الشكل 9 : درجة سرطان المثانة و مرحلته.
27	الشكل 10 : تنظيف المثانة بالضوء الأبيض والأزرق .
29	الشكل 11 : تجريف ورم مثانة صغير بمرحلة واحدة .
30	الشكل 12 : تجريف الورم من إحدى الجهات والوصول إلى سويقة الورم .
30	الشكل 13 : تجريف قاعدة الورم .
31	الشكل 14 : تصوير طبقي محوري يظهر ورم مثانة كبير .
32	الشكل 15 : تصوير طبقي محوري يظهر تسريب المادة الظليلة بعد تجريف الورم وحدث انتقاب بجدار المثانة .
38	الشكل 16 : المعالجة الكيماوية الجهازية .
40	الشكل 17 : تجريف العقد اللمفاوية مع ربط الحالب .
40	الشكل 18 : تجريف العقد اللمفاوية السدادية .
41	الشكل 19 : الحفاظ على الحزمة الوعائية العصبية .
42	الشكل 20 : شكل يظهر الشق العجاني الناصف .
43	الشكل 21 : عزل الجسمين الإسفنجيين، ثم قلب القضيب للداخل .
43	الشكل 22 : ربط شريان ظهر القضيب والشريان البصلي .
44	الشكل 23 : قص الرباط الموثي المستقيمي .
54	الشكل 24 : توزيع مجموعتي الدراسة حسب الجنس .
57	الشكل 25 : نسبة البقيا الخالية من النكس بين المجموعتين.
57	الشكل 26 : منحني يوضح معدل البقيا الخالي من النكس لدى مرضى العلاج الكيماوي قبل الجراحة، وبعد الجراحة .
59	الشكل 27 : الفرق بين معدل البقيا الخالي من النكس بين مرضى الاستجابة النسيجية التامة، ومرضى الاستجابة النسيجية غير التامة .
60	الشكل 28 : نسبة إصابة العقد اللمفاوية في المجموعتين.

قائمة الاختصارات

الاختصار	المعنى
NMIBC	Non Muscle Invasive Bladder Cancer سرطان مثانة غير غاز للعضلية
MIBC	Muscle Invasive Bladder Cancer سرطان مثانة غاز للعضلية
TUR	Trans Urethral Resection تجريف عبر الإحليل
MVAC	Methotrexate ,Vinblastine, Doxorubicin ,Cisplatin
GC	Gemcitabine ,Cisplatin

المخلص

المقدمة: يعد سرطان المثانة الغازي للعضلية مرضاً عدوانياً، إذ إنه يملك احتمالاً كبيراً للنكس الموضعي والجهازى الذي يحدث تقريباً عند نصف المرضى. إن للعلاج الكيماوي سواء قبل الجراحة أو بعدها دور مهم في خفض النكس وإطالة البقاء، مع وجود عدد كبير من الدراسات التي ترجح دور العلاج الكيماوي قبل الجراحة. وبسبب قلة الدراسات التي تقارن بين نمطي العلاج، جاءت دراستنا لتسلط الضوء على هذين النمطين، وتحديد النمط الأنجع في تدبير هؤلاء المرضى.

الطرائق: دراسة تراجعية، تمت فيها مراجعة سجلات المرضى الذين أجروا استئصالاً جذرياً للمثانة بسبب سرطان مثانة غازي للعضلية، وتلقوا علاجاً كيماوياً قبل الجراحة أو بعدها من عام 2012-2013 حتى عام 2017-2018 .

النتائج: تمت متابعة 48 مريضاً (29 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة، و 19 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي بعد الجراحة). خلال فترة المتابعة تم كشف النكس الورمي عند 14 مريضاً (10 مرضى من مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، و 4 مرضى من مجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة). وقد بلغ معدل البقاء الخالي من النكس في المجموعة الأولى (66.7%)، وبلغ في المجموعة الثانية (76%)، ولم يكن هناك اختلاف مهم بين المجموعتين ($P=0.124$).

الخلاصة: لم تظهر دراستنا وجود اختلاف مهم بين معدل البقاء الخالي من النكس بين مجموعتي العلاج (مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، ومجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة).

كلمات مفتاحية: استئصال مثانة جذري Radical cystectomy، سرطان مثانة Bladdercancer، علاج كيماوي قبل الجراحة Neoadjuvant chemotherapy، علاج كيماوي بعد الجراحة Adjuvant chemotherapy.

الجزء التمهيدي

المقدمة :

يعدُ استئصال المثانة الجذري مع تجريف العقد اللمفاوية الحوضية العلاج الأمتثل لأورام المثانة الغازية للعضلية الموضوعة سريريا ضمن المثانة [1-2]. ومع ذلك يبقى هناك احتمال كبير للنكس الجهازى الذى يحدث تقريباً عند 50% من المرضى، إذ ينتهى الأمر بالوفاة عند معظمهم [3-4]. وبناءً على ما سبق، فإن السبب يعزى إلى وجود النقائل المجهرية خلال فترة العمل الجراحى . و من هنا برز دور المعالجة الكيماوية الجهازية فى خفض معدل النكس و معدل الوفاة [5-6].

ويبرز السبب الأساسى فى اختيار العلاج الكيماوى قبل الجراحة من أجل القضاء على النقائل المجهرية وانقاص حجم الورم البدئى ، ما يسهل اجراء العمل الجراحى . كما أن العديد من الدراسات أظهر أن إعطاء العلاج الكيماوى قبل الجراحة ، يحسن البقاء 5 سنوات عند 5% من المرضى [7-8]. ولكن قد يكون لهذا النوع من العلاج عدة مساوئ ، فهو يؤجل العلاج المثالى للمريض (استئصال المثانة الجذري) عند المرضى ، الذين لم يبد الورم لديهم استجابة للعلاج الكيماوى.

أما العلاج الكيماوى بعد الجراحة ، فما زال قيد الاستخدام، إذ يعطى لإنقاص النكس الموضعى و الجهازى . غير أنه يحمل بعض المساوئ ، فهو يؤخر القضاء على النقائل المجهرية ، كما أنه قد لا يعطى عند بعض المرضى بالتراكيز العلاجية الموصى بها ، بسبب بعض الاختلاطات الناجمة عن العمل الجراحى.

وقد أكدت العديد من الدراسات أن العلاج الكيماوى الرديف سواء كان قبل الجراحة أو بعدها يترافق مع تحسن فى البقاء . فقد أظهرت الدراسة التى قام بها Grossman عام 2003 تحسن البقاء الكلية للمرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوى قبل الجراحة [5] . أما العالم Skinner فقد أظهر فى دراسته انخفاضاً هاماً فى معدل ترقى المرض عند المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوى بعد الجراحة [9]. و على الرغم من كثرة هذه الدراسات التى تظهر دور العلاج الكيماوى الرديف ، إلا أن الدراسات التى تقارن بين نمطى العلاج قليلة جداً . و هذا السبب الرئيسى الذى دفعنا للقيام بهذه الدراسة، من أجل مقارنة نتائج نمطى العلاج وتحديد البروتوكول العلاجى الأمتثل.

مشكلة البحث:

إن سرطان المثانة مرض عدواني، يملك ميلاً كبيراً للنكس بعد الجراحة. لذلك كان هدف العلاجات المتممة إطالة البقاء وخفض النكس الورمي. وهناك ميل كبير في المراكز العالمية نحو العلاج الكيماوي قبل الجراحة، ولكنه يؤخر المريض عن الحل الأمثل في تدبير الأورام الغازية لعضلية المثانة. وسنركز في دراستنا على الفروق بين العلاج الكيماوي قبل الجراحة وبعدها من حيث النتائج و تحملها من قبل المريض.

تساؤلات البحث:

- ما هي نسبة البقاء الخالية من النكس لدى المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة؟
- ما هي نسبة البقاء الخالية من النكس لدى المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي بعد الجراحة؟
- ما هي الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي لدى المرضى؟
- هل هناك اختلاف في تحمل العلاج الكيماوي بين مجموعتي الدراسة؟

الهدف من البحث:

تهدف دراستنا إلى إيجاد الفروق بين العلاج الكيماوي قبل الجراحة أو بعدها لتحديد النمط العلاجي الأمثل لمرضى أورام المثانة الغازية للعضلية.

أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من شيوع أورام المثانة، إذ يعد ورم المثانة ثاني أشيع أورام الجهاز البولي. بالإضافة إلى ميله للنكس الموضعي و الجهازى، و تنهي معظم الحالات بالوفاة. وهذا ما دعا إلى تطور الطرق العلاجية المتممة التي تهدف إلى خفض النكس، و إطالة البقاء لدى المرضى.

مسوغات البحث:

قلة عدد الدراسات العالمية التي تقارن بين نتائج العلاج الكيماوي قبل الجراحة و بعدها.

محدوديات البحث:

- عدد المرضى محدود نسبياً، بالإضافة إلى صعوبة التواصل والمتابعة مع المرضى، وبعد مناطق السكن والسفر، وصعوبة وصولهم إلى المشفى من جهة أخرى.
- الفترة الزمنية القصيرة نسبياً التي تابعتها خلالها المرضى.

خطة العمل بالبحث:

تشمل الدراسة مرضى أورام المثانة الغازية للعضلية من الجنسين، الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري وخضعوا للعلاج الكيماوي الريدف قبل الجراحة أو بعدها .

امتدت هذه الدراسة بين عامي 2012 و 2018 , وقد أجريت في مستشفى الأسد الجامعي ، ومستشفى المواساة الجامعي، ومستشفى البيروني الجامعي (شعبة الجراحة البولية) .

وتم جمع معلومات عن اسم المريض وعمره وجنسه وعمله ومكان سكنه والسوابق المرضية ووسيلة الاتصال معه ودرجة الورم ومرحلته و تلقي العلاج الكيماوي قبل الجراحة أو بعدها ، بالإضافة إلى الاختلاطات الناجمة عن العلاج الكيماوي ودرجة تحمل للمريض للعلاج الكيماوي، والتقييم الشعاعي قبل العلاج الكيماوي وأثنائه و بعده وتسجيل المتغيرات الشعاعية الناجمة عن العلاج الكيماوي، التقييم النسيجي لمحصول العمل الجراحي بعد العلاج الكيماوي. وجمعت المعلومات ورُتبت في الجداول الخاصة وعولجت وحللت باستخدام برنامج (SPSS) لوضعها ضمن جداول أو مخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد، ومقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية.

منهج البحث:

هذه الدراسة عبارة عن دراسة تراجعية **A Retrospective Study** ، تشمل مرضى أورام المثانة الغازية للعضلية من الجنسين، الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري، و خضعوا للعلاج الكيماوي الرديف قبل أو بعد الجراحة.

معايير الاشتمال:

شملت الدراسة المرضى من كلا الجنسين الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري بسبب سرطان مثانة غازٍ للعضلية، و تلقوا العلاج الكيماوي الرديف قبل العمل الجراحي أو بعده.

معايير الاستبعاد:

- مرضى الأورام غير نمط الظهارة الانتقالية.
- مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية.
- مرضى الأورام الذين لديهم نقائل بعيدة عند مراجعتنا.
- وجود أورام طرق مفرغة علوية مرافقة .

الدراسات المرجعية:

1-الدراسة الإيطالية 2018 (Del Bene G et al,)[74]:

وهي دراسة تراجعية، درست المرضى في 28 مركزاً لعلاج أورام السبيل البولي، امتدت بين عامي 2005 و 2012، وشملت 656 مريضاً (325 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي بعد الجراحة، و 331 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة).

وقامت هذه الرسالة بشكل أساسي بالتركيز على معدل البقيا الخالي من النكس، و معدل البقيا الكلي بين مجموعتي الدراسة.

وقسم من المرضى تلقوا علاجاً كيماوياً لا يحتوي على ال Cisplatin، بينما جميع المرضى في دراستنا كان العلاج الكيماوي لديهم يحتوي على ال Cisplatin.

وكان معدل البقيا الخالي من المرض في الدراسة الإيطالية (Disease Free Survival)، 34.6 شهراً بالنسبة لمجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، مقابل 24.9 لمجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة. وقد كان هناك تراجع في خطر حدوث النكس لصالح مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، وكانت قيمة ($P=0.02$)، وهي ذات قيمة احصائية.

أما في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، فإن المرضى الذين حققوا استجابة نسيجية تامة ($pT0$)، كان معدل البقيا الخالي من المرض (DFS) لديهم أكبر بكثير من معدل البقيا الخالي من المرض بالنسبة إلى المرضى الذين لم يحققوا استجابة نسيجية تامة ($non\ pT0$). وكانت قيمة ($P < 0.0001$)، وهي ذات أهمية احصائية.

2-الدراسة الأمريكية 2011 (Wosnitzer MS et al,)[75]:

دراسة تراجعية أجريت في أمريكا لصالح قسم الجراحة البولية في جامعة كولومبيا، امتدت بين عامي 1988 و 2009، ونشرت عام 2011.

وشملت الدراسة 146 مريضاً بعد استبعاد المرضى غير المتوافقين مع معايير القبول. وقد تلقى 73 مريض منهم العلاج الكيماوي قبل الجراحة، وتلقى المرضى الآخرون وعددهم 73 مريضاً العلاج الكيماوي بعد الجراحة.

وفي هذه الدراسة قسم من المرضى تلقى علاجاً كيماوياً يحتوي على الـ Cisplatin، بينما تلقى القسم الآخر علاجاً كيماوياً يحتوي على الـ Carpoplatin. أما جميع المرضى في دراستنا كان العلاج الكيماوي لديهم يحتوي على الـ Cisplatin.

وفي هذه الدراسة لم يكن هناك فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة عند مقارنة معدل البقيا الخالي من المرض ($P=0,46$).

الباب الأول

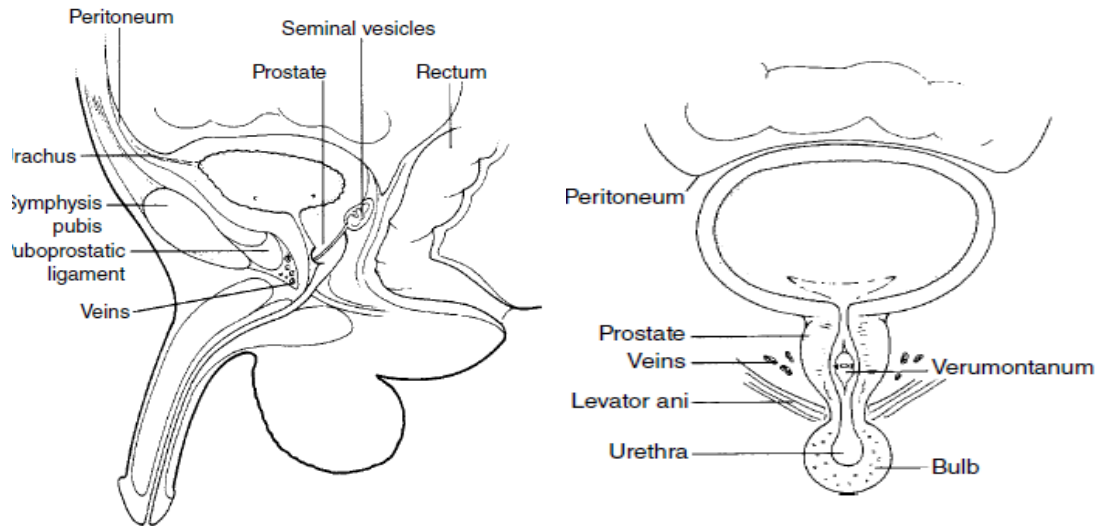
المراجعة النظرية

1. الفصل الأول :

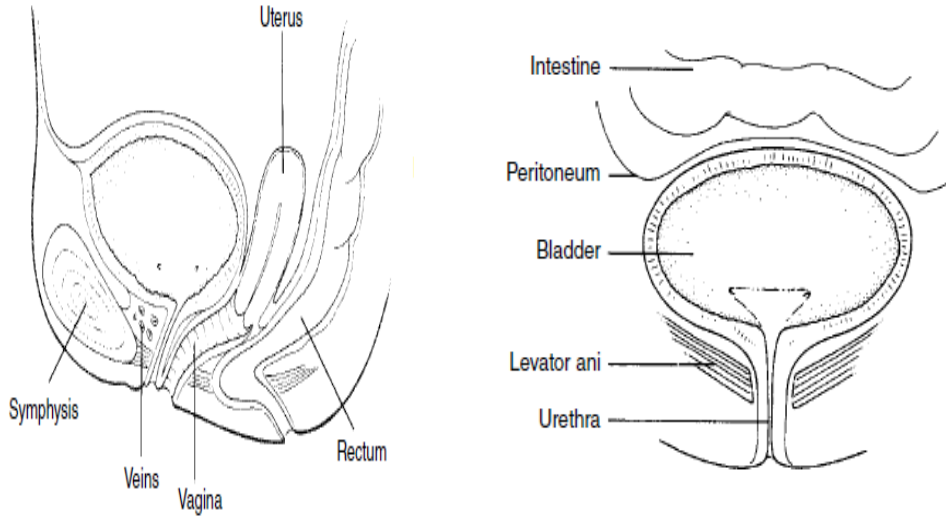
1-1 لمحة تشريحية:

إن المثانة هي عضو حوضي تتوضع خارج البيرتوان، إذ يغطي البيرتوان الجداري قمة المثانة و جدارها الخلفي فقط . ولكن عندما تمتلئ المثانة فإنها تصعد خارج الحوض، وقد تصل إلى مستوى السرة. وليس للمثانة محفظة تشريحية.

وتتوضع المثانة خلف ارتفاق العانة، ويفصلها عنه المسافة خلف العانة أو (space of Retzius) . وعند الذكور، تقع المثانة أمام المستقيم، وبينهما وريقتا البيرتوان الملتحمتان مع بعضهما (Denonvilliers fascia) ، كما يتوضع الحالب ، والحوصل المنوي ، والأسهر في الناحية السفلية الخلفية من كل جهة ، الشكل (1). أما عند الإناث، فإن المثانة تقع أمام الرحم و المهبل ، ويفصل بينهما الجيب المثاني الرحمي (pouch of Douglas) . ويتوضع الحالب كذلك في الناحية السفلية الخلفية من كل جهة ، الشكل (2).



الشكل (1) : مقطع سهمي وإكليلي بالحوض عند الذكر، يظهر المجاورات التشريحية .

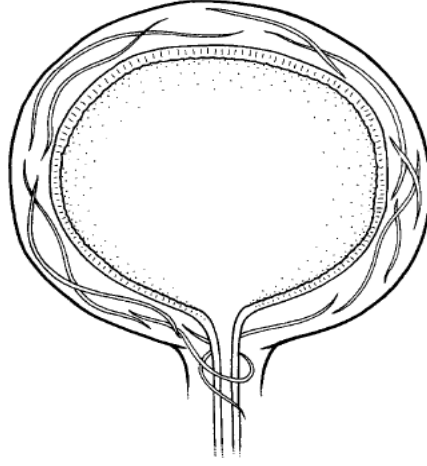


الشكل (2): مقطع سهمي وإكليلي بالحوض عند الأنثى، يظهر المجاورات التشريحية .

وعلى جانبي المثانة يوجد نسيج ضام يحوي الصفائر الوريدية، الأوعية المثانية العلوية والسفلية، والأوعية والأعصاب السدادية ، بالإضافة إلى أوعية البروستات و الرحم و المهبل. كما تتوضع العضلة السدادية الأنسية وحشي المثانة ، إذ تكون مغطاة باللفافة السدادية. وتتوضع البروستات في الأسفل عند الذكور، وتتوضع العضلات الرافعة للشرح أسفل البروستات، أو مباشرة أسفل المثانة عند الإناث، وتكون مغطاة باللفافة الحوضية .

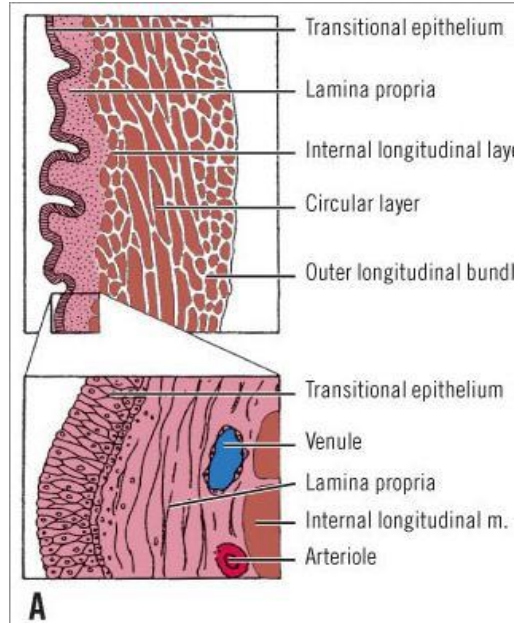
وهناك العديد من الأربطة واللفافات التي تؤمن دعماً إضافياً للمثانة : الرباط العاني الإكليلي عند الإناث، والرباط العاني البروستاتي عند الذكور ، والرباط الحوضي الإكليلي من الوحشي ، بالإضافة إلى اللفافة العانية العنقية ، والرباط الأساسي والرباط العجزي الرحمي عند الإناث.

ويتألف جدار المثانة من ألياف عضلية ملساء متشابكة، تشكل العضلة المثانية (detrusor)، وهذه الألياف العضلية تشكل طبقات متمايضة بمستوى المثلث المثاني (trigone)، وعنق المثانة ، الشكل (3). وتتفصل كل خلية عضلية عن الخلية المجاورة بصفيحة قاعدية (basal lamina)، مع وجود ممرات بينهما، تسمح بمرور التنبيهات الكهربائية من خلية إلى أخرى . كما يوجد شبكة لمفاوية غزيرة بين الألياف العضلية .



الشكل (3): ترتيب الألياف العضلية الملساء ضمن جدار المثانة .

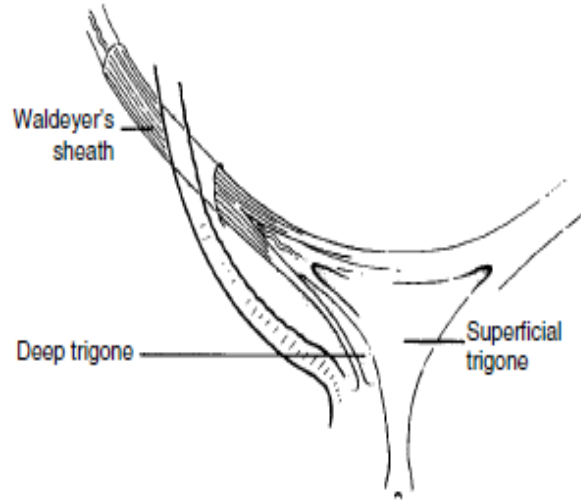
ويبطن هذه العضلة طبقة مخاطية قابلة للتمدد مع امتلاء المثانة، وتشكل الحاجز المثاني الدموي الذي يمنع ارتفاع البولة في الدم [10] . وإن هذه الطبقة المخاطية تتألف من 6 طبقات من الخلايا الانتقالية في حال كون المثانة فارغة ، وعندما تمتلئ المثانة تصل ثخانتها إلى طبقة واحدة أو طبقتين من الخلايا. وتدعى الطبقة السطحية من هذه الخلايا بالخلايا المظلية (umbrella cells) التي يوجد بينها مناطق اتصال قوية (tight junctions)، تمنع مكونات البول من الدخول إلى الحيز الوعائي، والحيز بين الخلالي ، الشكل (4).



الشكل (4) : طبقات المثانة .

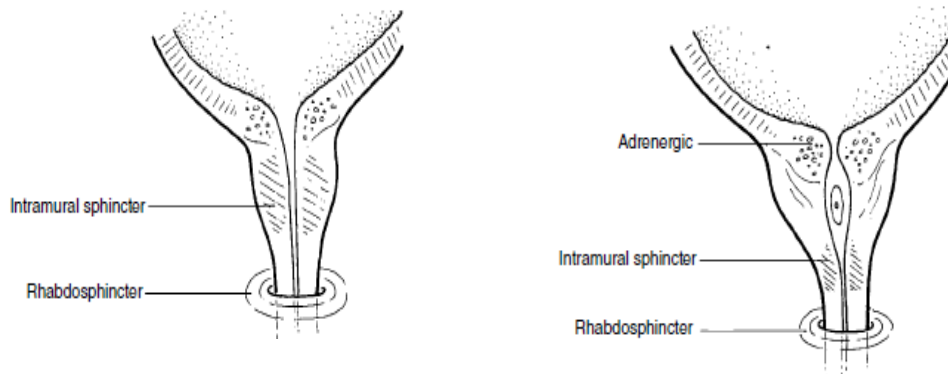
وتشكل قاعدة المثانة منطقة تدعى بالمثلث المثاني (trigone) ، وهي منطقة محددة بالشريط بين الحالبين ، الفوهات الحالبية (التي تبعد عن بعضها مسافة 2-3 سم) ، وعنق المثانة.

ويدخل الحالبان المثانة من خلال نفق مائل ، يقيس طوله ما يقارب 1.5 سم ، وهو يلعب دوراً هاماً في منع القلس المثاني الحالب . ولهذا النفق غلاف من النسيج الضام يحيط به على شكل الكم ، ويسهل حركة الحالب للأعلى والأسفل ضمن جدار المثانة . ويحيط بهذا الكم غمد عضلي (Waldeyer sheath) ، الشكل (5) . وهذه الألياف العضلية تسير بعيداً عن المثلث المثاني باتجاه عنق المثانة . وهي تحوي العديد من الأعصاب الأدرنجية و القليل من الأعصاب الكولنرجية مقارنة مع باقي المثانة ، إذ تنقلص في أثناء التبول، فيزداد طول الحالب وهذا بدوره يمنع حدوث القلس .



الشكل (5) : غمد خاص من العضلات الملساء، تحيط بالنهاية السفلية من الحالب (WALDEYER SHEATH)، وهي آلية مهمة في منع حدوث القلس .

ويتألف عنق المثانة عند الذكور من وشاح من العضلات الملساء، التي تندمج في النهاية البعيدة مع الألياف العضلية للبروستات . وتغذي الألياف العصبية الأدرنجية نوعي العضلات، ما يسبب تقلصها أثناء التنبيه الودي، الشكل (6) . أما عند الإناث، فإن ألياف عنق المثانة تتحدر بشكل مائل إلى جدران الإحليل . وهذه العضلات تتعصب بألياف كولنرجية، و تلعب دوراً فاعلاً في الاستمساك . و غالباً ما يبقى عنق المثانة مفتوحاً قليلاً عند الإناث في حالة الاستمساك ، الشكل (7) .



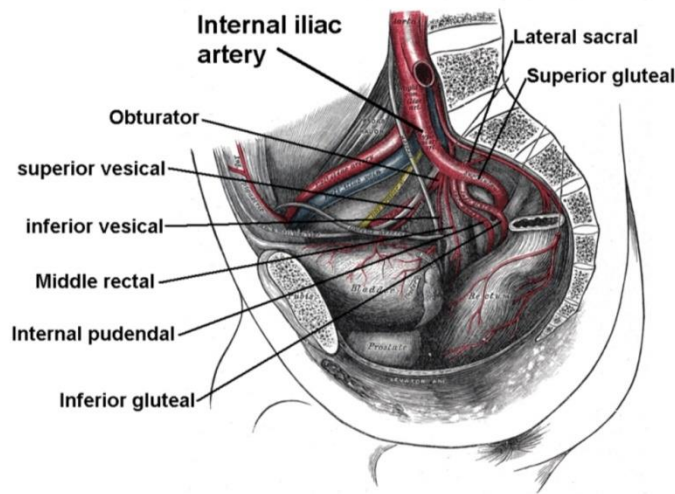
الشكل (6) : عنق المثانة عند الذكور ، المعصرة الداخلية معصبة بألياف كولنرجية، و هي تبقى مغلقة بشكل طبيعي أثناء الراحة .
الشكل (7) : عنق المثانة عند الإناث ، عنق المثانة لا يغلق أثناء الراحة .

2-1 التروية الدموية، والنزح اللمفاوي:

تتروى المثانة من الشرايين المثانية، التي تأتي من التفرع الأمامي للشريان الحرقفي الباطن، الشكل (8) . ويروي الشريان المثاني العلوي الجزء العلوي من المثانة . أما الجزء السفلي من المثانة، فيتروى من الشريان المثاني السفلي، بالإضافة إلى الشريان المهبطي عند الإناث . بالإضافة إلى ذلك، فإن الشريان الرحمي يشارك بتروية المثانة عند الإناث.

ويبدأ النزح الوريدي بشبكة من الأوردة الصغيرة على الوجه الجانبي، و الوحشي للمثانة . وتلتحم هذه الأوردة مع بعضها، وتسير على طول الأربطة الجانبية للمثانة، وتصب في الوريد الحرقفي الباطن.

أما النزح اللمفاوي للمثانة فيبدأ بسلسلة من الشبكات التي تسير عبر الطبقة المخاطية والعضلية والمصلية. ثم تشكل ثلاث مجموعات من الأوعية: مجموعة تتوضع بالقرب من المثلت المثاني، وتنزح قاع المثانة، ومجموعة تنزح قمة المثانة، ومجموعة تنزح السطح الخارجي للمثانة. ومعظم هذه الأوعية، تصب في مجموعة العقد الحرقفية الظاهرة بالإضافة إلى العقد الحرقفية الباطنة والعقد السدادية[11].



الشكل (8) : تروية المثانة .

2. الفصل الثاني : الوبائيات و السببيات

2-1-الوبائيات :

يحتل سرطان المثانة المرتبة التاسعة من حيث الشيوع بين الخباثات التي تصيب الإنسان، وهو ثاني أشيع خباثات الجهاز البولي التناسلي بعد سرطان البروستات [12].

وينشأ سرطان المثانة على حساب الظهارة الانتقالية (TCC) في 90% ، أما ما تبقى، فيشمل الأنماط النسيجية الأخرى، مثل السرطانة شائكة الخلايا (SCC)، والسرطانة الغدية ، بالإضافة إلى أنماط أخرى نادرة [13].

وإن أكثر من ثلثي الحالات تكون محصورة بالطبقة المخاطية أو الطبقة تحت المخاطية، بينما تغزو الأورام المتبقية الطبقة العضلية للمثانة. وتميل الأورام السطحية للنكس، ويتراوح خطر النكس بين 15 إلى 80 % ، ومعظم حالات النكس تحدث خلال الأشهر 6-12 الأولى، لذلك لا بد من المتابعة اللصيقة بتنظير المثانة، ووسائل التصوير الشعاعية المختلفة. ويتم تصنيف أورام المثانة غير الغازية للعضلية وفقاً لخطر نكسها و تفاقمها إلى منخفضة، أو متوسطة، أو عالية الخطر، وهذا يسهل متابعتها وتدبيرها . بالإضافة إلى التجريف البدني للورم عبر الاحليل، تستخدم العلاجات داخل المثانة سواء كانت مناعية أو كيميائية، أو بالمشاركة بينهما في خفض نكس الورم وتفاقمه .

أما بالنسبة للأورام الغازية للعضلية وأورام المثانة السطحية غير الغازية للعضلية عالية الخطر ، فإن استئصال المثانة الجذري والتحويل البولي، هو حيز الأساس في تدبير هذه الأورام .

ولكن، مع استئصال المثانة الجذري، فإن احتمال النكس يبقى قائماً، ويعزى السبب إلى وجود النقائل المجهرية . وهذا ما يبرر إعطاء العلاج الكيماوي سواء قبل استئصال المثانة الجذري أو بعده.

أما بالنسبة للمرضى غير الراغبين بالجراحة أو المرضى الذين لا تسمح حالتهم الصحية بإجراء هذه الجراحة الكبرى، فيكون البديل لديهم المحافظة على المثانة وتلقي العلاج الشعاعي والكيماوي بعد التجريف الجيد للورم .

بينما يوضع المرضى ذوو المرحلة المتقدمة والمرضى الذين لديهم نقائل ورمية على علاج تلطيفي، ويكون معدل البقاء المتوقع لديهم منخفض ما بين 4 الى 6 أشهر .

ويزداد معدل حدوث سرطان المثانة مع تقدم العمر، ويبلغ ذروته في العقد الثامن من الحياة، إلا أن سرطان المثانة، يمكن أن يحدث في أي عمر(14).

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(15).

2-2-السببيات :

تقسم عوامل الخطورة إلى قسمين :

1-2-2عوامل الخطورة القابلة للتعديل :

- **العوامل المسرطنة :** هناك العديد من العوامل المسرطنة، ويأتي على رأسها التدخين، والتعرض المهني للمواد المسرطنة. وتزداد خطورة سرطان المثانة عند المدخنين ب 3.8 أضعاف مقارنة مع غير المدخنين[16]. أما بالنسبة للمدخنين الذين يتشكل لديهم سرطان المثانة فيكونون غير قادرين على إزالة سمية المواد المسرطنة في التبغ مثل (4-aminobiphenyl) و(2-naphthylamin)، بسبب عوز أنزيم (N-acetyl transferas) و(glutathione S-transferase M1) في الكبد[17]. والتأثير السام للتدخين يتناقص ببطء مع الوقت عند الإقلاع عنه، ولكنه قد يستمر لفترة طويلة تصل الى 20 سنة بعد التوقف عن تناوله.

وأول من قام بتوثيق العلاقة بين سرطان المثانة والمواد المسرطنة المستخدمة في الصناعات العالم Rehn عام 1895، إذ لاحظ وجود تأثير مسرطن للهيدروكربونات العطرية المستخدمة في الصناعة[18]. كما يوجد هناك فترة كمون بين التعرض للمواد المسرطنة، وتشكل سرطان المثانة، قد تصل إلى 20 – 40 سنة. كما أنه يقدر بأن هذه المواد مسؤولة عن 7 % من أورام المثانة عند الذكور ، و 2 % من أورام المثانة عند الإناث[19].

- **سوء الحالة الاجتماعية :** يترافق بازدياد حدوث سرطان المثانة[20].
- **البدانة :** إن معدل حدوث سرطان المثانة أعلى بمعدل 9% عند الأشخاص الذين يكون لديهم معدل كتلة الجسم $BMI > 30$ ، وهذا الارتباط غالباً ما يكون محصوراً بالذكور.
- **التخريش المزمن :** إن أذيات العمود الفقري تعرض المصاب لخطر حدوث سرطان المثانة، بسبب التخريش المزمن الناجم عن استخدام القشاطر البولية، والانتانات البولية المتكررة وتشكل الحصيات البولية[22]، إذ يحدث سرطان المثانة بنسبة 1 % من مرضى أذيات العمود الفقري[23]. كما أن

هناك ارتباطاً وثيقاً ومعروفاً بين سرطان المثانة شائك الخلايا (SCC) والإصابة بالمنشقات الدموية (schistosomiasis).

- **تشجيع الحوض :** تقريباً 3% من سرطانات المثانة في المملكة المتحدة ناجمة عن التعرض للأشعة [24].
- **المعالجة الكيماوية :** يزداد خطر حدوث سرطان المثانة ضعفين عند النساء اللواتي يتناولن (cyclophosphamide)، بسبب التصلب الجهازى [25] ، إذ تحدث الأذية و الضرر بسبب مستقبله الذي يدعى (Acrolein).
- **الداء السكرى :** إن مرضى الداء السكرى من النمط الثانى والذين يتناولون ال (pioglitazone) لفترة طويلة لديهم نسبة خطر 20 % لتشكّل سرطان المثانة لديهم . وهذا الخطر لا يلاحظ عند المرضى الذين لا يعانون من الداء السكرى [26] .

1-2-2 عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل :

- **العمر:** سرطان المثانة أشيع عند المتقدمين بالعمر، وغالباً بسبب فترة الكمون الطويلة للتعرض للعوامل المسرطنة.
- **الجنس:** أشيع عند الذكور، بسبب ازدياد تعرضهم للمسرطنات.
- **العرق.**
- **العوامل الجينية:** مثل حذفات على الصبغي 9 , 11 , 13 , و 17 (p53).

3. الفصل الثالث - الدراسة النسيجية :

3-1-الدراسة النسيجية

تقسم أورام المثانة الخبيثة إلى قسمين : أورام بدئية وثانوية .

3-1-1-الأورام البدئية: تقسم إلى أورام الظهارة البولية (urothelial tumor) ، وأورام غير الظهارة

البولية (nonurothelial tumor) .

❖ أورام الظهارة البولية (urothelial tumor) :

إن منظمة الصحة العالمية هي أول من قام بوضع تصنيف نسيجي لأورام المثانة عام 1973 ، فقد صنفت

الأورام إلى 3 درجات حسب التمايز النسيجي للخلايا:

درجة 1 (Grade 1): جيدة التمايز.

درجة 2 (Grade 2): متوسطة التمايز.

درجة 3 (Grade 3): سيئة التمايز.

لكن في عام 1998 قامت الجمعية الدولية لأمراض الجهاز البولي (ISUP) بوضع تسمية جديدة تعكس

معدل النكس والترقي للأورام بشكل أفضل. وقد أشارت إلى عدم اعتبار الأورام الحليمية غير الغازية

جيدة الدرجة (Ta G1) على أنها آفة سرطانية , بالإضافة إلى حذف الدرجة 2 من التصنيف، ما دعا

منظمة الصحة العالمية إلى تبني هذه التسمية ووضعت تصنيف نسيجي جديد عام 2004 ، الجدول (1):

الجدول (1): تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام المثانة نسيجياً، واحتمال النكس و الترقى.				
نسبة النكس (%)	ترقي الدرجة (%)	ترقي المرحلة (%)	البقيا (%)	
0-8	2	0	100	ورم حليمي papilloma
27-47	11	0-4	93-100	ورم ظهارة بولية ذو امكانية خبثاء منخفضة Papillary neoplasm of low malignant potential
48-71	7	2-12	82-96	ورم حليمي منخفض الدرجة Low – grade papillary carcinoma
55-58	N/A	27-61	74-90	ورم حليمي عالي الدرجة High – grade papillary carcinoma

تحديد المرحلة :

يتم تحديد مرحلة الورم بالاعتماد على نظام التصنيف الموضوع عام 2009 من قبل اللجنة الأمريكية

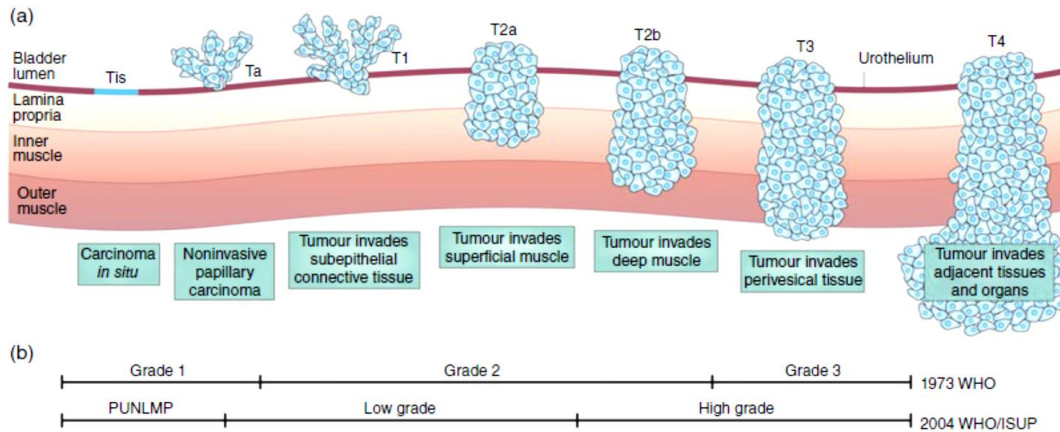
المشتركة للسرطان (AJCC)، التي تعتمد على درجة الغزو البدئي T، وإصابة العقد اللمفاوية N،

ووجود نقائل ورمية M، الجدول (2) ، الشكل (9):

الجدول (2): تحديد مرحلة الورم.	
الورم البدئي (T) Primary Tumor :	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي.
T0	لا دلائل على وجود ورم بدئي.
Ta	ورم حليمي غير غازي (محدد بالمخاطية).
Tis	سرطانة موضعية (ورم مسطح) (Carcinoma in situ).
T1	ورم يغزو النسيج الضام تحت المخاطية.
T2	ورم يغزو الطبقة العضلية ويقسم إلى قسمين: 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 الأتية: بروسات، ومهبل، ورحم، وجدار البطن، جدار الحوض، ويقسم إلى قسمين: T4a : ورم يغزو البروسات أو الرحم أو المهبل. T4b : ورم يغزو جدار البطن أو جدار الحوض.

العقد اللمفاوية الناحية (N) Regional Lymph Nodes	
العقد الناحية تشمل مناطق النرح البدئية و الثانوية , أما العقد أعلى تفرع الأبر، فتعدُّ عقدًا بعيدة	
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية
N0	لا دلائل على وجود نقائل للعقد اللمفاوية.
N1	نقيلة لعقدة واحدة في الحوض الحقيقي. (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph nodes)
N2	نقائل لعدة عقد في الحوض الحقيقي.
N3	نقائل للعقد اللمفاوية الحرقفية الأصلية. (common iliac lymph nodes)
النقائل البعيدة (M) Distant Metastasis	
M0	لا دلائل على وجود نقائل بعيدة.
M1	هناك نقائل بعيدة.

Group	T	N	M
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage1	T1	N0	M0
Stage2	T2a/T2b	N0	M0
Stage3	T3a/T3b/T4a	N0	M0
Stage4	T4b Any T Any T	N0 N1-3 Any N	M0 M0 M1



الشكل (9): درجة سرطان المثانة ومرحلته.

❖ أورام غير الظهارة البولية (nonurothelial tumor) :

- سرطان الخلايا الشائكة (Squamous cell carcinoma): ينشأ هذا الورم في مناطق الظهارة البولية، التي تعرضت للتخريش المزمن الناجم عن القشاطر البولية المزمنة، والاصابة بالبلهارسية، والحصىات البولية، والانتانات البولية المتكررة [27].

- السرطانة الغدية (Adenocarcinoma): يمكن أن ينشأ الشكل البدئي على حساب المثانة، أو المريطاء، ومعظم الحالات، لا تكون على حساب المريطاء [28].
- اللمفوما (Lymphoma): تشكل إصابة المثانة البدئية بالمفوما 0.2% من مجمل اللمفومات خارج العقد. ومعظم المرضى إناث في العقد السادس أو السابع من العمر. وقد تكون الإصابة شاملة لكل المثانة، أو تكون على شكل أفة بوليبيية. وقد تكون إصابة المثانة ثانوية في سياق لمفوما جهازية [29].
- الميلانوما (Melanoma): قد تكون الإصابة بدئية أو ثانوية. وغالباً ما تتظاهر الإصابة على شكل أفة بوليبيية مصطبغة بشدة [30].
- أورام نظيرة العقد (paraganglioma): غالباً ما تصيب البالغين الشباب. ولا يوجد رجحان من ناحية الجنس. ويبيدي المرضى في 50% من الحالات أعراض فرط إفراز الكاتيكولامين الذي يتحرر في أثناء تمدد المثانة أو في أثناء التبول من تسرع قلب، وصداع ودوار. وأثناء التنظير، تكون هذه الأفة على حساب العضلية، ويجب تجنب إجراء التجريف خيفة حدوث نوبة ارتفاع توتر شرياني. ويكون العلاج الأفضل باستئصال المثانة جزئياً [31].
- الساركوما العضلية المخططة (Rhabdomyosarcoma): غالباً ما تتظاهر بتبول متكرر مؤلم عند الأطفال. وقد عدت الإصابة مميتة في معظم الحالات في الفترة الماضية. أما في الوقت الحالي، فتصل نسبة البقاء إلى 55%، بسبب العلاج الكيماوي والشعاعي.

2-1-3- أورام المثانة الثانوية:

تقدر إصابة المثانة بالأورام التي تنشأ على حساب الأعضاء الأخرى ب 13%. وتكون الإصابة عن طريق الانتشار المباشر في 75% من الحالات، كما في أورام (البروستات، والمستقيم، والكولون، والمبيض، وعنق الرحم)، بينما تكون في باقي الحالات على شكل نقائل من ورم بعيد، كما في أورام (المعدة، والرئة، والكلية والثدي).

4. الفصل الرابع – التشخيص :

4-1- الوسائل التشخيصية

تعدُّ البيلة الدموية العيانية غير المؤلمة العرض الأساسي عند 85% من المرضى، بينما تحدث البيلة الدموية المجهرية فعلياً عند جميع المرضى. وعادة ما تكون البيلة الدموية متقطعة، ويمكن أن تتعرض بمناورة فالسالف. وبشكل عام، تشكل أورام المثانة حوالي 12% من أسباب البيلة الدموية العيانية. ويعاني 5 % من المرضى من أعراض وعلامات الداء المتقدم أو النقائل، مثل فقر الدم، وارتفاع أرقام البولة، وقصور كلوي انسدادى، وذمة في الطرفين السفليين ناجمة عن إعاقة العود الوريدي أو اللمفاوي، وآلام عظمية، ونقص وزن . وفي المراحل الأولى من المرض، يمكن أن لا يكون هناك أي علامات، بينما في المراحل المتأخرة قد يجس كتلة أو قساوة بالمس الشرجي للمريض .

وبما أن البيلة الدموية هي العرض الأساسي، فيجب على جميع المرضى الذين يعانون من بيلة دموية عيانية أو بيلة دموية مجهرية عرضية أن يخضعوا لجميع الاستقصاءات لنفي ورم المثانة .

وبشكل عام، جميع المرضى الذين يعانون من بيلة دموية عيانية أو بيلة دموية مجهرية عرضية يجب أن يجروا فحص بول، وإيكو للطرق البولية العلوية، بالإضافة إلى تنظير المثانة. كما يجب إجراء تصوير طبقي محوري مع حقن مادة ظليلة للمرضى الذين تجاوزت أعمارهم 40 سنة . أما المرضى الذين يشكون من بيلة دموية مجهرية لا عرضية، فيجب إجراء فحص بول وإيكو للطرق البولية العلوية مع تنظير مثانة ، من دون الحاجة إلى مزيد من الاستقصاءات إذا كان ما سبق ضمن الطبيعي .

❖ الدراسة الخلوية للبول (Urine Cytology) :

يجب أن تكون العينة المأخوذة من البول للدراسة الخلوية مثبتة بالفورمالين ، وإلا سيحدث انحلال خلوي، ما يجعل الدراسة صعبة . وتتضمن التظاهرات الخلوية التي تدل على الخباثة ازدياد نسبة النواة إلى

السيتوبلازما، أو تكس خلايا متعددة النويات . وتحدث ايجابية كاذبة عند وجود أذية للظهارة البولية (في حال وجود حصيات بولية مثلاً) . وتزداد حساسية الدراسة عند القيام بدراسة ثلاث عينات منفصلة مأخوذة على عدة أيام متتابة . و تبلغ الحساسية 9 % للأورام من الدرجة الأولى (G1)، و 32 % لأورام الدرجة الثانية (G2)، أما الأورام عالية الدرجة فتبلغ الحساسية 90 %، بينما تبلغ النوعية 98 – 100 % [32] . ولكن الإيجابية الكاذبة، تحدث بوجود الإنتان، والحصيات، والقثاطر، أو إذا تلقى المريض معالجة شعاعية سابقة .

❖ الواسمات الورمية (Urinary Biomarkers) :

إن الواسمات الورمية النوعية لورم المثانة المأخوذة من البول، هي وسائل غير غازية. وأظهرت في الفترة المؤخرة ازدياداً في القدرة على كشف سرطان المثانة . وإن طريقة التهجين الموضعي المتألق (urovysion) (FISH) fluorescence in situ hybridization تكشف الطفرات التي تحدث على الصبغي التاسع، ما يزيد الكشف عن سرطان المثانة . ومع التطور في مجال الواسمات الورمية، إلا أنها ما تزال عالية التكلفة، ولا تحل مكان التنظير البولي .

❖ وسائل التصوير :

• الإيكو :

إن حساسية الإيكو في كشف أورام الطرق البولية وأورام الحوض منخفضة، لذلك فإن الطبقي المحوري، قد حل مكان الإيكو في هذا المجال [33] .

• التصوير الظليل للجهاز البولي (IVU) :

حل التصوير بالجهاز الطبقي المحوري مكان التصوير الظليل للجهاز البولي . حيث قد يظهر التصوير الظليل وجود عيب امتلاء في الطرق البولية العلوية، أو في المثانة، أو يظهر وجود انسداد في الحالب، ناجم عن غزو للطبقات العضلية [33].

• **الطبقي المحوري (CT) :**

يحدد الطبقي المحوري المرحلة السريرية للورم، بالإضافة إلى تحديد العقد اللمفاوية المتضخمة والنقائل البعيدة الأخرى [34].

• **الرنين المغناطيسي (MRI) :**

يكن تفوق التصوير بالرنين المغناطيسي على التصوير بالطبقي المحوري في قدرته على التمييز بين الودمة والارتشاح الورمي [35].

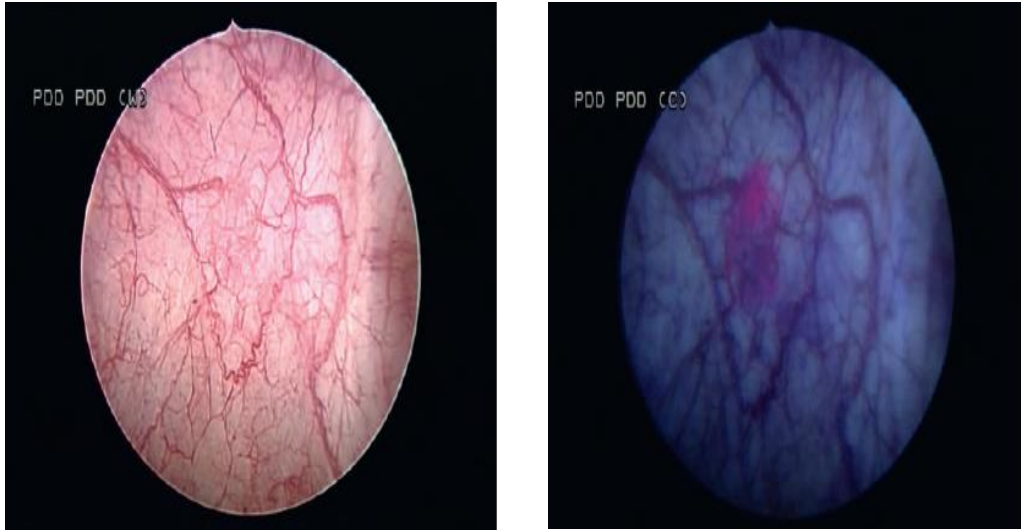
• **ومضان العظام (Bone Scan) :**

لا يستخدم ومضان العظام بشكل روتيني في أورام المثانة، إلا إذا كانت هناك أعراض تدل على وجود نقائل عظمية أو وجود اضطراب في وظائف الكبد، خاصةً الفوسفاتاز القلوية.

❖ **تنظير المثانة (Cystoscopy) :**

إن الفحص التشخيصي الأساسي لسرطان المثانة هو التنظير مع أخذ خزعات للتحليل النسيجي. ويعد التنظير بالضوء الأبيض هو المعيار الذهبي، إذ يمتلك حساسية ونوعية عالية في تشخيص الأورام الحليمية، ولكنها تكون سيئة نسبياً أمام السرطانة اللابدة (CIS). وهذا ما دفع لتطوير وسائل التنظير، حيث إن التنظير بالضوء الأزرق لديه حساسية أفضل في كشف السرطانة اللابدة. يعتمد هذا النوع من التنظير على مادة البورفيرين المتفاعلة مع الضوء (photoactive)، مثل مادة (hexaminolevulinate)، التي تتراكم بطريقة انحيازية في الأنسجة الورمية، وتكون زائدة التوعية، وتصدر تألُقاً عند تعريضها لضوء بطول الموجة الزرقاء، وهذا ما يساعد على كشف الأورام الحليمية صغيرة الحجم، بالإضافة إلى السرطانة اللابدة [36]، الشكل (10).

أما طريقة التصوير بالنطاق الضيق (Narrow-Band imaging)، فتعتمد على فلترة الضوء الأبيض إلى نطاقين مميزين : نطاق الضوء الأزرق (بطول موجة 415 nm)، ونطاق الضوء الأخضر (بطول موجة 540 nm)، وكل منهما لديه عمق اختراق للأنسجة مختلف، حيث إن الضوء الأزرق يعزز من رؤية الشبكة الوعائية السطحية ، بينما الضوء الأخضر يعزز رؤية الأوعية الأعمق. وبما أن الأورام موعاة، فيزداد التباين بينها، وبين المخاطية السليمة التي تظهر بلون أبيض أو زهر، بينما تظهر الأورام بلون بني داكن أو أخضر[37].



الشكل (10): في الأيسر: تنظير مثانة بالضوء الأبيض، أظهر مخاطية طبيعية.

في الأيمن: تنظير مثانة بالضوء الأزرق يظهر وجود تراكم (hexaminoleuvinat) في المنطقة نفسها، وتم تشخيص cis بالخزعة.

5. الفصل الخامس : التدبير

5-1- التدبير التنظيري لأورام المثانة

عندما يتم تشخيص أورام المثانة استناداً الى التنظير المجري في العيادة، يجب توثيق مكان وعدد ونوع الأورام المكتشفة أثناء التنظير، ثم تحضير المريض لتجريف الورم عبر الإحليل (TURBT)، والذي يجرى عادةً تحت التخدير العام مع ارخاء كامل للعضلات. في بعض الحالات التي لا تسمح حالة المريض فيها بالتخدير العام، يمكن إجراء التجريف تحت التخدير القطني. كما يجب اجراء المس المشترك بالجلس قبل وبعد التجريف لتقييم وجود كتل مجسوسة والتي تعطي مؤشراً على مرحلة الورم (عدم وجود كتل مجسوسة بعد التجريف: المرحلة T2، وجود كتلة مجسوسة بعد التجريف : المرحلة T3، وجود كتلة مثبتة بالحوض : المرحلة T4).

إن هذا الإجراء له 3 فوائد [38]:

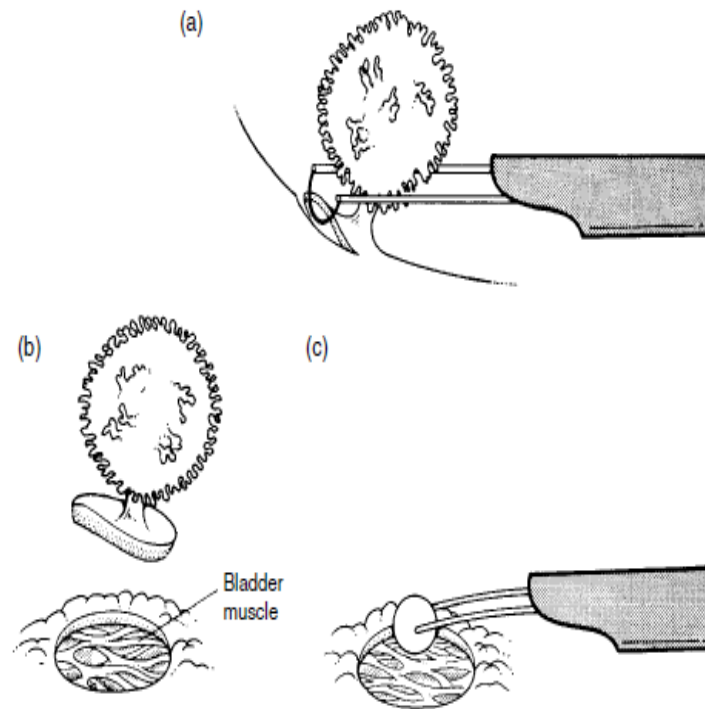
- إزالة كل الأورام المرئية.
- تحديد النمط النسيجي و الدرجة النسيجية للورم.
- تحديد مرحلة نسيجية دقيقة .

إن النكس المكتشف أثناء تنظير المتابعة الأول بعد التجريف غالباً ما يكون ناجم عن البقايا الورمية عوضاً عن عودة ظهور للورم المجرف . ومن هنا , فإن النكس المكتشف أثناء تنظير المتابعة الأول بعد التجريف يعتبر علامة بديلة عن نوعية التجريف . وهو أيضاً دليل انذاري هام للنكس اللاحق والتطور لأورام ذات درجة أعلى [39] .

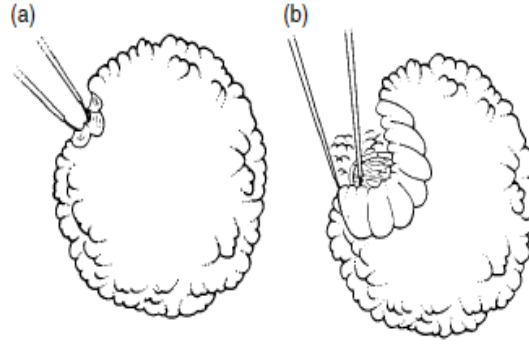
يمكن ازالة الأورام الصغيرة بضربة واحدة عبر جهاز التجريف، الشكل (11) . أما تجريف الأورام الكبيرة، فيجب أن يتم عبر طريقة ممنهجة [40] . تهدف الخطوة الأولى إلى ايجاد حواف سويقة الورم ، عن طريق تجريف البراعم الورمية في احدى الجهات ، الشكل (12) . وعند الوصول لحواف السويقة، يتم تخثيرها من أجل اغلاق الأوعية الدموية المارة عبر السويقة ، مما يجعل تجريف الورم أقل نزفاً .

وبعد الانتهاء من تجريف الورم ، يتم جمع العينات وارسالها للتحليل النسيجي . ثم تبدل مرحلة ثانية و هي الحصول على عينات من الطبقات العضلية العميقة لقاعدة الورم، وارسالها للفحص النسيجي بعبوات منفصلة ، وهذا يساعد طبيب التشريح المرضي في تحديد الدرجة الصحيحة للورم ، الشكل (13) . ثم يتم تخثير قاعدة الورم بشكل جيد .

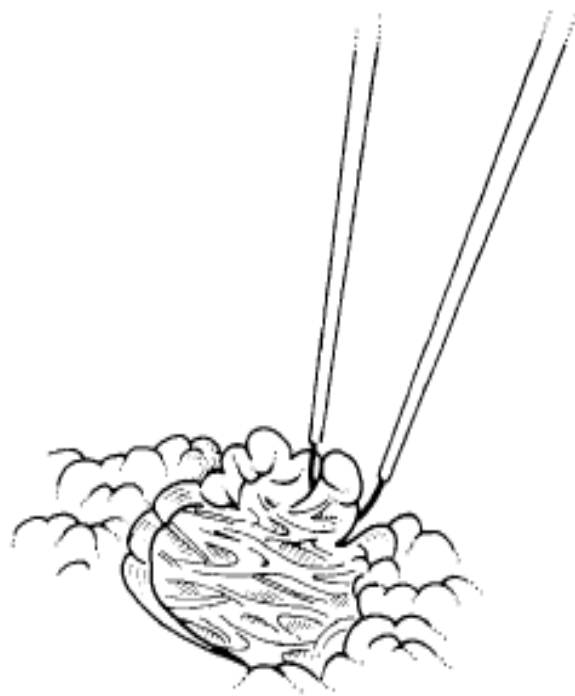
وعند توضع الورم على الجدار الوحشي قريباً من عنق المثانة، يكون هناك خطر لتنبيه العصب السدادي، ما قد يؤدي إلى انتقاب المثانة في أثناء التجريف بسبب النفضة العضلية في عضلات الفخذ الناجمة عن تنبيه العصب السدادي . ويمكن انقاص خطر الانتقاب بخفض شدة التيار الكهربائي المستخدم للتجريف، واستخدام ضربات قصيرة و صغيرة، عدم ملء المثانة، بالإضافة إلى استخدام المرخيات العضلية .



الشكل (11) تجريف ورم صغير بمرحلة واحدة، ثم تخثير القاعدة.

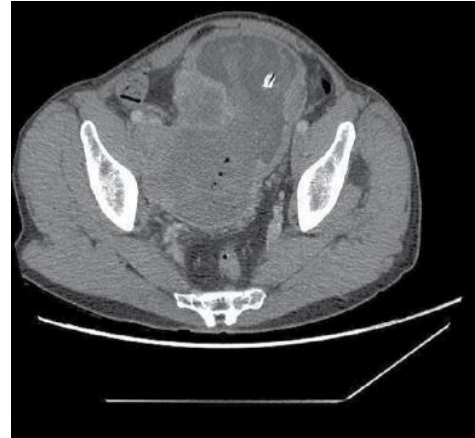


الشكل (12): تجريف الورم من احدى الجهات، من أجل الوصول إلى القاعدة و تخثيرها.



الشكل (13): تجريف قاعدة الورم وصولاً إلى الطبقات العضلية العميقة .

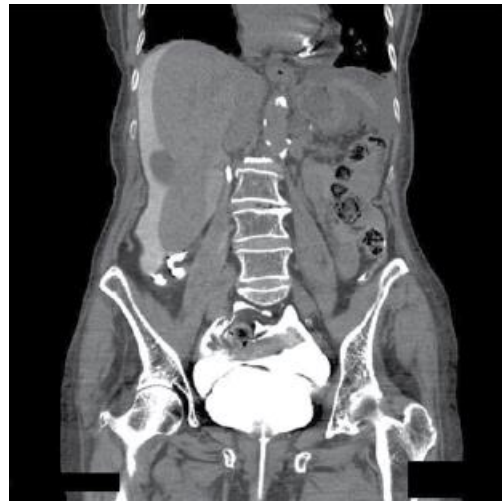
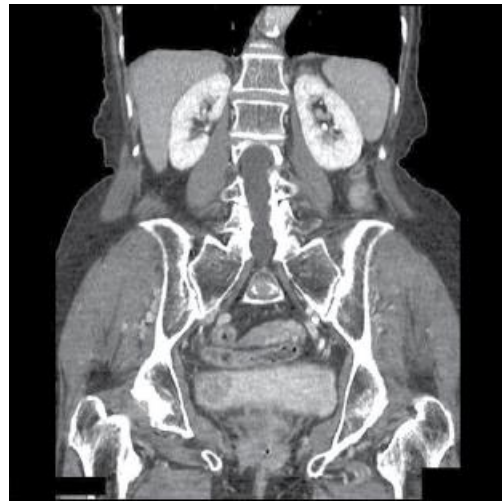
في حالة أورام المثانة الحليمية الكبيرة التي تشغل معظم المثانة، يمكن اجراء التجريف على عدة مراحل إن كان الورم منخفض الدرجة وغير غاز للعضلية على التصوير الشعاعي . أما إن كان الورم غازياً للعضلية أو ذات درجة متقدمة، فيجب استئصال المثانة بشكل جذري، الشكل (14) .



الشكل (14) : ورم مثانة كبير جداً يشغل معظم المثانة .

اختلاطات التجريف :

- النزف و الانتان .
- انتقاب المثانة : لا يكون انتقاب المثانة صغير الحجم ذا أهمية كبيرة طالما أن القطرة البولية تنزح البول و سوائل غسيل المثانة بشكل جيد، حيث إن السوائل المتسربة خارج المثانة تكون قليلة، ويقوم الجسم بامتصاصها . أما الانتقابات الكبيرة، فهي تحتاج إلى الإصلاح الجراحي، خاصة إن كان الانتقاب إلى داخل تجويف البيرتوان، الشكل (15)، أما إن كان الانتقاب خارج البيرتوان فيمكن أن يتم تدبيره بوضع قطرة بولية ذات مقاس كبير لفترة 10-21 يوم .
- تضيقات الاحليل : عند ادخال منظار التجريف بعنف عبر الاحليل .
- متلازمة التجريف عبر الاحليل (Transurethral syndrome) : في حال تجريف الأورام الكبيرة ودخول السوائل المقطرة إلى الدوران الدموي .



الشكل (15) : الصورة (a , b)، تظهر ورماً متوسط الحجم . الصورة (c,d,e) صورة طبقي محوري بعد تجريف الورم، يظهر تسريب المادة الظليلة خارج المثانة .

5-2-تدبير أورام المثانة غير الغازية للعضلية (NMIBC):

إن هذه المجموعة من المرضى تشكل ما يقارب 75% من مجمل المرضى الذين يعانون من سرطان المثانة. ويشاهد سرطان الظهارة الحليمي (Ta) عند 60% من هؤلاء المرضى، بينما يشكل السرطان الغازي للنسيج الضام أسفل المخاطية (T1) حوالي 30% منهم، و 10% من المرضى لديهم سرطانية لابتداء (CIS).

وتبلغ خطورة حدوث النكس عند هؤلاء المرضى بعد إجراء تجريف جيد حوالي 15-80%، ومعظم حالات النكس تحدث خلال الأشهر 6-12 الأولى من التجريف. ويكون النكس عادة من المرحلة نفسها، ولكن يحدث ترقى في مرحلة الورم أو الترقى في الدرجة أو حتى حدوث نقائل ورمية عند 10-15% من المرضى [41]. ولذلك لا يعد التجريف طريقة علاجية وحيدة كافية في تدبير هذه المجموعة من الأورام، وإنما يتطلب الأمر وجود طرق مساعدة أخرى، كالعلاج الكيماوي، أو المناعي ضمن المثانة من أجل خفض نسبة النكس والتلقي.

إن خطورة النكس والتلقي، تعتمد على عدة متغيرات، لذلك قامت المنظمة الأوروبية للأبحاث و علاج السرطان (EORTC) بوضع نظام تسجيل نقاط يعتمد على عدة متغيرات من أجل تقدير خطورة النكس و التلقي على

المدى القريب و البعيد (الجدول 3-4) :

الجدول (3): المتغيرات و عدد النقاط لكل متغير حسب ال (EORTC).		
نقاط الترقى	نقاط النكس	العامل
0	0	<u>عدد الأورام</u>
3	3	مفرد
6	6	2-7
		≥ 8
0	0	<u>حجم الورم</u>
3	3	$< 3 \text{ cm}$
		$\geq 3 \text{ cm}$
0	0	<u>معدل النكس السابق</u>
2	2	ورم بدئي
2	4	$\leq 1 \text{ per year}$
		$> 1 \text{ per year}$
0	0	<u>تصنيف المرحلة T</u>
4	1	Ta
		T1
0	0	<u>وجود ال CIS</u>
6	1	لا
		نعم
0	0	<u>الدرجة (1973 WHO)</u>
0	1	G1
0	2	G2
5		G3
0-23	0-17	<u>مجموع النقاط</u>

الجدول(4): خطر النكس و الترقى.		
الاحتمالات		
مجموع النقاط الكلي	لمدة سنة (%)	لمدة 5 سنوات (%)
النكس		
0	15(10-19)	0
1-4	24(21-26)	1-4
5-9	38(35-41)	5-9
10-17	61(55-67)	10-17
الترقى		
0	0,2(0-0,7)	0
2-6	1(0,4-1,6)	2-6
7-13	5(4-7)	7-13
14-23	17(10-24)	14-23

5-2-1-حقن المواد الكيماوية داخل المثانة :

هناك العديد من المواد الكيماوية التي تحقن داخل المثانة بعد تجريف الأورام عبر الإحليل مثل (Mitomycin – Doxorobuicin - Thiotepa)، إذ تساهم في القضاء على الخلايا الورمية المتبقية بعد التجريف، وتمنع انزراع الخلايا الورمية في الظهارة البولية المحيطة بالورم[42].

إن إعطاء جرعة وحيدة من المواد الكيماوية بعد التجريف مباشرة، ينقص خطر النكس الكلي بمقدار 35%. كما أنه ينقص معدل النكس ل 5 سنوات من 58.8% إلى 44.8%. وهذه الفائدة لا تشاهد عند المرضى الذين لديهم معدل نكس أكثر من مرة في السنة. كما أن حقن المواد الكيماوية داخل المثانة، لا ينقص خطر ترقى الورم أو خطر الموت من سرطان المثانة. وبذلك فهذه المواد، تعطى عند المرضى منخفضي الخطورة، ولا ينصح بإعطائها للمرضى عاليي الخطورة[43-44].

ويمنع إعطاء هذه الأدوية في حال وجود نزف من المثانة، أو حدوث انتقاب مثانة في أثناء التجريف .

وقد يحدث إعطاء هذه الأدوية تخريشاً للمثانة عند 15 % من المرضى، إذ يتظاهر بألم أسفل العانة، أو ألم أسفل الظهر، وتكرار تبول، وعسرة تبول، وزحير بولي مقلداً بذلك التهاب المثانة، وغالباً ما يتم التدبير على أنه التهاب مثانة و إعطاء صادات حيوية للمريض . وقد تحدث حكة جلدية أو طفح جلدي في حال

التماس مع الجلد . ومن النادر حدوث سمية جهازية والتي تتظاهر بفقر دم، أو قلة صفيحات، أو قلة كريات بيضاء .

5-2-2-حقن لقاح المتفطرات السلية ال BCG :

و هو عبارة عن لقاح مصنع من المتفطرات السلية الحية والمضعفة، تحقن بعد أسبوعين من تجريف أورام المثانة .

في عام 1929 لاحظ العالم Pearl في أثناء تشريح جثث المرضى المتوفين بسبب السل وجود عدد منخفض جداً من الأورام. أما ما نشره العالم Morals عام 1976 عن دور لقاح المتفطرات السلية في علاج أورام المثانة، فقد بدل الأسس في تدبير أورام المثانة غير الغازية للعضلية العالية الدرجة،[45].

يعدُّ ال BCG أكثر فعاليةً في خفض النكس مقارنة مع المواد الكيميائية التي تحقن ضمن المثانة. وهو يمكن أن يؤخر أو يمنع ترقى الأورام عالية الخطورة بمقدار 27%، ويخفض النكس بمقدار 31%. إن هذه الفعالية تشاهد فقط عند المرضى الذين تلقوا الجرعة البدئية بالإضافة إلى جرعات الصيانة (27 جرعة على الأقل على مدى 3 سنوات)، [46]

وما يقارب 60-70% من المرضى الذين عولجوا بال BCG سيبدون استجابة كاملة للعلاج، بينما ثلثا المرضى غير المستجيبين، و 20% من المرضى الذين استجابوا للعلاج، سيتطور لديهم الورم ليغزو الطبقة العضلية، ويصبحوا مرشحين لاستئصال المثانة الجذري .

يتألف شوط العلاج بال BCG من حقنة أسبوعية ضمن المثانة لمدة 6 أسابيع، تعطى بعد أسبوعين من التجريف. ويليه جرعات صيانة لمدة سنة كاملة على الأقل.

التأثيرات الجانبية : يستطيع نصف المرضى تحمل الشوط العلاجي بال BCG، بينما يستطيع شخص من بين 6 أشخاص إكمال جرعات الصيانة بسبب التأثيرات الجانبية للعلاج[47] . ويحدث ال BCG تخريشاً موضعياً يشبه التهاب المثانة عند 95 % من المرضى، وقد يستمر لعدة أيام . بينما تحدث التأثيرات الجانبية

الجهازية كالتعب وأعراض النزلة البردية عند 25 % من المرضى. ويعد الانتان بال BCG نادر الحدوث (5 % من المرضى)، وهو يتظاهر بحرارة عالية ، ورعشة ، وقد تتطور الأمور لحدوث صدمة ، ما قد ينجم عنه صدمة أعضاء متعددة، قد تؤدي إلى الوفاة . ويتم العلاج بالأدوية المضادة للسل لمدة 6 أشهر .

وتتضمن الخيارات المتاحة في حال فشل العلاج بال BCG :

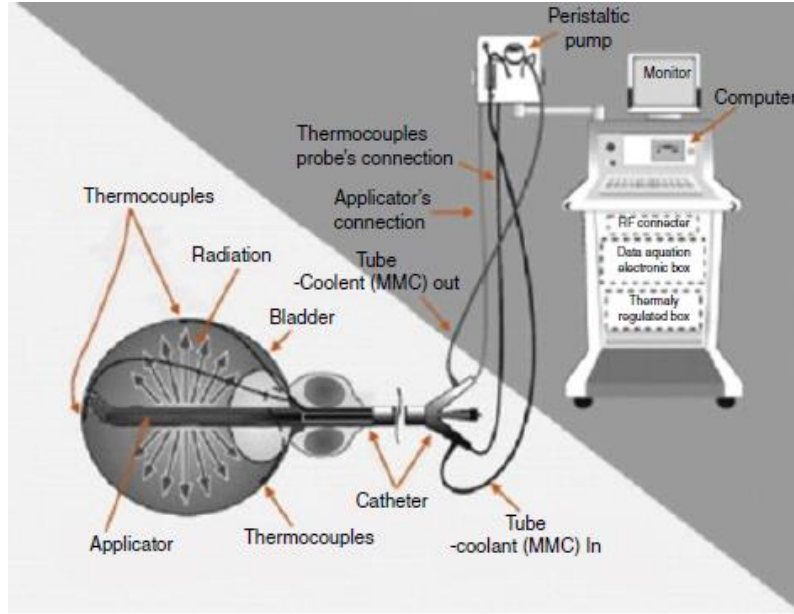
1. استئصال المثانة الجذري .
2. المعالجة الكيماوية الحرارية .
3. حقن ال Gemcitabine داخل المثانة .
4. المعالجة الضوئية الديناميكية .

3-2-5-المعالجة الضوئية الحركية (Photodynamic Therapy) :

هي نوع من العلاج بالضوء، يتضمن إعطاء مادة محسنة للضوء بالمشاركة مع ضوء بطول موجة معينة مع وجود الأكسجين، ما يؤدي إلى تشكل جذور حرة تقود إلى تفعيل الموت الخلوي المبرمج، بالإضافة إلى حدوث استجابة التهابية حادة تعزز من السمية الخلوية[48].

4-2-5-المعالجة الكيماوية الشعاعية (Thermo-chemotherapy) :

تتم عن طريق إجراء تسخين منتظم للمثانة بواسطة الأشعة الراديوية (radiofrequency radiation). وتراقب درجة الحرارة عبر مستشعرات حرارية، ويتم حقن المادة الكيميائية داخل المثانة، الشكل (16). تشمل التأثيرات الجانبية ألاماً موضعياً، وبيلة دموية، وعسرة تبول، وانكماش المثانة .



الشكل (16) : المعالجة الكيماوية الجهازية .

5-3- تدبير أورام المثانة الغازية للعضلية (MIBC):

إن ما يقارب ثلث المرضى سيكون لديهم سرطان غازٍ للعضلية عند التشخيص ، بالإضافة إلى أن هناك عدداً من المرضى الذين لديهم سرطان غير غازٍ للعضلية، سيتطور الورم لديهم ويغزو العضلية.

إن الإنذار عند هؤلاء المرضى يعتمد على مرحلة الورم لديهم، بالإضافة إلى حالة العقد اللمفاوية في الحوض. وبذلك يكون معدل البقاء الخالي من المرض لمدة 5 سنوات حوالي 90% عند المرضى الذين لديهم سرطان مثانة محدد في الطبقة العضلية فقط (T2) دون وجود دليل على حدوث نقائل للعقد اللمفاوية، بالإضافة إلى غياب الغزو الوعائي اللمفاوي. وبالمقابل، فإن معدل البقاء ينخفض إلى 40-50% عند المرضى الذين لديهم سرطان متقدم موضعياً (pT3-T4)، بينما يصل معدل البقاء إلى 15-35% في حال وجود نقائل للعقد اللمفاوية [49].

وعلى الرغم من التطور الملحوظ في التكنيك الجراحي، فإن تحسن نتائج علاج الأورام الغازية لم يتقدم إلا مقداراً بسيطاً، حيث إن معظم المرضى يموتون بسبب الانتشار الجهازى للورم (22%)، على الرغم

من السيطرة الموضعية الجيدة للورم من خلال الجراحة (النكس الموضعي 7%) [50] ، ما يقترح وجود نقائل مجهرية عند نسبة جيدة من المرضى لحظة تشخيص المرض. ولذلك، فإن معظم الأبحاث تدور حول طرق التخلص من النقائل المجهرية من خلال العلاج الكيماوي قبل الجراحة.

5-3-1- تدبير أورام المثانة الغازية للعضلية و الموضعية (T2/T3a):

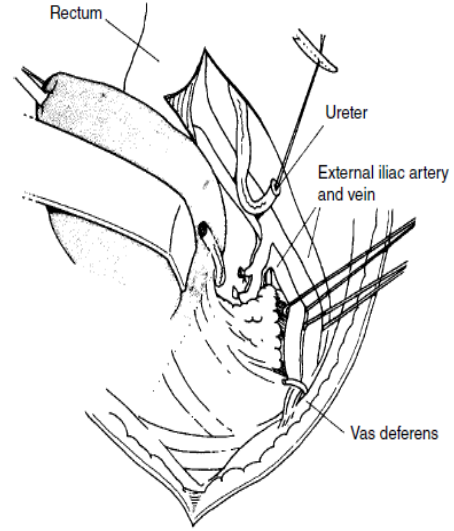
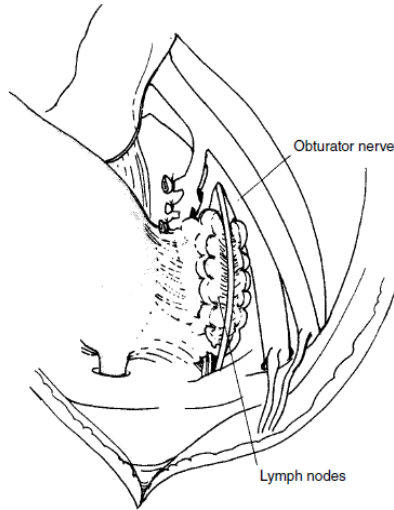
إن استئصال المثانة الجذري مع التحويل البولي، يمثل حجر الأساس في تدبير هذه الأورام. أما بالنسبة للمرضى غير المؤهلين للجراحة، أو الذين لا يرغبون بالجراحة، فيمكن علاجهم بالأشعة.

يجرى استئصال المثانة الجذري بالشق الجراحي المفتوح، لكن في السنوات الأخيرة أصبح هناك ميل لخفض إمرضية، ومعدل الوفيات المترافق مع هذا النوع من الجراحة باتباع وسائل جراحية أقل غزواً (التنظير، أو الجراحة الروبوتية). حيث أجرى Parra أول استئصال مثانة بالتنظير عام 1992 [51]. كما قام Menon لأول مرة عام 2002 باستئصال المثانة بمساعدة الروبوت [52].

ويعد تجريف العقد اللمفاوية جزءاً مهماً جداً في هذا العمل الجراحي، حيث إن تجريف العقد اللمفاوية المدد يزيد من معدل البقاء الخالية من المرض لمدة 5 سنوات بمعدل 30% بغض النظر عن حالة العقد اللمفاوية إذا كانت مصابة أم لا [53].

التكنيك الجراحي :

يبدأ العمل الجراحي لاستئصال المثانة الجذري بإجراء شق طولي ناصف، ثم يقص البيروتوان من الأمام من أجل تحرير المثانة عن ارتفاق العانة. ويتم إبعاد الأمعاء من الحوض، ثم يبدأ تجريف العقد اللمفاوية المحيطة بالشريان الحرقفي المشترك والظاهر والباطن. تربط فروع الشريان الحرقفي الباطن وتقص، كما يربط الحالب ويقص. (الشكل 17) و(الشكل 18).



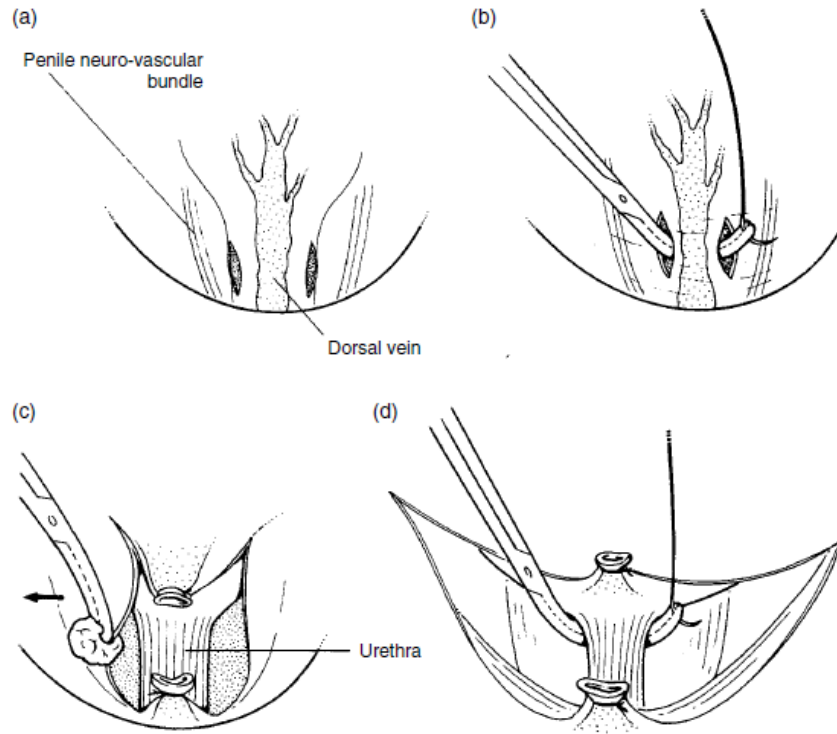
الشكل (17): تجريف العقد اللمفاوية مع ربط الحالب. **الشكل (18):** يجب تجريف العقد اللمفاوية حول

العصب السدادي.

تتم ازالة الشحم عن الرباط الموثي العاني، كي يتم تحديد الوريد خلف العانة وربطه (retropubic

vein). وفي حال تقرر المحافظة على الإحليل، يمكن دفع الحزمة الوعائية العصبية نحو الأسفل

والوحشي، من أجل الحفاظ عليها، و بالتالي الحفاظ على الانتصاب عند الرجال (الشكل 19).



الشكل (19): الحفاظ على الحزمة الوعائية العصبية

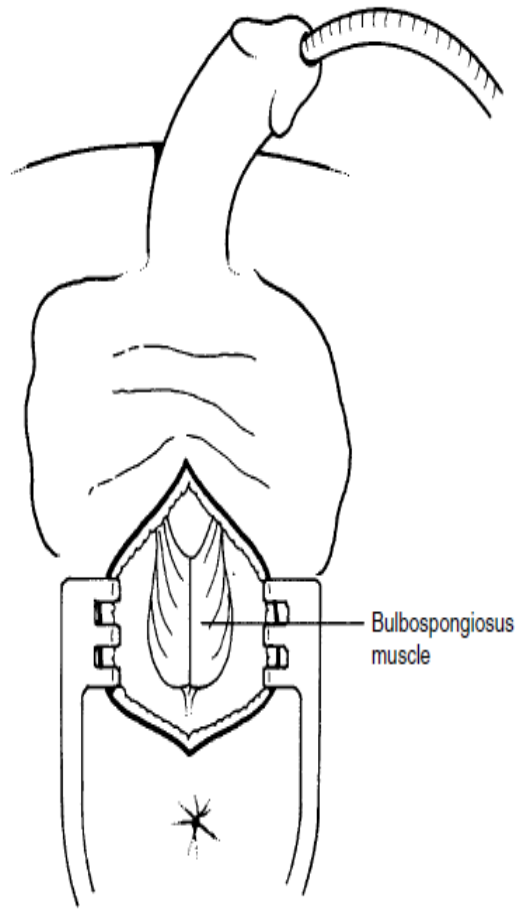
(a) يتم إجراء شق في اللفافة على جانبي الوريد الظهري.

(b) يتم ربط الوريد.

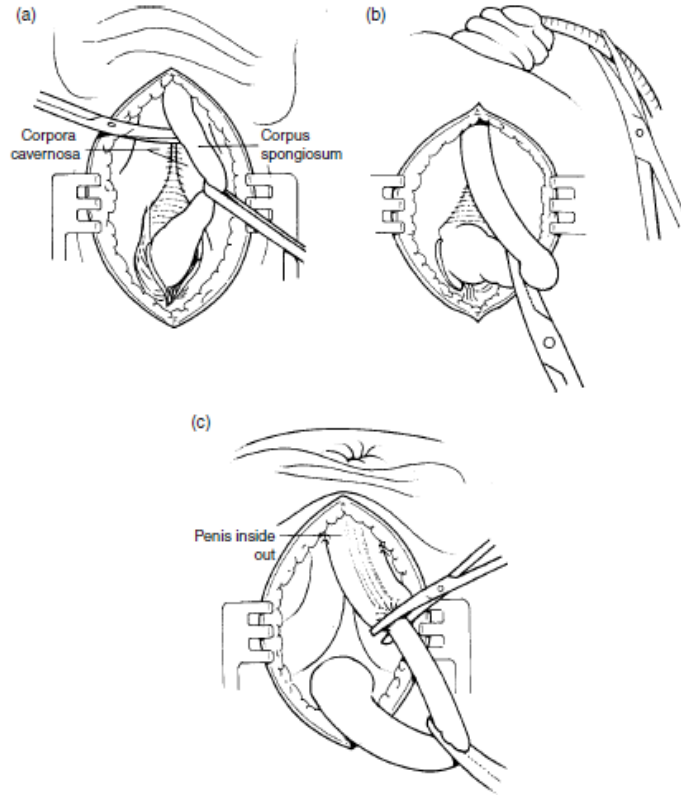
(c) دفع الحزمة نحو الأسفل و الوحشي.

(d) ربط الاحليل.

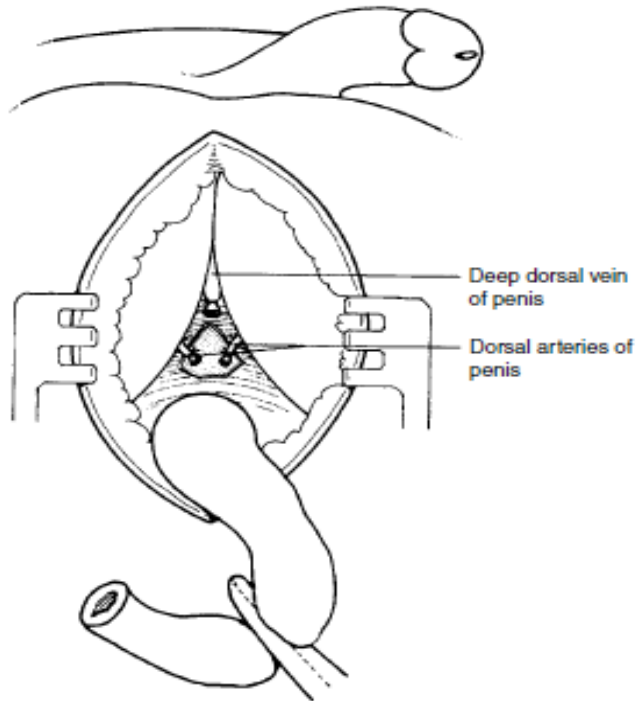
أما في حال تقرر استئصال الإحليل، يجرى شق ناصف في المنطقة العجانية (الشكل 20). يعزل الجسم الإسفنجي عن الجسمين الكهفيين حتى فصله تماماً عنهما بواسطة قلب القضيب من الداخل نحو الخارج (الشكل 21). وإن تسليخ الإحليل الغشائي، يكون أسهل من الناحية العجانية. وفي الأمام يعزل الشريان البصلي في كل جهة ويربط، ثم يربط شريان ظهر القضيب في كل جهة وهما يتوضعان على جانبي وريد ظهر القضيب (الشكل 22). ثم يعزل الإحليل الغشائي عن اللفافة المحيطة به، ويدفع الإحليل باتجاه الحوض مع دفع المستقيم نحو الأسفل، ويقص الرباط الموثي المستقيمي من الجهة القريبة للبروستات (الشكل 23). وبذلك تصبح كامل العينة حرة، ويستكمل العمل الجراحي بإجراء التحويل البولي الملائم.



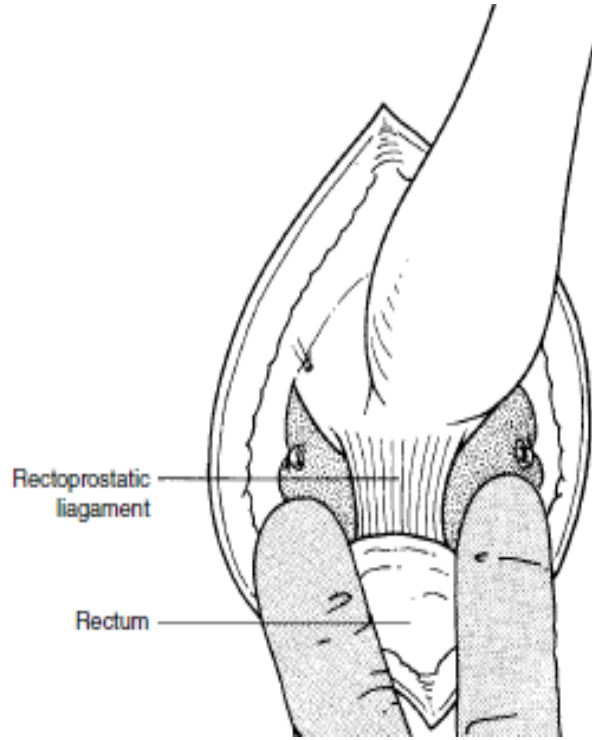
الشكل (20): شق عجاني ناصف.



الشكل (21): عزل الجسم الإسفنجي عن الجسمين الكهفيين، ثم قلب القضيب من الداخل نحو الخارج.



الشكل (22): عزل شريان ظهر القضيب والشريان البصلي في كل جهة وربطهما.



الشكل (23): قص الرباط الموثي المستقيمي.

○ العلاج الكيميائي قبل الجراحة Neoadjuvant Chemotherapy:

إن مرضى سرطان المثانة الغازي للعضلية، الذين بحالة عامة جيدة مع معدل رشح كبي (GFR) < 60 مل / د، يمكن أن يتلقوا علاجاً كيميائياً قبل الجراحة بهدف خفض درجة الورم والقضاء على النقائل المجهرية، وبالتالي خفض نسبة النكس.

وقد أظهر العلاج الكيميائي الذي يتألف من (Methotrexate) و (Vinblastine) و (Doxorubicin) و (Cisplatin) أو (MVAC) تحسن البقاء ل 77 شهراً مقارنةً مع بقيا 46 شهر عند إجراء الجراحة فقط [54].

يترافق العلاج الكيميائي الذي يعتمد على ال (MVAC) بسمية هامة مثل نقص الكريات البيضاء، والتهاب الأغشية المخاطية، واحتمال وفاة متعلق بالدواء بنسبة 3-4% [55]، لكن إعطاء العامل المنبه لمستعمرات الخلايا المحببة (granulocyte colony stimulating factor) زاد جانب الأمان بشكل واضح [56]. وقد اكتسب العلاج البديل عن المشاركة السابقة شعبيةً وانتشاراً أوسع وهو يعتمد على المشاركة بين

(Gemcitabine) و (Cisplatin) بعد الإعلان عن دراسة تظهر فعالية متقاربة بين النظامين (GC = 46% and MVAC = 49%)، بالإضافة إلى جانب أمان أوسع بالمشاركة بين ال (Gemcitabine) و (Cisplatin) [57].

حالياً يوجد ثلاثة أنظمة من العلاج الكيميائي المتمم قبل الجراحة، وجميعها أظهرت فعالية متقاربة مع نسبة استجابة 40-60% :

- MVAC.
- جرعة مكثفة من ال (MVAC)، إذ تعطى خلال أسبوعين عوضاً عن أربعة أسابيع بالمشاركة مع العامل المنبه لمستعمرات الخلايا المحببة.
- GC.

حيث يظهر المرضى الذين يكونون بحالة عامة جيدة ولا يعانون من نقائل حشوية معدل شفاء طويل الأمد [58-59].

وعلى الرغم من أن الدراسات تؤكد فعالية العلاج الكيميائي المتمم قبل الجراحة عند المرضى المؤهلين للجراحة، مع غياب إصابة العقد اللمفاوية بالتقييم الشعاعي (T2-T4a N0M0) [60-61]. ولكن القليل من المرضى، يتلقون هذا النمط من العلاج، و تبلغ نسبتهم 15% فقط [62].

أما المرضى الذين لديهم تراجع في الوظيفة الكلوية، أو انسداد طرق بولية علوية ثنائي الجانب، أو بيلة دموية شديدة، أو سوء حالة عامة، فلا يعدّون مؤهلين لتلقي العلاج الكيميائي قبل الجراحة.

○ العلاج الكيميائي بعد الجراحة : Adjuvant Chemotherapy :

إن ما يقارب نصف المرضى الذين خضعوا لاستئصال مئانة جذري شاف، سيتطور لديهم نقائل خلال أول سنتين بعد الجراحة [63]. وهذا ما شجع من إعطاء العلاج الكيميائي بعد الجراحة، من أجل تحسين معدل البقاء، خاصة عند المرضى الذين لم يتلقوا العلاج الكيميائي قبل الجراحة. وقد أظهرت دراسة شمولية

(meta analysis) انخفاض معدل الوفيات بمعدل 23% عند استخدام الـ (Cisplatin) بعد الجراحة [64].

إن أكبر تأثير للعلاج الكيماوي بعد الجراحة يشاهد في الأورام التي تبدي امتداد الورم خارج المثانة (pT3a-T4a)، أو في حال إصابة العقد اللمفاوية [65]. وفي دراسة أجريت على 327 مريضاً من المرحلة (pT3a/pT4a) مع أو من دون إصابة العقد اللمفاوية، حيث وزع المرضى عشوائياً إلى قسمين : قسم تلقى (Cisplatin) و (Methotrexate) ، وقسم تلقى (MVAC). ولم يكن هناك فرق هام في معدل البقاء لـ 5 سنوات، أو في تطور المرض، و لكن كان انخفاض الكريات البيضاء أشد في القسم الذي تلقى (MVAC) [66].

حالياً لا يوجد أي دليل على فائدة العلاج الكيماوي الخالي من الـ (Cisplatin) في حال إعطائه بعد الجراحة [67]. كما أوصى المؤتمر العالمي لسرطان المثانة عام 2012 بإعطاء علاج كيماوي بعد الجراحة يحتوي على الـ (Cisplatin) في حال كان الورم من المرحلة T3/T4 ، أو كانت العقد اللمفاوية مصابة، و لم يتلق المريض علاجاً كيماوياً قبل الجراحة ، وكانت الحالة العامة للمريض تسمح بذلك [68].

5-3-2- تدبير أورام المثانة الغازية للعضلية المتقدمة (T3b/T4) والنقائلية (N1/M1):

إن معدل البقاء في مثل هذه الأورام يتراوح بين 4 إلى 6 أشهر. وتكون البقاء أفضل في حال كانت النقائل إلى العقد اللمفاوية، والرئة، والأنسجة الرخوة، مقارنة مع النقائل إلى العظام أو الكبد [69-70]. وهناك العديد من المؤشرات الإنذارية السيئة، مثل نقص الوزن، وارتفاع الفوسفاتاز القلوية، وارتفاع (LDH)، وأنماط نسيجية غير سرطان الخلية الإنتقالية، ووجود نقائل حشوية، أو نقائل متعددة [71-72].

ويمثل العلاج الكيماوي عند هؤلاء المرضى حجر الأساس في التدبير، حيث أن نظام الـ (MVAC) يؤدي إلى استجابة تامة عند 36% من المرضى [73]. وإن المشاركة بين الـ (Cisplatin) والـ

(Gemcitabine)، أظهرت استجابة عند 25-40% من المرضى، وهي أكثر تحملاً من نظام ال (MVAC)، و تصبح تدريجياً النظام الكيماوي المعتمد عند هؤلاء المرضى، حيث أن نسبة الوفاة الناجمة عن السمية هي 1 % فقط، مقارنة مع نسبة الوفاة الناجمة عن سمية نظام ال (MVAC)، التي تقدر ب 3 %، والتي تنجم بشكل رئيسي عن الإنتان بنقص العدلات .

الباب الثاني

الدراسة العملية

1. الفصل الأول: طرائق البحث و أدواته

1-1 تصميم الدراسة و مدتها :

دراسة تراجعية (Retrospective study)، تشمل مرضى أورام المثانة الغازية للعضلية، الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري، وخضعوا للعلاج الكيماوي الرديف قبل الجراحة أو بعدها.

وامتدت هذه الدراسة بين عامي 2012 و 2018 . وقد أجريت في مستشفى الأسد الجامعي، ومستشفى المواساة الجامعي، ومستشفى البيروني الجامعي (شعبة الجراحة البولية) .

2-1 مجموعة الدراسة :

شملت الدراسة المرضى من الجنسين، الذين أجري لهم استئصال مثانة جذري بسبب سرطان مثانة غاز للعضلية، وتلقوا العلاج الكيماوي الرديف قبل العمل الجراحي أو بعده.

3-1 معايير الاستبعاد :

تم استبعاد بعض المرضى من الدراسة :

- مرضى الأورام غير نمط الظهارة الإنتقالية.
- مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية.
- مرضى الأورام الذين لديهم نقائل بعيدة عند مراجعتنا.
- وجود أورام طرق مفرغة علوية مرافقة .

4-1 حجم العينة :

تمت متابعة 48 مريضاً (29 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة، و 19 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي بعد الجراحة).

5-1 اعتبارات أخلاقية :

تم الرجوع إلى أخصائير المرضى المحفوظة في أرشيف المستشفيات، ودراساتها دراسة تفصيلية، والحفاظ على كامل سرية المعلومات المذكورة فيها.

وكانت الموارد المتاحة للدراسة هي الرجوع لأرشيف المرضى، وأرشيف الإجراءات التشخيصية الشعاعية ، وأرشيف العمليات الجراحية . ويذكر أنه لا توجد مصاريف خاصة للدراسة، وتم تأمين المتطلبات عن طريق الإمكانيات الموجودة في المستشفيات الجامعية. كما أنه لم يكن هناك متطلبات خارجية .

6-1 تحليل البيانات :

تم جمع المعلومات و ترتيبها في جداول خاصة، ومعالجتها، وتحليلها باستخدام برنامج (Microsoft Excel)، ثم وضعت ضمن جداول و مخططات بيانية عكست الدراسة بشكل جيد. ومن خلال البيانات الإحصائية تمت مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية حول الموضوع نفسه.

وتمت المقارنة بين المرضى باستخدام اختبار كاي – مربع للنسب ، وحساب قيمة (P value) ، وقد عدت ذات أهمية احصائية إذا كانت أقل من 0.05 .

2. الفصل الثاني: طريقة العمل

تمت مراجعة سجلات المرضى الذين خضعوا لإجراء استئصال مثانة جذري مع تجريف العقد اللمفاوية، وتلقوا علاجاً كيميائياً قبل العمل الجراحي أو بعده بين عامي 2012 و2018. جميع المرضى المقبولين لديهم ورم مثانة من الدرجة السريرية (M0 \ N0-2 \ T2-4). وتم إثبات الغزو الورم لعضلية المثانة بإجراء تجريف للورم عبر الإحليل (TUR).

تم استبعاد المرضى الذين لم يكن لديهم غزو ورمي لعضلية المثانة ($T2 <$)، أو المرضى الذين لديهم نقائل بعيدة، أو الذين لديهم أورام طرق مفرغة علوية مرافقة.

وبشكل عام، فإن المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً قبل الجراحة، هم من كانت لديهم إصابة سريرية للعقد اللمفاوية، أو كان الورم متقدماً موضعياً (locally invasive)، أما المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً بعد الجراحة، فهم من ظهرت لديهم عقد لمفاوية مصابة ($pN+$)، ولم تكن ظاهرة سريرياً ($cN0$)، أو كان الورم غازياً للمثانة ($pT3-4$)، أو كانت لديهم بيلة دموية شديدة، تطلبت إجراء العمل الجراحي أولاً.

تألف العلاج الكيميائي بشكل عام من 3-4 أشواط، بين كل شوط وآخر 3 أسابيع. تعطى الجرعات خلال كل شوط في اليوم الأول واليوم الثامن. وقبل أي جلسة، يتم إجراء فحوص مخبرية لتحري وظيفة الكلى (مثل cr)، وتحري وظائف نقي العظام (تعداد الكريات الحمراء والبيضاء، وتعداد الصفيحات).

وتم إجراء تجريف لورم المثانة عبر الإحليل (TUR) بشكل كامل قدر المستطاع قبل البدء بإعطاء العلاج الكيميائي السابق لاستئصال المثانة الجذري.

وبعد إجراء الشوط الثالث من العلاج الكيميائي، تم إجراء تصوير طبقي محوري للصدر والبطن والحوض لتقييم الاستجابة العلاجية. وقد تم إيقاف العلاج الكيميائي عند المرضى الذين لم يظهروا استجابة للعلاج، وإجراء استئصال إنقاضي للمثانة. وقيمت الاستجابة للعلاج الكيميائي بعد إجراء تصوير طبقي محوري

عبر معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة **RECIST**.

وعدّ معدل البقيا الخالي من النكس (RFS) كمقياس النتيجة الأولي، بينما عدّت الاستجابة النسيجية التامة (pCR) كمقياس النتيجة الثانوي .

وصنفت السمية العلاجية إلى درجات وفقاً للمركز العالمي للأورام National Cancer Institute .

وتم تحديد وقت العلاج منذ بدء العلاج الكيماوي حتى الانتهاء من العمل الجراحي بالنسبة إلى مرضى المجموعة الأولى (العلاج الكيماوي قبل الجراحة Neoadjuvant). أما بالنسبة إلى مرضى المجموعة الثانية (العلاج الكيماوي بعد الجراحة Adjuvant)، فامتد الوقت من تاريخ إجراء العمل الجراحي حتى الانتهاء من تلقي العلاج الكيماوي الرديف. أما وقت متابعة المرضى، فقد امتد من بداية العلاج حتى تاريخ توثيق النكس الورمي، أو تاريخ آخر متابعة للمريض .

3. الفصل الثالث: النتائج

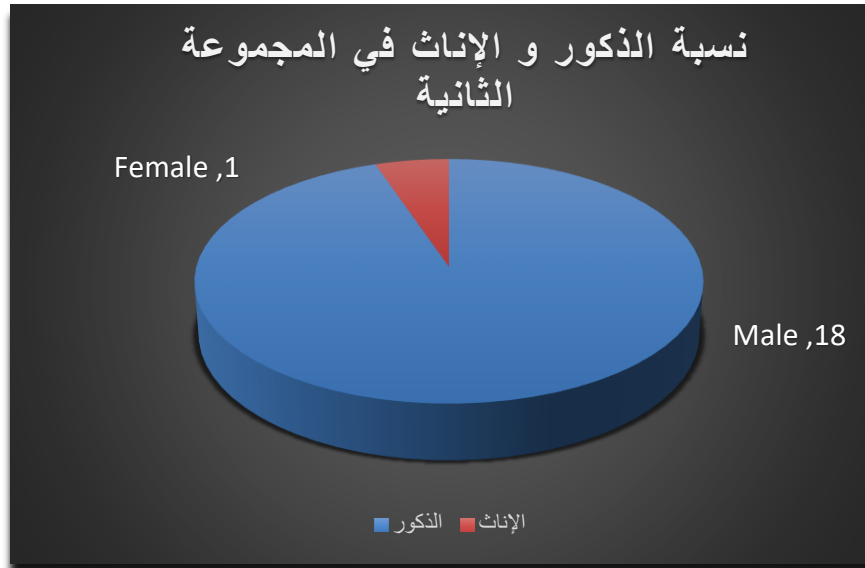
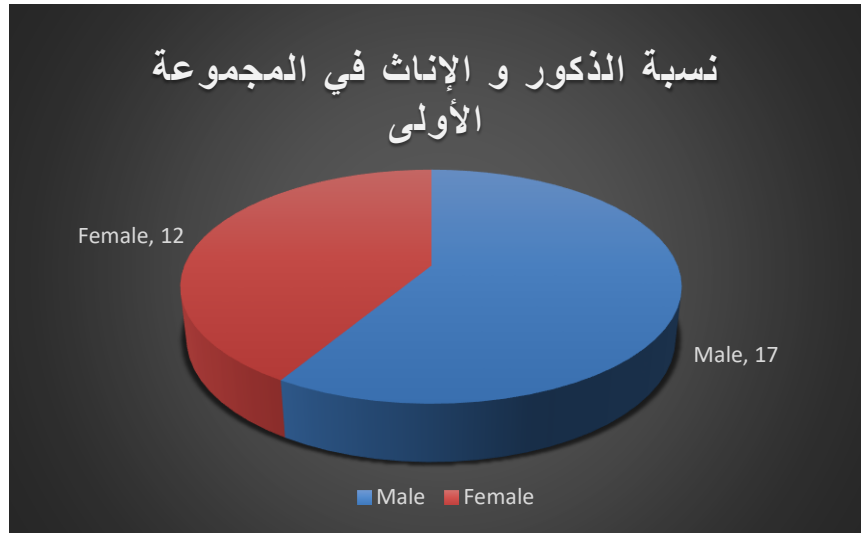
خلال فترة الدراسة تلقى 29 مريضاً العلاج الكيماوي قبل الجراحة، بينما تلقى 19 مريضاً العلاج الكيماوي بعد الجراحة. وفي مجموعة المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي بعد الجراحة، كان السبب لاختيارهم ضمن هذه المجموعة كما يلي : (8 مرضى كانوا يعانون من بيلة دموية شديدة، و 7 مرضى كانوا يعانون من إلحاح بولي شديد، وكان هناك انتشار للورم خارج عضلية المثانة لدى 4 مرضى).

الجدول (5) يبين المعايير السريرية و النسيجية لمرضى المجموعتين.

الجدول (5): الصفات السريرية و النسيجية لمرضى المجموعتين.			
	Neoadjuvant	Adjuvant	P-value
Number of patients	29 (60%)	19 (40%)	
Age , years			0.877
median	67	64	
range	47-79	50-76	
Sex			0.016
male	17 (60%)	18 (94%)	
female	12 (40%)	1 (6%)	
Clinical T stage			0.391
≤cT2	10 (36%)	5 (24%)	
>cT2	19 (64%)	14 (76%)	
Clinical N stage			0.026
cN0	24 (84%)	18 (94%)	
cN1 or 2	5 (16%)	1 (6%)	

لدى مقارنة الصفات البدئية لكلا المجموعتين لوحظ هناك اختلاف هام في الجنس ($P=0,016$). كما كان

هناك اختلاف هام في التقييم السريري للعقد اللمفاوية ($P=0,026$).



الشكل (24) : توزيع المجموعتين حسب الجنس .

مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة كانت أكبر عمرياً بشكل بسيط، وأقل مرحلة سريرية للورم بشكل بسيط أيضاً، من دون وجود أهمية في الاختلاف. كما لم يلاحظ أي اختلاف هام في باقي الصفات .

تم إعطاء 4 أشواط من العلاج الكيماوي بشكل عام في كلتا المجموعتين. ولم يكن هناك اختلاف هام العدد الوسطي والمتوسط في كلتيهما.

الجدول (6) : الأشواط العلاجية في كلا المجموعتين .

	Neoadjuvant	Adjuvant	P value
Median	4.0	4.0	P=0.16
Mean	3.8	3.5	P=0.073

هناك مريضان من المجموعة الأولى، ومريض واحد من المجموعة الثانية، لم يكملوا العلاج الكيماوي، بسبب الأعراض السمية غير المحتملة .

تم إدراج ملف الأعراض السمية الدموية في الجدول (7). ولم يكن هناك اختلاف هام من ناحية نقص الصفيحات، أو نقص الكريات البيضاء، أو فقر الدم بين المجموعتين .

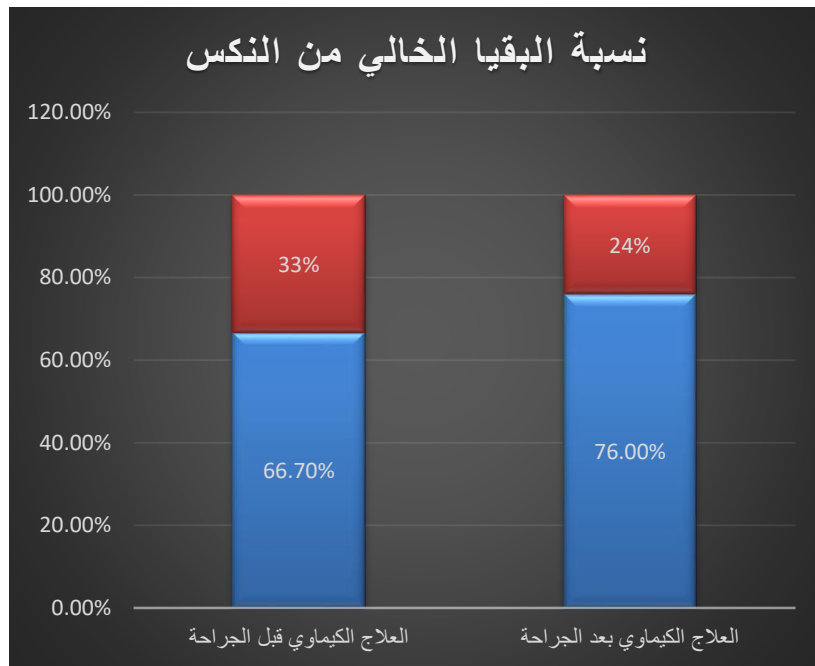
خلال فترة المتابعة، تم كشف نكس ورمي لدى 14 مريضاً (29%) من كلتا المجموعتين: 10 مرضى من المجموعة الأولى (العلاج الكيماوي قبل الجراحة)، و 4 مرضى من المجموعة الثانية (العلاج الكيماوي بعد الجراحة). الشكل 25 يظهر معدل البقيا الخالي من النكس بين المجموعتين، إذ بلغ المعدل في المجموعة الأولى (66.7%)، وبلغ في المجموعة الثانية (76%)، ولم يكن هناك اختلاف مهم بين المجموعتين (P=0.124).

خلال فترة المتابعة عند مرضى مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، كان النكس الورمي بعيداً وفي أماكن غير معتادة لدى كل المرضى الذين تم كشف النكس لديهم (عقد منصفية، نقائل عظمية، نقائل دماغية).

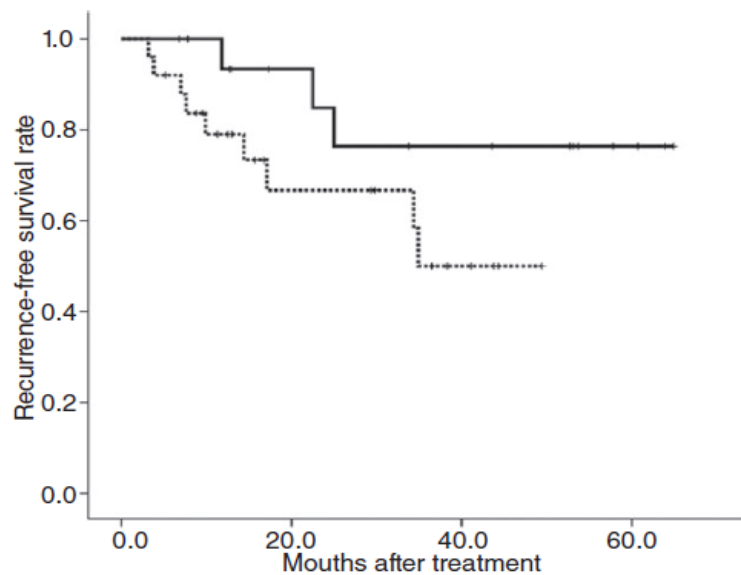
أما مرضى مجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة فكان النكس موضعياً عند مريضين، و بعيداً عند المريضين الآخرين (نقائل رئوية، نقائل كبدية)، وهي أماكن شائعة لاكتشاف النقائل.

الجدول (7) : درجات السمية الدموية الناجمة عن العلاج الكيماوي.

	Neoadjuvant			Adjuvant		
	Grade1- 2	Grade3	Grade4	Grade1- 2	Grade3	Grade4
Number of patients						
Anemia	20 68%	9 32%	0	17 88%	2 12%	0
Thrombocytopenia	17 60%	8 28%	4 12%	11 58%	5 25%	3 17%
Neutropenia	15 52%	9 30%	5 18%	10 51%	6 33%	3 16%
Febrile neutropenia	0	1 4%	1 4%	0	1 6%	0



الشكل (25): نسبة البقيا الخالية من النكس 66.7 % في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، و 76 % في مجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة ، (P=0.124).



الشكل (26): منحني يوضح معدل البقيا الخالي من النكس (Disease free survival) لدى مرضى علاج الكيماوي قبل الجراحة (الخط المنقط)، و مرضى العلاج الكيماوي بعد الجراحة (الخط المستقيم) (P=0.124)

بلغ معدل الاستجابة السريرية لدى مرضى العلاج الكيماوي قبل الجراحة 60% (17\29)، إذ بلغ معدل الاستجابة التامة 28% (8\29). بينما لم تظهر أي استجابة سريرية لدى 4 مرضى (12%) في هذه المجموعة، وتم عدُّ المرض متقدماً لديهم (Progressive disease) حيث أوقف العلاج الكيماوي وتم استئصال مثانة جذري إنقاذي، ولم يظهر العلاج الكيماوي أي تغيير عند 8 مرضى (28%).

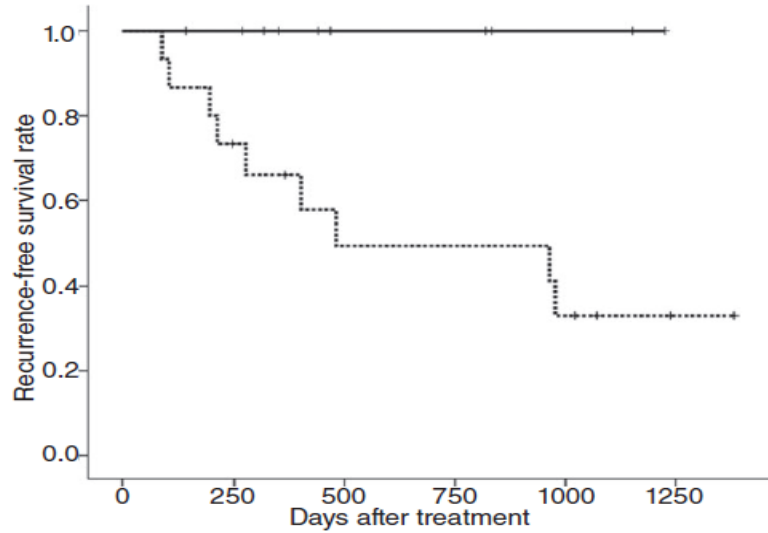
بينما بلغ معدل الاستجابة النسيجية التامة (pT0) لدى مرضى هذه المجموعة 21% (6\29)، ومعدل المرضى الذين حدث لديهم انخفاض المرحلة (down staging) 45% (13\29).

لم يحدث نكس ورمي لدى أي مريض من المرضى الذين حدثت لديهم استجابة نسيجية تامة (pT0).

الجدول (8) : النتائج السريرية والنسجية لمرضى مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة

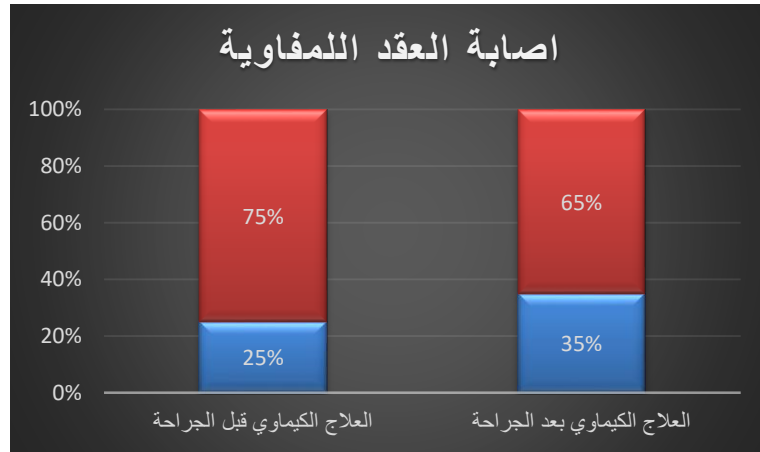
Clinical outcome	
Complete response	8 (28%)
Partial response	9 (32%)
Stable disease	8 (28%)
Progressive disease	4 (12%)
Pathological outcome	
pT0	6 (21%)
pT1	7 (24%)
≥pT2	16 (55%)

بلغ معدل البقاء الخالي من النكس خلال فترة المتابعة 100% للمرضى الذين حدثت لديهم استجابة نسيجية تامة (pT0)، بينما بلغت 50% للمرضى الذين لم تحدث لديهم استجابة نسيجية تامة (non pT0). وكان هناك اختلاف مهم بين هتين المجموعتين ($P=0.018$). وبالمقابل لم تحدث استجابة نسيجية تامة لدى أي مريض من مجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة.



الشكل (27): الفرق بين معدل البقاء الخالي من النكس بين مرضى الاستجابة النسيجية التامة (pT0) – خط مستقيم – والمرضى الذين لم يحدث لديهم استجابة نسيجية تامة (non pT0) – خط منقط – في مجموعة مرضى العلاج الكيماوي قبل الجراحة .

شوهدت إصابة العقد اللمفاوية المستأصلة لدى 7 مرضى في كلتا المجموعتين (25% من مجموعة مرضى العلاج الكيماوي قبل الجراحة، و 35% من مجموعة مرضى العلاج الكيماوي بعد الجراحة). ولم يكن هناك اختلاف مهم في معدل إصابة العقد اللمفاوية بين المجموعتين ($P=0.49$).



الشكل (28): اصابة العقد اللمفاوية عند 7 مرضى في كل مجموعة ، وهي بنسبة 25 % في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة ، و 35 % في مجموعة العلاج الكيماوي بعد الجراحة ، ($P=0.49$).

4. الفصل الرابع: المناقشة

أثبتت العديد من الدراسات دور العلاج الكيماوي (خاصةً العلاج الكيماوي قبل الجراحة)، وأهميته في إطالة البقاء، لذلك تعتمد العديد من المراكز العلاج الكيماوي قبل الجراحة في تدبير هؤلاء المرضى، ولا سيما أنه لا توجد دراسات كبيرة كافية تظهر فائدة العلاج الكيماوي بعد الجراحة، ومع ذلك فإنه يتم اللجوء إلى هذا النوع من العلاج في العديد من الحالات .

يتجلى الهدف من هذه الدراسة في مقارنة الفعالية بين العلاج الكيماوي قبل الجراحة أو بعدها. و لم تظهر دراستنا وجود اختلاف مهم في معدل البقاء الخالي من النكس بين مجموعتي العلاج. لذلك نفترض حسب نتائج الدراسة أن كلا نمطي العلاج لهما الفعالية نفسها.

يستخدم مفهوم البقاء الخالي من النكس (Recurrence Free Survival) بشكل عام كمقياس لفعالية العلاج الكيماوي. كما يتم الاعتماد على مفهوم (الاستجابة النسيجية التامة) كدليل أو وسيلة للتعبير عن قياس فعالية العلاج الكيماوي قبل الجراحة .

ووفقاً لدراسة (SWOG8710) التي قام بها Grossman عام 2003 بلغ متوسط البقاء الكلي للمرضى الذين حققوا استجابة نسيجية تامة (pT0) 13.6 سنة، وهذه الفترة طويلة كفاية، بحيث يمكن عدّها شفاءً تاماً.

وفي دراستنا خلال فترة المتابعة لم يحدث نكس ورمي لدى المرضى الذين حققوا استجابة نسيجية تامة (pT0)، التي شوهدت لدى 21% من المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة، بينما شوهد انخفاض لمرحلة الورم ($pT2$) عند 45% من المرضى .

نقاط القوة في دراستنا : الوصول المباشر إلى جميع سجلات المرضى.

نقاط الضعف في دراستنا : حجم العينة صغير، كما أنها دراسة تراجعية .

5. الفصل الخامس: مقارنة النتائج

1.5 مقارنة مع دراسة إيطالية نشرت عام 2018 و هي بعنوان

Neoadjuvant vs. Adjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder

Cancer (MIBC) : Analysis from RISC Database [74]

امتدت فترة الدراسة من عام 2005 حتى عام 2012، وشملت 656 مريضاً (325 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة، بينما تلقى 331 مريضاً العلاج الكيماوي بعد الجراحة) .

وكان هناك اختلاف مهم في معدل البقيا الخالي من النكس بين المجموعتين لصالح مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة، ($P=0.02$) .

جدول 9 : مقارنة دراستنا مع الدراسة الإيطالية .		
الدراسة الإيطالية	دراستنا	
656	48	عدد المرضى
325	29	عدد مرضى المجموعة الأولى
331	19	عدد مرضى المجموعة الثانية
$P=0.02$	$P=0.124$	اختلاف معدل البقيا الخالي من النكس بين المجموعتين

2.5 مقارنة مع دراسة أخرى في أمريكا نشرت عام 2011، وهي بعنوان

A Comparison of the Outcomes of Neoadjuvant and Adjuvant

Chemotherapy for Clinical T2-4aN0-2M0 Bladder Cancer [75]

امتدت فترة الدراسة من عام 1988 حتى عام 2009، وشملت 146 مريضاً (73 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة، و 73 مريضاً تلقوا العلاج الكيماوي بعد الجراحة).

ولم يكن هناك اختلاف مهم في معدل البقيا الخالي من النكس بين المجموعتين ($P=0.46$).

جدول 10 : مقارنة دراستنا مع الدراسة الأمريكية .		
الدراسة الكولومبية	دراستنا	
146	48	عدد المرضى
73	29	عدد مرضى المجموعة الأولى
73	19	عدد مرضى المجموعة
$P=0.46$	$P=0.124$	اختلاف معدل البقيا الخالي من النكس بين المجموعتين

6. الفصل السادس

6-1-الخلاصة

- إن للعلاج الكيماوي أهمية كبيرة في تدبير مرضى أورام المثانة الغازية للعضلية، فهو يخفف النكس، ويزيد من البقيا .
- لم تظهر دراستنا وجود اختلاف مهم في نتائج إعطاء العلاج الكيماوي للمرضى سواء قبل الجراحة أو بعدها.

6-2-التوصيات :

- يبقى استئصال المثانة الجذري المعيار الذهبي في علاج أورام المثانة الغازية للعضلات .
- إجراء تجريف لورم المثانة قبل البدء بالعلاج الشافي (علاج كيماوي ثم الاستئصال الجذري، أو استئصال جذري، ثم العلاج الكيماوي) بشكل كامل قدر المستطاع.
- التأكيد على أهمية تجريف العقد اللمفاوية في أثناء العمل الجراحي.

المراجع

1. Scher H, Bahnson R, Cohen S *et al.* NCCN urothelial cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)* 1998; **12**: 225–71
2. Montie JE, Bahnson RR, Cohen SM *et al.* Bladder cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; **3**: 4–5
3. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997; **158**: 393–9.
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R *et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 666–75.
5. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 859–66.
6. Millikan R, Dinney C, Swanson D *et al.* Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M -VAC. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 4005–13.
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; **48**: 202–5; discussion 205–6.
8. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; **361**: 1927–34.
9. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, *et al.* The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol.* 1991; **145**:459-464; discussion 464-467.
10. Yoshimura, N. and Chancellor, M.B. (2016). Physiology of micturition. In: *Textbook of Female Urology and Urogynaecology*, 4e (ed. L. Cardozo and D. Staskin). London: CRC Press.
11. Gray's 2008,p.1249.
12. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R. *et al.* (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* **136** (5): 359–386.
13. Amin, M.B. (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern Pathology* **22**:S96–S118. <http://www.nature.com/modpathol/journal/v22/n2s/full/modpatho1200926a.html> - aff1#aff1.
14. 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.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* *Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin* 2008;**58**(2):71–96.
16. Freedman, N.D., Silverman, D.T., Hollenbeck, A.R. *et al.* (2011). Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *The Journal of the American Medical Association* **306** (7): 737–745.

17. Mommsen, S., Sell, A., and Barford, N. (1982). Nacetyltransferase phenotypes of bladder cancer patients in a low risk population. *Lancet* 320 (8309): 1228.
18. Rehn, L. (1895). Blasengeschwulste bei Fuchsinarbeitern. *Arch klin chir* 50: 588–600.
19. Brown, T., Slack, R., and Rushton, L. (2012). British occupational cancer burden study group. Occupational cancer in Britain. Urinary tract cancers: bladder and kidney. *British Journal of Cancer* 107 (1): 76–84.
20. National Cancer Intelligence Network (NCIN) (2008). *Cancer Incidence by Deprivation, England 1995–2004*. London: NCIN.
21. Qin, Q., Xu, X., Wang, X., and Zheng, X.Y. (2013). Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 14 (5): 3117-3121.
22. Welk, B., McIntyre, A., Teasell, R. et al. (2013). Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord* 51 (7): 516–521.
23. Hollingsworth J.M., Rogers, M.A., Krein, S.L. et al. (2013). Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 159 (6): 401–410
24. Parkin, D.M., Boyd, L., and Walker, L.C. (2011). The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British Journal of Cancer* 105 (2): 77–81.
25. Onishi, A., Sugiyama, D., Kumagai, S., and Morinobu, A. (2013). Cancer incidence in systemic sclerosis: meta- analysis of population-based cohort studies. *Arthritis and Rheumatology* 65 (7): 1913–1921.
26. Fang, H., Yao, B., Yan, Y. et al. (2013). Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technology & Therapeutics* 15 (11): 914–922
27. Khan, M.S., Thornhill, J.A., Gaffney, E. et al. (2002). Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *European Urology* 42 (5): 469–474. *Urology* 42 (5): 469–474.
28. Gill, H.S., Dhillon, H.K., and Woodhouse, C.R.J. (1989). Adenocarcinoma of the urinary bladder. *British Journal of Urology* 64: 138.
29. Bates, A.W., Norton, A.J., and Baithun, S.I. (2000). Malignant lymphoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 11 cases. *Journal of Clinical Pathology* 53 (6): 458–461.
30. Siroy, A.E. and MacLennan, G.T. (2011). Primary melanoma of the bladder. *The Journal of Urology* 185 (3): 1096–1097.
31. Menon, S., Goyal, P., Suryawanshi, P. et al. (2014). Paraganglioma of the urinary bladder: a clinicopathologic spectrum of a series of 14 cases emphasizing diagnostic dilemmas. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 57 (1): 19–23.
32. Raitanen, M.P., Aine, R., Rintala, E. et al. (2002). Finn bladder group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European Urology* 41 (3): 284–289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>.
33. Cowan, N.C. (2012). CT urography for hematuria. *Nature Review Urology* 9 (4): 218–226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682>.

34. Kim, B., Semelka, R.C., Ascher, S.M. et al. (1994). Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium- enhanced imaging, and late gadoliniumenhanced imaging. *Radiology* 193 (1): 239–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898>.
35. Barentsz, J.O., Jager, G.J., Witjes, J.A. et al. (1996). Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *European Radiology* 6 (2): 129–133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968>.
36. Khadra et al, 2000;Alishahi et al, 2002; Edwards et al, 2006.
37. Marti, A., Lange, N., van den Bergh, H. et al. (1999). Optimisation of the formation and distribution of protoporphyrin ix in the urothelium: an in vitro approach. *The Journal of Urology* 162 (2): 546–552.
38. Carmack, A.J.K. and Soloway, M.S. (2006). The diagnosis and staging of bladder cancer; from RBCs to TURs. *Urology* 67 (3)(suppl 1): 3–8.
39. Mariappan, P., Smith, G., Lamb, A.D.G. et al. (2007). Pattern of recurrence changes in non-invasive bladder tumours observed during 2 decades. *The Journal of Urology* 177 (3): 867–875
40. Blandy, J.P. and Notley, R.G. (1993). *Transurethral Resection*, 3e. London: Heinemann.
41. Carmack, A.J.K. and Soloway, M.S. (2006). The diagnosis and staging of bladder cancer; from RBCs to TURs. *Urology* 67 (3)(suppl 1): 3–8.
42. Kurth, K.H., Bouffieux, C., Sylvester, R. et al. (2000). Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. The EORTC genitourinary group. *European Urology* 37 (Suppl 3): 1–9
43. 18- Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W. et al. (2006). 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. *European Urology* 49 (3): 466–465. Epub 2006 Oct 17.
44. Sylvester, R.J., Oosterlinck, W., and van der Meijden, A.P. (2004). A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of Urology* 171 (6 Pt 1): 2186–2190
45. Morales, A., Eidinger, D., and Bruce, A.W. (1976). Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of Urology* 116 (2): 180–183
46. Pawinski, A1., Sylvester, R., Kurth, K.H. et al. (1996). 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. *The Journal of Urology* 156 (6): 1934–1940.
47. Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crissman, J.D. et al. (2000). Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *The Journal of Urology* 163 (4): 1124–1129.

48. Huncharek, M., McGarry, R., and Kupelnick, B. (2001). Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Research* 21 (1B): 765–769.
49. Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crissman, J.D. et al. (2000). Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *The Journal of Urology* 163 (4): 1124–1129.
50. Pinthus, J.H., Bogaards, A., Weersink, R. et al. (2006). Photodynamic therapy for urological malignancies; past to current approaches. *The Journal of Urology* 175 (4): 1201–1207.
51. Stein, J.P., Lieskovsky, G., Cote, R. et al. (2001). Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of Clinical Oncology* 19 (3): 666–675.
52. Frank, I., Cheville, J.C., Blute, M.L. et al. (2003). Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer* 97 (10): 2425–2431.
53. Parra, R.O., Andrus, C.H., Jones, J.P., and Boullier, J.A. (1992). Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *Journal of Urology* 148 (4): 1140–1144.
54. Menon, M., Hemal, A.K., Tewari, A. et al. (2003 Aug). Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU International* 92 (3): 232–236.
55. Dhar, N.B., Klein, E.A., Reuther, A.M. et al. (2008). Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *The Journal of Urology* 179 (3): 873–878. Epub 2008 Jan 25.
56. Grossman, H.B., Natale, R.B., Tangen, C.M. et al. (2003). Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *The New England Journal of Medicine* 349 (9): 859–866.
57. Loehrer, P.J. Sr., Einhorn, L.H., Elson, P.J. et al. (1992). A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 10 (7): 1066–1073.
58. Bamias, A., Aravantinos, G., Deliveliotis, C. et al. (2004). Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colonystimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology* 22 (2): 220–228. Epub 2003 Dec 09.
59. von der Maase, H., Hansen, S.W., Roberts, J.T. et al. (2000). Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 18 (17): 3068–3077.
60. von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J.T. et al. (2005). Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23 (21): 4602–4608.

61. Meeks, J.J., Bellmunt, J., Bochner, B.H. et al. (2012). A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle -invasive bladder cancer. *European Urology* 62 (3): 523-533. Epub 2012 Jun 1.
62. Sternberg, C.N., Bellmunt, J., Sonpavde, G. et al. (2013). ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: chemotherapy for urothelial Carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *European Urology* 63 (1): 58–66. Epub 2012 Aug 14.
63. Vale, C.L. (2005). Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) metaanalysis collaboration. *European Urology* 48 (2): 202–205. Epub 2005 Apr 21.
64. Feifer, A.J.M., Taylor, M., Shouery, G.D. et al. (2011). Multi-institutional quality-of-care initiative for nonmetastatic, muscle-invasive, transitional cell carcinoma of the bladder [abstract 240]. *Journal of Clinical Oncology* 29 (Suppl 7): 252–258.
65. Raghavan, D., Shipley, W.U., Garnick, M.B. et al. (1990). Biology and management of bladder cancer. *New England Journal of Medicine* 322 (16): 1129–1138.
66. Vale, C.L. (2005). Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) metaanalysis collaboration. *European Urology* 48 (2): 202–205. Epub 2005 Apr 21.
67. Svatek, R.S., Shariat, S.F., Lasky, R.E. et al. (2010). The effectiveness of off -protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clinical Cancer Research* 16 (17): 4461–4467. Epub 2010 Jul 22.
68. Lehmann, J., Retz, M., Wiemers, C. et al. (2005). Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *Journal of Clinical Oncology* 23 (22): 4963– 4974. Epub 2005 Jun 06.
69. Vashistha, V., Quinn, D.I., Dorff, T.B., and Daneshmand, S. (2014). Current and recent clinical trials for perioperative systemic therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 14: 966.
70. Sternberg, C.N., Bellmunt, J., Sonpavde, G. et al. (2013). ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *European Urology* 63 (1): 58–66. Epub 2012 Aug 14.
71. Loehrer, P.J. Sr., Einhorn, L.H., Elson, P.J. et al. (1992). A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 10 (7): 1066–1073.
72. Geller, N.L., Sternberg, C.N., Penenberg, D. et al. (1991). Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 67 (6): 1525–1531.
73. Brown, J.L., Russell, P.J., Philips, J. et al. (1990). Clonal analysis of a bladder cancer cell line: an experimental model of tumour heterogeneity. *British Journal of Cancer* 61 (3): 369–376.

74. Del Bene G et al, Neoadjuvant vs. Adjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC): Analysis From the RISC Database. *Front Oncol.* 2018 Nov 19;8:463.doi: 10.3389/fonc.2018.00463. PMID: 30510914;PMCID: PMC6252384.
75. Wosnitzer MS et al, A Comparison of the outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for clinical T2-T4aN0-N2M0 bladder cancer. *Cancer.* 2012 Jan 15;118(2):358-64. Doi: 10.1002/cncr.26278. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21717438.

Abstract

- **Background** : Muscle Invasive Bladder Cancer is an aggressive disease, and has a high potential for local and systemic disease recurrence, which has been reported to occur in approximately 50% of patients. Perioperative chemotherapy can improve overall survival and reduce recurrence , with more robust evidence in favor of neoadjuvant chemotherapy. Few randomized studies have compared neoadjuvant and adjuvant therapy in muscle invasive bladder cancer , therefor , we compared in our study between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy to demonstrate the best way in managing these patients.

- **Methods** : We retrospectively reviewed the records of patients who were scheduled to be treated with a radical cystectomy plus perioperative chemotherapy for muscle invasive bladder cancer from 2012-2013 to 2017-2018.

- **Results** : A total of 48 patients received perioperative chemotherapy (29 neoadjuvant, 19 adjuvant). During the follow-up period, recurrence was observed in ten and four patients in the neoadjuvant and adjuvant groups, respectively. The Recurrence Free Survival (RFS) rate at median follow up was 66.7 and 76% in the neoadjuvant and adjuvant groups, respectively. No significant difference in RFS at median follow up was observed between the two groups ($P = 0.124$).

- **Conclusion** : Our study showed no statistically significant difference in RFS between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer.

- **Key words** : radical cystectomy , bladder cancer , neoadjuvant chemotherapy , adjuvant chemotherapy .

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Surgery



*A Comparative Study between Neoadjuvant and Adjuvant
Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer*

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master in Urology**

By
Dr. Abdulkareem Albayat

Supervisor
Prof. Dr. Adnan Ahmad

2023