



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

المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

برئاسة:

أ.د. صلاح الدين رمضان

واشراف:

أ.د. إبراهيم بن غوث

الطالب الباحث:

محمد تحسين عوض

فهرس المحتويات

الصفحة	المحتوى
III	فهرس الأشكال
IV	فهرس الجداول
V	فهرس المخططات البيانية
VI	الملخص
1	الجزء التمهيدي
6	الجزء الأول - الدراسة النظرية
7	1. لمحة تشريحية عن المثانة
10	2. أورام المثانة
15	3. سرطانة الظهارة البولية
20	4. سرطانة الظهارة البولية الغازية للطبقة العضلية في المثانة
20	1.4 مقدمة
20	2.4 القصة السريرية
21	3.4 الأعراض
22	4.4 المرحلة السريرية
22	5.4 المرحلة المرضية
22	6.4 النقائل والانتشار
23	7.4 وسائل التشخيص
27	8.4 التدبير
34	الجزء الثاني - الدراسة العملية
35	1. هدف البحث
35	2. مناهج البحث وأدواته
35	1.2 مكان وتاريخ الدراسة
35	2.2 تصميم الدراسة
35	3.2 مجموعة الدراسة
35	4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة
36	5.2 طريقة الدراسة

37	3. النتائج
48	4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية
55	5. محددات الدراسة
55	6. الاستنتاجات
56	7. التوصيات
57	المراجع

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
8	الشكل (1): طبقات جدار المثانة تحت المجهر
9	الشكل (2): مقطع سهمي يُظهر المثانة ومجاوراتها والفروغ الشريانية المغذية عند ذكر
20	الشكل (3): مراحل غزو سرطانة الظهارة البولية في المثانة
25	الشكل (4): ورم مثانة مشخص بالأمواج فوق الصوتية وتنظير المثانة
25	الشكل (5): تجريف ورم مثانة عبر الإحليل TURBT
26	الشكل (6): مقطع لتصوير طبقي محوري يُظهر ورم مثانة على الجدار الجانبي الأيمن ممتد للمستقيم
29	الشكل (7): العقد اللمفية التي تنزح لها النقائل الورمية في TCC

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
38	الجدول (1): توزيع المرضى حسب الفئات العمرية
39	الجدول (2): توزيع المرضى حسب الجنس
40	الجدول (3): توزيع المرضى حسب السوابق
42	الجدول (4): توزيع المرضى حسب مشعر الخطورة التخديرية (ASA)
43	الجدول (5): توزيع المرضى حسب المرحلة السريرية والدرجة الورمية
44	الجدول (6): توزيع المرضى حسب تلقيهم لعلاج كيميائي مساعد
45	الجدول (7): نسبة الوفيات خلال 5 سنوات وعلاقتها مع العمر
46	الجدول (8): نسبة الوفيات خلال 5 سنوات وعلاقتها مع المرحلة الورمية
47	الجدول (9): العقابيل الورمية لخمس سنوات
49	الجدول (10): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث السمات العامة للمرضى
51	الجدول (11): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث المرحلة والدرجة الورمية ووجود الاستسقاء الكلوي
53	الجدول (12): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث معدل البقيا والعقابيل الورمية

فهرس المخططات البيانية

الصفحة	المخطط البياني
37	المخطط البياني (1): توزيع المرضى على مجموعتي الدراسة
38	المخطط البياني (2): توزيع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية
39	المخطط البياني (3): توزيع مرضى الدراسة حسب الجنس
40	المخطط البياني (4): توزيع مرضى الدراسة حسب وجود الداء السكري أم لا
41	المخطط البياني (5): توزيع مرضى الدراسة حسب وجود ارتفاع توتر شرياني أم لا
41	المخطط البياني (6): توزيع مرضى الدراسة حسب حالة التدخين
42	المخطط البياني (7): توزيع مرضى الدراسة حسب مشعر الخطورة التخديرية ASA
43	المخطط البياني (8): توزيع المرضى حسب المرحلة الورمية (T)
44	المخطط البياني (9): توزيع المرضى حسب الدرجة الورمية
45	المخطط البياني (10): نسبة الوفيات خلال 5 سنوات وعلاقتها مع العمر
46	المخطط البياني (11): نسبة الوفيات خلال 5 سنوات وعلاقتها مع المرحلة الورمية
47	المخطط البياني (12): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث العقابيل الورمية
49	المخطط البياني (13): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث توزيع المرضى على نمطي العلاج
50	المخطط البياني (14): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث التوزيع الجنسي للمرضى
52	المخطط البياني (15): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث المرحلة الورمية السريرية
52	المخطط البياني (16): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث الدرجة الورمية
54	المخطط البياني (17): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث معدل البقيا لخمس سنوات
54	المخطط البياني (18): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث نسبة النكس الموضعي
54	المخطط البياني (19): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث نسبة النقايل البعيدة

الملخص

- **هدف البحث:** إن هدف هذا البحث هو مقارنة نتائج العلاج الثلاثي المحافظ لسرطان المثانة الغازي للعضلية مع نتائج الاستئصال الجذري للمثانة للوصول للقرار الأفضل في تدبير المرضى.
- **المواد والطرائق:** دراسة حشدية تراجمية وتقديمية ، تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق في الفترة الممتدة بين 2016/1 حتى 2019/1، والمخصص لهم سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية بواسطة التجريف عبر الإحليل وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.
- **النتائج:** شملت الدراسة 83 مريض، معظمهم من الذكور في العقد السابع من العمر، خضع 60 منهم لاستئصال مثانة جذري مقابل 23 مريض خضعوا للعلاج الثلاثي المحافظ، في مجموعة استئصال المثانة الجذري بلغت نسبة البقاء لخمس سنوات 75% مقابل 74% في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ. نجم عن العلاج الثلاثي المحافظ معدل نكس موضعي أعلى ونقائل بعيدة أكثر (52.1% و 17.3% على الترتيب) مقابل (18.3% و 8.3% على الترتيب) في مجموعة استئصال المثانة الجذري.
- **الخلاصة:** يمكن تطبيق العلاج الثلاثي المشترك لدى مرضى سرطان الظهارة البولية غير المؤهلين للجراحة ذوي المرحلة الورمية السريرية PT2 مع تحقيق معدل بقاء مقارب لاستئصال المثانة الجذري.
- **الكلمات المفتاحية:** سرطان الظهارة البولية، استئصال المثانة الجذري، العلاج الثلاثي المحافظ

الجزء التمهيدي

مقدمة:

- وطنيتعتبر أورام المثانة السرطان الرابع عند الرجال من حيث الشيوع والسرطان الثاني بعد سرطان البروستات في الجهاز البولي التناسلي، والمرتبة الحادية عشر لدى الإناث.^[1]
- ارتفعت معدلات حدوث سرطانة الظهارة البولية بشكل تصاعدي خلال القرن الماضي، ولوحظ أن هذا الارتفاع هو الأسرع في الدول النامية حيث أدى انتشار المصانع إلى زيادة تعرض الناس للعوامل البيئية المسرطنة.^[1]
- 20-25% من سرطانات المثانة تكون غازية للعضلية وقت التشخيص.^[2]
- يبقى الخيار الجراحي والذي يتضمن (استئصال المثانة الجذري، تجريف العقد اللمفاوية الناحية، والتحويل البولي) المعيار الذهبي لمعالجة سرطان المثانة الغازي للعضلية مع معدل عالي للبقاء (< 80%) لمدة خمس سنوات.^[3]
- على الرغم من ذلك أظهرت دراسات متعددة أن معدل البقاء بشكل عام كان متماثل بين العلاج الثلاثي المحافظ (تجريف عن طريق الإحليل والعلاج الكيماوي والشعاعي) واستئصال المثانة الجذري.^[5,4]
- وفق دراستين حشديتين كبيرتين سابقتين أظهرتا معدل بقاء متماثل بين طريقتي العلاج السابقتين بعد إجراء تعديل متعدد المتغيرات لتقليل نسبة الانحياز.^[7,6]
- ودراسة أخرى تقدمية نُشرت بشهر 2025/4 قارنت بين الطريقتين السابقتين أظهرت معدل بقاء أعلى بشكل طفيف في العلاج الثلاثي المحافظ.^[8]
- في حين أن المرضى الذين يعانون من سرطان مثانة متقدم موضعياً (T3/T4) لديهم معدلات بقاء أسوأ بشكل واضح سواء عولج بالاستئصال الجذري أو العلاج الثلاثي المحافظ.^[9]

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

- استئصال المثانة الجذري يحمل خطورة مضاعفات في الأيام الـ 90 الأولى تصل حتى 64%، ومعدل إعادة قبول لمدة 90 يوم تصل حتى 32% ومعدل وفيات يصل حتى 6% [10]

أهمية البحث وهدفه:

يعتبر استئصال المثانة الجذري المعيار الذهبي لتدبير سرطان المثانة الغازية للعضلية، وحيث أنه توجد نسبة عالية من المرضى ترفض الاستئصال الجذري بسبب خطورة العمل الجراحي ومضاعفاته ونوعية الحياة (سلس بولي، عنانة، عقم)، بالإضافة إلى عدم دقة التصنيف السريري والشعاعي للورم في كثير من الأحيان حيث أن 50% من المرضى الذين تم تحويلهم للعلاج الثلاثي المحافظ وجد لاحقاً أنهم يخفون غزواً للعضلية مثبت بالتجارييف اللاحقة، وهنا تتبع المشكلة في البحثية في مقارنة نتائج العلاج المحافظ لسرطان المثانة الغازية للعضلية مع نتائج الاستئصال الجذري للمثانة للوصول للقرار الأفضل في تدبير المرضى.

مناهج البحث وأدواته:

البحر م. عوض - دراسة حشدية تراجمية وتقدمية: شعبة الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي،

البيروني الجامعي) ما بين 2022/7 حتى 2024/9

البحر م. عوض - دراسة حشدية تراجمية وتقدمية: دراسة حشدية تراجمية وتقدمية ، تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في

جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي، مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) في الفترة الممتدة بين

2016/1 حتى 2019/1، والمخصص لهم سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية بواسطة التجرييف عبر

الإحليل وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

لقد تم في هذا البحث: تشمل جميع المرضى الذين شُخص لديهم سرطانة ظهارة بولية غازية للعضلية بالتشريح

المرضى في شعب الجراحة البولية في مستشفيات الوطني والمواساة والبيروني الجامعية في الفترة الممتدة ما بين

2016/1 حتى 2019/1

لقد تم في هذا البحث: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم يتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الجراحي.
- جميع مرضى سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية.
- مرضى سرطانات المثانة الثانوية (Metastases)
- مرضى سرطان الظهارة البولية الغازي للعضلية الراضين للاستئصال الجذري والعلاجات المحافظة.
- مرضى سرطان الظهارة البولية الغازي للعضلية الغير مؤهلين للاستئصال الجذري
- مرضى سرطانات المثانة غير TCC
- مرضى الاستسقاء الكلوي

تم في هذا البحث: بالاعتماد على الموقع الالكتروني <http://powerandsamplesize.com>. قمنا باستخدام

القانون الإحصائي المحدد لحجم العينة الأصغري المفترض جمعه وذلك بعد الارتكاز على المعايير التالية:

اعتماد قوة الدراسة 80% و نسبة الخطأ 5%

بناءً على ما سبق وبتطبيق القانون الإحصائي المناسب فإن حجم العينة الأصغري اللازم حتى يكون للدراسة

المجرة دلالة إحصائية هو (75) مريض.

لقد تم في هذا البحث: البيانات التي سترد في الدراسة مأخوذة من السجلات الطبية للمرضى المدروسين والتي تم

الاحتفاظ بها في أرشيف المشافي الجامعية بدمشق.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

- دراسة حشدية راجعة وتقدمية تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الوطني الجامعي، مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) في الفترة ما بين 2016/1 حتى 2019/1 ، والمشخص لهم سرطان ظهارة بولية غازي للعضلية في المثانة وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.
- تم تقسيم المرضى لمجموعتين:

المجموعة A: خضعت لاستئصال مثانة جذري (RC)

تم اختيار المرضى وترشيحهم للجراحة الجذرية حسب الدرجة الورمية اعتماداً على تصنيف TNM، وقدرة المريض على تحمل فترة الجراحة المطولة وغياب المخاطر التخديرية، بالإضافة إلى رغبة المريض في ذلك. جميع المرضى كان قد أجري لهم تحاليل دموية دورية للمتابعة مع تحري وجود اضطرابات استقلابية بعد إجراء التحويل البولي.

خضع بعض المرضى للعلاج الكيماوي التالي للجراحة الجذري Adjuvant chemotherapy، وذلك حسب المتابعة السريرية والشعاعية وتحري النكس الموضعي أو الجهازى.

المجموعة B: خضعت للعلاج الثلاثي المحافظ (TMT)

(تجريف الورم المثاني عبر الإحليل TURBT + علاج شعاعي + علاج كيماوي "سيسبلاتين + جيمسيتابين")

- تم تسجيل بيانات المريض الشخصية وشكاية القبول والموجودات السريرية عند التشخيص، والبيانات المتعلقة بالتدخين، والسوابق المرضية والجراحية المتعلقة بالآفة المرضية. من ثم مقارنة نتائج المعالجة المستخدمة في كل مجموعة من حيث معدل البقاء لخمس سنوات، ومقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية.

- قبل تحديد نمط المعالجة تم شرح تفاصيل الخيارات العلاجية للمرضى مع توضيح إيجابيات وسلبيات كل منها، وتم اختيار الخطة العلاجية بعد مناقشتها مع المريض.

4. ~~نتائج بحثية~~ :ة

- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج (SPSS) وتم اعتبار قيمة الخطأ ألفا تساوي $a=0.05$.
- تم استخدام اختبارات (T.test) للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع الطبيعي أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع غير الطبيعي و اختبار (Chi-square) للمتغيرات الفئوية.
- مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة و مناقشتها.

الدراسات المرجعية:

1. خفz ب Mohamed مرللأل: [11] المنشورة عام 2021، تضمنت الدراسة 166 مريض لديهم سرطانة ظهارة بولية غازية للعضلية حيث خضع 81 مريض للعلاج المحافظ و85 مريض خضعوا لاستئصال المثانة الجذري حيث كان معدل البقاء لمدة خمس سنوات من المتابعة أعلى بقليل في مجموعة المرضى الخاضعين لاستئصال المثانة الجذري 60% في حين كانت 56% لدى المرضى الخاضعين للعلاج الثلاثي.

2. خفz ب Kim مرللأل: [12] المنشورة عام 2017، شملت الدراسة 79 مريضاً، حيث قُسم المرضى ضمن مجموعتين: المجموعة الأولى تضم 50 مريضاً خضعوا لاستئصال المثانة الجذري، والمجموعة الثانية تضم 29 مريضاً خضعوا للعلاج الثلاثي المشترك. كانت نتيجة البقاء أعلى بشكل طفيف للمرضى الذين خضعوا للعلاج الثلاثي المحافظ 57% مقارنةً بـ 56% للخاضعين للاستئصال الجذري.

3. خفz ب Hong مرللأل: [13] المنشورة عام 2017، شملت الدراسة 93 مريضاً، حيث قُسم المرضى ضمن مجموعتين: المجموعة الأولى تضم 66 مريضاً خضعوا لاستئصال المثانة الجذري، والمجموعة الثانية تضم 27 مريضاً خضعوا للعلاج الثلاثي المشترك. حيث كانت البقاء لمدة خمس سنوات متماثلة بين المجموعتين 74% لكل منهما.

مكونات البحث:

❖ الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

1. لمحة تشريحية
2. البنية النسيجية للمثانة
3. الوبائيات
4. عوامل الخطر
5. تحديد المرحلة
6. أنماط سرطان المثانة
7. الموجودات السريرية
8. التدبير

❖ الجزء الثاني: يتحدث عن الإطار العملي لدراستنا ويشمل طريقة الدراسة والنتائج التي توصلنا لها

ومقارنتها مع الدراسات العالمية، ويشمل الفصول الآتية:

1. هدف البحث
2. مناهج البحث وأدواته
3. النتائج ومناقشتها
4. المقارنة مع الدراسات العالمية
5. الاستنتاجات
6. محددات الدراسة
7. التوصيات

الجزء الأول - الدراسة النظرية

1. لمحة تشريحية عن المثانة:

المثانة عضو عضلي مجوّف وهي مستودع للبول تبلغ سعته عند البالغ /350 - 500/ مل، وهي ذات شكل هرمي رباعي السطوح عندما تكون فارغة، وتقع خلف ارتفاق العانة عند البالغين وتعدّ عضواً حوضياً، أما عند الأطفال وحديثي الولادة فتقع في مستوى أعلى.

عندما تمتلئ المثانة بشكل تام تأخذ شكلاً بيضوياً وترتفع قبتها فوق مستوى ارتفاق العانة ويمكن عندئذ جسّها في المنطقة الخثائية، وعندما تتمدد بشكل ملحوظ كما في حالات الاحتباس البولي فقد تسبب انتفاخ الجزء السفلي للبطن بشكل مرئي.

يدعى الرباط الليفي الممتد من قمة المثانة إلى السرة بالرباط السري الناصف الذي يمثل المريطاء المسدودة. يدخل الحالبان المثانة بشكل منحرف من الخلف والأسفل، ويقع صماخا الحالبين عند نهاية العرف بين الحالبين، ويبلغ البعد بين الصماخين الحالبين /2.5/ سم. وتدعى المنطقة المحصورة بين العرف الحالبى وعنق المثانة بالمثلث المثاني.^[14]

1.1 المجاورات:

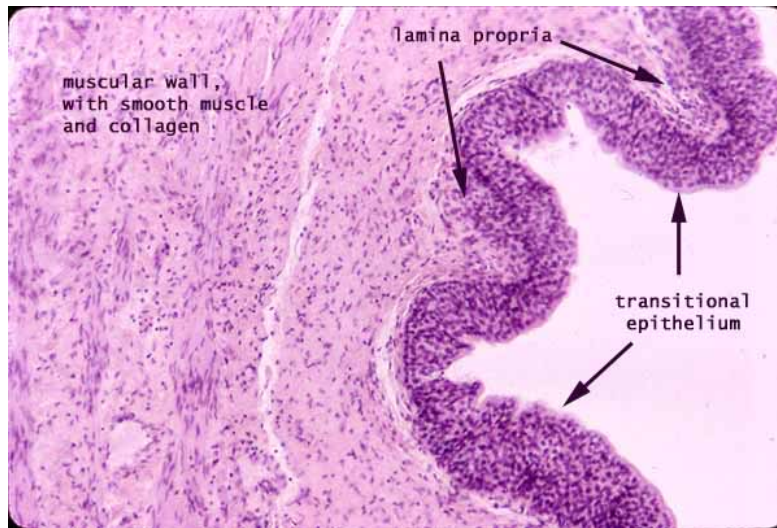
عند الذكور ترتبط المثانة من الخلف بالحوصيل المنويين والأسهرين والحالبين والمستقيم، وتتثبت المثانة خلف العانة بالرباط الموشي العاني، أما عند الإناث فيفصل الرحم والمهبل بين المثانة والمستقيم، كما تتثبت المثانة خلف العانة بالرباط العنقي العاني.

يُغطّى الوجه العلوي وجزء من الوجه الخلفي للمثانة بالبريتوان، ولهذا السبب تكون المثانة على تماس مباشر مع الأمعاء الدقيقة والكولون السيني، وعندما تتمدد المثانة تصبح بتماس مباشر مع الغافة المعترضة لجدار البطن الأمامي السفلي، وهذا يسمح لنا بالتدخل فوق العانة إلى المثانة مباشرة دون الدخول في جوف البريتوان.^[14]

2.1 التشريح النسيجي للمثانة:

يبدو سطح المثانة الداخلي أملس عندما تمتلئ المثانة، ويأخذ شكل طياتٍ عندما تكون المثانة فارغة. ويتكوّن جدار المثانة من أربع طبقات ترتيبها من الداخل إلى الخارج:

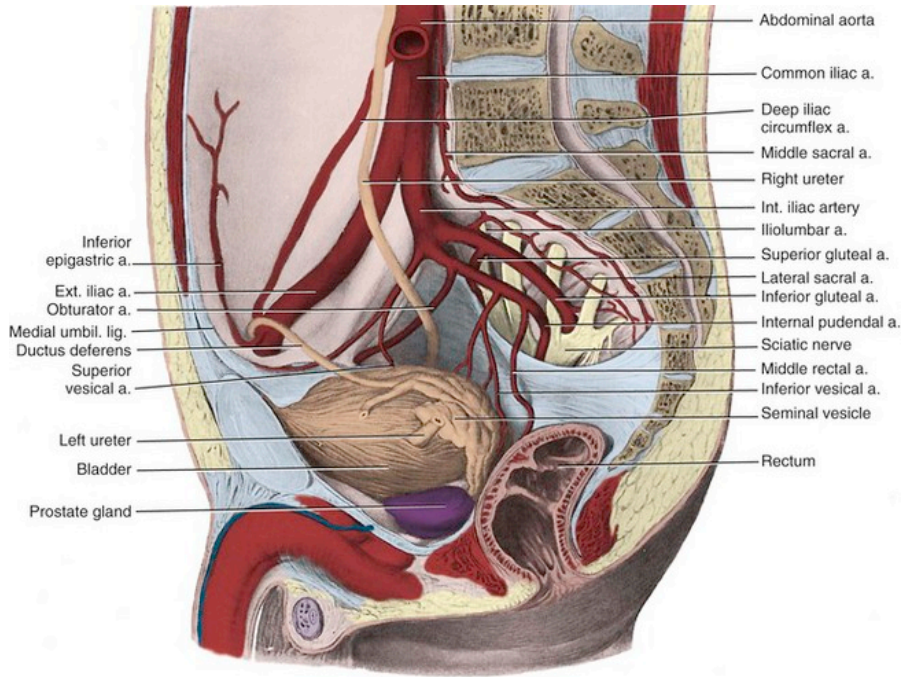
- الطبقة الظهارية: يبطّن السطح الداخلي للمثانة بظهارية انتقالية transitional، تتألف سماكة هذه الظهارية من ست خلايا تتركز على غشاء قاعدي رقيق، أما في منطقة المثث المثاني فتتألف سماكتها من خليتين أو ثلاث خلايا. تغطّي الظهارية بطبقة من الخلايا الكبيرة تدعى الخلايا المظلية تعمل على حماية الخلايا الانتقالية من تأثير السموم.
- الصفحة الخاصة Lamina propria: توجد تحت الطبقة الظهارية، وتتكوّن من نسيج ضام مرّن يساعد على التمدد، كما تحتوي على ألياف عضلية ملساء دقيقة مبعثرة تشكّل الطبقة العضلية المخاطية muscularis mucosa.
- الطبقة العضلية Muscularis propria: تتوضع تحت الصفحة الخاصة، وتحتوي على ألياف عضلية ملساء تتوزع ضمن ثلاث طبقات: داخلية طولانية - متوسطة دائرية - خارجية طولانية. لا يمكن الفصل بشكل واضح بين هذه الطبقات، ويمكن لكل ليف عضلي أن يُحتوى ضمن طبقتين حيث يتغير توجيهه حسب كل طبقة، ويساهم هذا التركيب العضلي للعضلة الدافعة detrusor muscle في التفريغ التام للبول.
- الغلالة الخارجية tunica adventitia: تحاط الطبقة العضلية للمثانة من الخارج بهذه الغلالة باستثناء منطقة المثث المثاني والجدار المحاط بالطبقة المصلية البريتوانية.^[15]



الشكل (1): طبقات جدار المثانة تحت المجهر

3.1 التروية الدموية:

- الشرايين: تتروى المثانة بوساطة الشريان المثاني العلوي والشريان المثاني السفلي اللذين ينشآن من الجذع الأمامي للشريان الحرقفي الباطن، كما تتلقى المثانة فروعاً شريانية من الشريان السدادي والإليوي السفلي، وعند النساء تنشأ من الشرايين الرحمية والمهبلية فروع تجاه المثانة.^[14]
- الأوردة: ينزح الدم من المثانة عبر الصغيرة المثانية التي تصب ضمن الوريد الحرقفي الباطن.^[14]
- النزح اللمفي: يتجمع اللمف وينزح من الصفيحة الخاصة والطبقة العضلية عبر أقنية لمفية إلى سطح المثانة الخارجي، وينزح اللمف بشكل رئيسي إلى العقد اللمفية الحرقفية الظاهرة، وقد ينزح بعضه إلى العقد السدادية والعقد الحرقفية الباطنة، بينما قد ينزح جزء من اللمف من منطقة المثلث المثاني إلى العقد اللمفية الحرقفية الباطنة والأصلية.^[14]



الشكل (2): مقطع سهمي يظهر المثانة ومجاوراتها والفروع الشريانية المغذية عند الذكر

4.1 التعصيب:

يأتي التعصيب الذاتي للمثانة من الجزء الأمامي للضفيرة الحوضية حيث تدخل الأعصاب عبر الأربطة الوحشية والخلفية لتعصب المثانة، ويتميز جدار المثانة بغناه بالنهايات العصبية نظيرة الودية الكولينية، كما تتلقى المثانة تعصباً من الجذع الودي في المستوى الصدري القطني عبر الضفيرة الخلفية hypogastric plexus. تنتقل الإشارات العصبية الواردة من المثانة عبر الأعصاب الودية ونظيرة الودية إلى المراكز العصبية في النخاع الشوكي الصدري القطني والعجزي.^[14]

2. أورام المثانة:

توجد العديد من الأورام التي قد تنشأ في المثانة، ويختلف بعضها عن بعض من حيث السلوك الحميد والخبيث والوبائيات ونسبة الانتشار ودرجة التمايز والمنشأ (نسيج ظهاري أو ضام).

بشكل عام تُقسم أورام المثانة إلى نوعين:

- أورام حميدة Benign
- أورام خبيثة Malignant

1.2 أورام المثانة الحميدة:

1.1.2 الحؤول الظهاري Epithelial Metaplasia:

هو مناطق بؤرية من ظهارية متغيرة مع وجود نوى سليمة وبنى خلوية سليمة، وتحاط هذه المناطق بظهارة بولية سليمة، وتظهر بشكل بقع بيضاء سهلة القشر، وعادة ما تتواجد هذه البؤر في منطقة المثلث المثاني، وهي مؤلفة من حؤول محرشف squamous أو غدي glandular.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

يوجد هذا النوع من الحؤول بشكل أشيع عند النساء (يتواجد لدى 40% من النساء) ويرتبط وجوده بالإنتانات المتكررة والرضوض والجراحات، ولا يوجد داعٍ للعلاج.^[16]

2.1.2 الطلوان Leukoplakia:

يظهر بشكل مشابه للحؤول المحرشف بالإضافة لوجود طبقة متقرّنة بيضاء فوقه، ويعدّ الطلوان عادة في الأعضاء الأخرى آفة قبل سرطانية، أمّا في المثانة فهو آفة حميدة ولا داعٍ للعلاج.^[17]

3.1.2 الورم الحليمي المقلوب Inverted Papilloma:

يعدّ آفة حميدة تترافق عادة مع التهاب المثانة المزمن أو انسداد مخرج المثانة، وعادة ما يتواجد في منطقة المثالث المثاني. نسيجياً يتظاهر هذا الورم على شكل جزر معزولة من خلايا ظهارية سليمة مندخلة ضمن الظهارية البولية والصفحة الخاصة دون أن تصل إلى الطبقة العضلية.

لا يمكن التمييز عيانياً بين الورم الحليمي المقلوب وسرطانة الخلية الانتقالية، ويبقى تعريف الورم عبر الإحليل هو الخيار الأفضل للعلاج.^[18]

4.1.2 الورم الحليمي Papilloma:

وهو تتشوّ سليم يتألف من سويقة رفيعة ترتكز عليها ظهارية بولية سليمة، ونادراً ما يبدي مظاهر انقسامية أو علامات لنمو سريع، وقد ينكس هذا النمط بعد علاجه ولكن دون أن يتطور لمراحل سرطانية أو يبدي مظاهر غزو موضعي.^[19]

5.1.2 الغدوم الكلوي Nephrogenic Adenoma:

وهو ورم نادر يحدث في المثانة بسبب وجود عامل تخريش مزمن للظهارية كالحصىات والقناطر والعلاجات الكيماوية ضمن المثانة.

يتألف الغدوم الكلوي من أنابيب ذات مظهر غديّ مشابهة للأنابيب الكلوية تحتوي على طبقتي المثانة المخاطية وتحت المخاطية، وقد تكون هذه الآفة وعائية وهذا يفسّر وجود البيلة الدموية العيانية المرافقة لمعظم الحالات، ويُعتدّ أن هذا الغدوم ينشأ من أعشاش من نسيج الكلية المتوسطة متوضعة ضمن الظهارية.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

تتضمن الأعراض المرافقة ببيلة دموية عيانية غالباً ما تترافق مع إنتان بولي، ويتضمن التدبير تجريف الغدوم عبر الإحليل والتخلص من مسببات التخريش المزمن.^[20]

6.1.2 التهاب المثانة الكيسي Cystitis Cystica والغدي Glanduaris:

تعد هذه الآفة إحدى الموجودات شائعة المشاهدة في المثانات الطبيعية، وتترافق غالباً مع الالتهاب أو الانسداد المزمن، ويظهر هذا الورم على شكل أعشاش كيسية مبطنة بخلايا أسطوانية أو مكعبة مترافقة مع أعشاش فون برون.

تم تسجيل بعض الحالات التي حدث فيها تحول إلى سرطانة غدية، لهذا يُنصح بإجراء تنظير مثانة دوري لمتابعة هذه الحالات.

تظهر الحالة بأعراض بولية تخريشية مع ببيلة دموية، ويتضمن العلاج التجريف عبر الإحليل مع التخلص من الانسداد البولي والحالة الالتهابية.^[21]

7.1.2 الورم العضلي الأملس Leiomyoma:

يعد أشيع الأورام اللاظهارية السليمة في المثانة، ويتكون من ألياف عضلية ملساء سليمة، ويُشاهد بشكل أشيع عند النساء في سن النشاط التناسلي، ويظهر بشكل نسيجي مشابه للورم العضلي الأملس في الرحم.

يتظاهر هذا الورم على شكل انتباج أملس ضمن المثانة مغطى بظهارية بولية سليمة وهذا ما يميزه عن الآفة الورمية، ويتأكد التشخيص بإجراء الخزعة أو بواسطة الرنين المغناطيسي، ويوصى بتجريف الورم عبر الإحليل إذا كان كبيراً أو مؤلماً.^[22]

2.2 أورام المثانة الخبيثة:

وتقسم إلى نوعين أساسيين:

1.2.2 أورام ظهارية: وتشمل:

1.1.2.2 سرطانة الخلية الانتقالية (TCC):

تدعى أيضاً سرطانة الظهارة البولية Urothelial carcinoma، وتشكل نحو 90% من أورام المثانة، وتنشأ على

حساب خلايا الظهارة البولية الانتقالية.^[1]

2.1.2.2 Non TCC Carcinoma: وتشمل:

• سرطانة الخلية المَحْرَشَفَة Squamous cell carcinoma:

تشكل نحو 5% من الأورام الظهارية، حيث يؤدي الإلتان والتخريش المزمنان في المثانة إلى حوّل شائك في ظهاريتها، وتخضع الخلايا الشائكة إلى تكاثر بمعدلات مرتفعة وهذا يزيد من احتمال تشكل سرطانة الخلية المحرشفة.

تعدّ الإصابة بالمنشقة الدموية Schistosoma haematobium المسؤول الأكبر عن هذا الحوّل الشائك وتطور هذا النوع من السرطانة، حيث تستقر بيوضها في جدار المثانة وتسبب التخريش المزمن.^[23]

• السرطانة الغدية Adenocarcinoma:

تشكل نحو 2% من الأورام الظهارية، وغالباً ما تنشأ في منطقة قبة المثانة على حساب بقايا المريطاء Urachus.^[24]

2.2.2 أورام غير ظهارية: نذكر منها:

• سرطانة الخلية الصغيرة Small cell carcinoma:

تشكل أقل من 1% من أورام المثانة البدئية، وتنشأ عادة بشكل بدئي في الرئة، لكن يمكن أن تنشأ في

مواقع خارجها مثل المثانة والبروستات والكولون، وتُعامل معاملة الداء النقائلي عند اكتشافها خارج

الرئة.^[25]

• الأگران Sarcomas:

وهي أشيع أورام النسيج الضام في المثانة ولكنها تشكّل أقل من 1% من جميع أورام المثانة، ويعد الغرن

العضلي Leiomyosarcoma أشيعها يليه الغرن العضلي المخطّط Rhabdomyosarcoma وبشكل

أندر نصادف الغرن الوعائي Angiosarcoma والغرن العظمي Osteosarcoma والغرن السرطاني

Carcinosarcoma^[26]

• سرطانة الخلية الخاتمية Signet ring cell carcinoma:

وهي نادرة، وتكون ذات منشأ مريطائي وتمتد لاحقاً إلى المثانة، وتُكتشف في مراحل متأخرة وتكون ذات

إنذار سيئ.^[27]

Histologic Type of Tumors of the Urinary Bladder According to the World Health Organization 2004 Classification

Urothelial neoplasia	Pseudosarcomatous stroma
Benign	Stromal osseous or cartilaginous metaplasia
Urothelial papilloma	Osteoclast-type giant cells
Inverted papilloma	With prominent lymphoid infiltrate
Papillary urothelial neoplasia of low malignant potential	Squamous cell carcinoma
Malignant papillary	Usual type
Papillary carcinoma, low grade	Variant
Papillary carcinoma, high grade	Verrucous
Papillary carcinoma with squamous or glandular differentiation	Basaloid
Malignant nonpapillary	With sarcomatoid features
Flat carcinoma in situ	Adenocarcinoma (from bladder mucosa, urachal, with exstrophy)
Invasive carcinoma	Usual intestinal type
Variants of invasive carcinoma	Mucinous (including colloid)
Nested pattern	Signet ring cell
Small tubular pattern	Clear cell
Microcystic pattern	Hepatoid
Inverted pattern	Mixture of aforementioned patterns
Squamous differentiation	Adenocarcinoma NOS
Glandular differentiation	Tumors of mixed cell types
Micropapillary	Undifferentiated carcinomas*
Sarcomatoid carcinoma	Small cell carcinoma
Clear cell urothelial carcinoma	Large cell neuroendocrine carcinoma
Plasmacytoid	Lymphoepithelioma-like carcinoma
With syncytiotrophoblasts	Giant cell carcinoma
With unusual stromal reactions	Undifferentiated carcinoma NOS
	Metastatic carcinoma

^[28] الأنماط النسيجية لأورام المثانة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2004

3. سرطانة الظهارة البولية:

1.3 الوبائيات:

تشكل سرطانة الظهارة البولية 7% من مجموع السرطانات، وتحتل المرتبة التاسعة بين الأورام المصادفة لدى البشر (المرتبة السابعة لدى الذكور والمرتبة الحادية عشرة لدى الإناث)، كما أن معدل الوفيات المرتبط بها يقدر بحدود 3% من مجموع الوفيات الناجمة عن السرطانات.

تعد سرطانة الظهارة البولية مرتبطة بالعمر والبيئة بشكل وثيق، حيث تزداد معدلات حدوثها وانتشارها خلال العقد الثامن من العمر، كما أن هناك ارتباطاً واضحاً بين العوامل البيئية المسرطنة وتشكل سرطانة الظهارة البولية. ارتفعت معدلات حدوث هذه السرطانة بشكل تصاعدي خلال القرن الماضي، ولوحظ أن هذا الارتفاع هو الأسرع في الدول النامية حيث أدى انتشار المصانع إلى زيادة تعرض الناس للعوامل البيئية المسرطنة.^[1]

2.3 العوامل المؤهبة:

تقسم إلى صنفين:

1.2.3 عوامل لا يمكن تغييرها:

- **الجنس:** يُصادف حدوث سرطانة الظهارة البولية لدى الرجال بشكل أكبر بـ 3-4/ أضعاف من مثيلتها لدى النساء، ويُعزى ذلك إلى ارتفاع نسبة المدخنين الذكور وزيادة تعرضهم إلى المسرطنات البيئية.

- **العرق:** تصادف سرطانة الظهارة البولية عند الذكور البيض أكثر من مصادفتها عند الذكور الأفارقة الأمريكيين، كما تزداد معدلات الوفاة لديهم بسبب هذا الورم، وتقدر إمكانية تشكل هذه السرطانة لدى الذكور البيض بنسبة 3.7% خلال حياتهم. وتشاهد هذه السرطانة لدى النساء البيض أكثر من مشاهدتها لدى النساء الأفارقة الأمريكيين بمقدار ضعف ونصف.

- **العمر:** تزداد إمكانية حدوث سرطانة الظهارة البولية مع تقدّم العمر، كما تزداد نسبة الأورام الغازية للطبقة العضلية مع تقدّم العمر.

- **العوامل الجينية:** لا تُعدّ سرطانة المثانة مرضاً عائلياً ولكن توجد عوامل وراثية قد تحرّض نشوء سرطانة الظهارة البولية، كما أنّ وجود أقارب من الدرجة الأولى مصابين بهذه السرطانة يزيد خطر تشكّلها لدى الأشخاص، خاصة عندما يكون المريض شاباً.^[29]

2.2.3 عوامل يمكن تغييرها:

- **التدخين:** مازال تدخين التبغ هو المسبب الأول لتشكّل سرطانة الظهارة البولية، وهذا يشمل تدخين جميع أنواع التبغ بما في ذلك السيجار والغليون، وتعدّ الأمينات العطرية هي المادة المسرطنة الأساسية. يزداد احتمال تشكّل السرطانة من ضعفين إلى ستة أضعاف لدى المدخنين، كما يزداد هذا الاحتمال بازدياد المدة العمرية التي دخّن فيها الشخص وبازدياد كمية التبغ الذي تمّ تدخينه، وعند إيقاف التدخين يبدأ الخطر النسبي للإصابة بالسرطانة بالانخفاض لكنّه يبقى موجوداً حتى خمسة عشر عاماً حيث يصبح بعدها مماثلاً لغير المدخنين.
- **العوامل الغذائية:** تُطرح معظم الأغذية ومُستقلباتها ضمن البول، وتبقى على احتكاك مطوّل مع الظهارية البولية خاصة في المثانة، لذلك تشكّل عاملاً هاماً في تشكّل سرطانة الظهارة البولية. تملك الفواكه والخضروات (خاصة الحمضيات والتفاح والبطاطم والجزر) تأثيراً هاماً على أنها مضادّة للعوامل السامة، كما نلاحظ التأثير ذاته لدى العناصر المضادّة للأكسدة مثل فيتامين C وفيتامين E والسيلينيوم والزنك.

لوحظ أن حدوث هذه السرطانة أشيع لدى شارببي القهوة والشاي، ولكن يُعتَقَد أن ذلك مرتبط بترافق التدخين مع شرب القهوة لدى هؤلاء المرضى. بشكل عام يوجد ارتباط واضح بين النظام الغذائي الصحي وتراجع خطورة حدوث سرطانة الظهارة البولية.

- **المُحَلِّيات الصناعيّة:** أظهرت بعض الدراسات على الحيوانات أن للسكريين والسيكلومات تأثيراً محرّضاً لنشوء سرطانة الظهارة البولية، ولكن لم تثبت الدراسات على البشر وجود ارتباط واضح بين هذه المركّبات وتشكّل هذه السرطانة
- **سوء استخدام المسكّنات:** لوحظ أنّ الاستهلاك الكبير للأسييتامينوفين (5-15 كغ خلال عشر سنوات) يترافق مع ازدياد خطر نشوء سرطانة الخلية الكلوية وربما سرطانة الظهارة البولية، حيث أظهرت دراسة Kay لعام 2001 عدم وجود رابط واضح بين استهلاك الأسييتامينوفين وسرطانة المثانة.
- **التعرّض للإشعاع:** يزداد احتمال تشكّل سرطانة الظهارة البولية عند الأشخاص الذين تعرّضوا للتشعيع، ويحتاج الورم لفترة كمون تتراوح بين (15-30) سنة ليبدأ تشكّله. ولوحظ أنّ تشعيع الحوض العلاجي التالي للإصابة بسرطان البروستات أو عنق الرحم يزيد من خطورة حدوث سرطانة الظهارة البولية.
- **العلاج الكيماوي بالسيكلوفوسفاميد:** يزداد خطر حدوث سرطانة الظهارة البولية بازدياد كثافة العلاج بالسيكلوفوسفاميد ومدّته.
- **الإنتان والالتهاب المزمن:** يوجد ارتباط واضح بين تشكّل سرطانة المثانة ذات الخلّة المحرشفة والإصابة المزمنة بالمنشقة الدموية، وقد يكون هناك دور للفيروس البشري الحليمي HPV في تشكّل سرطانة الظهارة البولية.
- اقتُرحت بعض الدراسات وجود دور للإنتان المزمن في حدوث سرطانة المثانة، حيث أظهرت أنّ الإنتان يؤدي لتشكّل بعض المواد المسرطنة عن مثل النيتروزامين، كما أنّ الاستخدام المزمن للقناطر البولية ووجود الحصيات قد يؤهّب لحدوثها. [29]

3.3 تصنيف تنشؤات الظهارة البولية:

تم وضع تصنيف لأورام الظهارة البولية من قبل منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2004، وهو موضح ضمن

الجدول التالي: [28]

2004 World Health Organization Classification of Noninvasive and Invasive Urothelial Neoplasia

Noninvasive Urothelial Neoplasia

Hyperplasia (flat and papillary)

Reactive atypia

Atypia of unknown significance

Urothelial dysplasia (low-grade intraurothelial neoplasia)

Urothelial carcinoma in situ (high-grade intraurothelial neoplasia)

Urothelial papilloma

Urothelial papilloma, inverted type

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

Noninvasive low-grade papillary urothelial carcinoma

Noninvasive high-grade papillary urothelial carcinoma

Invasive Urothelial Neoplasia

Lamina propria invasion

Muscularis propria (detrusor muscle) invasion

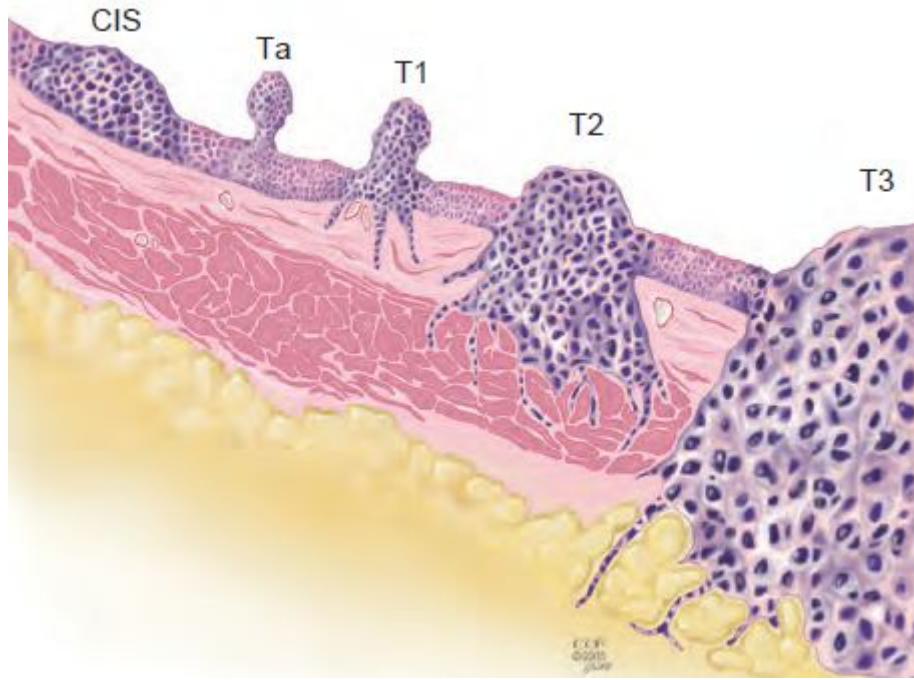
4.3 تحديد المرحلة Staging:

تم وضع نظام تحديد المرحلة الورمية لسرطانة الظهارة البولية TNM عام 2009 بواسطة اللجنة الأمريكية

المشتركة لمكافحة السرطان (AJCC) بالمشاركة مع الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان، ويعتمد هذا النظام على

تقويم الورم البدئي والعقد اللمفية والنقائل البعيدة. [30]

تصنيف TNM لأورام المثانة:		
حالة الورم البدئي (T):		
TX	لا يمكن تقويم الورم البدئي	
T0	لا وجود للورم البدئي	
Ta	سرطانة حليمية غير غازية	
Tis	سرطانة لابدة (مسطحة)	
T1	الورم يغزو النسيج الضام تحت الظهاري	
T2a	T2	الورم يغزو الطبقة العضلية السطحية
T2b		الورم يغزو الطبقة العضلية العميقة
T3a	T3	غزو مجهري
T3b		غزو عياني
T4a	T4	الورم يغزو: لحمة البروستات أو الحويصلين المنويين أو الرحم أو المهبل
T4b		الورم يغزو: جدار الحوض أو جدار البطن
العقد اللمفية (N):		
NX	لا يمكن تقويم العقد اللمفية	
N0	لا توجد نقائل للعقد اللمفية	
N1	توجد نقائل لعقدة لمفية وحيدة في الحوض الحقيقي	
N2	توجد نقائل لعدة عقد لمفية في الحوض الحقيقي	
N3	توجد نقائل للعقد اللمفية الحرقفية الأصلية	
النقائل البعيدة (M):		
M0	لا توجد نقائل بعيدة	
M1	توجد نقائل بعيدة	



الشكل (3): مراحل غزو سرطانة الظهارة البولية في المثانة

4. سرطانة الظهارة البولية الغازية للطبقة العضلية في المثانة

1.4 مقدمة

تكون سرطانة الظهارة البولية غازية للطبقة العضلية عند 20-30% من المرضى عند التشخيص البدئي، ويُعدّ هذا النمط الغازي مرضاً جهازياً لدى 95% من المرضى لحظة اكتشافه، وعلى الرغم من العلاجات الهجومية المتبعة في علاجها إلا أنّ نسبة كبيرة من المرضى سيعانون من النكس المتكرر وحتى الوفاة، وإنّ إخضاع المرضى لخطة علاج متعددة الخيارات أمر بالغ الأهمية للسيطرة على المرض وتحسين البقاء.^[1]

2.4 القصة السريرية:

يتم تشخيص السرطانة الغازية للطبقة العضلية لدى معظم المرضى على أنّه تظاهر بدئي، ويوجد 20% من المرضى الذين تم تشخيص سرطانة غازية لديهم تطوّرت من سرطانة غير غازية رغم العلاج المناسب.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

تعدّ هذه السرطانة الغازية مرضاً مميتاً إذا لم تُعالج، وتؤدي للوفاة لدى 85% من المرضى المصابين خلال سنتين من التشخيص في حال عدم المعالجة، وأظهرت الدراسات أن النتائج تكون أسوأ لدى المرضى الذين تطوّرت لديهم السرطانة من النمط غير الغازي إلى النمط الغازي.

يتم التمييز بشكل خاص بين الأورام الغازية للصفحة الخاصة فقط T1 والغازية للطبقة العضلية T2 لأنّ الأولى تعدّ ورماً محصوراً في المثانة ويكون علاجها البدئي موضعياً بواسطة تجريف المثانة عبر الإحليل وعبر حقن المادة الدوائية ضمن المثانة Intravesical Therapy.

أمّا النمط الغازي من هذه السرطانة فتكمن خطورته في أنه يطلق نقائل مجهرية لا يمكن تمييزها، ولا يمكن تحديد إن كان الورم محصوراً في المثانة فقط أم لا قبل تدبيره، لذا يحتاج المريض لخطة علاج متعددة الخيارات.^[1]

3.4 الأعراض:

تتنوّع الأعراض التي تتظاهر بها سرطانة الظهارة البولية الغازية، وقد نجد عَرَضاً وحيداً أو عدّة أعراض لدى المريض. من أهم الأعراض:

✓ البيلة الدموية: غالباً ما تكون عيانية حيث تكون العرض الأول لدى 85% من المرضى، كما أنّها

قد تترافق مع خثرات دموية في البول، وقد تكون البيلة الدموية مجهرية.

✓ الأعراض البولية السفلية: كالإلحاح البولي وزيادة التواتر والألم في أثناء التبول.

✓ الاحتباس البولي: يحدث عند وجود كتلة ورمية سادة لمخرج المثانة.

✓ التعب.

✓ الدنف.^[31]

4.4 المرحلة السريرية:

يتم تحديد المرحلة السريرية Clinical Staging لسرطانة الظهارة البولية، وهي تقويم وتحديد امتداد الورم قبل تحديد العلاج الحاسم، كما يتم تحديد عمق غزو الورم عبر الفحص المجهرى للعينات التي نحصل عليها بعد تجريف الورم عبر الإحليل TUR.

للسائل الاستقصائية الشعاعية دور هام في تحديد المرحلة السريرية مثل CT و MRI، كما أنّ المس المشترك بالجس تحت التخدير ومعايرة أنزيمات الكبد في المصل تساعد في تحديد المرحلة السريرية.^[32]

5.4 المرحلة المرضية:

يتم تحديد المرحلة المرضية Pathologic Staging بعد خضوع المريض لاستئصال المثانة الجذري، وذلك عبر الفحص المجهرى للمثانة والعقد اللمفية المُجرّفة، ويخضع تحديد المرحلة لتصنيف TNM. تعدّ أورام الظهارة البولية الغازية للعضلات جميعها ذات درجة عالية High Grade، وتنتج عن الغزو العميق للأورام ذات المرحلة T1 عالية الدرجة، وإنّ نكس الأورام T1 بعد تطبيق العلاج داخل المثانة بـ BCG ينذر بتطورها إلى النمط الغازي للعضلات، كما أن وجود السرطانة الالابدة CIS من عوامل الخطر التي تزيد من احتمال تشكّل سرطانة وغزوها للطبقة العضلية.^[33]

6.4 النقائل والانتشار:

تتميّز سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلات بأنها غالباً ما تكون غير محصورة بالمثانة عند اكتشافها، حيث ينمو الورم ضمن المثانة كما يعطي خلايا ورمية تنتقل إلى أماكن أخرى في الجسم، وهذا ما يتطلب إماماً شاملاً ودراسة سلوك هذا الورم لتحديد الخطة العلاجية.

تنتشر الخلايا الورمية في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلات بأربع طرائق:

❖ الغزو الموضعي Local Invasion:

يغزو الورم الطبقات الأعمق في جدار المثانة حيث يتجاوز الطبقة العضلية وصولاً للشحم حول المثانة (T3)، وقد يتجاوزها وصولاً إلى الأعضاء الحوضية المجاورة كالبروستات والحويصلين المنويين عند الذكر والمهبل عند الأنثى (T4a)، وبعدها إلى جدار البطن أو الحوض (T4b).

❖ الانتشار بالطريق الراجع Retrograde spreading:

قد تنتشر الخلايا الورمية بشكل راجع من المثانة إلى الطرق البولية العلوية وتنتزع وتشكل بؤرة ورمية جديدة، وتبلغ نسبته 2-4%.

❖ الانتشار اللمفي:

يتم النزح اللمفي لسرطانة الظهارة البولية الغازية بشكل رئيسي إلى العقد الحرقفية الباطنة والظاهرة والعقد السدادية والعقد أمام العجز، وقد يحدث نزح لمفي لمستويات أعلى مثل العقد الحرقفية الأصلية والعقد جانب الأبهـر والعقد بين الأبهـر والأجوف والعقد حول الأجوف. إن المعرفة التامة بهذا النزح اللمفي ضرورية في أثناء استئصال المثانة الجذري كي يتم تجريف العقد اللمفية التي قد تصل إليها الخلايا الورمية، مما يفيد في تحديد المرحلة N والتخلص من العقد اللمفية المصابة.

❖ الانتشار الدموي:

تسير الخلايا الورمية مع الدم حتى تستقر في مكان آخر، وأشيع أماكن انزراع النقائل الورمية الدموية هي الكبد والرئة والعظام.^[34]

7.4 وسائل التشخيص:

تتعدد الفحوصات والاستقصاءات التي تساهم في تشخيص وجود سرطانة ظهارة بولية في المثانة، وتفيد في تحديد نمطها الغازي للطبقة العضلية وتحري وجود انتشار ورمي عبر الغزو الموضعي والنقائل البعيدة.

1.7.4 القصة المرضية:

يراجع 85% من مرضى سرطانة المثانة للمرة الأولى بشكاية بيلة دموية عيانية مترافقة مع خثرات، كما أن قصة وجود تدخين أو تعرض للمسرطنات تفيد في التوجه نحو التشخيص.^[31]

2.7.4 الفحص السريري:

في حال وجود ورم غاز قد نجس كتلة فوق العانة، كما أن جسّ البطن المرافق للمسّ عبر المهبل أو عبر المستقيم يفيد في التحديد البدئي للامتداد الموضعي للورم خاصة للحالات (T3) وما فوق، إلا أنه فحص غير دقيق حيث توجد حساسية منخفضة في تحديد وجود غزو خارج المثانة، كما أنه قد يعطي تقويماً زائداً أو ناقصاً بالمقارنة مع نتائج فحص المثانة بعد الاستئصال الجذري.^[31,1]

3.7.4 فحص البول:

يفيد في مسح البيلة الدموية التي قد تكون ناتجة عن وجود سرطانة ظهارة بولية.^[31]

4.7.4 الفحوصات المصلية:

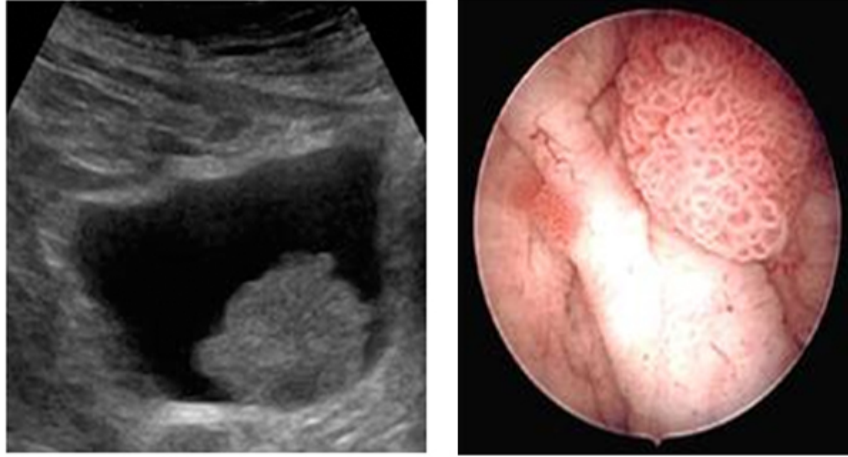
تفيد في تقييم حالة المريض، ونذكر منها: تعداد الدم الكامل - البولة - الكرياتينين - شوارد المصل - وظائف الكبد.^[31]

5.7.4 الأمواج فوق الصوتية:

تفيد في تحري وجود كتلة حليمية ضمن المثانة أو وجود استسقاء كلوي يمكن أن ينجم عن الغزو الموضعي للسرطانة.^[35]

6.7.4 تنظير المثانة:

وهو وسيلة تشخيصية لتحري وجود ورم ضمن المثانة دون تحديد نوعه النسيجي أو درجته أو مرحلته.^[36]



الشكل (4): ورم مثانة مشخّص بالأمواج فوق الصوتية (اليسار) وتظهر المثانة (اليمن)

7.7.4 تجريف الورم عبر الإحليل TUR-B:

وهو الوسيلة الذهبية لتشخيص السرطانة الغازية، فهو يساهم في تحديد النمط النسيجي بالإضافة إلى تحديد المرحلة الورمية.

يوصى بإجراء تجريف لكامل الكتلة الورمية المُشاهدة إن أمكن ذلك دون حدوث اختلاط، وهذا يفيد في إنقاص التأثير الورمي الموضعي (كالنزف والتخريش)، كما قد يحسّن من الاستجابة للعلاج الكيماوي اللاحق للمرضى غير القابلين للجراحة الذين سيخضعون لهذا العلاج.

يفيد التجريف في تحري وجود ارتشاح ورمي ضمن الإحليل الموثي أو عنق المثانة عند الإناث، وهذا يؤمّن معلومات هامة لتحديد طريقة استئصال المثانة والتحويل البولي لاحقاً.^[37]



الشكل (5): تجريف ورم مثانة عبر الإحليل TUR-B

8.7.4 التشريح المرضي Pathology:

يتم فحص العينة الورمية الناتجة عن التجريف، وتحديد النمط النسيجي والدرجة الورمية Grading والمرحلة Staging.^[37]

9.7.4 الطبقي المحوري المحوسب متعدد الشرائح MS-CT:

يشكل وسيلة تشخيصية هامة في تقييم الورم البدئي وتحديد وجود غزو للعناصر المجاورة، حيث يُجرى تصوير للبطن والحوض بعد حقن مادة ظليلة وريدياً، ويتم تحديد المرحلة الورمية بوساطته بحساسية تصل إلى 91% ونوعية تصل إلى 95%.

يُجرى عادة بعد TUR بشرط أن تكون الفترة الزمنية بعد التجريف أكثر من سبعة أيام كي يزول التأثير الالتهابي بعده ولا يحدث التباس بالتشخيص على أنه غزو للشحم حول المثانة (T3)، ويمكن إجراء التصوير قبل التجريف.

لا يمكن للتصوير الطبقي المحوري التفريق بين المراحل الورمية الأقل من T3a إلا أنه قادر على التمييز بين T3a و T3b، كما أن دقة تمييز وجود غزو خارج المثانة تتراوح بين 55-92%.

للتصوير الطبقي المحوري دور هام في تحديد وجود غزو نقائلي للعقد اللمفاوية حيث تعدّ العقد الحوضية إيجابية إذا كان قطرها أكبر من 8 ملم، والعقد البطنية إيجابية إذا كان قطرها أكبر من 10 ملم.^[38]



الشكل (6): مقطع لتصوير طبقي محوري يظهر ورم مثانة على الجدار الجانبي الأيمن يمتد إلى المستقيم

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

يجب الشك بوجود غزو ورمي خارج المثانة extravesical عند وجود استسقاء كلوي حالي بسبب الكتلة الورمية وانتشارها.

تتراوح حساسية هذا التصوير في كشف النقائل العقدية بين 31-50%، وتتراوح نوعيته بين 68-100%

10.7.4 الرنين المغناطيسي MRI:

يعدّ أكثر دقة من التصوير الطبقي المحوري في تحديد درجة امتداد الورم، حيث يفيد في التمييز إذا كان الورم محصوراً ضمن المثانة أو ممتداً لخارجها بحساسية تصل إلى 90%.

للرنين المغناطيسي والتصوير الطبقي المحوري نتائج متقاربة عند تحرّي نقائل العقد اللمفية.^[38]

11.7.4 التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET Scan:

له فائدة محدودة في تقييم الورم البدئي بالمقارنة مع CT، إلا أنه ذو فعالية واضحة في تحرّي النقائل العقدية حيث تبلغ حساسيته 57-81% ونوعيته 88-100%.^[38]

8.4 التدبير:

توجد عدة طرائق يمكن تطبيقها لتدبير سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلات في المثانة، وتختلف هذه الطرائق بعضها عن بعض من حيث إمكانية تحمل المريض وحسب المرحلة الورمية السريرية والبقيا بعد التشخيص والعلاج والاختلاطات والعقاييل.

1.8.4 استئصال المثانة الجذري مع تجريف العقد اللمفية:

يعدّ التدبير الأمثل لمرضى أورام المثانة ذات المرحلة T2-T4a, N0-N1, M0، حيث يؤمن سيطرة كاملة على الورم مع استئصال جميع العقد اللمفية التي قد تحتوي على نقائل ورمية.

يتضمّن هذا التدبير عند الرجال استئصال المثانة مع الأنسجة الرخوة حولها والموثة والحويصلين المنويين، أمّا عند النساء فيتمّ استئصال المثانة مع المبيضين والرحم وعنق الرحم وجدار المهبل الأمامي.

تطوّر هذا التدبير في السنوات الأخيرة ليتضمّن المحافظة على بعض الأعضاء المجاورة بهدف الحفاظ على نوعية جيدة للحياة، حيث يمكن عند الرجال الحفاظ على الحزمة العصبية الوعائية وجزء من الموثة أو كلّها والحويصلين المنويين، ممّا يساعد على الحفاظ على وظيفة جنسية جيّدة، ويمكن إجراء هذه الجراحة بإحدى الطرائق التالية: الجراحة المفتوحة أو الجراحة التنظيرية عبر البطن أو بواسطة الروبوت.

يجب على الجراح في أثناء الجراحة المحافظة الانتباه إلى إمكانية حدوث نكس بسبب البقايا الورمية، حيث لوحظ وجود سرطان الموثة في 23-54% في عينات التشريح المرضي بعد استئصال المثانة الجذري، كما يمكن أن تكون السرطانة الظهارية ممتدة إلى الإحليل البروستاتي، ويمكن أخذ عيّنة frozen section منه في أثناء الجراحة لنفي وجود الخباثة.

يتطور المرض النقائلي لدى نصف مرضى النمط الغازي من سرطانة الظهارة البولية بعد خضوعهم لاستئصال المثانة الجذري، وهذا يبيّن أن العلاج الجراحي لوحده غير كافٍ لدى عدد كبير من المرضى. يعدّ تجريف العقد اللمفية ثنائي الجانب جزءاً أساسياً من استئصال المثانة الجذري، حيث توجد نقائل عقدية لدى 25% من المرضى الخاضعين للاستئصال الجذري، كما أنّ الفحص المجهرى للعقد اللمفية هام في تحديد الإنذار ونسبة البقاء بعد الجراحة.

يجب تجريف جميع العقد اللمفية التي ينزح اللمف إليها من المثانة، وتكون حدود المنطقة التي نجرف العقد اللمفية ضمنها هي: تصالب الحالب مع الشريان الحرقفي الأصلي في الأعلى، ورباط كوبر في الأسفل، والعصب الفخذي التناسلي في الوحشي، والشريان الحرقفي الباطن في الأنسي.^[39]

إجراء الخزعة المجددة للحالب خلال الجراحة:

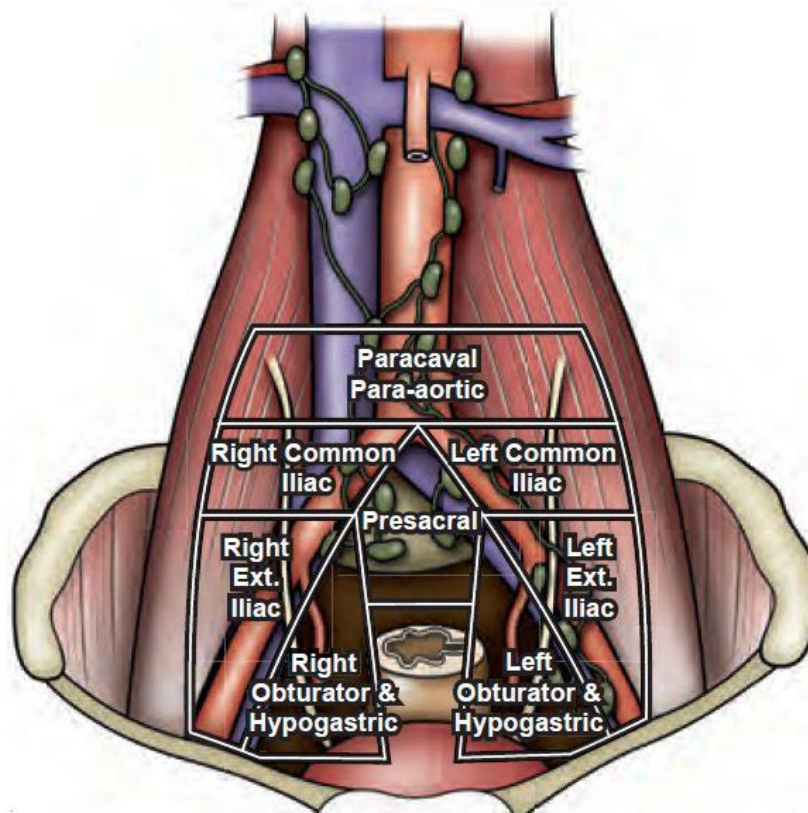
تتراوح نسبة اكتشاف وجود غزو موضعي للحالب البعيد في أثناء الجراحة بين 6-8% ولا يوجد معيار محدد لطول الجزء المستأصل من الحالب حينها، وتعدّ حالة حافة القطع الحالبّي عاملاً مهماً في توقع حدوث نكس موضعي بعد استئصال المثانة الجذري، ولكن مازال إجراء هذه الخزعة في أثناء الجراحة موضع جدال.^[40]

تحري وجود سرطانة ظهارية في الإحليل الموثي:

تبلغ نسبة حدوث نكس ورمي في الإحليل بعد استئصال المثانة الجذري /4-8%، ويزداد خطر حدوث النكس عند وجود غزو موضعي للحمية الموثية. يفيد تقويم الإحليل الموثي بالخزعة قبل الجراحة في الإقلال من خطر حدوث النكس لاحقاً وتحديد طريقة التحويل البولي المثبتة.^[39]

تدبير الإحليل عند الإناث

يتراوح احتمال وجود غزو ورمي للإحليل الأنثوي بين /2-12%، ويجب إجراء استئصال إحليل مرافقي لاستئصال المثانة الجذري عند وجود ورم T4 يمتد للإحليل أو المهبل، وعادة ما يترافق الورم الموضّع في عنق المثانة مع غزو الإحليل. يجب إجراء خزعة مجمّدة لعنق المثانة والإحليل عند الإناث قبل إجراء التحويل البولي المماثل للمثانة، ويبلغ خطر النكس في هذه الحالة 1%.^[39]



الشكل (7): العقد اللمفية التي تنزح لها النقائل الورمية في TCC

2.8.4 العلاج الكيماوي المساعد بعد استئصال المثانة الجذري Adjuvant chemotherapy:

يعطي العلاج الجهازي المعتمد على مركب سيسبلاتين معدلات استجابة جيدة في حالات سرطان المثانة الغازية للعضلات، ويطبق لدى المرضى لعلاج النقائل الورمية الدموية وتحسين البقاء، حيث لوحظ أن المرضى الذين لديهم ورم ذو مرحلة T3-T4 مع عقد لمفية إيجابية هم ذوو خطورة عالية للنكس بعد استئصال المثانة الجذري، ويفيد تحديد المرحلة الورمية بدقة بعد استئصال المثانة في تحديد المرضى ذوي الخطورة العالية الذين سيتحسنون باستخدام العلاج الكيماوي الجهازي.

من أهم معيقات هذا العلاج هي صعوبة أو استحالة تطبيقه لدى المرضى بعد الجراحة عند وجود اضطرابات جهازية تالية للجراحة أو عند وجود تدهور للوظيفة الكلوية أو حدوث اختلالات متعلقة بالجراحة.^[41]

3.8.4 العلاج الكيماوي المساعد قبل استئصال المثانة الجذري Neoadjuvant

:chemotherapy

يُعطى العلاج الكيماوي الجهازي في هذه الطريقة قبل إجراء الاستئصال الجذري للمثانة، وهذا يفيد في عدة نقاط:

- ✓ يكون تحمل العلاج الكيماوي الجهازي أفضل عند تطبيقه قبل الجراحة بالمقارنة مع تطبيقه بعد الجراحة، فقد نحتاج إلى تأجيل العلاج الكيماوي عدة أسابيع بعد الجراحة حتى تتحسن الحالة العامة للمريض.
- ✓ توجد لدى المرضى نقائل ورمية مجهرية، ويفيد تطبيق العلاج الكيماوي قبل الجراحة في الإنقاص منها.
- ✓ يفيد في تقليل حجم الكتلة الورمية الغازية مما يسهم في الحصول على حواف جراحية حرة، وهذا يفيد في الحصول على إنذار مستقبلي أفضل.

✓ يفيد في تقويم الطبيب المعالج لاستجابة المريض للعلاج الكيماوي.^[42]

4.8.4 التدبير المحافظ على المثانة Bladder preservation

على الرغم من أنّ استئصال المثانة الجذري هو التدبير الأمثل للنمط الغازي من سرطانة الظهارة البولية في المثانة إلا أنّه تداخل جراحي كبير ذو مخاطر واضحة متعلّقة بالإمراضية والوفيات، لهذا تمّ البحث عن وسائل علاجية بديلة للاستئصال الجذري.

يهدف التدبير المحافظ على المثانة إلى الشفاء من الورم والحفاظ على مثانة وظيفية، ويجب اللجوء إلى هذا التدبير المحافظ عند المرضى غير المرشّحين للجراحة الجذرية أو الذين يرفضونها.

الحالات غير المرشّحة للتدبير المحافظ على المثانة هي: وجود استسقاء كلوي بسبب الغزو الموضعي، والورم ذو المرحلة T3 حسب التصوير الشعاعي، ووجود سرطانة لا بدّة في المثانة، ووجود ورم متعدّد البؤر.

للتدبير المحافظ على المثانة نوعان:

✓ خطة علاجية مفردة Single modality: تطبّق فيها طريقة علاج وحيدة.

✓ خطة علاجية مشتركة Multi modality: تُشارك فيها عدة طرائق علاجية معاً.^[43]

تتضمن طرائق العلاج المحافظ على المثانة ما يلي:

1.4.8.4 تجريف الورم الشامل عبر الإحليل Maximal TUR-B:

يتم تجريف الورم بشكل جائر وصولاً إلى الشحم حول المثانة بهدف التخلص من الكتلة الورمية كاملة، إلا أنّ هذا التدبير يترافق مع خطر حدوث انزراع ورمي خارج المثانة، كما لا يتيح إجراء تجريف للعقد اللمفية، ولقد لوحظ وجود عقد لمفية إيجابية لدى 25% من المرضى في وقت الجراحة، لذا يعدّ هذا التدبير لوحده غير شافٍ.^[43]

2.4.8.4 استئصال المثانة الجزئي Partial Cystectomy:

يتيح لنا هذا التدبير إجراء تجريف كامل للعقد اللمفية الحوضيّة وتحديد المرحلة الورمية بدقّة، كما يتم استئصال جدار المثانة المصاب بكامل سماكته مع الشحم المحيط به، إلا أنّ هذا الإجراء يحتوي على خطر النكس الموضعي.

المرضى المرشحون لاستئصال المثانة الجزئي هم الذين لديهم بؤرة ورمية وحيدة وصغيرة مع إمكانية أخذ حواف أمان بحدود 2 سم دون الوصول إلى صماخ الحالبين كي لا نحتاج إعادة زرع الحالب، كما يجب أن تكون سعة المثانة جيدة من أجل الحفاظ على مثانية وظيفية ذات سعة مناسبة بعد الاستئصال الجزئي.

يعد وجود CIS مرافق مضاداً استطباً لهذا الإجراء، ويوصى بأخذ خزعة مجمدة في أثناء الجراحة للتأكد من الوصول إلى حواف قطع سلبية، ويحول الاستئصال من جزئي إلى جذري في حال فشل الوصول لحواف سلبية. [43]

3.4.8.4 العلاج الشعاعي Radiation Therapy:

بدأ تطبيق العلاج الشعاعي منذ ثمانينيات القرن الماضي، حيث تُعطى كمية أشعة بحدود 1.5-2 Gy كل جلسة، وتكون الجرعة الشعاعية كاملة بحدود 55-65 Gy، ويمكن أن تُعطى كميات أكثر من ذلك، وتزداد الاستجابة الموضعية بزيادة الجرعة ولكن تزداد السمية الشعاعية بالترافق مع ذلك.

عادة لا يستخدم العلاج الشعاعي لوحده في تدبير النمط الغازي من سرطانة المثانة، وغالباً ما يسبقه إجراء تجريف تطيفي للورم Debulking TUR بهدف تصغير حجم الورم وتحقيق استفادة أكبر من العلاج الشعاعي، وتحسن النتائج العلاجية عند مشاركة العلاج الشعاعي مع العلاج الكيماوي chemoradiation therapy.

من أهم العوامل التي تنذر بالنكس الموضعي: وجود ورم متعدد البؤر ووجود ارتشاح للحالبين مع استسقاء كلوي ومراحل الغزو الموضعي المتقدم T3 أو أكثر.

يمكن أن يكون مصدر الأشعة خارج الجسم أو داخله، كما أن المشاركة بين المصدرين في العلاج ممكنة حيث تُعطى جرعة 30 Gy من المصدر الخارجي متبوعة بجرعة 40 Gy عبر مصدر الإشعاع الداخلي. [43]

4.4.8.4 العلاج الكيماوي Chemotherapy:

يطبق عادة على أنه علاج مساعد مرافق لاستئصال المثانة الجذري، حيث تعدّ هذه المشاركة هي الخيار الأول في تدبير النمط الغازي من سرطانة الظهارة البولية.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

يطبق العلاج الكيماوي بالمشاركة مع العلاج الشعاعي خاصة عند رفض المريض للتدخل الجراحي، وتعطي هذه المشاركة نتائج أفضل بالمقارنة مع تطبيق العلاج الكيماوي لوحده، كما أنّ إجراء TUR للورم أولاً يزيد من نسبة الاستجابة للعلاج.^[43]

5.8.4 تدبير سرطان الظهارة البولية النقائلي:

يعدّ العلاج الكيماوي الجهازى المشترك هو الخيار الأساسى في تدبير الداء النقائلي، ويتألف الخط الأول من العلاج الكيماوي من:

✓ MVAC :Methotrexate – Vinblastine – Adriamycin – Cisplatin

✓ High dose MVAC

✓ Gemcitabine & Cisplatin

على الرغم من حدوث استجابة علاجية جيّدة لدى الكثير من المرضى، إلّا أنّ المعدّل الوسطى لفترة البقاء لهؤلاء المرضى لا تتجاوز 14 شهراً.

من معيقات تطبيق العلاج الكيماوي الجهازى لسيبلائين: القصور الكلوي، وسوء الحالة العامة للمريض، والأمراض المرافقة. وعند عدم تحمّل سيبلائين يمكن الاستعاضة عنه بكاربوبلاتين حيث يتحمّله المريض بشكل أفضل ولكنه ذو فعالية أقل، لذلك لا يُستخدم كاربوبلاتين إلا عند المرضى غير المرشحين للعلاج بسيبلائين.

لا توجد أدوية ثابتة أو محددة يمكن استخدامها عند المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج بأدوية الخط الأول، ونذكر من أدوية الخط الثاني في العلاج^[23]:

Vinflunine – Paclitaxel – Ifosfamide – Pemetrexed

وقد تُعطى هذه الأدوية بشكل فردي أو بشكل تشاركي.

الجزء الثاني - الدراسة العملية

1. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو مقارنة نتائج العلاج الثلاثي المحافظ لسرطان المثانة الغازي للعضلية مع نتائج الاستئصال الجذري للمثانة للوصول للقرار الأفضل في تدبير المرضى.

2. مناهج البحث وأدواته:

1.2 لگم هتذاجتوتوز ب: شعبة الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني

الجامعي، البيروني الجامعي) ما بين 2022/7 حتى 2024/9

2.2 صكجلاحتوتوز ب: دراسة حشدية تراجعية وتقدمية ، تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في

جامعة دمشق (مشفى الوطني الجامعي، مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) في الفترة الممتدة

بين 2016/1 حتى 2019/1، والمشخص لهم سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية بواسطة التجريف عبر

الإحليل وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.

3.2 لقدم بطتوتوز ب: تشمل جميع المرضى الذين شُخص لديهم سرطانة ظهارة بولية غازية للعضلية بالتشريح

المرضى في شعب الجراحة البولية في مستشفيات الوطني والمواساة والبيروني الجامعية في الفترة الممتدة ما بين

2016/1 حتى 2019/1

4.2 لعمندىلازكجىخ الصطتوتوز ب: تم استثناء المرضى:

- المرضى الذين لم يتمكن من متابعة التواصل معهم بعد التداخل الجراحي.
- جميع مرضى سرطانة الظهارة البولية غير الغازية للعضلية.
- مرضى سرطانات المثانة الثانوية (Metastases)
- مرضى سرطان الظهارة البولية الغازي للعضلية الراضين للاستئصال الجذري والعلاجات المحافظة.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

- مرضى سرطان الظهارة البولية الغازي للعضلية الغير مؤهلين للاستئصال الجذري
- مرضى سرطانات المثانة غير TCC.
- مرضى الاستسقاء الكلوي.

2. كس في بطيخ:

- دراسة حشدية راجعة وتقدمية تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الوطني الجامعي، مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) في الفترة ما بين 2016/1 حتى 2019/1 ، والمشخص لهم سرطان ظهارة بولية غازي للعضلية في المثانة وانطبقت عليهم معايير القبول دون معايير الاستبعاد.

- تم تقسيم المرضى لمجموعتين:

المجموعة A: خضعت لاستئصال مثانة جذري (RC)

تم اختيار المرضى وترشيحهم للجراحة الجذرية حسب الدرجة الورمية اعتماداً على تصنيف TNM، وقدرة المريض على تحمل فترة الجراحة المطولة وغياب المخاطر التخديرية، بالإضافة إلى رغبة المريض في ذلك. جميع المرضى كان قد أجري لهم تحاليل دموية دورية للمتابعة مع تحري وجود اضطرابات استقلابية بعد إجراء التحويل البولي.

خضع بعض المرضى للعلاج الكيماوي التالي للجراحة الجذري Adjuvant chemotherapy، وذلك حسب المتابعة السريرية والشعاعية وتحري النكس الموضعي أو الجهازى.

المجموعة B: خضعت للعلاج الثلاثي المحافظ (TMT)

(تجريف الورم المثاني عبر الإحليل TURBT + علاج شعاعي + علاج كيماوي "سيسبلاتين + جيمسيتابين")

- تم تسجيل بيانات المريض الشخصية وشكاية القبول والموجودات السريرية عند التشخيص، والبيانات المتعلقة بالتدخين، والسوابق المرضية والجراحية المتعلقة بالآفة المرضية. من ثم مقارنة نتائج المعالجة

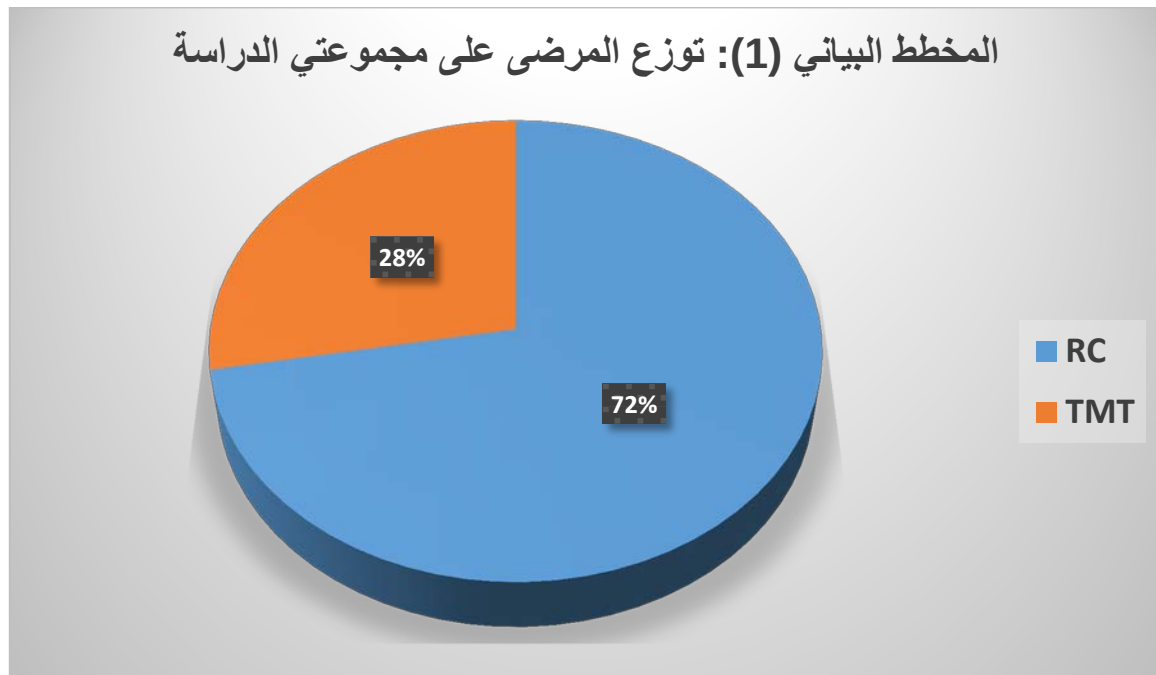
م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

المستخدمة في كل مجموعة من حيث معدل البقاء لخمس سنوات، ومقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية.

- قبل تحديد نمط المعالجة تم شرح تفاصيل الخيارات العلاجية للمرضى مع توضيح إيجابيات وسلبيات كل منها، وتم اختيار الخطة العلاجية بعد مناقشتها مع المريض.

3. النتائج:

بلغ عدد المرضى ممن استوفوا معايير القبول دون معايير الاستبعاد في نهاية فترة الدراسة (83) مريض، 60 مريض منهم خضع لاستئصال المثانة الجذري (RC) بنسبة 72.2%، 23 مريض للعلاج الثلاثي المحافظ (TMT) بنسبة 27.8%.



1.3 ملاحظة مصورة حول الخصائص الديموغرافية:

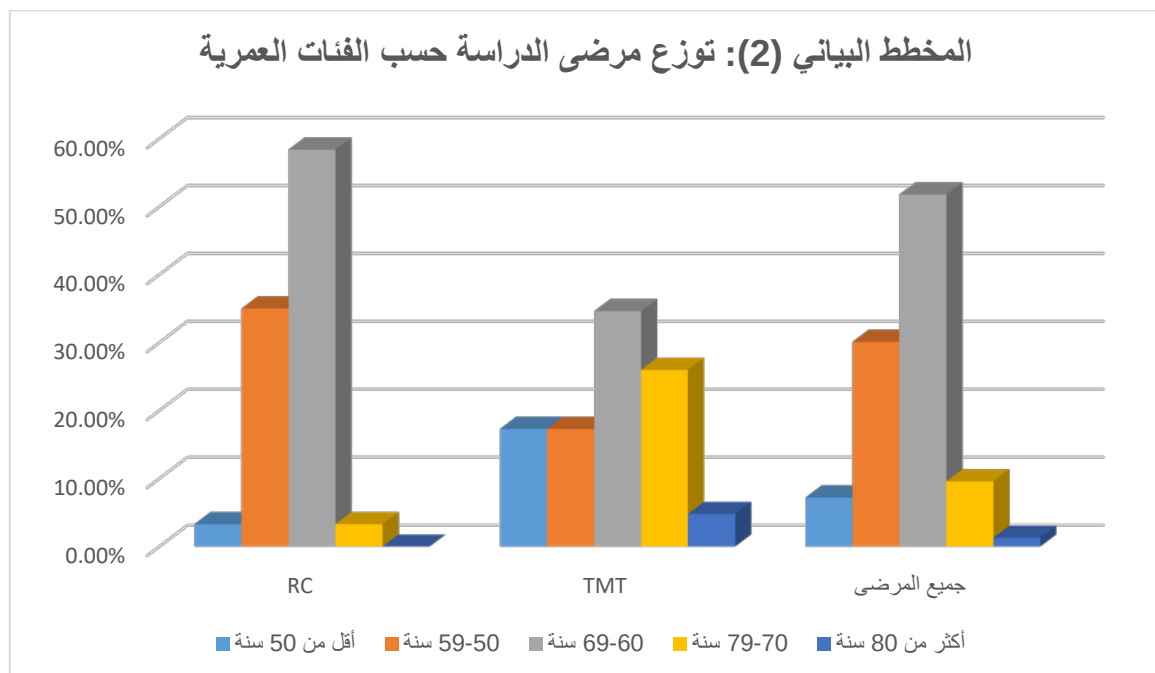
تم توزيع المرضى على خمس فئات عمرية كما هو موضح في الجدول (1)، معظم المرضى في مجموعة الاستئصال الجذري RC كانوا ضمن الفئة العمرية (60-69 سنة) بنسبة 58.4% تلاها الفئة العمرية (50-59

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

سنة) بنسبة 35%، أما في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ TMT فإن 34.6% من المرضى كانوا ضمن الفئة العمرية (60-69 سنة) مع 26% ضمن الفئة العمرية (70-79 سنة)، مع ملاحظة أنه في طرفي الفئات العمرية (دون 50 سنة) (أكثر من 80 سنة) كانت نسبتهم أعلى في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ منه في مجموعة استئصال المثانة الجذري.

الجدول (1): توزيع المرضى حسب الفئات العمرية:			
توزيع المرضى	TMT (N=23)	RC (N=60)	
> 50 سنة	4 (17.3%)	2 (3.3%)	6 (7.2%)
59-50 سنة	4 (17.3%)	21 (35%)	25 (30.1%)
69-60 سنة	8 (34.6%)	35 (58.4%)	43 (51.8%)
79-70 سنة	6 (26%)	2 (3.3%)	8 (9.6%)
≤ 80 سنة	1 (4.8%)	-	1 (1.3%)

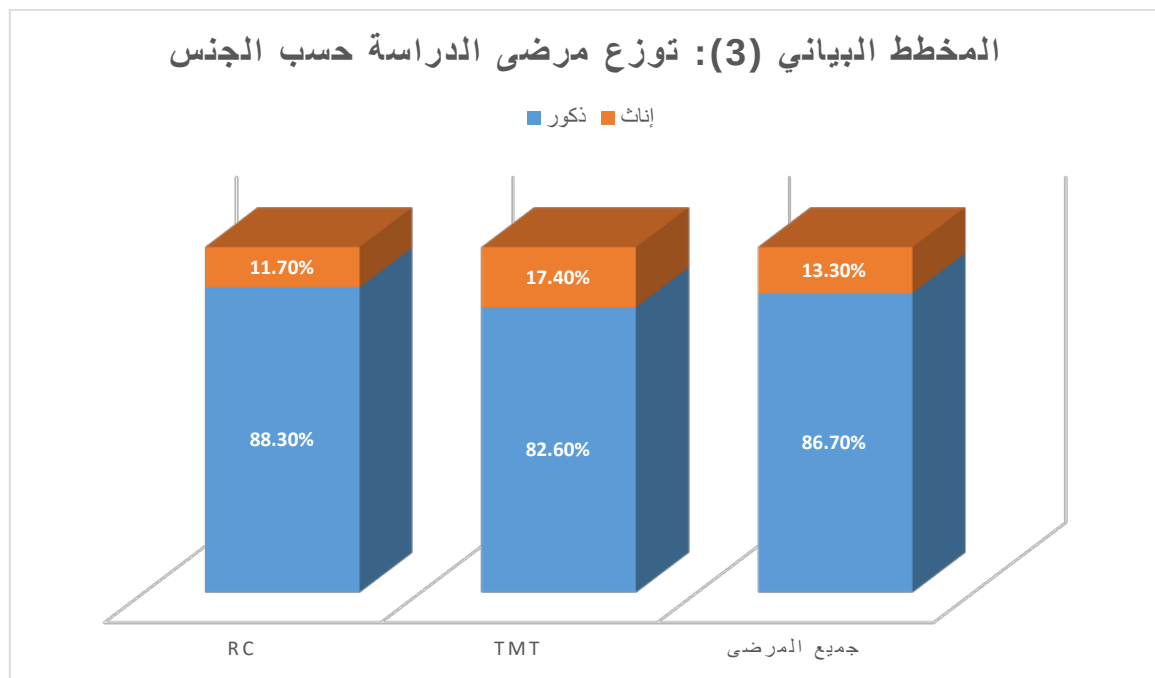
متوسط العمر في مجموعة استئصال المثانة الجذري (RC) بلغ 63.9 ± 11.2 سنة، مقابل 65.7 ± 14.9 سنة في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ (TMT) مع عدم وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي التداخل من حيث متوسط العمر.



2.3 مخطط مصور جدلي:

معظم مرضى الدراسة كانوا من الذكور (72 مريض) بنسبة 86.7%، مقابل (11 أنثى) بنسبة 13.3%، ولم يكن هناك فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع الجنسي حيث أنه 88.3% من مجموعة استئصال المثانة الجذري كانوا من الذكور مقابل 82.6% في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ.

الجدول (2): توزيع المرضى حسب الجنس:			
	(N=23) TMT	(N=60) RC	
ذكور	19 (82.6%)	53 (88.3%)	72 (86.7%)
إناث	4 (17.4%)	7 (11.7%)	11 (13.3%)

**3.3 مخطط مصور جدلي:**

كون التدخين من أهم العوامل المؤهبة لسرطان المثانة فمن غير المستغرب أن معظم مرضى الدراسة كانوا من المدخنين (83.1%) (81.6% في مجموعة RC، 86.9% في مجموعة TMT) مع عدم وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث التدخين.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعظمية في المثانة

بالنسبة للسوابق المرضية (سكري، ارتفاع ضغط) لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة رغم أن

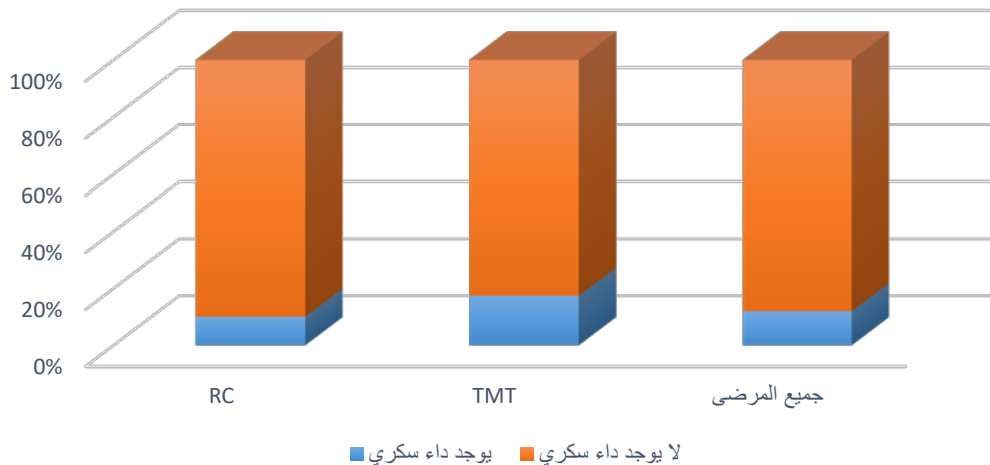
نسبتها كانت أعلى في مجموعة TMT، حيث أنه 10% من مرضى RC كان لديهم داء سكري مقابل 17.4%

في مجموعة TMT، كذلك 23.3% من مرضى RC كان لديهم ارتفاع توتر شرياني مقابل 30.4% في

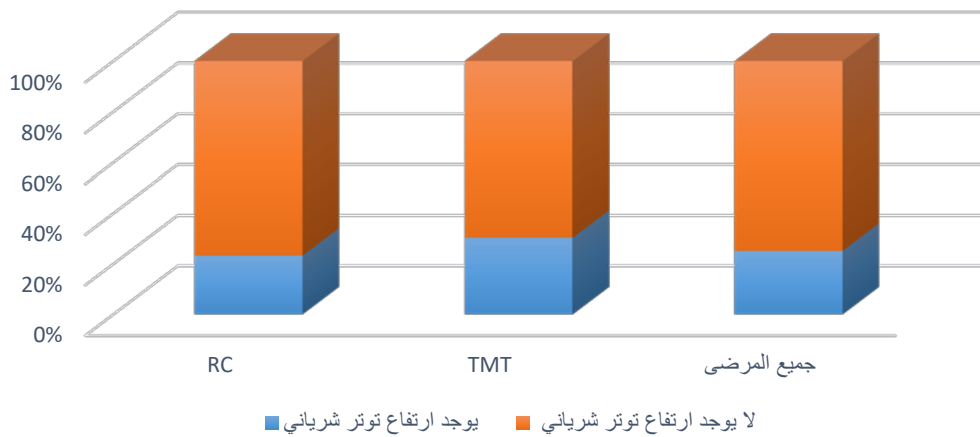
مجموعة TMT.

الجدول (3): توزيع المرضى حسب السوابق				
هيكظطلسدسو	TMT (N=23)	RC (N=60)		
سكري	4 (17.4%)	6 (10%)	نعم	
	19 (82.6%)	54 (90%)	لا	
ارتفاع ضغط	7 (30.4%)	14 (23.3%)	نعم	
	16 (69.6%)	46 (76.7%)	لا	
تدخين	20 (86.9%)	49 (81.6%)	نعم	
	3 (13.1%)	11 (18.4%)	لا	

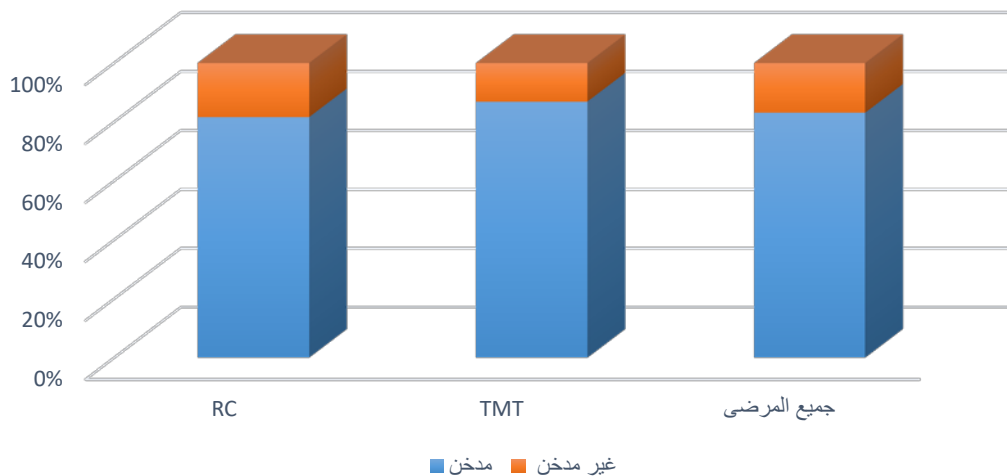
المخطط البياني (4): توزيع مرضى الدراسة حسب وجود الداء السكري أم لا



المخطط البياني (5): توزيع مرضى الدراسة حسب وجود ارتفاع توتر شرياني أم لا



المخطط البياني (6): توزيع مرضى الدراسة حسب حالة التدخين



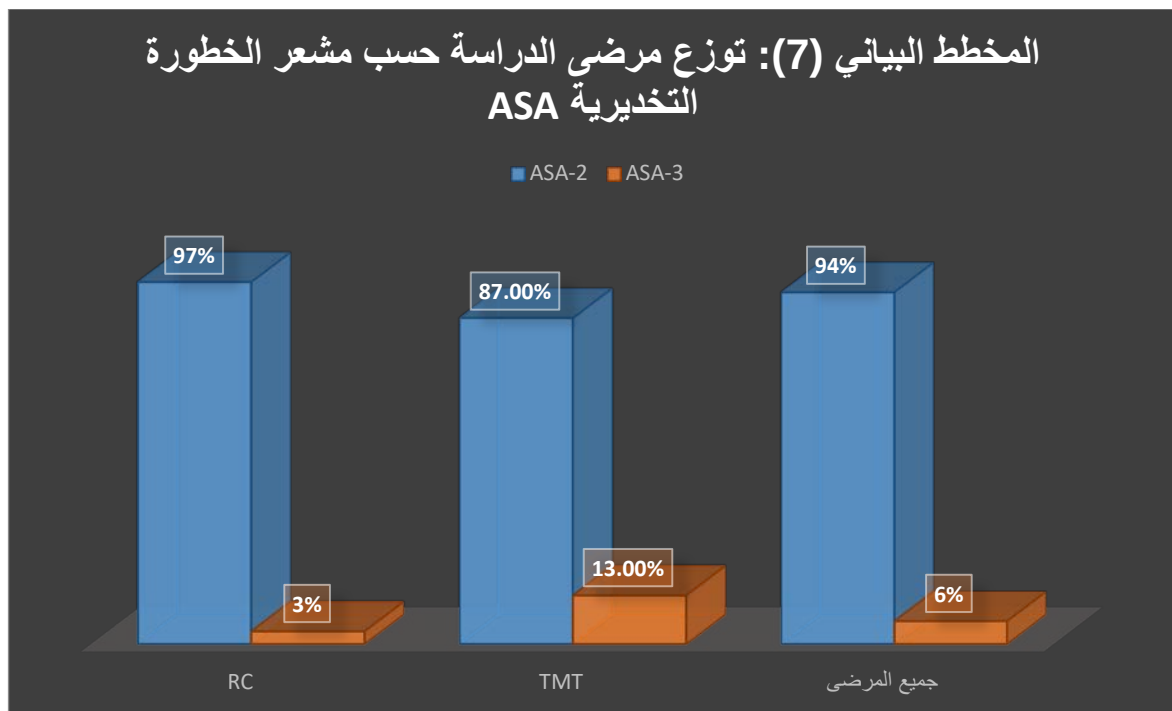
4.3 ملاحظة هامة حول الخلل في ضغط الدم لدى المرضى (ASA):

تم دراسة المرضى من حيث مشعر الخطورة التخديرية حيث وجدنا أن معظم المرضى في مجموعتي الدراسة يتوضعون ضمن فئة ASA-2 (أي وجود مرض جهازى خفيف إلى متوسط ناجم عن تداخل جراحي أو أي إمرضية أخرى، لكنهم مستقرون طبياً وتحت السيطرة) بنسبة 96.6% في مجموعة RC و 86.9% في مجموعة TMT، بينما بقية المرضى توزعوا ضمن الفئة ASA-3 (أي وجود مرض جهازى شديد معيق للنشاطات

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

اليومية لكن غير مسبب لعجز)، وتحليل النتائج لم يبين وجود دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي الدراسة من حيث مشعر الخطورة التخديرية ASA.

الجدول (4): توزيع المرضى حسب مشعر الخطورة التخديرية (ASA)			
جميع المرضى	TMT (N=23)	RC (N=60)	
ASA-2 78 (%93.9)	20 (%86.9)	58 (%96.6)	ASA-2
ASA-3 5 (%6.1)	3 (%13.1)	2 (%3.4)	ASA-3



5.3 ملاحظة: حجب النتائج بناءً على نتائج الدراسة:

51.8% من مرضى الدراسة كانوا ضمن المرحلة السريرية الورمية T2 (56.6% في مجموعة RC، 39.1% في مجموعة TMT)، مقابل 42.1% T3 (40% في مجموعة RC، 47.8% في مجموعة TMT) و فقط

6.1% من مجمل المرضى كانوا ضمن فئة T4 (3.4% في مجموعة RC، 13.1% في مجموعة TMT).

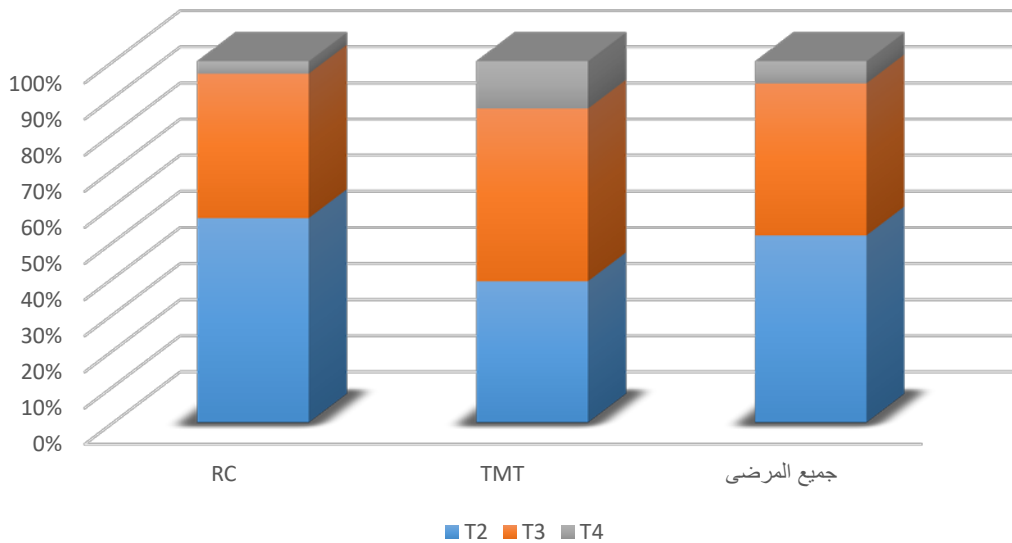
ورغم أن معظم مرضى RC كانوا ضمن فئة T2 و مرضى TMT ضمن فئة T3، لكن لم يكن لذلك دلالة

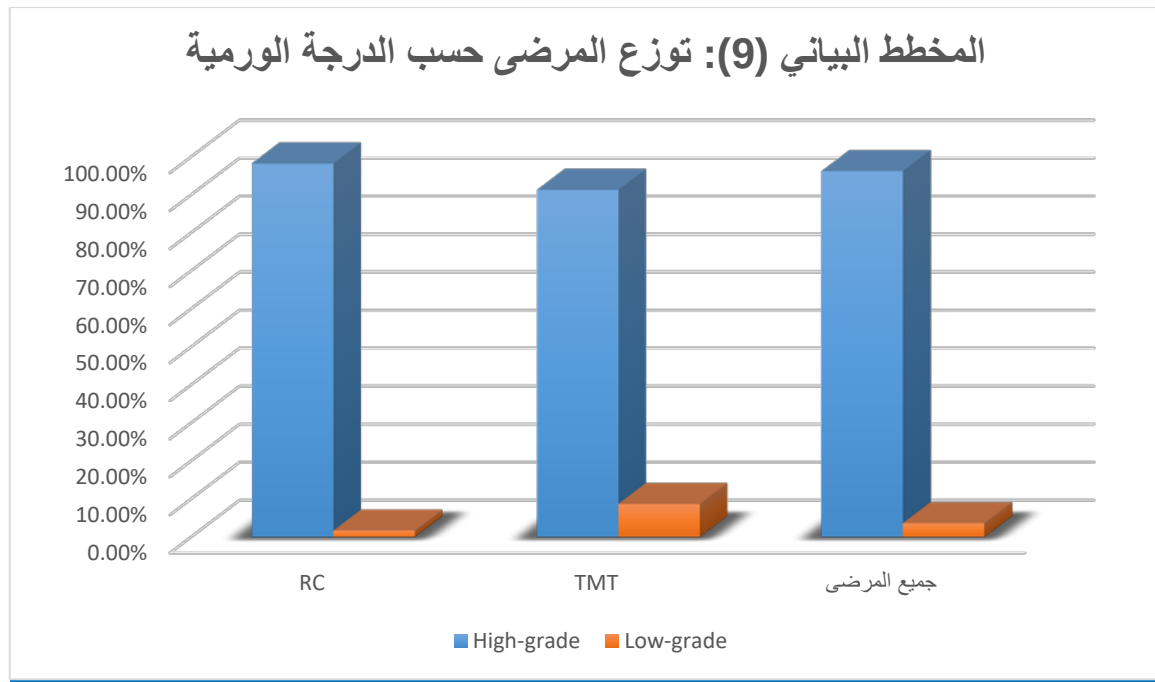
م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

إحصائية هامة ($P= 0.08$). كذلك فإن الغالبية العظمى في مجموعتي الدراسة كانت أورامهم مرتفعة الدرجة (98.3% في مجموعة RC، 91.3% في مجموعة TMT).

الجدول (5): توزيع المرضى حسب المرحلة السريرية والدرجة الورمية:				
المرحلة الورمية (T)		(N=60) RC	(N=23) TMT	مخطط مسدود
T2	34 (56.6%)	9 (39.1%)	43 (51.8%)	
T3	24 (40%)	11 (47.8%)	35 (42.1%)	
T4	2 (3.4%)	3 (13.1%)	5 (6.1%)	
High grade	59 (98.3%)	21 (91.3%)	80 (96.3%)	
Low grade	1 (1.7%)	2 (8.7%)	3 (3.7%)	

المخطط البياني (8): توزيع المرضى حسب المرحلة الورمية (T)





6.3.3. النتائج حسب نوع العلاج المساعد:

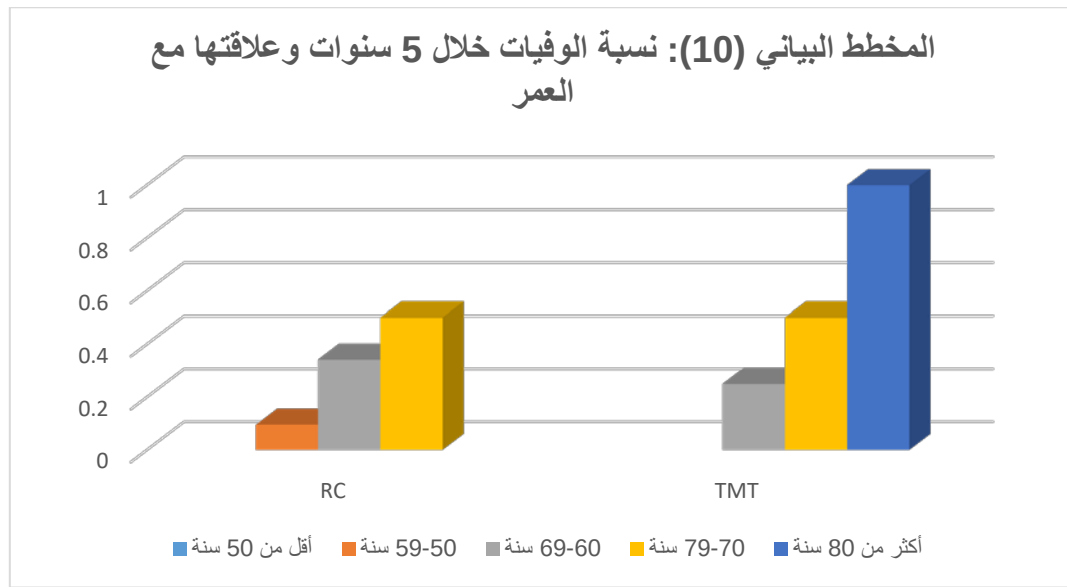
تم دراسة المرضى الذين خضعوا لعلاج كيميائي مساعد Neoadjuvant chemotherapy قبل استئصال المثانة الجذري (RC) وقبل البدء بجلسات تجريف المثانة في مجموعة العلاج الثلاثي (TMT) حيث خضع 10 مرضى (16.6%) من مجموعة RC لعلاج كيميائي مساعد قبل التداخل مقابل مريضين فقط (8.6%) في مجموعة TMT. ورغم أن النسبة أعلى في مجموعة RC إلا أنه لا يوجد دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي الدراسة ($P= 0.089$).

الجدول (6): توزيع المرضى حسب تلقيهم لعلاج كيميائي مساعد:			
مخطط التوزيع	(N=23) TMT	(N=60) RC	
علاج كيميائي مساعد	2 (8.6%)	10 (16.6%)	12 (14.4%)

7.3 التحليل كمي للاستب 5 ضيقة وعلاقته مع العمر:

بلغت نسبة البقاء لخمس سنوات بعد استئصال المثانة الجذري (RC) 75% في مجموعة استئصال المثانة الجذري، مقابل 74% في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ. ومما هو ملاحظ حسب الجدول التالي زيادة نسبة الوفيات مع تقدم المرضى بالعمر في كلتا طريقتي العلاج. دون وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث معدل البقاء لخمس سنوات وعلاقته مع العمر ($P > 0.05$).

الجدول (7): نسبة الوفيات خلال 5 سنوات وعلاقتها مع العمر:				
(N=23) TMT		(N=60) RC		
الوفيات	عدد المرضى	الوفيات	عدد المرضى	
–	4	–	2	> 50 سنة
–	4	2 (9.5%)	21	50–59 سنة
2 (25%)	8	12 (34.2%)	35	60–69 سنة
3 (50%)	6	1 (50%)	2	70–79 سنة
1 (100%)	1	–	–	≤ 80 سنة
6 (26%)	23	15 (25%)	60	جميع المرضى



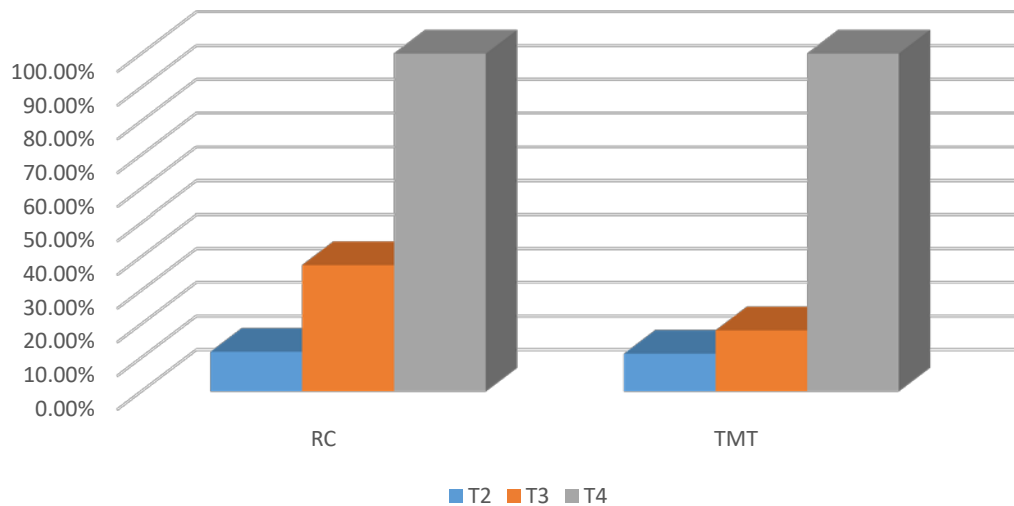
8.3 العلاج الجذري للمثانة: 5 قسمة مع علافة 5 سنوات لظهور المرض، مذكوب:

بلغت نسبة البقيا لخمس سنوات بعد استئصال المثانة الجذري (RC) 75% في مجموعة استئصال المثانة الجذري، مقابل 74% في مجموعة العلاج الثلاثي المحافظ. ومما هو ملاحظ حسب الجدول التالي زيادة نسبة الوفيات مع زيادة المرحلة الورمية في كلتا طريقتي العلاج. دون وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث معدل البقيا لخمس سنوات وعلاقته مع العمر ($P > 0.05$).

حيث بلغت في المرحلة الورمية T2 (5.8% في مجموعة RC مقابل 11.1% في مجموعة TMT)، وفي المرحلة الورمية T3 (45.8% في مجموعة RC مقابل 18.1% في مجموعة TMT)، وفي المرحلة الورمية T4 (بلغت 100% في كلتا مجموعتي الدراسة)

الجدول (8): نسبة الوفيات خلال 5 سنوات وعلاقتها مع المرحلة الورمية:				
(N=23) TMT		(N=60) RC		
الوفيات	عدد المرضى	الوفيات	عدد المرضى	
1 (11.1%)	9	4 (11.7%)	34	T2
2 (18.1%)	11	9 (37.5%)	24	T3
3 (100%)	3	2 (100%)	2	T4
6 (26%)	23	15 (25%)	60	جميع المرضى

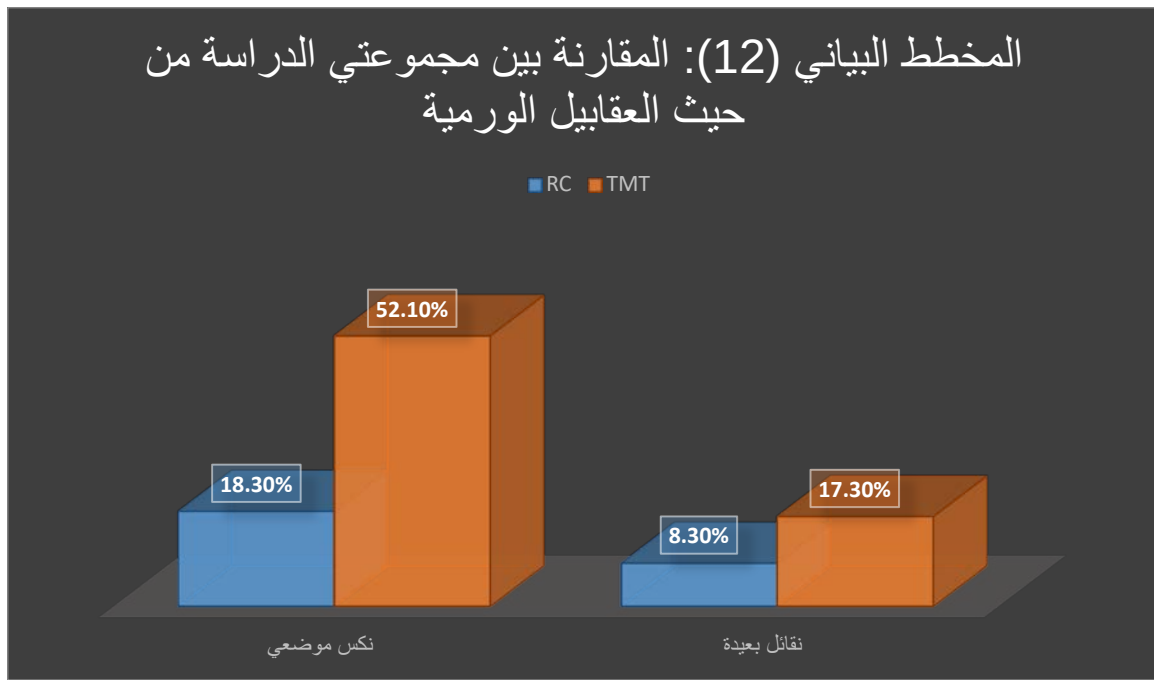
المخطط البياني (11): نسبة الوفيات خلال خمس سنوات وعلاقتها مع المرحلة الورمية



9.3 مخطط تصوري حد الخطأ نقائلي، مذكركم ذلك بعد ر قسمة:

نسبة النكس الموضعي بعد خمس سنوات من المتابعة أعلى في مجموعة TMT منه في مجموعة RC (52.1% مقابل 18.3%) مع وجود فرق إحصائي هام ($P=0.02$). كذلك فإن نسبة النقائل البعيدة بعد خمس سنوات من المتابعة أعلى في مجموعة TMT منه في مجموعة RC (17.3% مقابل 8.3%) ولكن دون وجود فرق إحصائي هام ($P=0.07$).

الجدول (9): العقابيل الورمية لخمس سنوات:					
	(N=23) TMT		(N=60) RC		
P- Value	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
0.02	52.1%	12	18.3%	11	نكس موضعي
0.07	17.3%	4	8.3%	5	نقائل بعيدة



4. المقارنة مع الدراسات العالمية:

إن ورم المثانة مشكلة صحية ذات حدوث متزايد، وتلقى اهتماماً أكثر فأكثر خصوصاً تلك الأورام الغازية للعضلية، مع اعتماد استئصال المثانة الجذري كمعيار ذهبي لعلاج هذه الأورام لعقود طويلة، إلى أن ظهر الحفاظ على المثانة عبر العلاج الثلاثي (TMT) الذي من الممكن أن يقدم نوعية حياة أفضل مع عقابيل ورمية متقاربة. ولاستخلاص النتائج بشكل أفضل قمنا بمقارنة دراستنا مع دراسة Mohamed وزملاؤه^[11] المنشورة عام 2021 والمجراة على 166 مريض، ودراسة Kim وزملاؤه^[12] المنشورة عام 2017 والمجراة على 79 مريض، ودراسة Hong وزملاؤه^[13] المنشورة عام 2017 والمجراة على 93 مريض.

4.1. ملخص نتائج المقارنة مع الدراسات العالمية:

عدد المرضى ككل كان متقارب بين دراستنا ودراسة Hong ودراسة Kim، لكن كان هناك فارق واضح عن دراسة Mohammed حيث كان عدد مرضاهم الأكثر بين الدراسات الأربع (166 مريض). كذلك في كل من دراستنا ودراسة Hong ودراسة Kim كان الأغلبية العظمى من المرضى في مجموعة استئصال المثانة الجذري (RC) على عكس دراسة Mohamed وزملاؤه حيث كان هناك تقارب في عدد المرضى بين مجموعتي الدراسة (85 مريض في مجموعة RC، 81 مريض في مجموعة TMT).

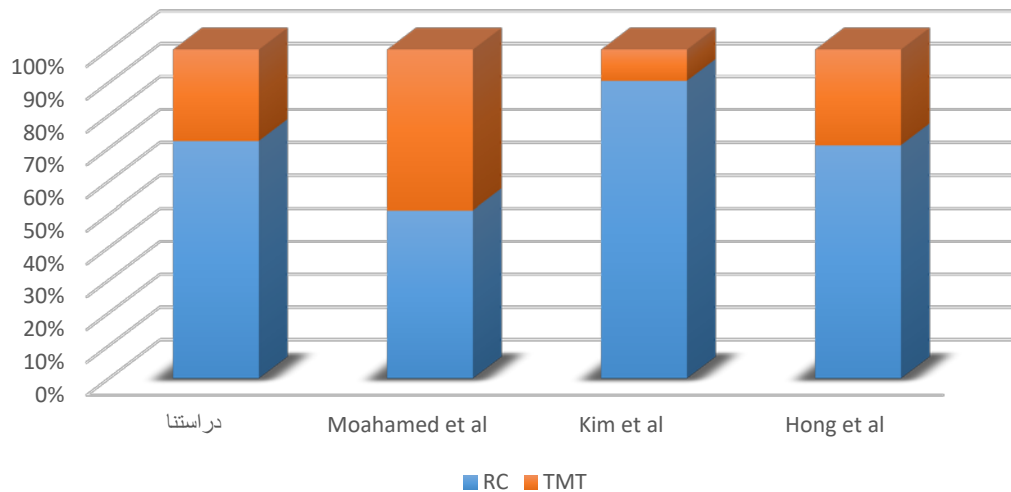
متوسط العمر كان متقارب بين الدراسات الأربع حيث كان معظم المرضى في العقد السابع من العمر، مع أغلبية واضحة للذكور في جميع الدراسات.

لم يقيم Mohamed و Kim في دراستهما السوابق المرضية للمرضى، بينما في دراستنا ودراسة Hong كانت نسبة تواجد الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني متقاربة بين الدراستين وبين المرضى في مجموعتي الدراسة في كل منهما، مع ملاحظة أن أغلب المرضى في دراستنا كانوا من المدخنين على عكس دراسة Hong وزملاؤه حيث كانوا من غير المدخنين.

الجدول (10): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث السمات العامة للمرضى:

Hong et al		Kim et al		Mohamed et al		دراستنا		
TMT	RC	TMT	RC	TMT	RC	TMT	RC	
27 (%29.1)	66 (%70.9)	32 (%9.5)	308 (%90.5)	81 (%48.8)	85 (%51.2)	23 (%27.8)	60 (%72.2)	عدد المرضى (%)
66.5	67.3	77	65	60	56	65.7	63.9	متوسط العمر (سنة)
19 (%70)	46 (%70)	25 (%78.1)	260 (%84.4)	67 (%83)	61 (%72)	19 (%82.6)	53 (%88.3)	الجنس
8 (%30)	20 (%30)	7 (%21.9)	48 (%15.6)	14 (%17)	14 (%28)	4 (%17.4)	7 (%11.7)	
5 (%18)	16 (%24)	-	-	-	-	4 (%17.4)	6 (%10)	السوابق
10 (%37)	24 (%36)	-	-	-	-	7 (%30.4)	14 (%23.3)	
8 (%29)	17 (%26)	-	-	-	-	20 (%86.9)	49 (%81.6)	

المخطط البياني (13): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث توزع المرضى على نمطي العلاج





في دراستنا ودراستي Mohamed و Kim لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة (TMT & RC)، حيث أنه في دراستنا كانت المرحلة T2 هي الأشيع في مجموعة RC (56.6%) والمرحلة T3 هي الأشيع في مجموعة TMT (47.8%) بينما شكلت المرحلة T2 (39.1%) من المرضى. بينما في دراسة Mohamed وزملاؤه كانت المرحلة T3 هي الأشيع في مجموعة RC (41%) بفارق ضئيل عن المرحلة T2 (40%)، والمرحلة T2 هي الأشيع في مجموعة TMT (53%). وأخيراً في دراسة Kim وزملاؤه كانت المرحلة T2 هي الأشيع في مجموعة RC (47%) بفارق ضئيل عن المرحلة T3 (46.1%)، والمرحلة T2 هي الأشيع في مجموعة TMT (56.2%). بينما كانت الدرجة الورمية High-grade موجودة لدى غالبية المرضى في جميع الدراسات وفي كلتا مجموعتي كل دراسة كما هو موضح في الجدول (12)

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

بالنسبة للاستسقاء الكلوي، ففي دراستنا ودراسة Kim كانت نسبة المرضى الذين لديهم استسقاء كلوي أعلى في

مجموعة RC (26.6% في دراستنا، 23.3% في دراسة Kim) منه في مجموعة TMT (8.6% في دراستنا،

3.1% في دراسة Kim) مع وجود دلالة إحصائية هامة في كلتا الدراستين ($P < 0.01$ في كليهما). أما في

دراسة Hong وزملاؤه كانت النسبة متقاربة بين مجموعتي الدراسة (47% في مجموعة RC، 44% في

مجموعة TMT، $P=1.00$ بالتالي عدم وجود دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين). بينما لم يقيم Mohamed

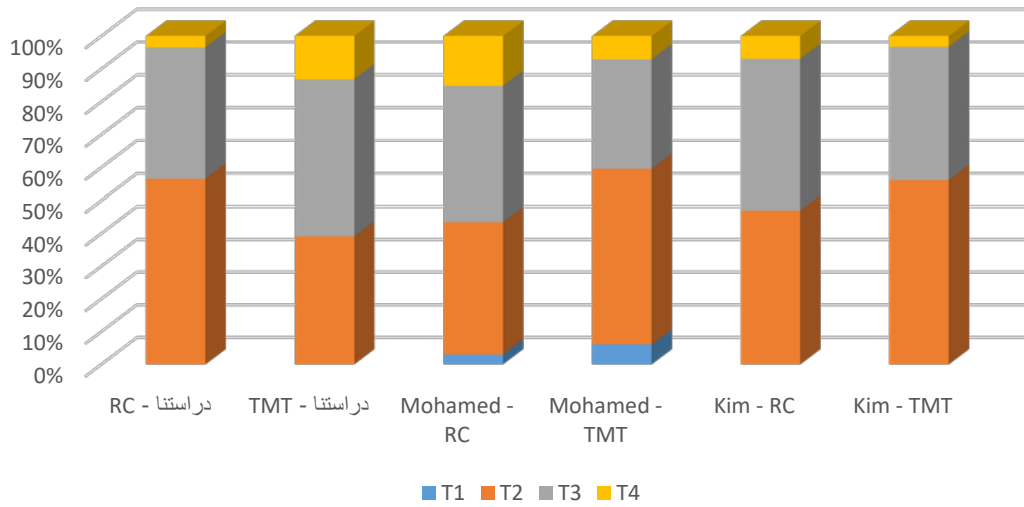
وزملاؤه وجود استسقاء مرافق.

الجدول (11): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث المرحلة والدرجة الورمية ووجود الاستسقاء الكلوي:

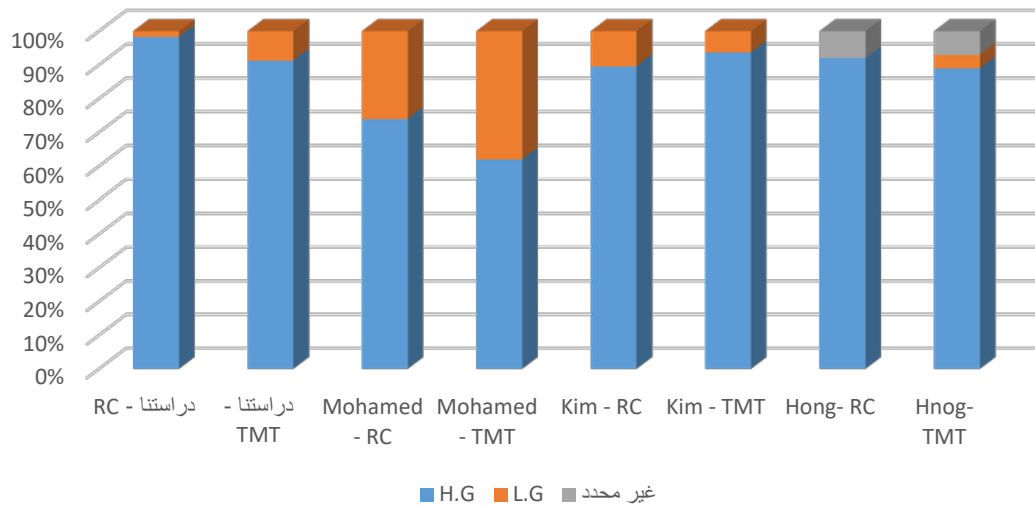
Hong et al		Kim et al		Mohamed et al		دراستنا		
TMT	RC	TMT	RC	TMT	RC	TMT	RC	
27 (%29.1)	66 (%70.9)	32 (%9.5)	308 (%90.5)	81 (%48.8)	85 (%51.2)	23 (%27.8)	60 (%72.2)	عدد المرضى (%)
-	-	-	-	5 (%6)	3 (%3)	-	-	T1
-	-	18 (%56.2)	145 (%47)	43 (%53)	34 (%40)	9 (%39.1)	34 (%56.6)	T2
-	-	13 (%40.6)	142 (%46.1)	27 (%33)	35 (%41)	11 (%47.8)	24 (%40)	T3
-	-	1 (%3.2)	21 (%6.9)	6 (%7)	13 (%15)	3 (%13.1)	2 (%3.4)	T4
24 (%89)	61 (%92)	30 (%93.7)	276 (%89.6)	50 (%62)	63 (%74)	21 (%91.3)	59 (%98.3)	H.G
1 (%4)	0 (%0)	2 (%6.3)	32 (%10.4)	31 (%38)	22 (%26)	2 (%8.7)	1 (%1.7)	L.G
2 (%7)	5 (%8)	-	-	-	-	-	-	غير محدد
12 (%44)	31 (%47)	1 (%3.1)	72 (%23.3)	-	-	2 (%8.7)	16 (%26.6)	استسقاء كلوي مرافق

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

المخطط البياني (15): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث المرحلة الورمية السريرية



المخطط البياني (16): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث الدرجة الورمية



3.4. طهارة فارق إحصائي هام بين مجموعتي التداخل في دراستنا وكذلك في الدراسات العالمية كما هو موضح في الجدول (13).

لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين مجموعتي التداخل في دراستنا وكذلك في الدراسات العالمية كما هو موضح في الجدول (13).

نسبة النكس الموضعي في دراستنا ودراسة Mohammed و Kim كانت أعلى في مجموعة العلاج الثلاثي منه في مجموعة استئصال المثانة الجذري مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا ($P = 0.02$) ودراسة Kim ($P = 0.01$) دون وجود هذا الفارق في دراسة Mohamed ($P = 0.69$).

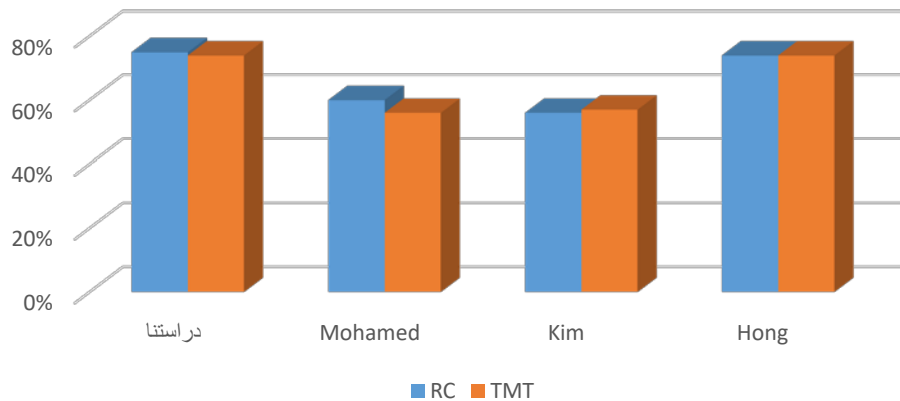
كانت نسبة النقائل البعيدة لدى مرضى استئصال المثانة الجذري RC أقل من مرضى العلاج الثلاثي TMT في دراستنا ودراسة Mohammed دون وجود فارق إحصائي هام، بينما كانت نسبة النقائل البعيدة أعلى في مجموعة استئصال المثانة الجذري في دراسة Kim دون وجود فارق إحصائي هام.

درس Hong وزملاؤه العقابيل الورمية (مشاركةً بين النقائل البعيدة والنكس الموضعي) دون تفصيل فيها ولم يجدوا فارقاً إحصائياً هاماً بين مجموعتي التداخل بعد خمس سنوات من المتابعة.

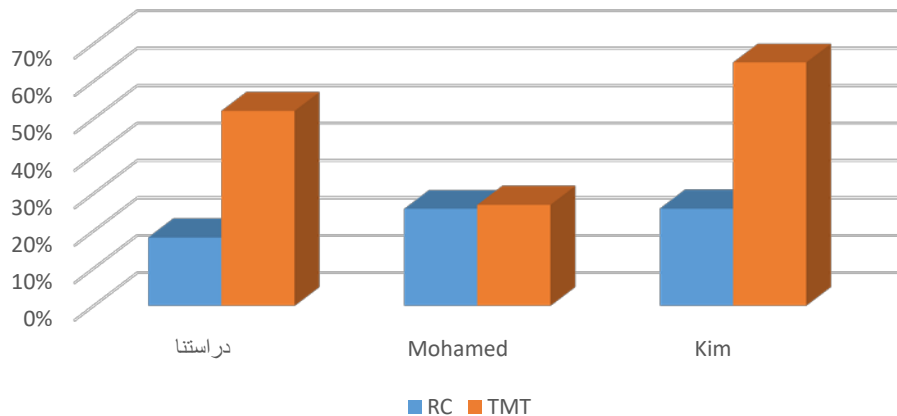
الجدول (12): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث معدل البقيا والعقابيل الورمية:

Hong et al		Kim et al		Mohamed et al		دراستنا		
TMT	RC	TMT	RC	TMT	RC	TMT	RC	
27 (%29.1)	66 (%70.9)	32 (%9.5)	308 (%90.5)	81 (%48.8)	85 (%51.2)	23 (%27.8)	60 (%72.2)	عدد المرضى (%)
%74	%74	%57	%56	%56	%60	%74	%75	معدل البقيا
0.93		0.76		0.67		0.89		
35%	41%	%65	%26	22 (%27)	22 (%25.9)	12 (%52.1)	11 (%18.3)	نكس موضعي
		P= 0.01		P= 0.69		P= 0.02		
		%33	%42	35 (%43)	31 (%36.5)	4 (%17.3)	5 (%8.3)	نقائل بعيدة
P= 0.35		P= 0.6		P= 0.16		P= 0.07		

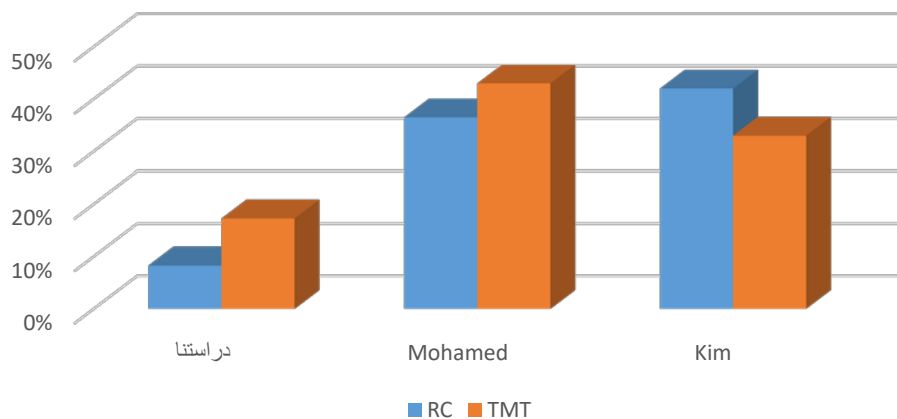
المخطط البياني (17): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث معدل البقاء لخمس سنوات



المخطط البياني (18): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث نسبة النكس الموضعي



المخطط البياني (19): المقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث نسبة النقائل البعيدة



5. محددات الدراسة:

- هناك تحيز في الدراسة بسبب الطبيعة الرجعية للدراسة، حيث تم اختيار المرضى الذين خضعوا إما لـ RC أو TMT ومن ثم متابعتهم بشكل تقدمي، بالتالي فإن أولئك الذين لم يكونوا مناسبين جراحياً لإجراء RC ربما تم إخضاعهم لـ TMT كخيار علاجي بديل.
- كان لدينا عدد محدود من المرضى في مجموعة العلاج الثلاثي المشترك TMT.
- لم نستطيع التأكد بأن الوفيات التي حدثت في مجموعة العلاج الثلاثي المشترك نجمت عن الورم بد ذاته أو عن التأثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي الموجود في TMT.

6. الاستنتاجات:

- تتظاهر سرطانة المثانة الغازية للطبقة العضلية بشكل عام بعد العقد الخامس من العمر، مع وجود ذروة حدوث خلال العقد السابع من العمر.
- يعد التدخين بأنواعه من أهم عوامل الخطر المسببة لسرطانة المثانة، وإن إيقاف التدخين أو عدم البدء به أساساً من أهم عوامل الوقاية من حدوث هذه السرطانة.
- حدوث سرطانة المثانة الغازية للعضلات عند الذكور أشيع من مثيلتها عند الإناث.
- كلما تقدم المريض في العمر كلما زادت احتمالية الوفاة، عند تطبيق إحدى خطتي العلاج (استئصال المثانة الجذري أو العلاج الثلاثي المشترك).
- كلما تقدمت المرحلة الورمية كلما زادت احتمالية الوفاة، عند تطبيق إحدى خطتي العلاج (استئصال المثانة الجذري أو العلاج الثلاثي المشترك)، حيث توفي جميع المرضى من المرحلة الورمية T4 خلال فترة المتابعة التي امتدت لخمس سنوات.

م. عوض - المقارنة بين نتائج العلاج الثلاثي ونتائج استئصال المثانة الجذري في سرطانة الظهارة البولية الغازية للعضلية في المثانة

- لاحظنا بأن أغلب المرضى الذين وجد لديهم استسقاء كلوي مرافق، خضعوا وفضلوا استئصال المثانة الجذري على العلاج الثلاثي المشترك.
- حقق العلاج الثلاثي المشترك معدل بقيا لخمس سنوات يماثل تقريباً ما حققه استئصال المثانة الجذري، لكن مع ملاحظة زيادة نسبة النكس الموضعي والنقائل البعيدة.

7. التوصيات:

- نوصي بتطبيق العلاج الثلاثي المشترك لدى مرضى سرطان الظهارة البولية ذوي المرحلة الورمية السريرية PT3، أو عند وجود أورام ذات المرحلة PT2 دون إمكانية خضوع المريض للجراحة. مع الاعتماد على استئصال المثانة الجذري كخط علاجي أول لدى مرضى سرطان الظهارة البولية ذوي المرحلة الورمية السريرية PT2 المؤهلين للجراحة كونه يحقق معدل نكس موضعي أدنى ونقائل بعيدة أقل عند المتابعة لمدة خمس سنوات.

المراجع:

1. Yai FA, Kassouf W (2009) Radical cystectomy is the treatment of choice for invasive bladder cancer. *Can UrolAssoc J* 39(5):409–412.
2. Kilciler M, Bedir S, Emedir F et al (2006) Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 77:245.
3. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM and Zietman AL. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32:3801- 3809.
4. Rödel C, Weiss C and Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *Journal of clinical oncology*. 2006; 24:5536-5544.
5. J.A. Efstathiou, D.Y. Spiegel, W.U. Shipley, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience *Eur Urol*, 61 (4) (2012), pp. 705-711
6. Bekelman JE, Handorf EA, Guzzo T, Pollack CE, Christodouleas J, Resnick MJ, Swisher-McClure S, Vaughn D, Ten Have T and Polsky D. Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value in Health*. 2013; 16:610-618.
7. Smith AB, Deal AM, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Chen RC, Milowsky MI and Nielsen ME. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int*. 2014; 114:719-726.
8. Arcangeli G, Strigari L and Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015; 95:387-396.
9. A. Shabsigh, R. Korets, K.C. Vora, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology *Eur Urol*, 55 (1) (2009), pp. 164-17.
10. L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal. Global cancer statistics, 2012 *CA: Cancer J Clin*, 65 (2) (2015), pp. 87-108
11. Mohamed DO, Sayed MM, Abdelkawi IF, ElIhoieby MH, Khallaf SM, Khallaf LM, Fouad DM. Bladder preservation versus radical cystectomy in transitional cell carcinoma and squamous cell carcinoma muscle invasive bladder cancer. *Curr Urol*. 2021 Mar;15(1):11-15.
12. Kim YJ, Byun SJ, Ahn H, Kim CS, Hong BS, Yoo S, Lee JL, Kim YS. Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis. *Oncotarget*. 2017 Mar 25;8(40):68996-69004
13. Jian-Hua Hong, Yu-Hua Lin, Yu-Chuan Lu, Yun Chiang, Huai-Ching Tai, Kuo-How Huang, Chia-Hsien Cheng, Yeong-Shiau Pu. Comparative analysis between radical cystectomy and

trimodality therapy for clinical stage II bladder cancer- Experience from a tertiary referral center, Urological Science, 2017,ISSN 1879-5226.

14. Sam P, Nassereddin A, LaGrange CA. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 8, 2023. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder Detrusor Muscle.

15. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. Am J Physiol Renal Physiol. 2009 Dec;297(6):F1477-501.

16. Aldenborg F, Peeker R, Fall M, Olofsson A, Enerbäck L. Metaplastic transformation of urinary bladder epithelium: effect on mast cell recruitment, distribution, and phenotype expression. Am J Pathol. 1998 Jul;153(1):149-57.

17. Pandey T, Pandey S, Goel A, Aggarwal A. Leukoplakia of the urinary bladder: keratinising squamous metaplasia. BMJ Case Rep. 2018 Aug 27;2018:bcr2018227019.

18. Limaïem F, Pandey J, Leslie SW. Inverted Urothelial Papilloma. [Updated 2023 Aug 28].

19. Abdel Gawad AM, Rabie A, Abdelwahed MS, Hasan A. Urothelial Papilloma of the Urinary Bladder: A Case Report and Literature Review of a Rare Entity. Cureus. 2022 Feb 9;14(2):e22046.

20. Venyo AK. Nephrogenic Adenoma of the Urinary Bladder: A Review of the Literature. Int Sch Res Notices. 2015 Feb 2;2015:704982

21. Abdel Magied MH, Badreldin AM, Leslie SW. Cystitis Cystica and Cystitis Glandularis. [Updated 2024 Apr 19].

22. Xin J, Lai HP, Lin SK, Zhang QQ, Shao CX, Jin L, et al. Bladder leiomyoma presenting as dyspareunia: Case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3971

23. Jagtap SV, Sarda SD, Demde RB, Huddedar AD, Jagtap SS. Primary Squamous Cell Carcinoma of Urinary Bladder - A Rare Histological Variant. J Clin Diagn Res. 2015 Nov;9(11):ED03-4.

24. Dadhania V, Czerniak B, Guo CC. Adenocarcinoma of the urinary bladder. Am J Clin Exp Urol. 2015 Aug 8;3(2):51-63.

25. Ghervan L, Zaharie A, Ene B, Elec FI. Small-cell carcinoma of the urinary bladder: where do we stand? Clujul Med. 2017;90(1):13-17

26. Mylarappa P, Prathvi, Javali T, Ramesh D, Prabhu V, Rau AR. Pleomorphic undifferentiated sarcoma of urinary bladder with calcified pulmonary metastasis: A rare entity. Indian J Urol. 2013 Jul;29(3):253-6.

27. Benerjee N, Parmar K, Vaiphei K. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. Autops Case Rep. 2021 Apr 22;11:e2021264.

28. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. Int J Surg Pathol. 2005 Apr;13(2):143-53

29. Shadab R, Nerli RB, Bidi SR, Ghagane SC. Risk Factors for Bladder Cancer: Results of a Survey of Hospital Patients. J Cancer Allied Spec. 2023 Jan 13;9(1):485.

30. Abdel-Rahman O. Validation of the Eighth AJCC New Substages for Bladder Cancer Among Different Staging Contexts. Clin Genitourin Cancer. 2017 Dec;15(6):e1095-e1106.

31. Sell V, Ettala O, Montoya Perez I, Järvinen R, Pekkarinen T, Vaarala M, Seppänen M, Liukkonen T, Marttila T, Aaltomaa S, Kaasinen E, Boström PJ. Symptoms and diagnostic delays in bladder cancer with high risk of recurrence: results from a prospective FinnBladder 9 trial. *World J Urol.* 2020 Apr;38(4):1001-1007
32. Adamczyk P, Pobłocki P, Kadlubowski M, Ostrowski A, Wróbel A, Mikołajczak W, Adamowicz J, Drewa T, Juszczak K. A Comprehensive Approach to Clinical Staging of Bladder Cancer. *J Clin Med.* 2022 Jan 30;11(3):761.
33. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol.* 2017 May;24(3):113-127.
34. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jan;196(1):117-22.
35. Gharibvand MM, Kazemi M, Motamedfar A, Sametzadeh M, Sahraeizadeh A. The role of ultrasound in diagnosis and evaluation of bladder tumors. *J Family Med Prim Care.* 2017 Oct-Dec;6(4):840-843
36. Guldhammer CS, Vásquez JL, Kristensen VM, Norus T, Nadler N, Jensen JB, Azawi N. Cystoscopy Accuracy in Detecting Bladder Tumors: A Prospective Video-Confirmed Study. *Cancers (Basel).* 2023 Dec 28;16(1):160.
37. Kim LHC, Patel MI. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl Androl Urol.* 2020 Dec;9(6):3056-3072. doi: 10.21037/tau.2019.09.38.
38. Galgano SJ, Porter KK, Burgan C, Rais-Bahrami S. The Role of Imaging in Bladder Cancer Diagnosis and Staging. *Diagnostics (Basel).* 2020 Sep 16;10(9):703.
39. Aminoltejari K, Black PC. Radical cystectomy: a review of techniques, developments and controversies. *Transl Androl Urol.* 2020 Dec;9(6):3073-3081.
40. Tuma N, Izawa JI, Abdelhady M, Moussa M, Chin JL. Ureteral frozen sections at the time of radical cystectomy: reliability and clinical implications. *Can Urol Assoc J.* 2010 Feb;4(1):28-32.
41. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget.* 2017 Sep 18;8(46):81204-81214.
42. Roviello G, Catalano M, Santi R, Santoni M, Galli IC, Amorosi A, Polom W, De Giorgi U, Nesi G. Neoadjuvant Treatment in Muscle-Invasive Bladder Cancer: From the Beginning to the Latest Developments. *Front Oncol.* 2022 Jul 22;12:912699.
43. Mirza A, Choudhury A. Bladder Preservation for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer.* 2016 Apr 27;2(2):151-163.
44. Fletcher A, Choudhury A, Alam N. Metastatic bladder cancer: a review of current management. *ISRN Urol.* 2011;2011:545241.

Abstract

- **The aim:** The aim of this research is to compare the results of conservative triple therapy for muscle-invasive bladder cancer with the results of radical cystectomy to reach the best decision in patient management.
- **Materials and Methods:** A retrospective and prospective cohort study, including all patients who visited the teaching hospitals at Damascus University during the period from 1/2016 to 1/2019, who were diagnosed with muscle-invasive urothelial carcinoma by transurethral curettage and met the admission criteria without exclusion criteria.
- **Results:** The study included 83 patients, most of whom were males in their seventies, 60 of whom underwent radical cystectomy compared to 23 patients who underwent conservative triple therapy, in the radical cystectomy group the five-year survival rate was 75% compared to 74% in the conservative triple therapy group. The conservative triple therapy resulted in a higher rate of local recurrence and more distant metastases (52.1% and 17.3%, respectively) versus (18.3% and 8.3%, respectively) in the radical cystectomy group.
- **Conclusion:** Triple therapy can be applied in patients with urothelial carcinoma who are not eligible for surgery and have a clinical stage of PT2 tumor with a survival rate comparable to that of radical cystectomy.
- **Keywords:** Urothelial carcinoma, Radical cystectomy, Conservative triple therapy

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Surgery



**Comparison of the results of triple therapy and those of
radical cystectomy in muscle-invasive urothelial
carcinoma of the bladder**

Medical research achieved to get the master degree in Urology

Supervised by:

Prof. Ibrahim Barghouth

Student:

Mohamed Awd

2025