



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

الدراسة النسيجية لمحصل تجريف المثانة عبر الإحليل في أورام الظهارة المثانية ومقارنتها مع نتائج استئصال المثانة الجذري: دراسة مقطعية عرضية مراجعة

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

إشراف:

أ. د. وليد الصالح

الطالبة الباحثة:

مرهف نضال حمدان

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان (الدراسة النسيجية لمحصل تجريف المثانة عبر الإحليل في أورام الظهارة المثانية ومقارنتها مع نتائج استئصال المثانة الجذري: دراسة متقطعية عرضية، مراجعة) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع:

رهف نضال حمدان

فهرس المحتويات

الصفحة	المحتوى
III	فهرس الأشكال
IV	فهرس الجداول
V	فهرس المخططات البيانية
VII	الملخص
1	الجزء التمهيدي
7	الجزء الأول - الدراسة النظرية
8	1. البنية النسيجية للمثانة
11	2. الوبائيات
12	3. أنماط سرطان المثانة
12	1.3 سرطان الخلايا الانتقالية (سرطان الظهارة البولية)
13	2.3 سرطان الغدي
13	3.3 السرطانة شائكة الخلايا
14	4.3 السرطانات غير المتميزة
14	5.3 السرطانات المختلطة
14	6.3 سرطانات أخرى
14	4. السبببات
16	5. علم الأمراض النسيجي
20	6. التظاهرات السريرية
20	7. التقييم التشخيصي
22	1.7 التصوير الشعاعي
25	2.7 تنظير المثانة
26	3.7 فحص خلوية البول
27	4.7 الواسمات الورمية
27	8. تحديد المرحلة
30	9. التدبير
30	1.9 تجريف ورم المثانة عبر الإحليل

31	2.9 العلاج بالحقن ضمن المثانة
32	3.9 تدبير سرطان المثانة غير الغازي للعضلية
33	4.9 تدبير سرطان المثانة الغازي للعضلية
36	10. موثوقية TURBT في التحديد الدقيق لمرحلة الورم
36	1.10 خفض المرحلة
37	2.10 رفع المرحلة
38	3.10 التحديد الدقيق
41	الجزء الثاني - الدراسة العملية
42	1. هدف البحث
42	2. مناهج البحث وأدواته
42	1.2 مكان وتاريخ الدراسة
42	2.2 تصميم الدراسة
42	3.2 مجموعة الدراسة
42	4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة
43	5.2 طريقة الدراسة
43	3. النتائج
51	4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية
59	5. الاستنتاجات
59	6. التوصيات
60	المراجع

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
8	الشكل (1): البنية النسيجية لجدار المثانة
10	الشكل (2): صورة مجهرية مكبرة توضح الطبقات النسيجية المختلفة للظهارة البولية والصفحة الخاصة
12	الشكل (3): صور عبر تنظير المثانة لآفات ورمية
17	الشكل (4): سرطان المثانة الغازي للعضلية (pT2)
17	الشكل (5): سرطان المثانة غير الغازي للعضلية
18	الشكل (6): تصنيف أورام المثانة حسب الدرجة
22	الشكل (7): صورة بالموجات فوق الصوتية لكتلة ضمن المثانة
23	الشكل (8): تصوير مقطعي محوسب يُظهر وجود كتلة ضمن المثانة
24	الشكل (9): تصوير رنين مغناطيسي (T2) يُظهر وجود ورماً في الجدار الأيمن للمثانة
29	الشكل (10): شكل ترسمي لصفات الورم البدئي (T) من نظام TNM لتصنيف الورم البدئي في المثانة

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
44	الجدول (1): السمات السريرية لمرضى الدراسة
46	الجدول (2): السمات الورمية بعد استئصال المثانة الجذري لدى 73 مريض ممن شُخص لهم ورم $\leq pT2$ من خلال التجريف عبر الإحليل
49	الجدول (3): مقارنة عدة متغيرات بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة $\leq pT2$
52	الجدول (4): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث السمات السريرية
55	الجدول (5): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث السمات الورمية بعد استئصال المثانة الجذري لدى المرضى ممن شُخص لهم ورم $\leq pT2$ من خلال التجريف عبر الإحليل
56	الجدول (6): المقارنة بين دراستنا ودراسة Poletajew من حيث السمات السريرية
58	الجدول (7): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري لدى المرضى ممن شُخص لهم ورم $\leq pT2$ من خلال التجريف عبر الإحليل

فهرس المخططات البيانية

الصفحة	المخطط البياني
44	المخطط البياني (1): توزيع المرضى حسب العمر
45	المخطط البياني (2): توزيع المرضى حسب الجنس
45	المخطط البياني (3): توزيع المرضى حسب استئطاب استئصال المثانة الجذري
47	المخطط البياني (4): المرحلة الورمية للمرضى الذين استئطب لديهم استئصال المثانة الجذري لوجود ورم $\leq T2$ من خلال TURBT
47	المخطط البياني (5): الدرجة الورمية (WHO 1973) للمرضى الذين استئطب لديهم استئصال المثانة الجذري لوجود ورم $\leq T2$ من خلال TURBT
48	المخطط البياني (6): الدرجة الورمية (WHO 2004) للمرضى الذين استئطب لديهم استئصال المثانة الجذري لوجود ورم $\leq T2$ من خلال TURBT
49	المخطط البياني (7): المقارنة بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة الورمية $T2$ أو أعلى من حيث الجنس
50	المخطط البياني (8): المقارنة بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة الورمية $T2$ أو أعلى من حيث الدرجة (WHO 1973) في عينات TUR
50	المخطط البياني (9): المقارنة بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة الورمية $T2$ أو أعلى من حيث الدرجة (WHO 2004) في عينات TUR
53	المخطط البياني (10): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث التوزيع الجنسي للمرضى
53	المخطط البياني (11): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث استئطاب استئصال المثانة الجذري
54	المخطط البياني (12): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري
57	المخطط البياني (13): المقارنة بين دراستنا ودراسة Poletajew من حيث التوزيع الجنسي للمرضى
58	المخطط البياني (14): المقارنة بين دراستنا ودراسة Poletajew من حيث المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري

الملخص

- **هدف البحث:** إن هدف هذا البحث هو دراسة محصول التجريف عبر الإحليل في أورام الظهارة المثانية ومقارنتها مع نتائج الاستئصال الجذري، لبيان إمكانية الاعتماد على الدراسة النسيجية للمجروفات في تحديد المرحلة النهائية للورم واختيار العلاج المناسب للمريض.
- **المواد والطرائق:** دراسة مقطعية عرضية راجعة تشمل جميع المرضى الخاضعين لاستئصال المثانة الجذري بعد تأكيد إصابتهم بورم ظهارة مثانة بعد الدراسة النسيجية لمحصول تجريف المثانة عبر تنظير الإحليل، في المشفى الوطني الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة ما بين 2022/1 حتى 2024/1.
- **النتائج:** شملت الدراسة 85 مريض، متوسط أعمارهم 65.8 ± 11.2 سنة، معظمهم من الذكور (87%). تم إجراء استئصال المثانة الجذري لوجود ورم مثانة غازي للعضلية (T2) لدى 73 مريض (85.8%). انخفضت المرحلة الورمية لدى 13 مريض (17.8%)، على النحو التالي: 9.5% لم يُعثر لديهم على ورم، 2.7% كان لديهم ورم موضع Tis، 5.4% كان لديهم ورم سطحي (T1 أو Ta). وبقية المرضى كانت مرحلتهم الورمية بعد الاستئصال إما T2 (47.9%) أو $T2 < T2$ (34.5%). لم يختلف العمر والجنس والفترة بين تجريف الورم عبر الإحليل واستئصال المثانة الجذري إحصائياً بين المجموعة التي وضعت لها المرحلة الورمية pT2 بعد الاستئصال الجذري والمجموعة التي تدنت لها المرحلة.
- **الخلاصة:** يعد معدل تدني المرحلة الورمية لسرطان المثانة بعد استئصال المثانة الجذري هاماً، لم يتم تحديد أي معايير سريرية أو مرضية مرتبطة بتدني المرحلة الورمية ($pT2 >$) عند استئصال المثانة الجذري.
- **الكلمات المفتاحية:** سرطان ظهارة المثانة، استئصال المثانة الجذري، المرحلة الورمية.

الجزء التمهيدي

مقدمة:

- إن سرطان المثانة يحتل المرتبة السابعة في الشيوع بين السرطانات حول العالم، والنمط الأشيع له هو Urothelial carcinoma [2,1].
- أغلبية الحالات تكون غير غازية لعضلية المثانة عند وضع التشخيص المبدئي (فقط 20% من الكارسينومات تغزو عضلية المثانة). [3]
- تبعاً لتقرير التشريح المرضي يقوم أخصائي الجراحة البولية باختيار العلاج المحافظ (تجريف كامل بالتنظير عبر الإحليل "TURBT" Transurethral Resection of Bladder Tumor) أو الاستئصال الجذري للمثانة. [4] فالأورام المحدودة بالمخاطية (pT1, pTa) تعالج بشكل محافظ أما الأورام الغازية للعضلية (pT2_≤) تتطلب علاجاً أكثر عدوانية. [5]
- هناك بعض الحالات عالية الخطورة يجب أن يؤخذ فيها الاستئصال الجذري بعين الاعتبار مثل الأورام عالية الدرجة high grade والأورام التي تترافق مع كارسينوما موضوعة in-situ والأورام المتعددة والأورام الكبيرة (أكبر من 3 سم) وحالات الغزو الوعائي للمفاوي. [6] بالإضافة إلى النخر الورمي، والذي يشكل عامل إنذاري سيء في أغلب السرطانات عند الإنسان. [7]
- لوحظ أن مرحلة الورم تم تخفيضها down-staging إلى pT0 في 5-20% من حالات الاستئصال الجذري. [8]

المشكلة البحثية:

إن استئصال المثانة الجذري يعتبر من العمليات الجراحية الكبرى، والتي تؤثر على نوعية حياة المريض بعد الجراحة. وانطلاقاً من هنا جاءت هذه الدراسة لبيان إمكانية الاعتماد على نتائج الدراسة النسيجية للمجروفات عبر الإحليل في وضع الاستطباب لاستئصال المثانة الجذري.

تساؤلات البحث:

- ما هي نسبة غزو العضلية في أورام الظهارة البولية؟
- ما هو متوسط العمر عند تشخيص الإصابة البدئية؟ وهل هناك أفضلية لجنس معين؟
- ما هو متوسط الفترة بين التجريف والاستئصال؟ وهل كانت ذات تأثير على نتائج البحث؟
- هل يمكن الاعتماد على نتيجة الدراسة النسيجية للمجروفات عبر الإحليل لتحديد المرحلة النهائية للورم واختيار العلاج المناسب.

هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة محصول التجريف عبر الإحليل في أورام الظهارة المثانية ومقارنتها مع نتائج الاستئصال الجذري، لبيان إمكانية الاعتماد على الدراسة النسيجية للمجروفات في تحديد المرحلة النهائية للورم واختيار العلاج المناسب للمريض.

أهمية البحث:

إن سرطان المثانة يحتل المرتبة الرابعة عند الرجال والتاسعة عند النساء من حيث الشيوع. وتقدر البقيا الخالية من المرض لـ 5 سنوات بعد الاستئصال الجذري بـ 56-58% فقط. ومن هنا جاءت أهمية البحث لبيان فعالية الدراسة النسيجية لمجروفات المثانة عبر الإحليل في وضع التشخيص الدقيق والحاجة لاستئصال المثانة الجذري أو الاكتفاء بالمراقبة.

مبررات البحث:

إن استئصال المثانة الجذري يعتبر من العمليات الجراحية الكبرى، والتي تؤثر على نوعية حياة المريض بعد الجراحة. وانطلاقاً من هنا جاءت أهمية هذه الدراسة لبيان إمكانية الاعتماد على نتائج الدراسة النسيجية للمجروفات عبر الإحليل في تحديد المرحلة النهائية للورم ووضع الاستطباب المناسب.

محدوديات البحث:

إن هذه الدراسة شملت المرضى الذين خضعوا لاستئصال مثانة جذري بعد تأكيد إصابتهم بورم مثانة عند دراسة المجروفات عبر الإحليل. وبناءً عليه تحددت الدراسة بالمرضى الذين أجروا التجريف والاستئصال بنفس الوحدة الجراحية، وكذلك تمت الدراسة النسيجية بنفس مخبر التشريح المرضي.

مناهج البحث وأدواته:

مكان وتاريخ الدراسة: المشفى الوطني الجامعي في دمشق خلال الفترة الممتدة ما بين 2022/1 حتى 2024/1.

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية عرضية راجعة A retrospective cross sectional study

مجموعة الدراسة: جميع المرضى الخاضعين لاستئصال المثانة الجذري بعد تأكيد إصابتهم بورم ظهارة مثانة بعد الدراسة النسيجية لمحصل تجريف المثانة عبر تنظير الإحليل، في المشفى الوطني الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة ما بين 2022/1 حتى 2024/1.

معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- إجراء الدراسة النسيجية للتجريف أو الاستئصال في مخابر أخرى خارج المشفى الوطني الجامعي.
- عدم توفر البلوكات الشمعية.
- أنواع أخرى من سرطان المثانة (غير سرطان المثانة الظهاري)
- عدم وجود عضلية خاصة ضمن عينة التجريف.

حجم العينة: بالاعتماد على الموقع الإلكتروني <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

المجراة دلالة إحصائية هو (55) مريض.

مصادر البيانات: البيانات التي سترد في الدراسة مأخوذة من السجلات الطبية للمرضى المدروسين والتي تم

الاحتفاظ بها في أرشيف المشافي الجامعية بدمشق.

تحليل البيانات:

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

الدراسات المرجعية:

1. دراسة Poletajew وزملاؤه: [9] المنشورة عام 2014، الدراسة تمت على 181 مريض خضعوا لاستئصال مثانة جذري بعد تأكيد إصابتهم بورم مثانة عند دراسة محصول تجريف المثانة عبر الإحليل. وجدوا أن نتيجة الدراسة النسيجية غير حاسمة في تشخيص أورام المثانة الغازية للعضلية، وغير قادرة على تنبؤ المرحلة النهائية للورم. وأن نسبة حدوث التقييم الخاطئ لدرجة الورم over/under grading هي نسبة هامة ويجب العمل على تقليلها.

2. دراسة Beukers وزملاؤه: [3] المنشورة عام 2012، الدراسة تمت على 106 مريض تم تأكيد إصابتهم بورم مثانة يغزو العضلية عند دراسة محصول تجريف المثانة لديهم، وتلاه استئصال جذري للمثانة دون خضوعهم لأي علاج مساعد. وجدوا أن حوالي ربع المرضى ممن شخص لديهم غزو لعضلية المثانة بدراسة محصول التجريف، انخفضت لديهم مرحلة الورم بعد دراسة عينة الاستئصال الجذري. وكما وجدوا أنه لا اختلاف في البقيا بين المرضى الذين أثبتت إصابتهم بورم pT2 والذين انخفضت لديهم مرحلة الورم بعد الاستئصال الجذري.

مكونات البحث:

❖ الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

1. البنية النسيجية للمثانة

2. وبائيات سرطان المثانة

3. أنماط سرطان المثانة

4. السبببات

5. علم الأمراض النسيجي

6. التظاهرات السريرية

7. التقييم التشخيصي

8. تحديد المرحلة

9. التدبير

10. موثوقية TURBT في التحديد الدقيق لمرحلة الورم

❖ 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

4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

5. الاستنتاجات

6. التوصيات

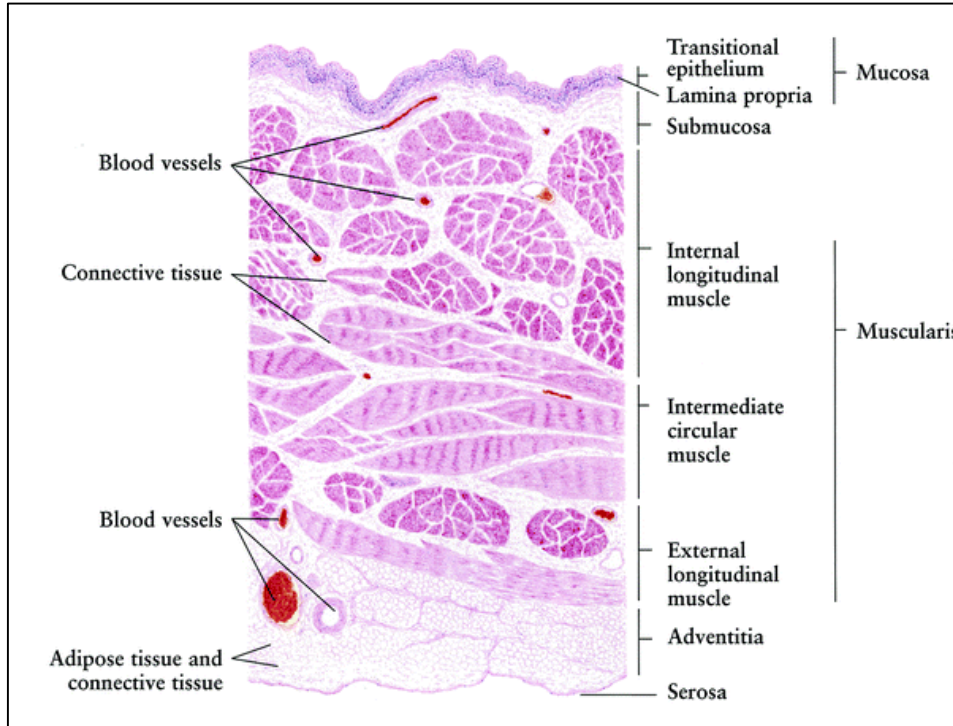
الجزء الأول – الدراسة النظرية

1. البنية النسيجية للمثانة:

تتواجد وظيفتان رئيسيتان للمثانة هما تخزين البول وإفراغه. يسمح النسيج المتخصص للمثانة بالانقباض والاسترخاء المنسق لتسهيل وظيفتها الفيزيولوجية. يرتبط التركيب النسيجي عالي التخصص، وخاصة الظهارة البولية، ارتباطاً وثيقاً بالحالات المرضية في المثانة البولية بما في ذلك سرطان الظهارة البولية Urothelial carcinoma [10].

يتكون الهيكل المجهري لجدار المثانة من الطبقات التالية من الداخل إلى الخارج:

- الظهارة المبطنية Lining epithelium
- الصفيحة الخاصة Lamina propria
- العضلية الخاصة Muscularis propria
- الطبقة المصلية/الغلاية الخارجية Serosa/Adventitia



الشكل (1): البنية النسيجية لجدار المثانة

1.1 الظهارة المبطننة Lining epithelium:

عبارة عن ظهارة مطبقة متخصصة، تُسمى الظهارة البولية Urothelium. تتواجد الظهارة البولية حصرياً في البنى البولية مثل الحالب والمثانة والإحليل القريب. تتكون الظهارة البولية من ثلاث طبقات نسيجية مختلفة:

- **الطبقة القمية Apical layer:** الطبقة الأعماق، هي حاجز بين لمعة المثانة والأنسجة التي تقع تحته.

وهي طبقة واحدة من الخلايا على شكل مظلة التي غالباً ما تكون ثنائية النواة. تشكل هذه الخلايا المظلية القمية للظهارة البولية حاجزاً غير نفوذ. تقلل الوصلات الضيقة بين الخلايا من التدفق بين الخلايا، بينما تشكل طبقة من البروتين السكري من اليوروبلاكين uroplakin على سطح الخلايا المظلية لويحة سطحية تغطي المنطقة السطحية.

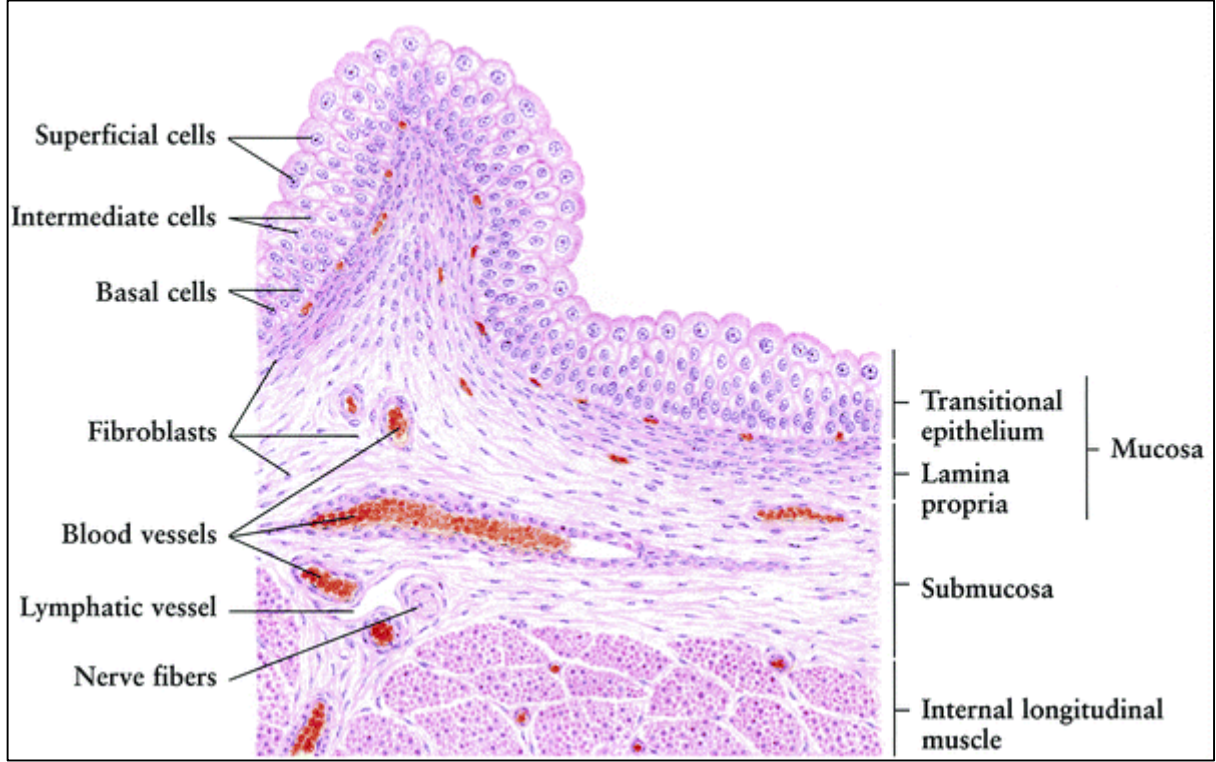
- **الطبقة المتوسطة Intermediate layer:** تتكون من طبقتين إلى ثلاث طبقات من الخلايا متعددة الأضلاع.

- **الطبقة القاعدية Basal layer:** تتكون من طبقتين إلى ثلاث طبقات من الخلايا المكعبة الصغيرة. تكون الظهارة البولية سميكة، وتتألف من خمس إلى سبع طبقات بنوية عند استرخاء المثانة. ومع ذلك، يتمدد جدار المثانة لاستيعاب الحجم المتزايد عند امتلاء المثانة بالبول. يُعاد تنظيم الظهارة البولية إلى طبقتين أو ثلاث طبقات في المثانة المتمددة دون أي ضرر بنوي. وبفضل هذه القدرة الانتقالية للظهارة البولية، تُعرف أيضاً باسم الظهارة الانتقالية Transitional epithelium [11].

2.1 الصفيحة الخاصة Lamina propria:

هي الطبقة تحت الظهارة التي تفصل الظهارة البولية عن العضلية الخاصة (العضلة الدافعة Detrusor muscle). تفصل طبقة من الغشاء القاعدي للظهارة البولية عن الصفيحة الخاصة. هذه الطبقة عبارة عن شبكة غير متجانسة من البروتينات الهيكلية والخلايا، تتكون من مصفوفة خارج خلوية مع ألياف مرنة، وشعيرات دموية، وخلايا لمفاوية، وخلايا مناعية، ونهايات عصبية واردة وصادرة، وخلايا ليفية، وخلايا ليفية عضلية، وخلايا شحمية، وخلايا خلالية من كاجال، وخلايا عضلية ملساء غير مميزة، وعضلية مخاطية.

تقع خلايا كاجال الخلالية داخل الصفيحة الخاصة. وتشكل غشاءً متزامناً مع خلايا العضلات الملساء والنهايات العصبية. وتؤدي خلايا كاجال الخلالية وظائف متعددة في أنسجة مختلفة، إذ تُعرف بأنها تعمل كخلايا منظمة في الأمعاء والإحليل والبروستات. أما في المثانة، فيبدو أنها تعمل كمحولات للإشارات العصبية إلى خلايا العضلات الملساء في المثانة.^[12]



الشكل (2): صورة مجهرية مكبرة توضح الطبقات النسيجية المختلفة للظهارة البولية والصفيحة الخاصة

3.1 العضلية الخاصة Muscularis propria:

تُعرف أيضاً باسم العضلة الدافعة، وتتكون من ثلاث طبقات فرعية: داخلية طولانية، وسطى دائرية، خارجية طولانية. هذه الطبقات الفرعية محددة جيداً حول عنق المثانة، ولكنها تصطف بشكل عشوائي مع بقية جدار المثانة. يحتوي جسم المثانة على نسبة أعلى من العضلات الملساء مقارنةً بالمثلث المثاني، مما يعكس شبكة متطورة من الخلايا الليفية العضلية في الصفيحة الخاصة والعضلية المخاطية في الجسم.^[10]

4.1 الطبقة المصلية Serosa:

هي طبقة رقيقة من النسيج الضام تغطي قبة المثانة وتتصل بالطبقة البريتوانية لجدار البطن. كما تحتوي على أوعية دموية بأحجام مختلفة. [13]

5.1 الغلالة الخارجية Adventitia:

هي طبقة من النسيج الضام الرخو تعمل كطبقة خارجية للمثانة في مناطق المثانة التي لا يوجد فيها نسيج مصلي. [13]

2. الوبائيات Epidemiology:

يُشخص سرطان المثانة لدى حوالي 275000 شخص حول العالم سنوياً، ويموت حوالي 108000 شخص بسببه. في الدول الصناعية، 90% من سرطانات المثانة هي سرطانات ظهارة بولية Urothelial carcinoma. أما في الدول النامية، وخاصة في أفريقيا، فإن غالبية سرطانات المثانة هي سرطانات الخلايا الحرشفية، ومعظم هذه السرطانات ثانوية لعدوى البلهارسيا. ويُذكر أن سرطانة الظهارة البولية هو أكثر سرطانات المسالك البولية شيوعاً في الصين.

في أفريقيا، سُجلت أعلى نسبة إصابة بسرطان الخلايا الحرشفية، في المناطق الموبوءة بالبلهارسيا، ولا سيما السودان ومصر، حيث تتراوح نسبة الإصابة بسرطان الخلايا الحرشفية بين ثلثي وثلاثة أرباع جميع الأورام الخبيثة في المثانة. ومنذ مطلع القرن العشرين، أظهرت بعض الدراسات من مصر انعكاساً لهذا الاتجاه نتيجة للسيطرة الأفضل على داء البلهارسيا في المنطقة، بينما لم يتغير الارتباط في أجزاء أخرى من أفريقيا. ويُعتقد أن زيادة حالات التدخين قد ساهمت في التحول في مصر نحو سرطان الخلايا الحرشفية، الذي يرتبط ارتباطاً أقوى بالتدخين. [14]

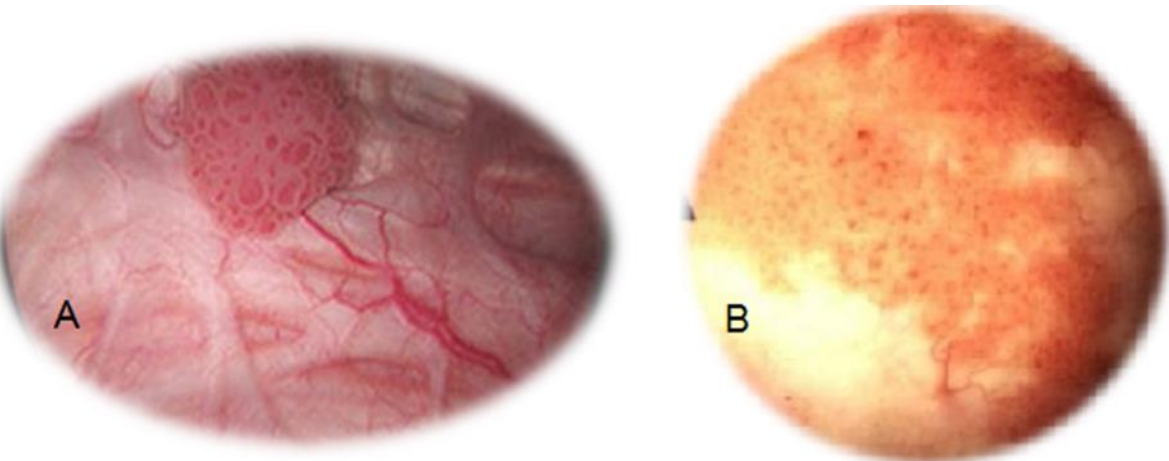
3. أنماط سرطان المثانة:

1.3 سرطان الخلايا الانتقالية TCC (Transitional Cell Carcinoma) أو سرطان الظهارة

البولية UC (Urothelial Carcinoma):

حوالي 90% من سرطانات المثانة هي سرطانات الخلايا الانتقالية. وهذه الأورام في معظم الحالات تبدو على شكل آفات حلزونية متباعدة. وفي حالات أقل شيوعاً قد تكون لاطئة أو على شكل تقرحات. الأشكال الحلزونية عادةً ما تكون سطحية في طبيعتها أما الأشكال اللاطئة والتقرحية فهي عادةً ما تكون غازية.

السرطانة الموضوعة In situ تمتاز بأنها مسطحة، مع ظهارة بولية كشمية (سيئة التصنع). الظهارة البولية تكون فاقدة للتقاطب الخلوي الطبيعي، والخلايا تحوي نواة كبيرة غير منتظمة مفرطة التصبغ مع نوية واضحة. السرطانة الموضوعة قد تحدث بالقرب من أو بعيدة عن آفة سرطانية أخرى متباعدة. ونادراً ما تحدث بشكل بؤري أو منتشر عند مريض لا توجد لديه آفات سرطانية أخرى عيانياً. هذه السرطانة يختلف سيرها وتطورها من حالة لأخرى. ولكن العديد من الحالات تتطور نحو سرطان غازي بالإضافة لذلك فإن الآفة المتباعدة المرافقة للسرطانة الموضوعة تميل للنكس والغزو بنسبة أكبر مقارنةً مع تلك الغير مترافقة مع السرطانات الموضوعة.



الشكل (3): صور عبر تنظير المثانة، (A) آفة حلزونية متباعدة ضمن لمعة المثانة، (B) آفة لاطئة

احتمال حدوث الغزو الورمي، النكس، الترقى له علاقة وثيقة مع درجة الورم. ترقى الورم يحدث بشكل غير شائع عند مرضى الأورام الحليمية السرطانية مع درجة خباثة منخفضة، حيث يحدث عند أقل من 5% من مرضى الدرجة المنخفضة للسرطانات الحليمية، وبنسبة 15-40% عند مرضى الدرجة العالية للسرطانات الحليمية.^[15]

2.3 السرطان الغدي Adenocarcinoma:

وهي تشكل أقل من 2% من مجمل سرطانات المثانة. السرطانة البدئية في المثانة قد يسبقها التهاب المثانة وعسرة التصنع. من الناحية النسيجية هذه السرطانات مفرزة للمخاط وقد تحوي نماذج غدية أو غروانية. بينما السرطانة الغدية البدئية تنشأ عادةً من أرضية المثانة، فإن السرطانة الغدية الناشئة من العصب تتوضع في قبة المثانة. إن معدل الحياة لمدة 5 سنوات هو أقل من 40% على الرغم من المعالجة الجراحية الهجومية.^[16]

3.3 السرطانة شائكة الخلايا SCC (Squamous Cell Carcinoma):

وهي تشكل حوالي 5-10% من مجمل سرطانات المثانة في الولايات المتحدة، وهي عادةً تترافق هنا مع الإنتان المزمن، حصيات المثانة أو استخدام القثطرة البولية لفترة طويلة. وهي قد تترافق مع داء المنشقات (البلهارسيا) البولي الناجم عن الطفيلي المسمى المنشقة الدموية. حيث أن هذا النوع من السرطانات يشكل 60% من سرطانات المثانة في مصر، والشرق الأوسط وأجزاء من أفريقيا بسبب كون مرضى البلهارسيا شائعاً في تلك المناطق. هذه الأورام عادةً ما تكون عقيدية وغازية أثناء التشخيص، نسيجياً تبدو على شكل أورام سيئة التمايز تتكون من خلايا عديدة الأضلاع مع جسور داخل خلوية مميزة. تقرن الظهارية يكون موجوداً على الرغم من أنه عادةً ما يكون بكميات قليلة.^[17]

4.3 السرطانات غير المتميزة:

سرطانات المثانة غير المتميزة نادرة وتشكل أقل من 2% من سرطانات المثانة، لا تحوي أي عناصر ظاهرية ناضجة. يوجد نوع من السرطانات صغيرة الخلايا قد تم وصفه وهو مشابه لآفات مماثلة تصيب الرئة.^[18]

5.3 السرطانات المختلطة:

وهي تشكل 4-6% من سرطانات المثانة وتتكون من مشاركة سرطان خلايا انتقالية مع سرطانات أخرى غدية، شائكة أو غير متميزة. أكثرها شيوعاً هي الترافق ما بين سرطان الخلايا الانتقالية والسرطان شائك الخلايا. معظم الأورام المختلطة تكون كبيرة الحجم ومرشحة عند التشخيص.^[15]

6.3 سرطانات أخرى:

السرطانات الظهارية النادرة التي تصيب المثانة تشمل الأورام الغدية الزغابية، الكارسينويد، الأغران السرطانية، الميلانوما. أما السرطانات غير الظهارية النادرة فتشمل الفيوكروموسيتوما، اللمفوما، الكوريوكارسينوما، وأورام لحمية متوسطة متعددة (الأورام الوعائية، الساركوما العظمية، الساركوما العضلية).^[15]

4. السببيات Etiology:

يرتبط ما يصل إلى 80% من حالات سرطان المثانة بالتعرض البيئي. يُعد تعاطي التبغ السبب الأكثر شيوعاً لسرطان المثانة في الولايات المتحدة وتزداد أهميته في بعض البلدان النامية. ترتبط مدة التدخين وكثافته ارتباطاً مباشراً بزيادة المخاطر. يزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة بمقدار 2-6 مرات لدى المدخنين عنه لدى غير

المدخنين. ويبدو أن هذا الخطر متشابه لدى الرجال والنساء. يُعد Nitrosamine، 2-naphthylamine، و-4-aminobiphenyl عوامل مسرطنة محتملة موجودة في دخان السجائر.

تتضمن العديد من المهن التعرض لمواد قد تزيد من خطر الإصابة بسرطان المثانة. من بين حالات سرطان المثانة المرتبطة بالمهن، يكون معدل الإصابة أعلى لدى العمال المعرضين للأسمينات العطرية، بينما تكون الوفيات أعلى لدى المعرضين للهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات والمعادن الثقيلة. ارتبطت العديد من المهن المرتبطة بالمنتجات البترولية والمذيبات (مثل: السباكة، أعمال الجلود والملابس، أعمال المعادن) بزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة. بالإضافة إلى ذلك، سُجلت زيادة في خطر الإصابة بسرطان المثانة لدى الأشخاص الذين يعملون مع المواد الكيميائية العضوية والأصباغ، بمن فيهم:

- أخصائيو التجميل
- الدهانون
- عمال إنتاج الورق
- أطباء الأسنان

سُكان المناطق الحضرية أكثر عرضة للإصابة بسرطان المثانة. ويُعتقد أن مسببات هذه الحالات متعددة، وقد تشمل التعرض للعديد من المواد المسرطنة. قد يكون التعرض للزرنخ عاملاً للإصابة بسرطان المثانة. ومن المصادر المحتملة للزرنخ بقايا المبيدات الحشرية التي تحتوي على الزرنخ، والتي أستخدمت على نطاق واسع على محاصيل متعددة في عشرينات القرن الماضي وحتى خمسينياته.

ترتبط العديد من عوامل الخطر الطبية بزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة، بما في ذلك:

- العلاج الشعاعي على الحوض
- العلاج الكيميائي بالسيكلوفوسفاميد - يزيد من خطر الإصابة بسرطان المثانة من خلال التعرض للأكرولين، وهو أحد نواتج استقلاب السيكلوفوسفاميد في البول.

▪ أذيات الحبل الشوكي التي تتطلب قنطرة طويلة الأمد - زيادة في خطر الإصابة بسرطانة الخلايا

الحرشفية في المثانة بمقدار 16 إلى 20 ضعف.

على الرغم من أن بعض تعددات الأشكال الجينية الشائعة تبدو أنها تزيد من قابلية الإصابة لدى الأشخاص الذين يتعرضون لظروف عمل مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة، لا يوجد دليل مقنع على وجود عامل وراثي في تطور سرطان المثانة. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ عن حالات عائلية من سرطان المثانة.

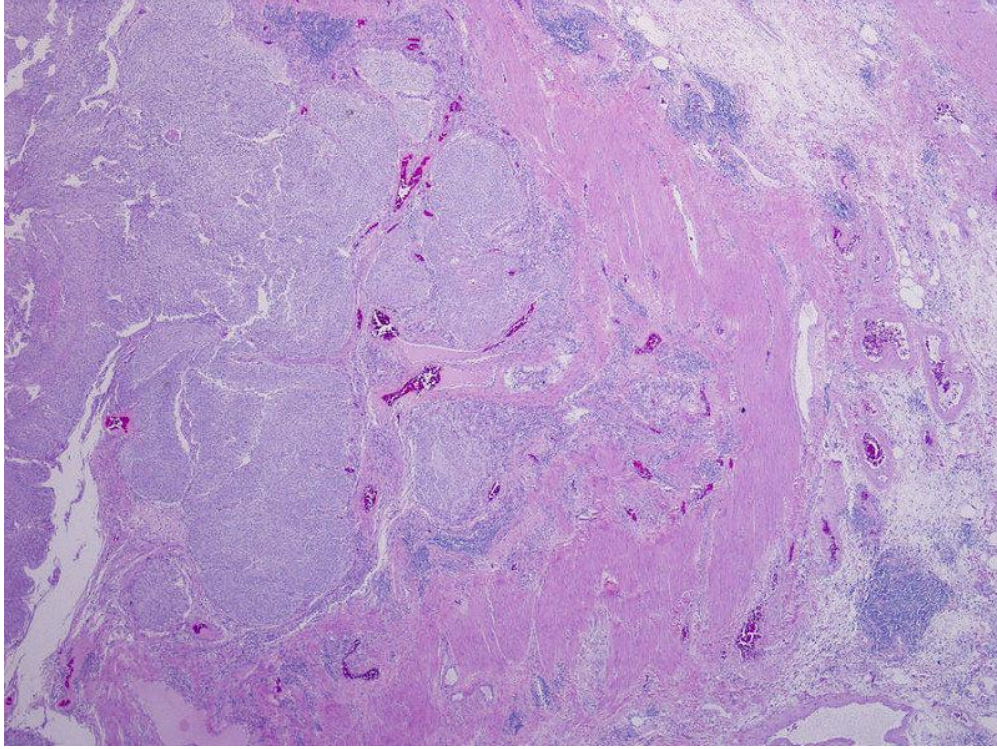
في العديد من البلدان النامية، وخاصة في أفريقيا، تسبب إنتانات البلهارسيا معظم حالات سرطانات الخلايا الحرشفية في المثانة. قد يزيد وجود رتوج المثانة من فرصة إصابة الفرد بسرطانة الخلايا الحرشفية. كما ارتبطت الإصابة بسرطان المثانة بسن أصغر بانقلاب المثانة الخارجي.^[19]

5. علم الأمراض النسيجي Histopathology:

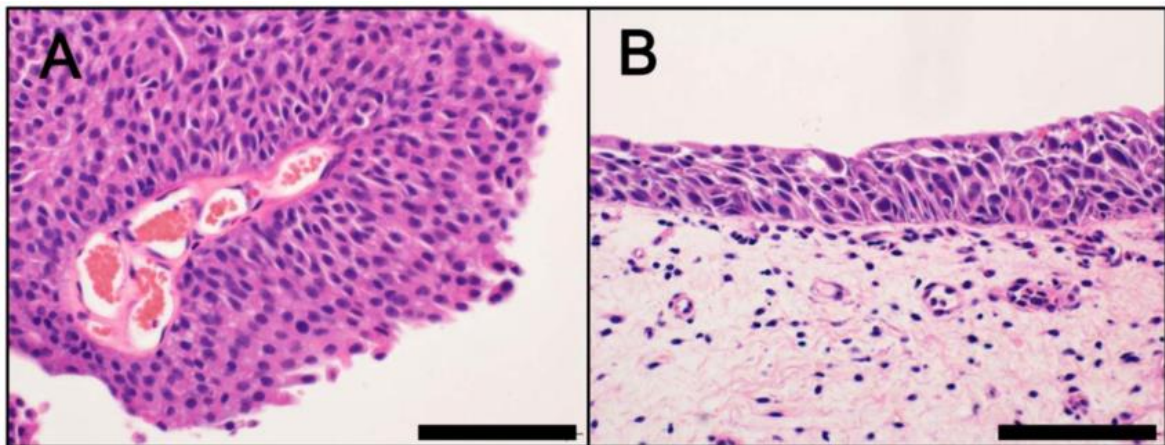
ينشأ سرطان المثانة من طبقة الخلايا القاعدية (CIS)، سرطان المثانة الغازي للعضلية، والسرطانة حرشفية الخلايا) أو الخلايا المتوسطة (سرطان المثانة غير الغازي للعضلية). تمتد الظهارة البولية من الحويضة إلى الإحليل. هذه الظهارة غير نفوذة تماماً وخاملة كيميائياً بسبب طبقة الغليكوزأمينوغليكان الواقية على السطح المخاطي، والوصلات الخلوية الضيقة بين الخلايا المظلية، وبروتينات اليوروبلاكين في غشاء الخلايا المظلية، والتي تمنع أي اختراق للمخاط. يتلون سرطان الظهارة البولية بشكل إيجابي لـ GATA-3 و CK7 و CK20 و p63 والترومبومودولين واليوروبلاكين II و III.^[20]

يُصنف سرطان المثانة حسب المرحلة (غازي للعضلية أم لا) والدرجة (منخفض أو عالي الدرجة). تصنف منظمة الصحة العالمية سرطان الظهارة البولية بناءً على علم الأمراض النسيجي على أنه منخفض أو عالي الدرجة، اعتماداً على درجة خلل التنسج النووي والتشوهات الهيكلية. معظم سرطانات T1 (غير الغازية للعضلية)

حليمية، منخفضة أو عالية الدرجة، بينما تميل سرطانات T2-T4 (الغازية للعضلية) إلى أن تكون غير حليمية وعالية الدرجة. [21]



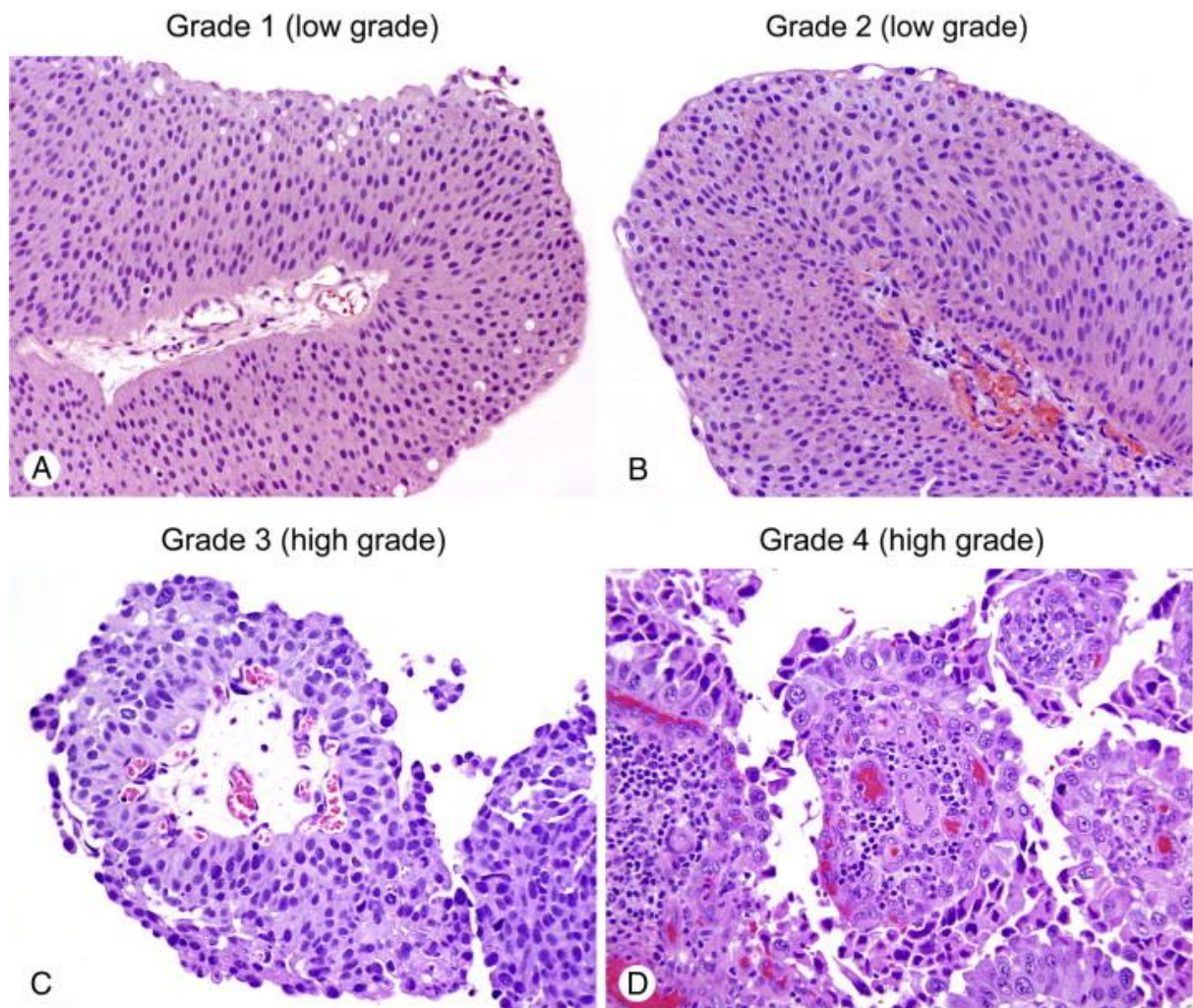
الشكل (4): سرطان المثانة الغازي للعضلية (pT2)



الشكل (5): سرطان المثانة غير الغازي للعضلية. (A) ورم حليمي غير غازي (pTa)، سرطان موضع (pTis، CIS)

تظهر أورام المثانة منخفضة الدرجة عادةً على شكل تنبتات حلزونية ذات تفرعات متكررة. يُعد التباين في القطبية النووية أمراً شائعاً مع نوى غير منتظمة متضخمة ونويات عديدة. قد تكون الانقسامات موجودة، ومعظم خلايا الورم مختلة الصيغة الصبغية. [22]

تظهر الأورام عالية الدرجة ترتيباً أكثر اضطراباً مع خلل تنسج خلوي مقارنةً بالأورام منخفضة الدرجة. غالباً ما تندمج الحليمات مع المزيد من التشوهات الخلوية والهيكلية مقارنةً بالأورام منخفضة الدرجة. تكون النوى متعددة الأشكال ولها نويات بارزة ولها قطبية متغيرة مع وجود انقسامات متكررة. ويكون اختلال الصيغة الصبغية شائعاً.



الشكل (6): تصنيف أورام المثانة حسب الدرجة (عالية أو منخفضة الدرجة)

يكون CIS على شكل ورم خبيث مسطح عالي الدرجة مع خلل تنسج خلوي شديد وخلل تنسج نووي. تشمل الخصائص الأخرى فقدان القطبية وتعدد الأشكال مع نوى مفرطة الصباغ متضخمة بشكل ملحوظ ونويات كبيرة. يؤدي فقدان الالتصاق الخلوي إلى مناطق مخاطية عارية مما يؤدي إلى نتائج خلوية بولية إيجابية. عادةً ما يتصنع CIS سلباً بـCD44، ولكنه يتصنع إيجاباً بقوة بـCK20 وp53.^[23]

يلعب علم الأمراض دوراً حاسماً في تدبير سرطان المثانة. يُصاب معظم المرضى (75%) بسرطان المثانة غير الغازي عند التشخيص الأولي، مما يرتبط بتحسين فرص البقاء على قيد الحياة والإنذار. العامل الأكثر أهمية في التقييم المرضي لسرطان المثانة هو تحديد مدى غزوه لتحديد المرحلة المناسبة، يليه تحديد درجة الورم. يمكن أن تكون سرطانات المثانة أحادية البؤر أو متعددة البؤر. تظهر معظم الحالات على أنها متعددة البؤر، والتي قد تكون متعددة ومتسلقة أو تنشأ من أصل مشترك.

يجب أن يتضمن تقرير التشريح المرضي ما يلي:

- عمق اختراق الورم أو غزوه لجدار المثانة (يُعرف الغزو المجهري بأنه عمق غزو ≥ 2 ملم)
- النوع والدرجة النسيجية
- موقع الورم
- عدد العينات
- وجود أو عدم وجود CIS
- وجود أو غياب العضلية في العينة
- حجم العينة

6. التظاهرات السريرية:

يعاني ما يقارب 80-90% من مرضى سرطان المثانة من بيلة دموية غير مؤلمة. يجب اعتبار معظم المرضى الذين يعانون من هذا التظاهر مصابين بسرطان المثانة حتى يثبت العكس.

البيلة الدموية ليست العرض الوحيد لسرطان المثانة الكامن. تظهر الأعراض البولية التخريشية مثل عسرة التبول، الحاجة الملحة للتبول، أو تكرار التبول، لدى 20-30% من مرضى سرطان المثانة. على الرغم من أن الأعراض التخريشية قد تكون مرتبطة بمرض أكثر تقدماً يصيب العضلات، إلا أن سرطان المثانة في الموضع CIS هو السبب الأكثر احتمالاً. لذلك، ينبغي النظر في إجراء تنظيف المثانة وفحص خلوية البول للمرضى الذين يعانون من أعراض تخريشية غير مفسرة أو مقاومة للعلاج. يجب أن تكون عتبة القيام بذلك منخفضة بشكل خاص لدى الأشخاص المدخنين أو الذين لديهم عوامل خطر أخرى.

قد يعاني المرضى الذين لديهم مرض متقدم من آلام في الحوض أو العظام، أو وذمة في الأطراف السفلية بسبب انضغاط الأوعية الحرقفية، أو آلام في الخصرة بسبب انسداد الحالب.^[24]

7. التقييم التشخيصي:

ينبغي النظر في إمكانية إخضاع المرضى الذين يُلاحظ لديهم وجود بيلة دموية عند تحليل البول الروتيني لتقييم احتمالية إصابتهم بسرطان المثانة. تشمل الوسائل المستخدمة لتشخيص سرطان المثانة: التصوير الشعاعي (مثل الموجات فوق الصوتية، التصوير المقطعي المحوسب، التصوير بالرنين المغناطيسي)، وتنظير المثانة، فحص خلوية البول، تجريف عبر الإحليل، والخزعات.

* تصنيف مخاطر المرضى وفقاً للجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية: [24]

المرضى ذوو الخطورة المنخفضة: بيلة دموية مجهرية، ويجب أن يكون لديهم جميع ما يلي:

- نساء دون سن الخمسين، رجال دون سن الأربعين
 - التدخين: لم يدخن قط أو أقل من 10 علبة/سنة
 - يُظهر تحليل البول ≥ 10 كرية حمراء/HPF دون وجود بيلة دموية سابقة
 - لا توجد عوامل خطر مرتفع.
- يجب أن يخضعوا للفحص بالموجات فوق الصوتية وتنظير المثانة أو يُعاد تحليل البول بعد 6 أشهر.

المرضى ذوو الخطورة المتوسطة: بيلة دموية مجهرية وأي مما يلي:

- النساء من 50 إلى 59 عام، الرجال من 40 إلى 59 عام
 - التدخين: من 10 إلى 30 علبة/سنة
 - يُظهر تحليل البول وجود 11-25 كرية حمراء/HPF
 - عامل واحد أو أكثر من عوامل الخطر المرتفع
 - مصنف سابقاً على أنه منخفض الخطورة دون إجراء تقييم إضافي
- يجب أن يخضعوا للفحص بالموجات فوق الصوتية وتنظير المثانة.

المرضى ذوو الخطورة المرتفعة: لا يُصنف ضمن فئة الخطورة المنخفضة أو المتوسطة، أو يعاني من بيلة

دموية مجهرية، مع أي مما يلي:

- بيلة دموية عيانية
- العمر 60 عاماً أو أكثر (نساء ورجال)
- التدخين < 30 علبة/سنة
- يُظهر تحليل البول < 25 كرية حمراء/HPF

يجب إجراء تقييم باستخدام تصوير المسالك البولية المقطعي المحوسب وتظهير المثانة

1.7 التصوير الشعاعي:

يعد التصوير الشعاعي عنصراً تشخيصياً بالغ الأهمية لتقييم سرطان المثانة.

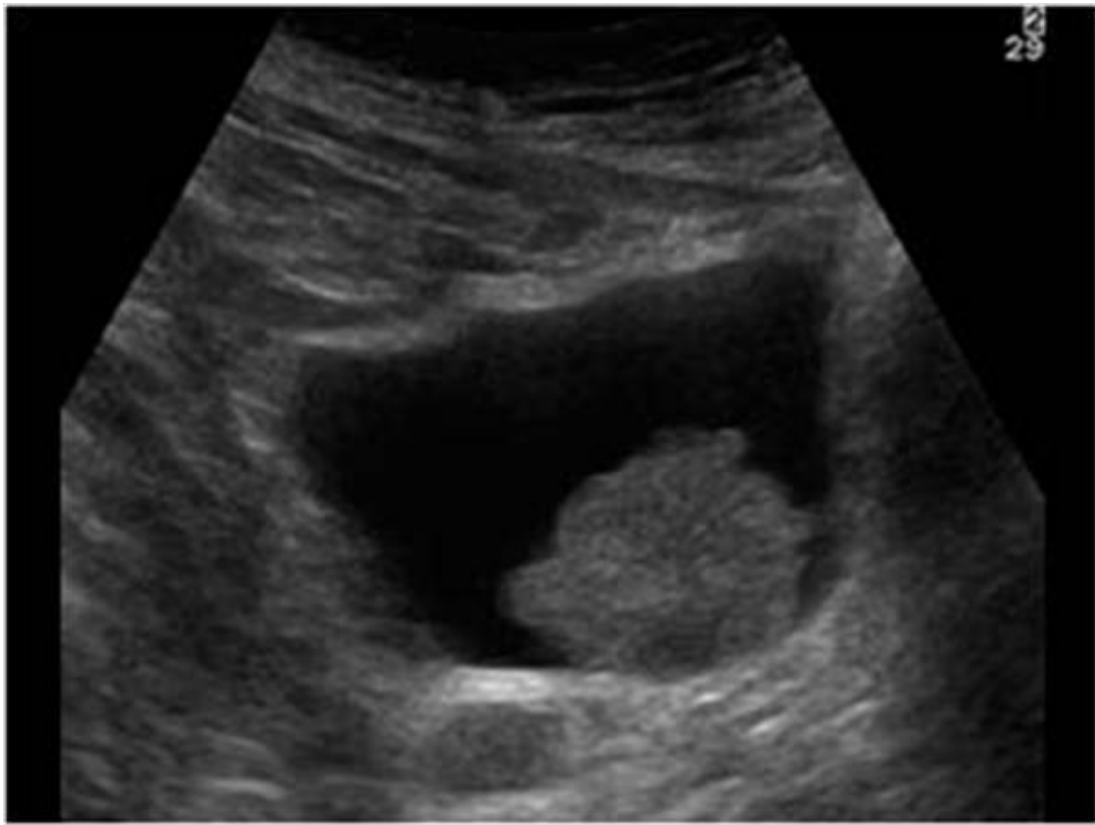
1.1.7 الموجات فوق الصوتية:

يمكن استخدام التصوير بالموجات فوق الصوتية لدى المرضى الذين يُعتبرون منخفضي الخطورة (مثل وجود بيلة

دموية مجهرية، صغر السن، عدم وجود سوابق تدخين، عدم وجود عوامل خطر). ومع ذلك، فهو ليس دقيقاً

وشاملاً لتصوير المسالك البولية المقطعي المحوسب، وقد يغفل عن اكتشاف الأورام الصغيرة، والآفات الكيسية،

و CIS. [25]



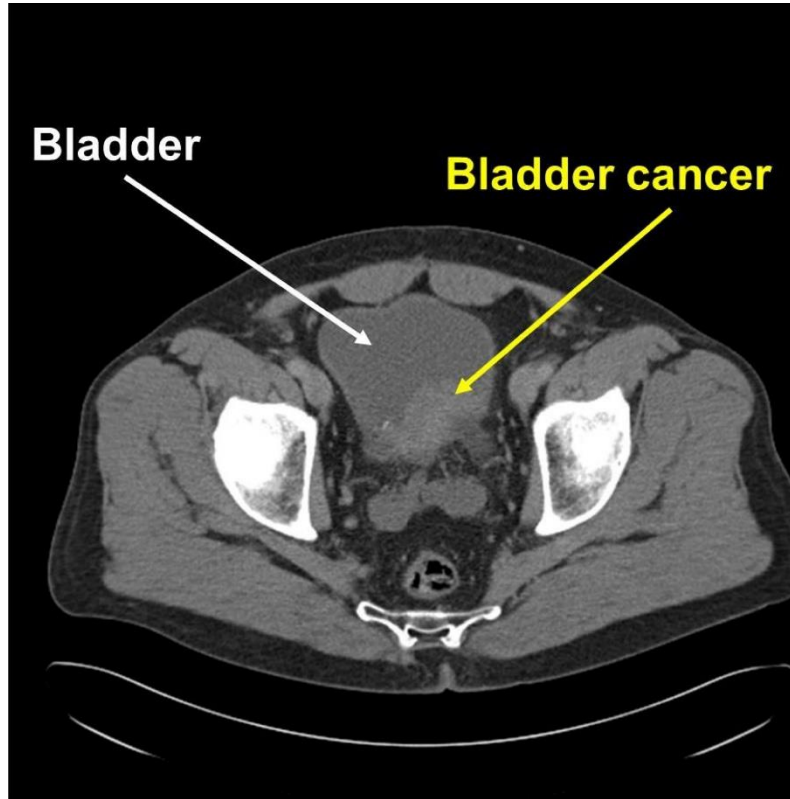
الشكل (7): صورة بالموجات فوق الصوتية تُظهر وجود كتلة ضمن مثانة

2.1.7 التصوير المقطعي المحوسب:

هو المعيار الذهبي لتصوير المسالك البولية العلوية. يجب إجراء هذا التصوير لجميع المرضى المعرضين لخطر كبير والذين لا يندرجون تحت فئة المخاطر المنخفضة أو المتوسطة. يُشار أيضاً إلى تصوير المسالك البولية المقطعي المحوسب إذا تم تأكيد وجود ورم في المثانة عن طريق تنظير المثانة ولم يتم إجراء دراسة التصوير المقطعي المحوسب بالفعل.

يُجرى تصوير المسالك البولية المقطعي المحوسب على النحو الأمثل في ثلاث مراحل كما يلي:

- دون تباين: لتحديد التكتلات وحصىات المسالك البولية
- طور شرياني وريدي باكر: لتحديد التشنؤات والكتل الكلوية
- طور متأخر (بعد 15 دقيقة من حقن المادة الظليلة): لتحديد عيوب الامتلاء في المثانة والطرق البولية العلوية (أورام الظهارة البولية المحتملة).



الشكل (8): تصوير مقطعي محوسب يُظهر وجود كتلة ضمن مثانة

يبلغ معدل دقة تشخيص التصوير المقطعي المحوسب 91.5%، وحساسية 86.3%، ونوعية 92.4%. وبلغت قيمته التنبؤية الإيجابية 63.6% وقيمة تنبؤية سلبية 97.8%. ويجب إجراء تصوير المسالك البولية بالرنين المغناطيسي (MRI) إذا تعذر إعطاء التباين الوريدي بسبب قصور وظائف الكلى أو الحساسية. وإذا تعذر ذلك، يوصى بإجراء فحص بالأشعة المقطعية دون تباين مع تصوير الحويضة والكلية الراجع ثنائي الجانب. ويجب تقييم عيوب امتلاء الحالب أو الحويضة المكتشفة في التصوير بشكل أكبر عن طريق تنظير الحالب مع الخزعات.^[26]

3.1.7 التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):

متفوق على التصوير المقطعي المحوسب في تحديد الورم الغازي للعضلية، مع حساسية ونوعية تم الإبلاغ عنها بأكثر من 90%. يمكن للتصوير بالرنين المغناطيسي أيضاً اكتشاف النكس في وقت أقرب.^[27]



الشكل (9): تصوير رنين مغناطيسي (T2) يُظهر ورماً في الجدار الأيمن للمثانة دون وجود دليل على امتداده خارج

المثانة

4.1.7 التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) Positron emission tomography:

هو اختبار لاكتشاف أورام الظهارة البولية النقيية وقد يكون مفيداً في تحديد المرحلة قبل استئصال المثانة الجذري لدى مرضى مختارين. ويفضل أن يكون ذلك في تجربة سريرية، ولكن لا ينبغي استخدامه للحصول على تفاصيل تشريحية أو تصوير تشخيصي للمسالك البولية ولا يفيد في التشخيص الأولي لسرطان المثانة حيث لا يزال دوره الدقيق قيد التحديد. يتميز PET بحساسية عالية لسرطان المثانة النقيي ويوفر حساسية فائقة مقارنةً بفحوصات التصوير المقطعي المحوسب. [28]

2.7 تنظير المثانة Cystoscopy:

يُعتبر تنظير المثانة المعيار الذهبي للتدبير الأولي لسرطان المثانة، حيث تبلغ حساسيته 98%. ومع ذلك، فقد تم التشكيك في معدل الحساسية العالي هذا، مما يشير إلى أنه قد يكون هناك دور لتنظير المثانة المتكرر، وتقنيات التعزيز الضوئي الديناميكي، و/أو المشعرات الحيوية البولية، وخاصة في الحالات عالية الخطورة أو المبهمة. عادةً ما يتم إجراء تنظير المثانة التشخيصي باستخدام الحد الأدنى من التخدير في العيادة، ولكن يمكن أيضاً إجراؤه في غرفة العمليات بالتزامن مع خزعة أو تجريف للورم عبر الإحليل.

يظهر سرطان المثانة غير الغازي للعضلات (Non-muscle invasive bladder cancer) NIMBC عادةً على شكل آفة حلزونية واحدة أو أكثر. بالتنظير، تكون أوراماً تشبه السعف مع نتوءات وعائية صغيرة متعددة تميل إلى النزف بسهولة. تؤدي البيلة الدموية التي تنتجها إلى اكتشافها مبكراً في معظم الحالات. وهي أكثر أشكال سرطان المثانة شيوعاً (75%) وتميل إلى أن تكون منخفضة الدرجة من الناحية النسيجية. ومع ذلك، إذا لم يتم اكتشافها ومعالجتها، فيمكن أن تتطور وتغزو الصفيحة الحاصة، وتصبح خطيرة وتغزو العضلات، مع خطر النقائل.

قد يظهر سرطان المثانة الغازي للعضلات (Muscle invasive bladder cancer) MIBC كورم صلب مسطح، أو عقيدي. قد يكون لهذه الأورام أيضاً مظهر حليمي. تميل هذه الأورام إلى أن تكون أكثر خطورة وعدوانية من سرطان المثانة غير الغازي للعضلات، نظراً لدرجتها النسيجية المرتفعة.

وقد تم الإبلاغ عن أن تنظير المثانة أظهر حساسية بنسبة 92% ونوعية بنسبة 88% MIBC، إلى جانب قيمة تنبؤية إيجابية تتراوح بين 72% و 78% وقيمة تنبؤية سلبية تتراوح بين 92% و 96%، مما يجعله طريقة موثوقة إلى حد معقول لتحديد MIBC. ومع ذلك، فإن هذا لا ينفي الحاجة إلى التشخيص النسيجي الدقيق وتحديد مرحلة سرطان المثانة باستخدام الخزعات المناسبة والاستئصال عبر الإحليل.

يظهر السرطان في الموضع CIS (Carcinoma in situ) بشكل كلاسيكي على شكل رقعة مسطحة غير منتظمة من الغشاء المخاطي الحاملي ذات سطح مخملي أو حبيبي، والذي يبدو مشابهاً جداً للالتهاب الروتيني، مما يجعل التشخيص بالتنظير صعباً للغاية.^[29]

3.7 فحص خلوية البول Urine cytology:

يوصى بإجراء فحص خلوية البول للمرضى المعرضين لخطر كبير والذين يعانون من بيلة دموية عيانية. كما يطلبه بعض المتخصصين في الرعاية الصحية بشكل روتيني لمرضى البيلة الدموية المجهرية المعرضين لخطر كبير، وخاصة أولئك الذين لديهم سوابق تدخين لمدة 10 سنوات أو أكثر. قد يكون فحص خلوية البول مفيداً أيضاً في اكتشاف ومتابعة CIS، والذي قد يتم تقويته بسهولة أثناء تنظير المثانة. فحص خلوية البول موثوق للغاية عندما يكون إيجابياً، ولكنه يفتقر إلى الحساسية، وخاصة الأورام منخفضة الدرجة. يُعتبر أداة قيمة لمتابعة المرضى المصابين بسرطان المثانة عالي الدرجة، وخاصة CIS في المثانة.^[30]

4.7. الواسمات الورمية:

حساسية الدراسة الخلوية للعينة الخلوية المأخوذة في البول تعتمد على عدة عوامل مختلفة تشمل عدد العينات البولية المدروسة، مرحلة ودرجة الورم المثاني، وخبرة الطبيب المشرح المرضي. نتيجة لذلك تم تطوير فحوص جديدة تطبق على العينات الخلوية البولية وتمت تحديد كفاءتها وفعاليتها في كشف السرطانات المثانية. هذه الاختبارات تشمل (اختبار BTA) و (اختبار BTA stat) و (اختبار BTA TRAK) واختبار تحديد بروتين المطرق النووي للبول (NMP22).

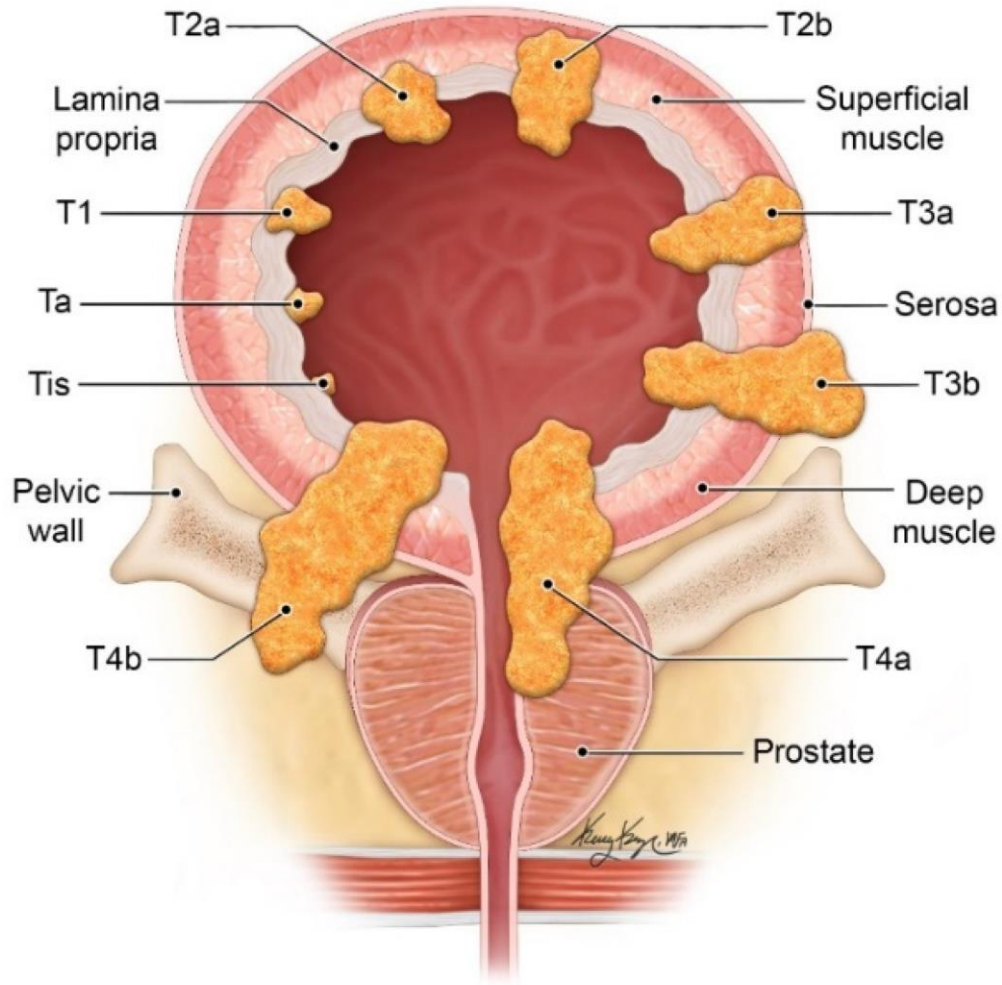
معظم الدراسات المجراة حتى الآن قامت بتقييم هذه المشعرات المطروحة عن طريق البول عند مرضى إصابتهم بالسرطان معروفة ومشخصة سابقاً سواء كانت إصابة بدئية أو نكس. ثم تمت مقارنة النتائج مع تلك التي حصلنا عليها من مجموعة من الأشخاص غير مصابين بالسرطان. وعلى الرغم من أن هذه الاختبارات في العديد من مراكز الأبحاث تكمل ويتم التقييم التقليدي، فإنه لا بد من الحصول على معلومات أكثر عن أدائها قبل التوصية باستخدامها بشكل روتيني، مثل هذه المشعرات المطروحة عن طريق البول إذا ثبت حساسيتها ونوعيتها يمكن أن تلعب دوراً هاماً في التقييم البدئي والمتابعة عند مرضى سرطان المثانة.^[24]

8. تحديد المرحلة:

أول نظام وضع لتصنيف وتحديد مراحل أورام المثانة هما Strong و Jewett وذلك عام 1946 ثم تم تعديل هذه الطريقة بواسطة Marshal عام 1952. حالياً يستخدم نظام TNM الذي يسمح بتحديد المرحلة اعتماداً على

صفات الورم البدئي (T) وحالة العقد اللمفية (N) وأماكن وجود الانتقالات (M):^[32,31]

(T) صفات الورم البدئي:		
Tx	ورم بدئي لا يمكن تقييمه	
T0	لا دليل على وجود ورم بدئي	
Ta	سرطانة حليمية غير غازية محدودة بالمخاطية	
Tis	سرطانة موضعة	
T1	الورم يغزو النسيج الضام تحت الظهارة	
T2	T2a	الورم يغزو الطبقة العضلية السطحية
	T2b	الورم يغزو الطبقة العضلية العميقة
T3	T3a	الورم يغزو مجهرياً النسيج حول المثانة
	T3b	الورم يغزو عيانياً النسيج حول المثانة
T4	T4a	الورم يغزو الموثة أو الحويصلات المنوية أو الرحم أو المهبل
	T4b	الورم يغزو جدار الحوض أو جدار البطن
(N) العقد اللمفية		
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية	
N0	لا نقائل إلى العقد اللمفية الناحية	
N1	نقيلة إلى عقدة وحيدة في الحوض (خثلية، حرقفية باطنة، سدادية، حرقفية ظاهرة، أمام العجز)	
N2	نقائل إلى عقد متعددة في الحوض (خثلية أو سدادية أو حرقفية ظاهرة أو أمام العجز)	
N3	نقائل إلى العقد اللمفية الحرقفية الأصلية	
(M) النقائل البعيدة:		
Mx	لا يمكن تقييم النقائل البعيدة	
M0	لا نقائل بعيدة	
M1	وجود نقائل بعيدة	



الشكل (10): شكل ترسمي لصفات الورم البدئي (T) من نظام TNM لتصنيف الورم البدئي في المثانة

يمكن تقسيم مرحلة TNM إلى مراحل سريرية (0-IV)، مما يعكس امتداد المرض:

أورام غير غازية (Ta, Tis)	Stage 0
السرطان موجود في بطانة المثانة أو النسيج الضام لكنه لم يصل إلى الطبقة العضلية	Stage I
غزو السرطان للطبقة العضلية في جدار المثانة	Stage II
انتشار السرطان للأنسجة الشحمية المحيطة بالمثانة أو العقد اللمفاوية القريبة	Stage III
انتشار السرطان إلى جدار الحوض أو البطن، أو الأعضاء البعيدة، أو العقد اللمفاوية البعيدة	Stage IV

9. التدبير:

تعتمد استراتيجية تدبير سرطان المثانة على وجود دليل نسيجي على الغزو العضلي (MIBC أو NMIBC). يُحدد هذا التصنيف بعد خزعة أولية و/أو تجريف الورم عبر الإحليل TURBT.

1.9 تجريف ورم المثانة عبر الإحليل Transurethral resection of bladder tumor:

هو إجراء تشخيصي وعلاجي. يمكن إزالة الأورام الصغيرة باستخدام ملقط الخزعة البارد، وهو إجراء مفضل للحفاظ على الأنسجة دون أي تأثير حراري. يُخصص الاستئصال عبر الإحليل للأورام الأكبر حجماً. يُعد تحقيق إيقاف النزيف أمراً بالغ الأهمية. ومع ذلك، يجب تجنب الكي غير الضروري لتقليل آثار التخثير في عينات الأنسجة.

يجب إجراء فحص تنظيري كامل للمثانة والإحليل، مع تدوين جميع الآفات والكتل والبقع الحمراء بعناية. أثناء تخدير المريض بالكامل، يجب إجراء فحص باليد لتحديد ما إذا كان هناك أي مؤشر على وجود كتلة مجسوسة أو أي احتمال على احتمال تثبت الورم على الجدار الجانبي للحوض أو أي بنى أخرى. يجب أن يتضمن TURBT القياسي على 3 عينات منفصلة على الأقل: الورم الرئيسي، خزعة عميقة من قاعدة الورم لتقييم ما إذا كان هناك أي غزو عضلي، خزعة عشوائية من منطقة تبدو طبيعية خلال التنظير. بالإضافة إلى ذلك، يجب أخذ خزعة من أي مناطق غير طبيعية مع توثيق موقعها بعناية وإرسالها إلى قسم علم الأمراض بشكل منفصل. تم الإبلاغ عن احتمالية إصابة الإحليل البروستاتي في ما يصل إلى ثلث الرجال المصابين بسرطان المثانة. يزداد هذا الخطر لدى المرضى الذين لديهم ورم يقع في عنق المثانة، أو في المثلث المثاني، أو إذا كان المريض يعاني من مرض متعدد البؤر أو CIS.^[33]

2.9 العلاج بالحقن ضمن المثانة:

1.2.9 العلاج الكيميائي ضمن المثانة:

بالرغم من أن إجراء TUR بأيدي خبيرة يستأصل الورم Ta-T1 بشكل كامل فإن هذه الأورام يمكن أن تنكس بنسبة عالية وتترقى لسرطانة غازية للعضلية في عدد محدد من الحالات.

لا يوجد دواء واحد رئيسي بفعالية معتمدة حيث أن كل من Doxorubicin، Epirubicin، Metomycine C جميعها أظهرت تأثيرات جيدة. الحقن الكيميائي المباشر بعد TUR يجب أن يجرى لكل المرضى المحتمل أن لديهم سرطانة غير غازية للعضلية.

تقارير مجلس البحث الطبي والجمعية الأوروبية لدراسة وعلاج السرطان قارنت بين العلاج الكيميائي ضمن المثانة والTUR لوحده، برهنت الدراسة أن العلاج الكيميائي منع النكس لكن لم يمنع التقدم. فعالية العلاج الكيميائي داخل المثانة في إنقاص خطورة النكس كانت قد أثبتت بكل من الأورام البدئية والناكسة.^[34]

2.2.9 العلاج المناعي:

يؤدي العلاج المناعي داخل المثانة باستخدام BCG إلى استجابة مناعية موضعية قوية تتميز بالتعبير المحفز عن السيتوكينات في البول وجدار المثانة وبتدفق الخلايا الحبيبية والخلايا وحيدة النواة والمتغصنة. ويبدو أن الخطوة الأولى هي الارتباط المباشر بالفيبرونيكتين داخل جدار المثانة، مما يؤدي لاحقاً إلى تحفيز مباشر للاستجابة المناعية القائمة على الخلايا وحالة مضادة لتكوين الأوعية الدموية. تم الكشف عن العديد من السيتوكينات الالتهابية بما في ذلك عامل نخر الورم ألفا (TNF- α)، وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا الحبيبية والبلعمية (GM-CSF)، والإنترفيرون (γ -IFN)، والإنترلوكينات (IL-1، IL-2، IL-5، IL-6، IL-8، IL-10، IL-12، و IL-18) في بول المرضى الذين عولجوا بـ BCG داخل المثانة وعوامل تحفيز المناعة

الأخرى.^[35]

3.9 تدبير سرطان المثانة غير الغازي للعضلية:

سرطان المثانة غير الغازي للعضلية (NMIBC) (Non-Muscle Invasive Bladder Cancer) هو المصطلح الذي يطبق عادةً على أورام الظهارة البولية التي لم تغزو العضلية المثانية. يشمل هذا المصطلح المسار الحميد نسبياً للأورام الحليمية منخفضة الدرجة، والمسار السريري الأكثر عدوانية للأورام عالية الدرجة بما في ذلك سرطان المثانة الموضع (Cis) والأورام عالية الدرجة T1 و Ta. حوالي 70-80% من أورام المثانة غير غازية للعضلية عند ظهورها، حيث تكون 60-70% منها في المرحلة Ta، و 20-30% في المرحلة T1، وحوالي 10% في المرحلة Cis. 2.9-18% من أورام Ta من الدرجة العالية مع متوسط 6.9%. وأهم عامل خطر للتقدم هو الدرجة وليس المرحلة. أحياناً ما يتم وصف أورام CIS على أنها آفة ما قبل سرطانية، لكنها في الواقع أورام مسطحة غير غازية عالية الدرجة، وتعتبر مقدمة لتطور سرطان مثاني غازي عالي الدرجة.

التدبير الأساسي عن طريق الاستئصال عبر الإحليل TUR للورم المثاني، استراتيجية الاستئصال تعتمد على حجم الآفة، فالأورام الصغيرة يمكن أن تستأصل ككتلة واحدة حيث تتضمن كامل الورم إضافة لجزء من جدار المثانة المتوضع تحته. بعض الخبراء يؤمنون بأن الاستئصال العميق ليس ضرورياً في الأورام الصغيرة منخفضة الدرجة مع قصة سابقة لأورام T1-Ta. الأورام الكبيرة يجب أن تستأصل بعدة أجزاء والتي تتضمن الجزء المتبقي من الورم، جدار المثانة المتوضع تحته مع العضلية وحواف المنطقة المستأصلة. العينات المأخوذة من الأجزاء المختلفة يجب أن ترسل إلى التشريح المرضي في حاويات منفصلة لتمكينهم من إنجاز التشخيص الصحيح ويجب أن نتجنب التخثير قدر الإمكان خلال الاستئصال لمنع تخرب الأنسجة.

العديد من الخبراء يعتبرون أنه من المعقول أخذ قرار باستئصال المثانة المباشر للمرضى الذين لديهم ورم غير

غازي للعضلية وكان عالي الدرجة للتطور بناءً على جداول الخطورة للجمعية الأوروبية لدراسة وعلاج السرطان

وهي:

- أورام متعددة ناكسة

- أورام T1 عالية الدرجة
- أورام عالية الدرجة مع CIS مرافق.

كذلك فإن استئصال المثانة مؤيد في المرضى الذين لديهم ورم غير غازي مع فشل العلاج بـBCG.^[36]

4.9 تدبير سرطان المثانة الغازي للعضلية:

يشكل MIBC ما يقرب من 25% من جميع حالات سرطان المثانة الأولي. بمجرد أن يغزو ورم المثانة الخبيث العضلة الدافعة، حتى بشكل سطحي، يكون هناك معدل متزايد بشكل ملحوظ من النقائل وانخفاض متوسط العمر المتوقع حيث يبلغ معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات دون نكس حوالي 50%.

يتم تحديد المرحلة باستخدام CT أو MRI بالإضافة إلى الأشعة السينية أو التصوير المقطعي المحوسب. على الرغم من التقدم في تكنولوجيا التصوير الشعاعي، فإن رفع المرحلة Upstaging بعد الجراحة بسبب مرض خارج المثانة غير متوقع توجد في ما يصل إلى 40% من الحالات. وقد وجد أن التصوير الشعاعي قبل الجراحة الذي يوضح استسقاء الكلية هو مؤشر قوي على الإصابة بمرض خارج المثانة وإنذار أكثر حذراً.

قد يوجد إصابة للإحليل البروستاتي في ما يصل إلى ثلث جميع المرضى المصابين بـMIBC. يكون الخطر أعلى مع الأورام الموجودة في المثلث المثاني أو عنق المثانة وكذلك مرضى CIS، والمرضى ذوي فحص خلوية البول الإيجابي، وفي المرضى متعدد البؤر.

التدبير الأولي لـMIBC هو TURBT، ولكنه يتطلب علاجاً إضافياً بمجرد تحديد مرحلته كافة من المرحلة T2 أو أعلى. تدبير MIBC دون نقائل يكون عموماً بالعلاج الكيميائي المساعد القائم على السيسبلاتين متبوعاً باستئصال المثانة الجذري مع تجريف العقد اللمفاوية الحوضية ثنائي الجانب. لدى الرجال، يتم استئصال

البروستات والحوصلات المنوية، ولدى النساء عادةً ما يتم إزالة الرحم وعنق الرحم والمبيضين وجدار المهبل الأمامي.^[37]

✳ توجد عدة طرق للتدبير بعد تحديد المرحلة عبر TURBT والوسائل الشعاعية المختلفة:

- استئصال المثانة الجذري: وهو الخيار الأول ويعطي أفضل النتائج بالمقارنة مع الخيارات الأخرى.
- المعالجة الشعاعية: خيار بديل في حال رفض المريض العمل الجراحي أو أن حالة المريض لا تسمح بالتدخل الجراحي.
- معالجة كيميائية متبوعة بالاستئصال الجذري: تنفيذ المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في تخفيف مرحلة الورم وتقلل من الحواف الإيجابية لكن ليس لها فائدة في تحسين البقاء.
- الاستئصال الجذري متبوعاً بالعلاج الكيميائي: تنفيذ المعالجة الكيميائية بعد الجراحة في تأخير النكس عند وجود حواف إيجابية.
- في حال وجود نقائل للعقد اللمفية الناحية أو انتقالات بعيدة (M+, N+): تستخدم المعالجة الكيميائية متبوعة بالمعالجة الشعاعية أو الاستئصال الجراحي التلطيفي.^[37]

✳ تشمل استطبابات استئصال المثانة الجذري ما يلي:

- سرطان مثانة غازي للعضلية MIBC دون عقد أو نقائل معروفة.
- سرطان مثانة غير غازي للعضلية NMIBC عالي الخطورة للغاية (غزو وعائي لمفاوي، إصابة واسعة النطاق للصفحة الخاصة، T1 كبير (< 5 سم) عالي الدرجة، بقاء أنسجة ورمية بعد إعادة TURBT، إصابة الإحليل البروستاتي).
- CIS لا يستجيب للعلاج بـ BCG.
- أورام حليمية واسعة النطاق لا يمكن السيطرة عليها باستخدام TURBT والعلاج ضمن المثانة.

* يمكن النظر في تقنيات الحفاظ على المثانة لدى مرضى مختارين مصابين بسرطان مثانة غازي للعضلية غير مؤهلين لاستئصال المثانة الجذري أو يرفضون هذا العلاج:

- **استئصال المثانة الجزئي Partial cystectomy:** لدى مرضى مختارين بعناية مصابين بورم معزول دون CIS، أو ورم خبيث في رتج مثانة لا يمكن إزالته بأمان أو بشكل كامل عبر TURBT. كما يُنصح بإجراء تجريف عقد لمفاوية ثنائي الجانب لدى هؤلاء المرضى. سيكون المرضى الذين يعانون من أورام معزولة في قبة المثانة هم أفضل مرشحين لهذا الخيار العلاجي. بشكل عام، يبلغ معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات حوالي 70%.

- **الاستئصال عبر الإحليل TURBT المتكرر:** يوصى به لمرضى MIBC مختارين غير مؤهلين لاستئصال المثانة الجذري، حيث يتم تكرار الإجراء حتى لا يتبقى أي ورم. يُقترح استخدام تقنيات الكشف المنطاري المعززة لتحقيق أقصى قدر من النتائج. يلزم إجراء تصوير دوري إلزامي للمسالك البولية العلوية مع تنظير المثانة للمراقبة نظراً لارتفاع معدل النكس الموضعي. أبلغ عن معدلات بقاء لمدة 5 سنوات بنسبة 30% فقط.

- **العلاج الثلاثي Trimodal therapy:** استئصال الورم عبر الإحليل أقصى ما يمكن يتلوه علاج كيميائي شعاعي و/أو علاج مناعي جهازى مع متابعة دقيقة بالتنظير. أظهر هذا العلاج نتائج ورمية مكافئة، لاستئصال المثانة الجذري لدى مرضى مختارين. يُحقق معدل بقاء لمدة 5 سنوات تتراوح بين 60% و 75%. توصي إرشادات الجمعية الأوروبية لجراحة المسالك البولية والجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية بالعلاج الثلاثي للحفاظ على المثانة لدى مرضى مختارين غير قادرين أو غير راغبين في الخضوع لاستئصال المثانة الجذري والذين يفهمون بوضوح المخاطر والحاجة الإلزامية للمتابعة

الدقيقة. [38]

10. موثوقية TURBT في التحديد الدقيق لمرحلة الورم:

يُعد تجريف ورم المثانة عبر الإحليل TURBT الإجراء التشخيصي والعلاجي الأولي الأساسي لسرطان المثانة. وهو ضروري لتحديد الأورام والحصول على أنسجة للتحليل النسيجي، والذي يُرشد الاستراتيجيات العلاجية اللاحقة. ومع ذلك، عند النظر إليه في سياق استئصال المثانة الجذري، وهو علاج نهائي لسرطان المثانة الغازي للعضلية، تصبح موثوقية TURBT في تحديد مرحلة المرض بدقة نقطة نقاش حاسمة. يكمن التحدي في تقليل أخطاء تحديد المرحلة – وتحديدًا خفض المرحلة Understaging، رفع المرحلة Overstaging، وتحقيق تحديد دقيق للمرحلة، والتي تؤثر بشكل مباشر على ملاءمة وفعالية تدبير المريض.^[39]

1.10 خفض المرحلة Understaging:

يمثل خفض المرحلة Understaging قيداً كبيراً ومتكرراً لـ TURBT. يحدث هذا عندما يشير التقييم السريري الأولي عبر TURBT إلى مرحلة ورم أقل تقدماً مما يُكشف عنه في النهاية بالفحص المرضي بعد استئصال المثانة الجذري. تُشير الدراسات باستمرار إلى ارتفاع معدلات خفض المرحلة، حيث تتراوح النسب بين 40% و 49% لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة RC. هذا يعني أن نسبة كبيرة من مرضى MIBC يُصنفون خطأ في البداية على أنهم مصابون بمرض أقل عدوانية، مثل سرطان المثانة غير الغازي للعضلات (NMIBC) أو مرحلة T أقل ضمن MIBC.

✳ تساهم عدة عوامل في هذه الظاهرة:

▪ استئصال غير كامل أو أخطاء في أخذ العينات: غالباً ما يكون السبب الرئيسي لعدم تحديد مرحلة الورم

هو الفشل في الحصول على عينة نسيجية عميقة أو شاملة بدرجة كافية أثناء إجراء TURBT. إذا لم

تُؤخذ عينة كافية من العضلة الدافعة، وهي الطبقة العضلية لجدار المثانة، فقد يُغفل غزو العضلات

الحقيقي. يُعد غياب العضلة الدافعة عند دراسة العينة مؤشراً قوياً على زيادة خطر عدم تحديد مرحلة

المرض بدقة.

- **تباين الورم وحجمه:** قد تكون أورام المثانة غير متجانسة، مما يعني أن أجزاء مختلفة من الورم قد تتفاوت في درجات غزوها. قد لا تُظهر خزعة من منطقة سطحية طبيعة الغزو الحقيقية للأجزاء العميقة من الورم. كما تُمثل الأورام الأكبر حجماً تحدياً أكبر لاستئصالها بالكامل وأخذ عينات دقيقة.
- **قيود التقييم البصري:** على الرغم من أن تنظير المثانة يوفر توجيهاً بصرياً، إلا أنه لا يمكن تقدير مدى الغزو المجهرى لجدار المثانة بصرياً بشكل كامل أثناء جراحة TURBT. كما يمكن التقليل من شأن أو تجاهل وجود سرطان موضع (CIS) أو غزو وعائي لمفاوي، وهما مؤشران تشخيصيان حاسمان.
- **الفاصل الزمني بين الإجراءات:** يمكن أن يسمح الفاصل الزمني الكبير بين عملية TURBT الأولية واستئصال المثانة الجذري بتطور الورم، مما يؤدي إلى "تقدم مفاجئ" واضح في وقت استئصال المثانة الجذري.

إن العواقب السريرية المترتبة على التحديد غير الدقيق (خفض المرحلة) لمرحلة المرض وخيمة. فقد يؤدي ذلك إلى تأخير استئصال المثانة الجذري أو اتباع أساليب غير مناسبة للحفاظ على المثانة. وقد يؤدي هذا إلى عقابيل ورمية أسوأ، بما في ذلك زيادة معدل النكس الموضعي، والنقائل، وانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة.^[40,39]

2.10 رفع المرحلة Overstaging:

رغم أن رفع مرحلة الورم باستخدام TURBT أقل شيوعاً من خفض المرحلة، إلا أنه يُمثل تحدياً سريرياً. يحدث رفع مرحلة الورم عندما يُشير TURBT إلى مرحلة ورم أكثر تقدماً مما يؤكد الفحص النسيجي اللاحق لعينة استئصال المثانة الجذري. تتراوح معدلات رفع مرحلة الورم المُبلغ عنها عادةً بين 10% و 27%.

✳ تساهم عدة عوامل في هذه الظاهرة:

- **الالتهاب وآثار الكي:** قد تُحاكي التغيرات الالتهابية أو تغيرات الأنسجة الناتجة عن الكي الكهربائي أثناء TURBT أحياناً سرطاناً غازياً أو إصابة أعمق، مما يؤدي إلى سوء تفسير النتائج من قبل أخصائي

التشريح المرضي.

■ **التغيرات الارتكاسية في الأنسجة:** قد يُخطئ في فهم التغيرات الارتكاسية غير الخبيثة في جدار المثانة،

والتي قد تكون ناجمة عن خزعات أو إنتانات سابقة، على أنها مرض أكثر عدوانية.

■ **تحديات التفسير:** في بعض الحالات، قد يكون التمييز بين NMIBC عالي الدرجة و MIBC المبكر

دقيقاً، مما يؤدي إلى المبالغة في تقدير الغزو

إن القلق الرئيسي من الإفراط في تحديد مرحلة المرض هو خطر الإفراط في العلاج. قد يخضع المرضى الذين

يعانون من هذا التفاوت لاستئصال جذري غير ضروري للمثانة، وهو إجراء جراحي يرتبط باعتلالات مرضية

كبيرة، وتدهور لجودة الحياة. يُعد تجنب مثل هذه التدخلات غير الضرورية هدفاً رئيسياً في علاج سرطان المثانة،

مما يُبرز أهمية التحديد الدقيق لمرحلة المرض لتحقيق التوازن بين فعالية العلاج وجودة حياة المريض. [40,39]

3.10 التحديد الدقيق Accurate staging:

يُعد تحديد مرحلة الورم بدقة باستخدام تقنية TURBT أمراً بالغ الأهمية لاتخاذ قرارات العلاج المناسبة. تُقدر

موثوقية TURBT في تحديد مرحلة T السريرية بدقة بحوالي 57.6%، مما يشير إلى وجود مجال كبير

للتحسين. لا تقتصر الأهداف الرئيسية لـ TURBT على التشخيص فحسب، بل تشمل أيضاً العلاج، حيث تهدف

إلى إزالة جميع الأورام المرئية تماماً والحصول على عينة كافية لإجراء فحص نسيجي شامل، وخاصة في

الحالات عالية الدرجة والمرض الغازي للعضلية. [39]

✱ تتضمن الاستراتيجيات الرئيسية لتعزيز دقة وضع المرحلة ما يلي:

أهمية الاستئصال الكامل لورم المثانة عبر الإحليل (Complete TURBT):

يُعرف Complete TURBT بأنه الاستئصال الكامل لجميع الأورام المرئية، والأهم من ذلك، تضمين العضلة

الدافعة في العينة المستأصلة. يُعد وجود العضلة الدافعة معياراً لتقييم TURBT المناسب، إذ يسمح بتقييم دقيق

لعمق غزو الورم. تُظهر الدراسات أن TURBT الكامل يرتبط بانخفاض معدلات تطور المرض (pT2 أو أعلى) عند استئصال المثانة اللاحق، وبميل نحو انخفاض إصابة العقد اللمفاوية. في حين أن TURBT الكامل يرتبط بخفض المرحلة المرضية (حيث يبدو الورم أقل تقدماً عند استئصال المثانة الجذري مما كان يُعتقد في البداية)، إلا أنه لم يُربط بشكل مستقل بتحسين العقابيل الورمية، مثل البقاء على قيد الحياة الخالية من المرض، من خلال تحسين مرحلة المرض فقط، مما يشير إلى أن فائدته الأساسية تكمن في توفير صورة أوضح لتخطيط العلاج اللاحق.

إعادة TURBT (Re-TURBT):

بالنسبة لمرضى سرطان المثانة غير الغازي للعضلية (NMIBC) عالي الخطورة، أو الذين شخصوا في البداية بمرحلة T1، يُنصح بشدة بإجراء TURBT مرة أخرى لديهم، والتي تُجرى غالباً خلال أسبوعين إلى ستة أسابيع من العملية الأولى. يخدم هذا الإجراء، الذي يُعاد فيه تحديد مرحلة الورم أغراضاً متعددة:

- **تأكيد المرحلة:** يساعد في تحديد الورم المتبقي الذي لم تتم إزالته خلال عملية TURBT الأولية وإعادة تقييم عمق الغزو، مما يحسن بشكل كبير من دقة المرحلة.
- **الفائدة العلاجية:** يمكن تحقيق إزالة السرطان بالكامل في بعض الحالات، مما قد يُجنب أو يؤخر الحاجة إلى استئصال المثانة الجذري.
- **توجيه قرارات العلاج:** إن تحسين دقة تحديد المرحلة من خلال إعادة TURBT يسمح باتخاذ قرارات أكثر استنارة فيما يتعلق بالعلاج النهائي، مثل ما إذا كان ينبغي المضي قدماً في استئصال المثانة الجذري، أو إعطاء العلاجات داخل المثانة، أو متابعة استراتيجيات الحفاظ على المثانة.
- مع أن re-TURBT لا تلغي تماماً اختلافات تحديد المرحلة، إلا أنها تحسن موثوقيتها بشكل كبير. حتى بعد العلاج الكيميائي المساعد تلعب re-TURBT دوراً، إلا أن تأثيرها في التنبؤ بالمرحلة المرضية عند استئصال المثانة قد يكون أقل وضوحاً منه في تحديد المرحلة الأولى.^[41]

التقنيات الناشئة ووسائل التصوير الشعاعي:

يسعى التطور في تقنيات التشخيص باستمرار إلى تحسين دقة TURBT:

▪ **تنظير المثانة المحسن:** تُمكن تقنيات مثل التشخيص الضوئي الديناميكي PDD (Photodynamic

Diagnosis) باستخدام تنظير المثانة بالضوء الأزرق أو التصوير ضيق النطاق NBI (Narrow

Band Imaging) من إبراز الأنسجة السرطانية بفعالية أكبر من الضوء الأبيض القياسي، مما قد

يؤدي إلى استئصال أكثر اكتمالاً وتحديد مرحلة المرض بشكل أفضل.^[42]

▪ **التصوير الشعاعي المتطور:** يجري تطوير تقنيات تصوير أحدث، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي

متعدد المعايير مع نظام تسجيل بيانات التصوير المثاني VI-RADS (Vesical Imaging-

Reporting and Data System) للتمييز بشكل أفضل بين الأورام السطحية والغازية للعضلية قبل

TURBT.^[43]

على الرغم من هذه الجهود، لا تزال دقة TURBT في تحديد مرحلة سرطان المثانة بدقة قبل الاستئصال الجذري

متوسطة. إن الخطر الكبير لخفض مرحلة الورم (حتى ثلث الحالات التي تُظهر مرضاً أكثر تقدماً عند استئصال

المثانة) وخطر تجاوز مرحلة الورم، وهو خطر أقل شيوعاً ولكنه مثير للقلق، يستلزمان تفسيراً حذراً للمرحلة

السريية. ويظل تحديد المرحلة المرضية النهائية بعد الاستئصال الجذري للمثانة هو المعيار الأمثل، مما يُبرز

دور TURBT كخطوة أولية أساسية وليس أداة حاسمة في حد ذاته لتحديد المرحلة.

الجزء الثاني – الدراسة العملية

1. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو دراسة محصول التجريف عبر الإحليل في أورام الظهارة المثنائية ومقارنتها مع نتائج الاستئصال الجذري، لبيان إمكانية الاعتماد على الدراسة النسيجية للمجروفات في تحديد المرحلة النهائية للورم واختيار العلاج المناسب للمريض.

2. مناهج البحث وأدواته:

1.2 مكان وتاريخ الدراسة: المشفى الوطني الجامعي في دمشق خلال الفترة الممتدة ما بين 2022/1 حتى 2024/1.

2.2 تصميم الدراسة: دراسة مقطعية عرضية راجعة A retrospective cross sectional study

3.2 مجموعة الدراسة: جميع المرضى الخاضعين لاستئصال المثانة الجذري بعد تأكيد إصابتهم بورم ظهارة مثنائية بعد الدراسة النسيجية لمحصول تجريف المثانة عبر تنظير الإحليل، في المشفى الوطني الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة ما بين 2022/1 حتى 2024/1.

4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- إجراء الدراسة النسيجية للتجريف أو الاستئصال في مخابر أخرى خارج المشفى الوطني الجامعي.
- عدم توفر البلوكات الشمعية.
- أنواع أخرى من سرطان المثانة (غير سرطان المثانة الظهاري)
- عدم وجود عضلية خاصة ضمن عينة التجريف.

5.2 طريقة الدراسة:

شملت الدراسة المرضى الذين خضعوا لاستئصال مثانة جذري بعد تأكيد إصابتهم بورم ظهارة مثانية بعد الدراسة النسيجية لمحصل تجريف المثانة عبر تنظير الإحليل، حيث تم العودة لسجلات المرضى للحصول على نتيجة التجريف قبل إجراء استئصال المثانة الجذري - وفي حال وجود عدة جلسات تجريف، تم اعتماد نتيجة آخر تجريف أجراه المريض قبل الاستئصال الجذري. من ثم تم الحصول على نتيجة الدراسة النسيجية لمحصل استئصال المثانة الجذري.

إضافة للمتغيرات النسيجية، تم جمع المتغيرات الأخرى غير النسيجية بالاعتماد على السجلات الطبية المؤرشفة. بعد الانتهاء من جمع الحالات ودراسة المتغيرات، تم إدخال المخرجات إلى قاعدة بيانات إلكترونية خاصة بالبحث ومحمية بكلمة مرور، من ثم إجراء الاختبارات الإحصائية وإتمام الدراسة العملية وإخراج النتائج وتنسيق المخططات والجداول، ومقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية السابقة.

3. النتائج:

ضمت الدراسة 85 مريض ممن أجري لهم استئصال مثانة جذري بعد تأكيد إصابتهم بورم ظهارة مثانة بعد الدراسة النسيجية لمحصل تجريف المثانة عبر تنظير الإحليل، في المشفى الوطني الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة ما بين 2022/5 حتى 2024/5، ممن حققوا معايير القبول دون الاستبعاد.

متوسط عمر المرضى بلغ 65.8 ± 11.2 سنة (51-75 سنة)، معظمهم (60%) بأعمار تتساوي أو أصغر من 65 سنة، والبقية (40%) أكبر من 65 سنة. معظم المرضى كانوا من الذكور (87%).

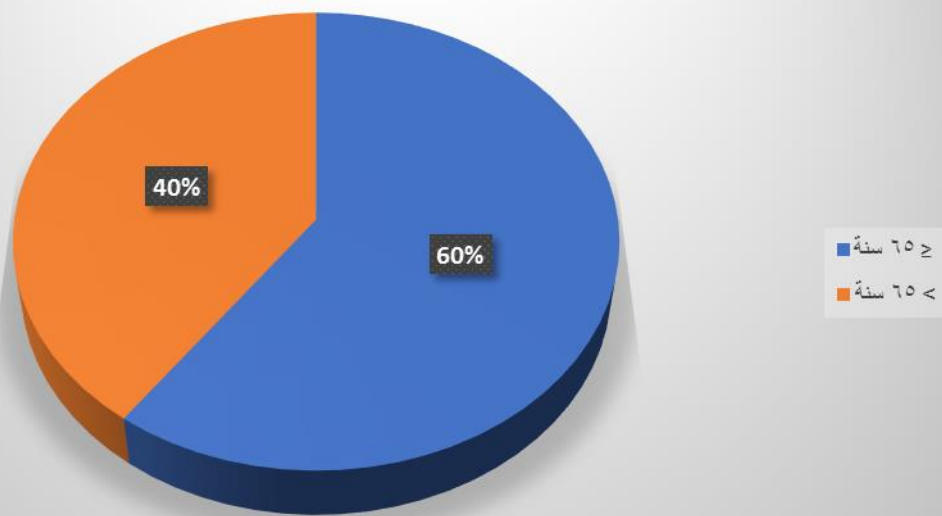
استطاع استئصال المثانة الجذري لدى 73 مريض (85.8%) بسبب وجود ورم مثاني غازي للعضلية، ولدى 8 مرضى (9.5%) بسبب وجود ورم مثاني T1 أو Ta أو Tis معند على العلاج (TURBT $\pm$ العلاج الكيميائي).

والمناعي ضمن المثانة)، ولدى مريضين (2.35%) بسبب وجود ورم T1 مع إصابة للإحليل البروستاتي، وأخيراً لدى مريضين (2.35%) بسبب وجود ورم سطحي T1 عالي الدرجة غير قابل للاستئصال عن طريق التجريف عبر الإحليل.

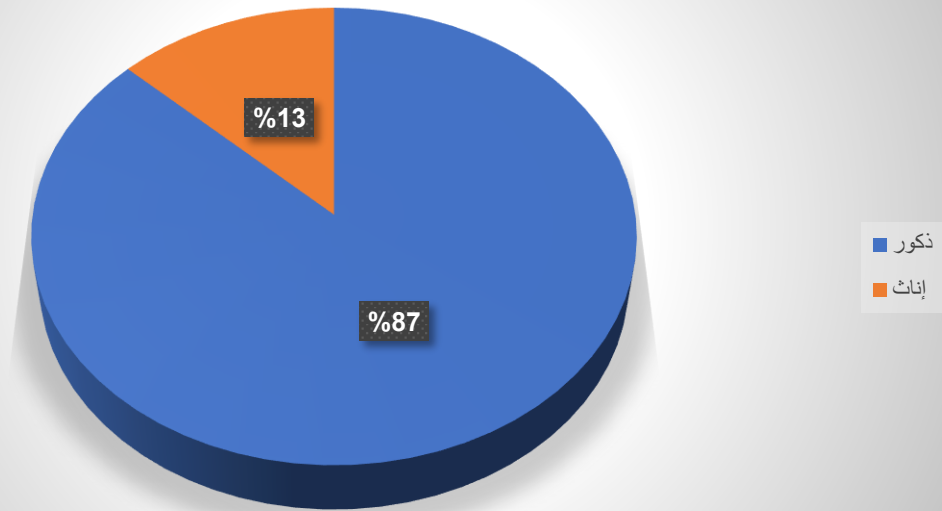
الجدول (1): السمات السريرية لمرضى الدراسة:

المتوسط الحسابي/العدد	المجال/النسبة المئوية		
متوسط العمر (سنة)	75-51	11.2 ± 65.8	
العمر	≥ 65 سنة	51	60%
	< 65 سنة	34	40%
الجنس	ذكر	74	87%
	أنثى	11	13%
استطباب استئصال المثانة الجذري	غزو العضلية	73	85.8%
	T1, Ta, Tis معقد	8	9.5%
	T1 مع إصابة الإحليل البروستاتي	2	2.35%
	ورم سطحي عالي الدرجة	2	2.35%

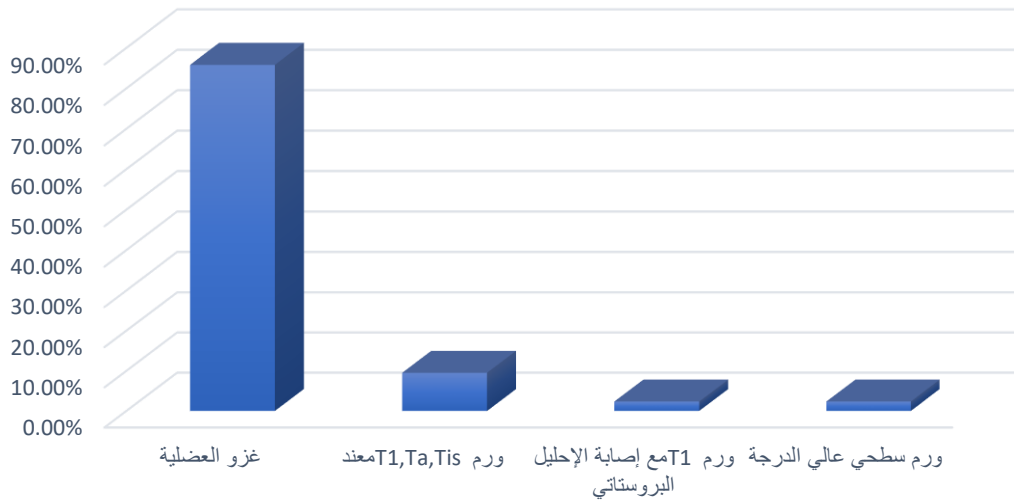
المخطط البياني (١): توزيع المرضى حسب العمر



المخطط البياني (2): توزيع المرضى حسب الجنس



المخطط البياني (3): توزيع المرضى حسب استئطاب استئصال المثانة الجذري



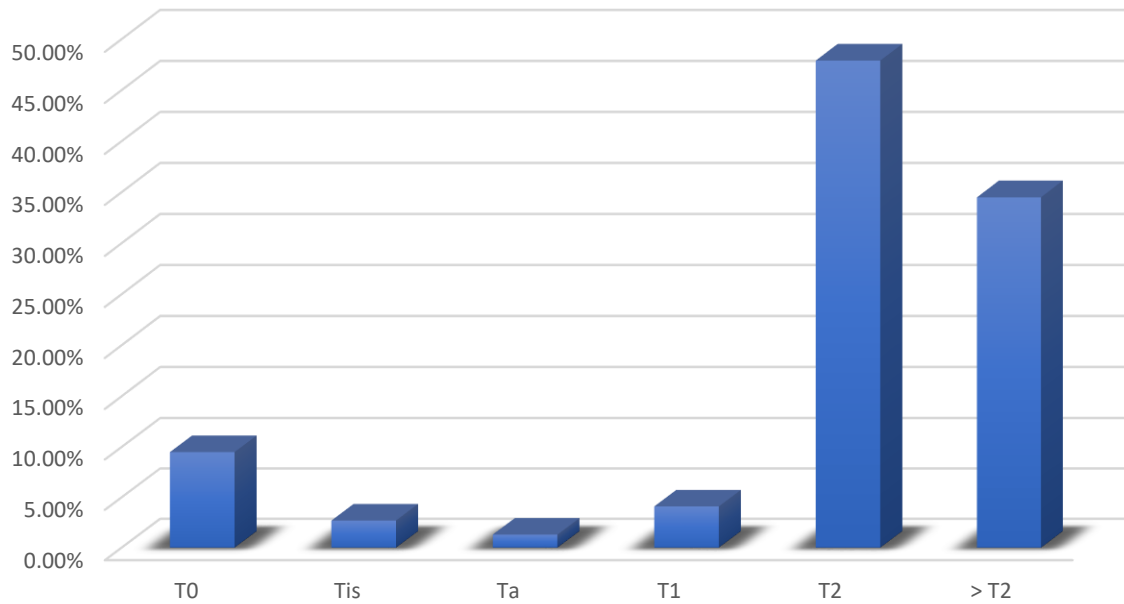
بعد الدراسة النسيجية لمحصل استئصال المثانة الجذري لدى المرضى الذين أُستطب لديهم العمل الجراحي لوجود ورم $\leq pT2$ بنتيجة تجريف المثانة عبر الإحليل (73 مريض)، انخفضت المرحلة الورمية - Down staging لدى 13 مريض (17.8%)، على النحو التالي: 7 مرضى (9.5%) لم يُعثر لديهم على ورم، مريضين (2.7%) كان لديهم ورم موضع Tis، أربع مرضى (5.4%) كان لديهم ورم سطحي (T1 أو Ta).

وبقية المرضى كانت مرحلتهم الورمية بعد الاستئصال إما T2 (35 مريض بنسبة 47.9%)، أو تفوق T2 (25 مريض بنسبة 34.5%).

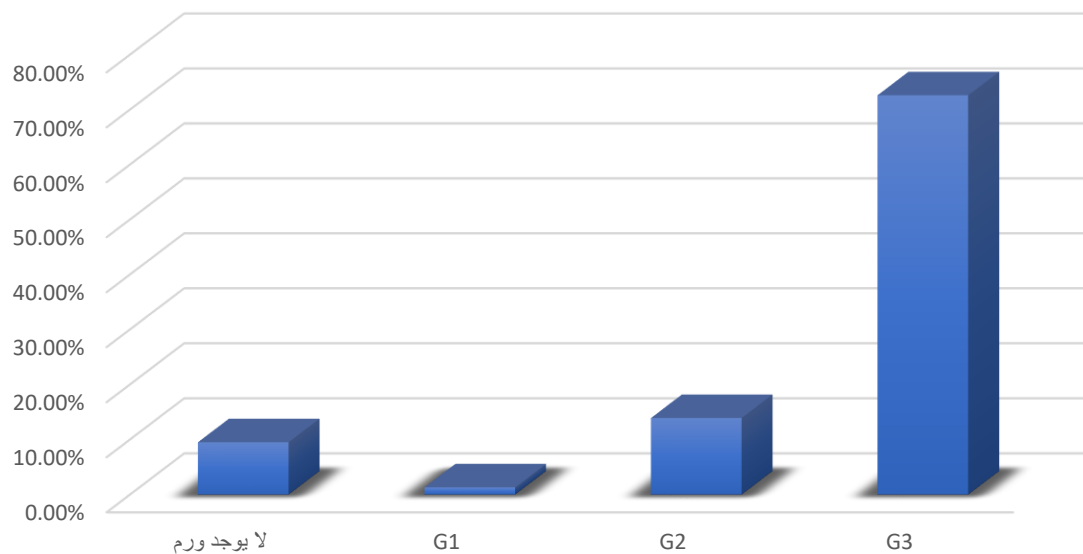
أما بالنسبة للدرجة، فوفقاً لمعايير WHO 1973 صُنف المرضى الذين لوحظ لديهم ورم بنتيجة استئصال المثانة الجذري إلى: G3 لدى 55 مريض بنسبة 75.3%، G2 لدى 10 مرضى بنسبة 13.9%، G3 لدى مريض واحد بنسبة 1.3%. أما وفقاً لمعايير WHO 2004 فصنفوا إلى: عالي الدرجة لدى 65 مريض بنسبة 89.2%، منخفض الدرجة لدى مريض واحد بنسبة 1.3%.

الجدول (2): السمات الورمية بعد استئصال المثانة الجذري لدى 73 مريض ممن شُخص لهم ورم ≤ pT2 من خلال التجريف عبر الإحليل:					
النسبة المئوية		العدد			
9.5%	7	pT0	المرحلة		
2.7%	2	pTis			
1.3%	1	pTa			
4.1%	3	pT1			
47.9%	35	pT2			
34.5%	25	pT2 <			
9.5%	7	لا يوجد ورم	WHO 1973		الدرجة
1.3%	1	G1			
13.9%	10	G2			
75.3%	55	G3			
9.5%	7	لا يوجد ورم	WHO 2004		
0	0	PUNLMP			
1.3%	1	LG			
89.2%	65	HG			
HG: high grade; LG: low grade; PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential					

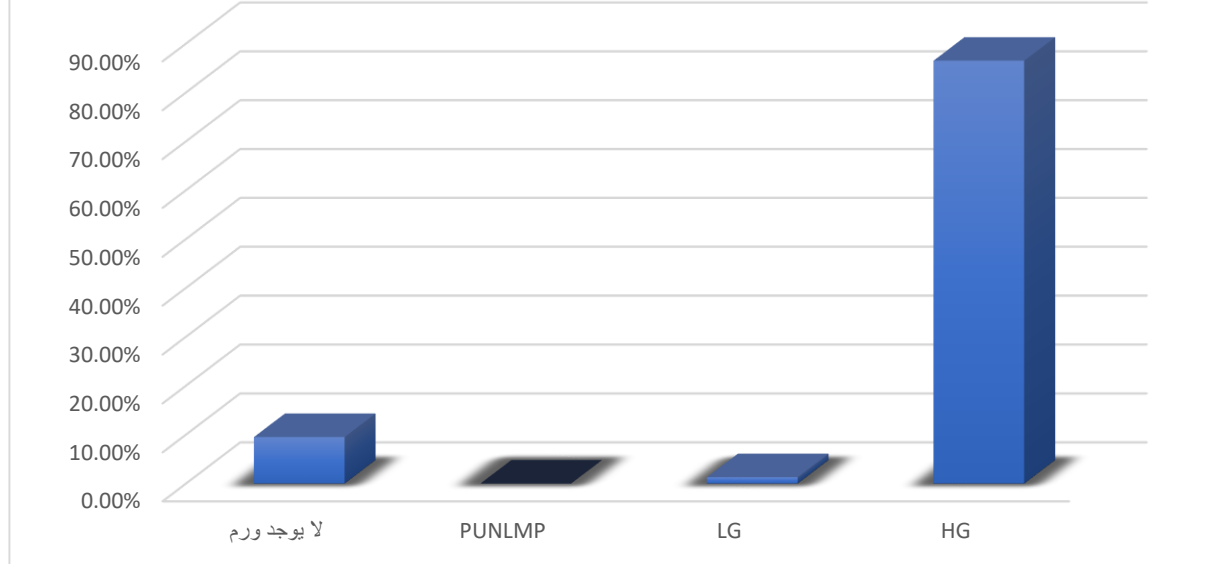
**المخطط البياني (4): المرحلة الورمية للمرضى الذين أُستطب لديهم
استئصال المثانة الجذري لوجود ورم $\leq T2$ من خلال TURBT**



**المخطط البياني (5): الدرجة الورمية (WHO 1973) للمرضى الذين
أُستطب لديهم استئصال المثانة الجذري لوجود ورم $\leq T2$ من خلال
TURBT**



المخطط البياني (6): الدرجة الورمية (WHO 2004) للمرضى الذين أُستطب لديهم استئصال المثانة الجذري لوجود ورم $T2 \leq$ من خلال TURBT



لم يكن هناك فارق ذو دلالة إحصائية هامة من حيث العمر ($P= 0.89$)، أو الجنس ($P= 0.71$)، أو متوسط المدة بين التجريف والاستئصال ($P= 0.59$) بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة $pT2 \leq$.

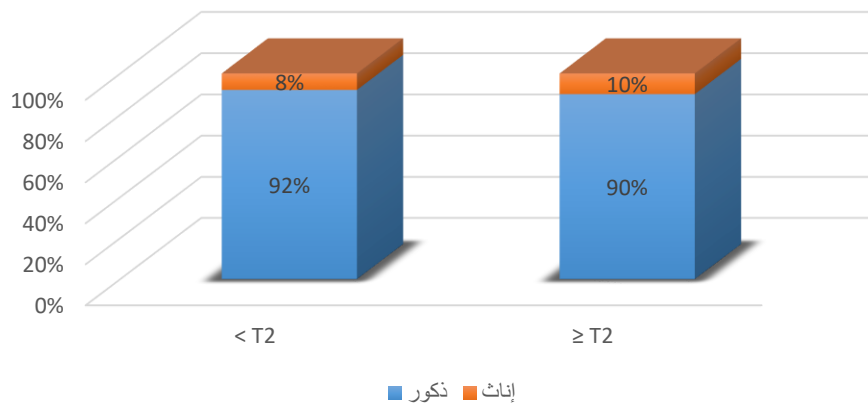
وللتحقق مما إذا كان انخفاض المرحلة ناتجاً عن اختلاف في العنيات، راجعنا نسيجياً جميع شرائح عينات استئصال المثانة الجذري للمرضى $pT2 \geq$ ، ولم يتم تضمين المرحلتين T3 و T4. تم العثور على ارتكاس نسيجي على مستوى العضلية لعملية TURBT السابقة في 10 حالات من أصل 13 في المجموعة من المرضى التي تم تخفيض مرحلة الورم لديها مقارنةً بـ 15 حالة من أصل 35 حالة في مجموعة المرضى $pT2$ ، لكن دون وجود دلالة إحصائية هامة ($P= 0.08$).

كذلك تمت العودة لدراسة شرائح عينات التجريف عبر الإحليل لجميع مرضى استئصال المثانة الجذري للمرضى $pT2 \geq$ ، لدراسة وجود تأثير للدرجة النسيجية على خفض المرحلة، حيث لم يُلاحظ وجود تأثير لها وفقاً لمعايير WHO 1973 ($P= 0.89$) أو WHO 2004 ($P= 0.77$).

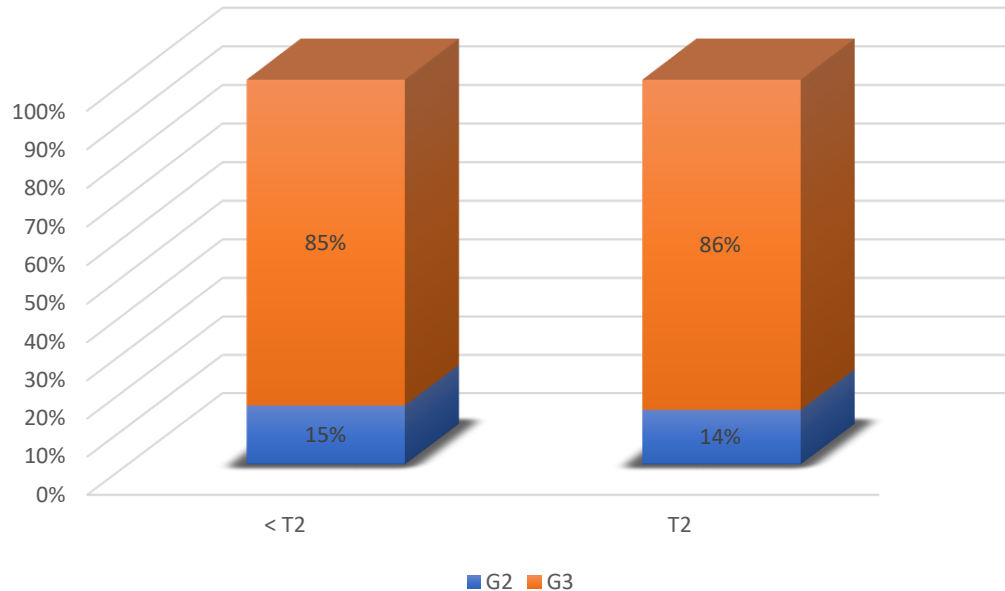
ومن بين الحالات الـ 48 التي تم إجراء العمل الجراحي لها لوجود سرطان غازي للعضلية، فإن ثمانية حالات (16.6%) لم يؤكد وجود غزو ورمي للعضلية. ويُعتقد أن ذلك قد نجم عن تفسير خاطئ لغزو العضلية المخاطية MM على أنه غزو للعضلية بالخاصة لدى أربع مرضى، مع وجود ارتكاس نسيجي تليفي واسع لدى الأربعة الآخرين.

الجدول (3): مقارنة عدة متغيرات بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة $pT2 \leq$				
العدد	المتغير	$pT2 >$	$pT2 \leq$	P value
73	متوسط العمر (سنة)	65.1	64.8	0.89
	الجنس (ذكر/أنثى) (%)	1:12 (8:92)	6:54 (10:90)	0.71
	متوسط المدة بين التجريف والاستئصال (يوم)	19.5 ± 47.5	20.1 ± 45.7	0.59
العدد	المتغير	$pT2 >$	$pT2$	P value
48	ارتكاس تالي لـ TUR	13/10 (%76.9)	35/15 (%42.8)	0.08
	G2/G3	2/11 (15.4/84.6)	5/30 (14.3/85.7)	0.89
	LG/HG	1/12 (7.7/92.3)	2/33 (5.8/94.2)	0.77

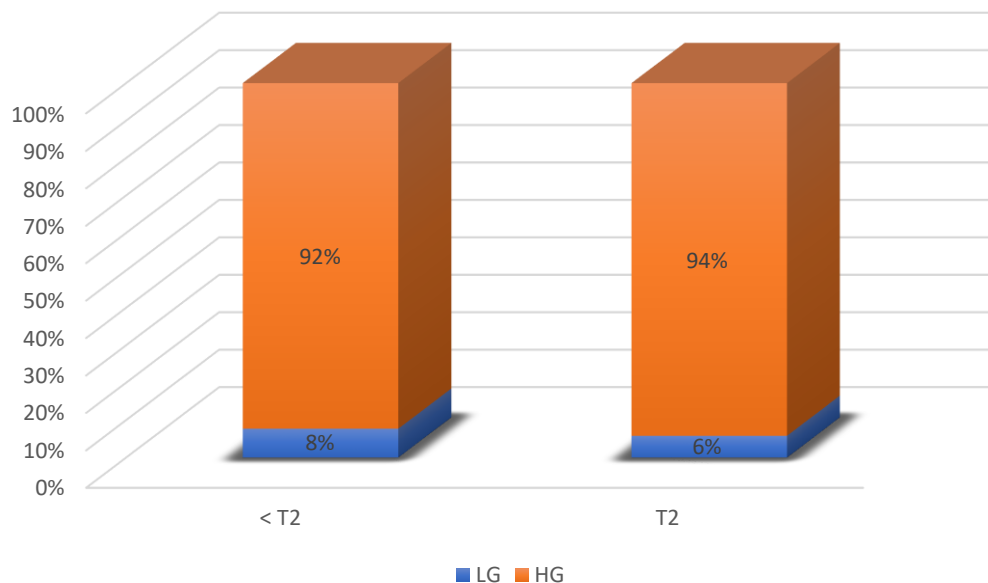
المخطط البياني (7): المقارنة بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري مقابل المرضى الذين ظلت لديهم المرحلة الورمية T2 أو أعلى من حيث الجنس



المخطط البياني (8): المقارنة بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية مقابل مرضى المرحلة الورمية T2 أو أعلى من حيث الدرجة (WHO 1973) في عينات TUR



المخطط البياني (9): المقارنة بين المرضى الذين تدنت لديهم المرحلة الورمية مقابل مرضى المرحلة الورمية T2 أو أعلى من حيث الدرجة (WHO 2004) في عينات TUR



4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

في عدد كبير من الحالات، يواجه أطباء المسالك البولية وأخصائيو علم الأمراض تدني في المرحلة الورمية لسرطان ظهارة المثانة UCC ($pT2 >$) أثناء استئصال المثانة الجذري، على الرغم من أن هذه العملية قد أجريت بسبب وجود ورم غازي للعضلية أثناء تجريف الورم عبر الإحليل. قد يكون لانخفاض المرحلة الورمية لسرطان ظهارة المثانة أثناء استئصال المثانة الجذري عدة أسباب، مثل نجاح العلاج المساعد الجديد، أو استئصال الورم بالكامل واسطة TURBT، أو التشخيص الإيجابي الخاطئ أثناء عملية TURBT.

في هذه الدراسة، بحثنا في معدل حدوث انخفاض المرحلة الورمية لسرطان ظهارة المثانة لدى مجموعة محددة جيداً 85 مريض خضعوا لاستئصال المثانة الجذري، والذين أجريت لهم العملية بسبب وجود غزو للعضلية أثناء تجريف الورم عبر الإحليل، والذين لم يخضعوا للعلاج المساعد الجديد neo-adjuvant therapy.

وجدنا انخفاضاً في المرحلة الورمية لدى 17.8% من عينة الدراسة. لدى 9.5% من المرضى لم يُكتشف وجود أي بقايا ورمية، وهو ما يتوافق مع النسب (6-20%) التي أبلغ عنها آخرون^[44-47]. لم يختلف العمر والجنس والفترة بين تجريف الورم عبر الإحليل واستئصال المثانة الجذري إحصائياً بين المجموعة التي وضعت لها المرحلة الورمية $pT2$ بعد الاستئصال الجذري والمجموعة التي تدنت لها المرحلة. ونظراً لعدم وجود دلالة إحصائية هامة من حيث وجود ارتكاس نسيجي تالي لـ TURBT في عينات هاتين المجموعتين، فإن تدني المرحلة الورمية لم يكن ناتجاً عن خطأ في أخذ العينات. وعند عودتنا لتقييم شرائح عينات TURBT للمرضى الذين صُنّفوا لاحقاً بعد استئصال المثانة الجذري ضمن المرحلة الورمية $pT2 \geq$ لاحظنا أن ثمانية حالات (16.6%) لم يؤكد وجود غزو ورمي للعضلية (تفسير خاطئ لغزو العضلية المخاطية MM على أنه غزو للعضلية بالخاصة لدى أربع مرضى، مع وجود ارتكاس نسيجي تليفي واسع لدى الأربعة الآخرين).

ولاستخلاص النتائج بشكل أفضل، تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Poletajew وزملاؤه^[9] المنشورة عام 2014، ودراسة Beukers وزملاؤه^[3] المنشورة عام 2012.

1.4 المقارنة مع دراسة Beukers وزملاؤه:

قيم Beukers وزملاؤه في دراستهم التراجعية 160 مريض خضع لاستئصال مئانة جذري بسبب وجود سرطان ظهارة مئانة UCC مثبت من خلال نتيجة التحليل النسيجي لعينات تجريف المئانة، دون أن يكونوا هؤلاء المرضى قد تلقوا علاجاً كيميائياً مساعداً أو علاجاً شعاعياً قبل الاستئصال.

بلغ متوسط عمر المرضى في دراسة Beukers وزملاؤه 62.4 سنة (مقابل 65.8 سنة في دراستنا)، مع أصغر مريض قد بلغ عمره 33.2 سنة في دراستهم مقابل 51 سنة في دراستنا. معظم المرضى في كلتا الدراستين كانوا من الذكور (84% في دراسة Beukers مقابل 87% في دراستنا).

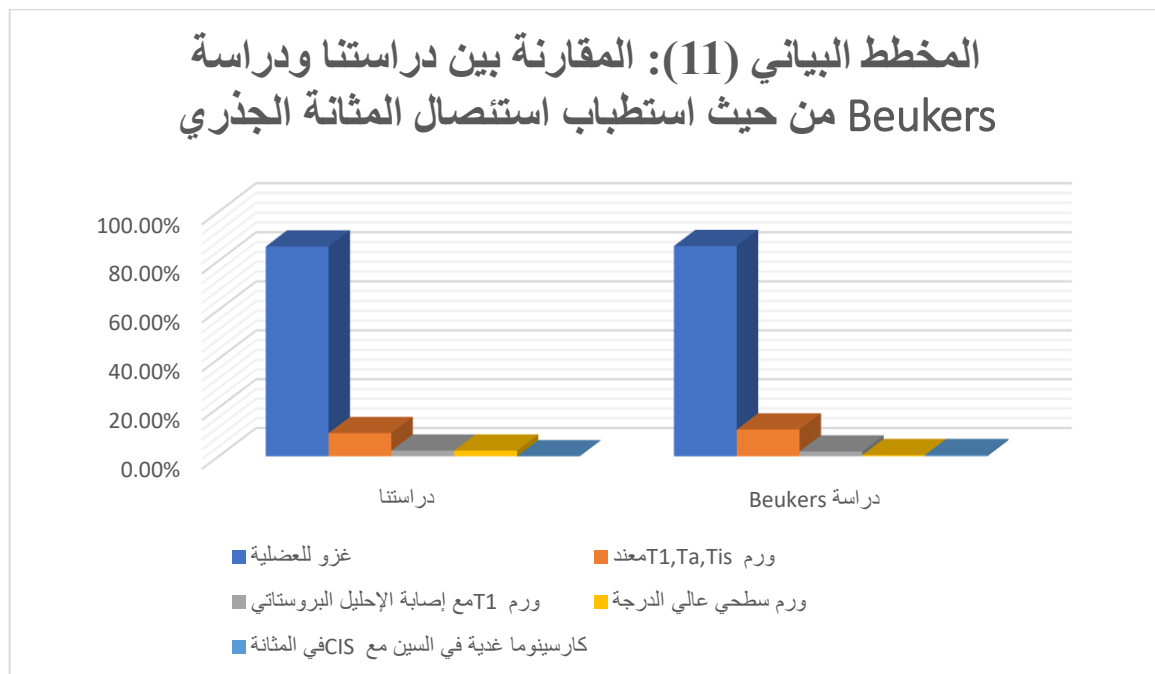
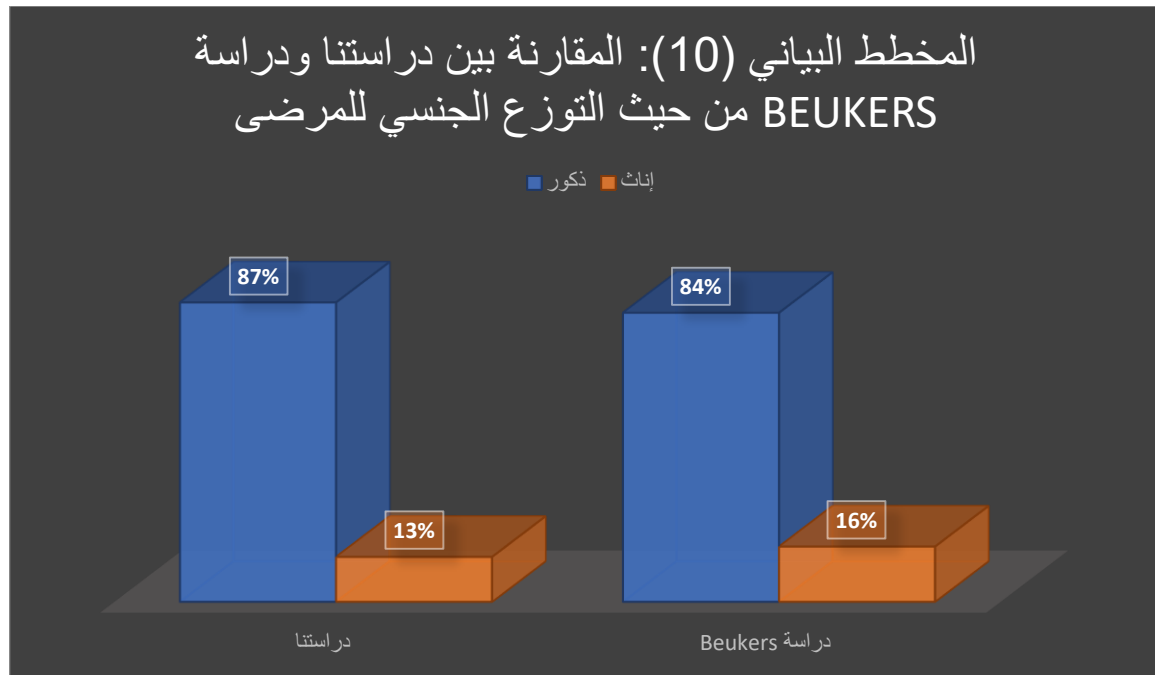
الجدول (4): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث السمات السريرية:			
دراسة Beukers	دراستنا		
160	85	عدد المرضى	
62.4 (33.2-82.5)	65.8 ± 11.2 (51-75)	متوسط العمر (سنة)	
135 (84%)	74 (87%)	ذكر	الجنس
25 (16%)	11 (13%)	أنثى	
137 (86%)	73 (85.8%)	غزو العضلية	استطباب استئصال المئانة الجذري
17 (11%)	8 (9.5%)	T1, Ta, Tis معند	
4 (2%)	2 (2.35%)	T1 مع إصابة الإحليل البروستاتي	
1 (0.5%)	2 (2.35%)	ورم سطحي عالي الدرجة	
1 (0.5%)	-	CIS في المئانة مع كارسينوما غدية في السين	

وُضع استطباب استئصال المئانة الجذري بسبب وجود غزو للعضلية ($\leq T2$) بمعظم الحالات (86% في دراسة Beukers مقابل 85.8% في دراستنا)، وبسبب وجود ورم سطحي ($T1, Ta$) أو ورم موضع Tis معند على العلاج بنسبة 11% في دراسة Beukers مقابل 9.5% في دراستنا، وبسبب وجود ورم سطحي T1 مع إصابة للإحليل البروستاتي بنسبة 2% في دراسة Beukers مقابل 2.35% في دراستنا، وبسبب وجود ورم سطحي

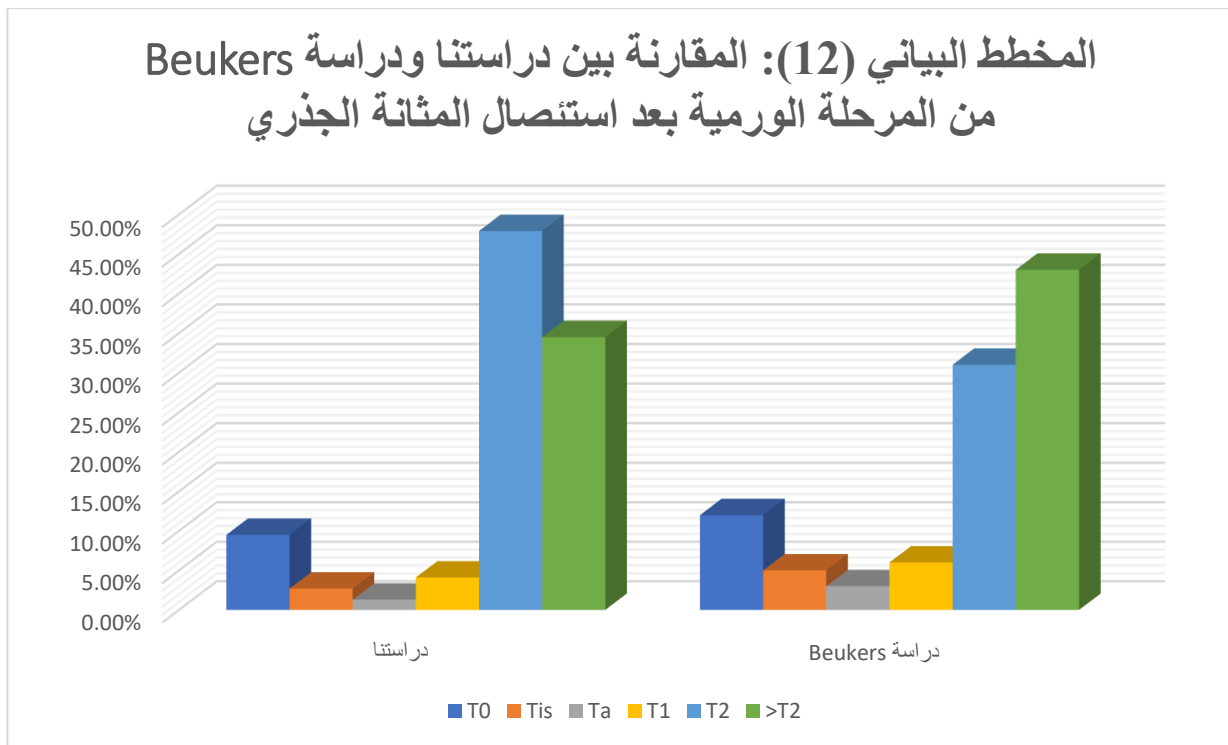
عالي الدرجة بنسبة 0.5% في دراسة Beukers مقابل 2.35% في دراستنا. وأخيراً تم استئصال المثانة جذرياً

بسبب وجود ورم موضع في المثانة مجاورة لكارسينوما غدية في السنين لدى مريض واحد من مرضى دراسة

.Beukers



تدنت المرحلة الورمية Down-staging ($pT2 >$) بعد استئصال المثانة الجذري لدى 27 مريض (25.5%) من مرضى دراسة Beukers مقابل 13 مريض (17.8%) من مرضى دراستنا. لم يُعثر على بقايا ورمية لدى 13 مريض (12%) من مرضى دراسة Beukers مقابل 7 مرضى (9.5%) من مرضى دراستنا، بينما وجد ورم موضع Tis لدى خمسة مرضى (5%) في دراسة Beukers مقابل مريضين (2.7%) في دراستنا، وورم سطحي (T1,Ta) لدى 9 مرضى (9%) في دراسة Beukers مقابل 4 مرضى (5.4%) من مرضى دراستنا. بلغت نسبة المرضى الذين حُددت مرحلتهم الورمية $pT2 \leq$ عقب استئصال المثانة الجذري (74%) في دراسة Beukers مقابل (82.2%) في دراستنا.



بمقارنة الدرجة النسيجية وفقاً لـ WHO 1973، فمعظم المرضى (79%) في دراسة Beukers كانوا ضمن الدرجة G3 مقابل 75.3% في دراستنا. ووفقاً لـ WHO 2004، فمعظم المرضى (88%) في دراسة Beukers كان الورم لديهم عالي الدرجة HG مقابل 89.2% في دراستنا.

الجدول (5): المقارنة بين دراستنا ودراسة Beukers من حيث السمات الورمية بعد استئصال المثانة الجذري لدى المرضى ممن شُخص لهم ورم $pT2 \leq$ من خلال التجريف عبر الإحليل:

Beukers دراسة	دراستنا		
106	73	عدد المرضى	
(%12) 13	(%9.5) 7	pT0	المرحلة
(%5) 5	(%2.7) 2	pTis	
(%3) 3	(%1.3) 1	pTa	
(%6) 6	(%4.1) 3	pT1	
(%31) 33	(%47.9) 35	pT2	
(%43) 46	(%34.5) 25	pT2 <	
(%12) 13	(%9.5) 7	لا يوجد ورم	الدرجة
0	(%1.3) 1	G1	
(%9) 9	(%13.9) 10	G2	
(%79) 79	(%75.3) 55	G3	
(%12) 13	(%9.5) 7	لا يوجد ورم	
0	0	PUNLMP	
0	(%1.3) 1	LG	
(%88) 88	(%89.2) 65	HG	
HG: high grade; LG: low grade; PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential			

في دراسة Beukers وزملاؤه لم يختلف العمر ($P=0.64$) والجنس ($P=1.00$) والفترة بين تجريف الورم عبر الإحليل واستئصال المثانة الجذري ($P=0.96$) إحصائياً بين المجموعة التي وضعت لها المرحلة الورمية pT2 بعد الاستئصال الجذري والمجموعة التي تدنت لها المرحلة. ونظراً لعدم وجود دلالة إحصائية هامة ($P=0.13$) من حيث وجود ارتكاس نسيجي تالي لـ TURBT في عينات هاتين المجموعتين، فإن تدني المرحلة الورمية لم يكن ناتجاً عن خطأ في أخذ العينات. هذه النتائج تتوافق مع ما ورد في دراستنا.

وفي تحريهم لمدى دقة التحليل النسيجي لعينات TURBT التي صُنفت سابقاً على أنها T2، راجعوا عينات 52 مريض، فوجدوا 12 حالة (23.1%) لم يكن الورم فيها يغزو العضلية، بل صُنفت خطأً كذلك، وفُسرت هذه النتائج الإيجابية الكاذبة كالتالي: ارتكاس نسيجي (1.9%)، غزو العضلية المخاطية (7.7%)، ارتكاس نسيجي تليفى لحمي واسع (5.8%)، سرطان مثانة يدفع العضلية دون أن يغزوها (7.7%).

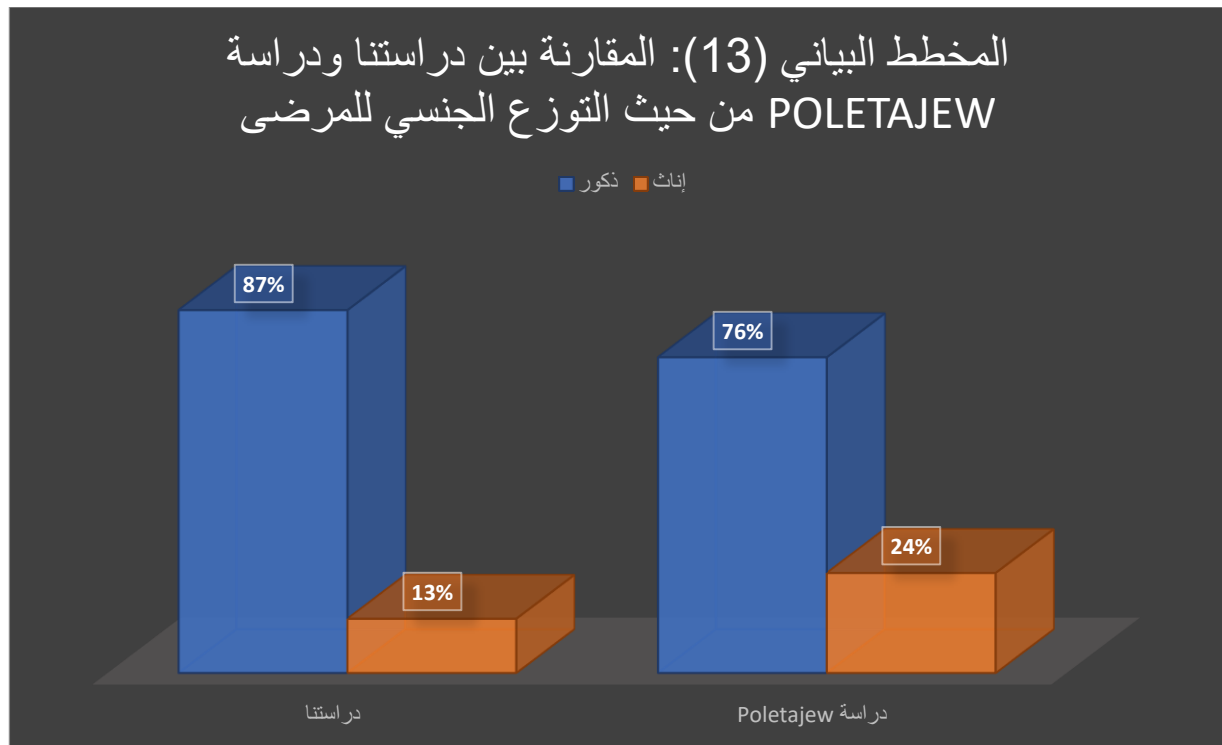
2.4 المقارنة مع دراسة Poletajew وزملاؤه:

قيم Poletajew وزملاؤه في دراستهم التراجعية 181 مريض خضع لاستئصال مثانة جذري بسبب وجود سرطان ظهارة مثانة UCC مثبت من خلال نتيجة التحليل النسيجي لعينات تجريف المثانة، دون أن يكونوا هؤلاء المرضى قد تلقوا علاجاً كيميائياً مساعداً أو علاجاً شعاعياً قبل الاستئصال.

بلغ متوسط عمر المرضى في دراسة Poletajew وزملاؤه 67.9 سنة (مقابل 65.8 سنة في دراستنا)، معظم المرضى في كلتا الدراستين كانوا من الذكور (75.7% في دراسة Poletajew مقابل 87% في دراستنا).

أجرى Poletajew وزملاؤه استئصال المثانة الجذري لوجود ورم مثانة من المرحلة T2 لدى 126 مريض (69.6%)، ومن المرحلة T3 لدى 6 مرضى (3.3%)، ومن المرحلة T4 لدى مريضين (1.1%)، أو لوجود ورم سطحي (T1, Ta) أو Tis لدى 40 مريض (22%).

الجدول (6): المقارنة بين دراستنا ودراسة Poletajew من حيث السمات السريرية:			
دراسة Poletajew		دراستنا	
181		85	
عدد المرضى			
67.9		65.8	
متوسط العمر (سنة)			
137 (75.7%)		74 (87%)	
ذكر			
44 (24.3%)		11 (13%)	
أنثى			
		الجنس	

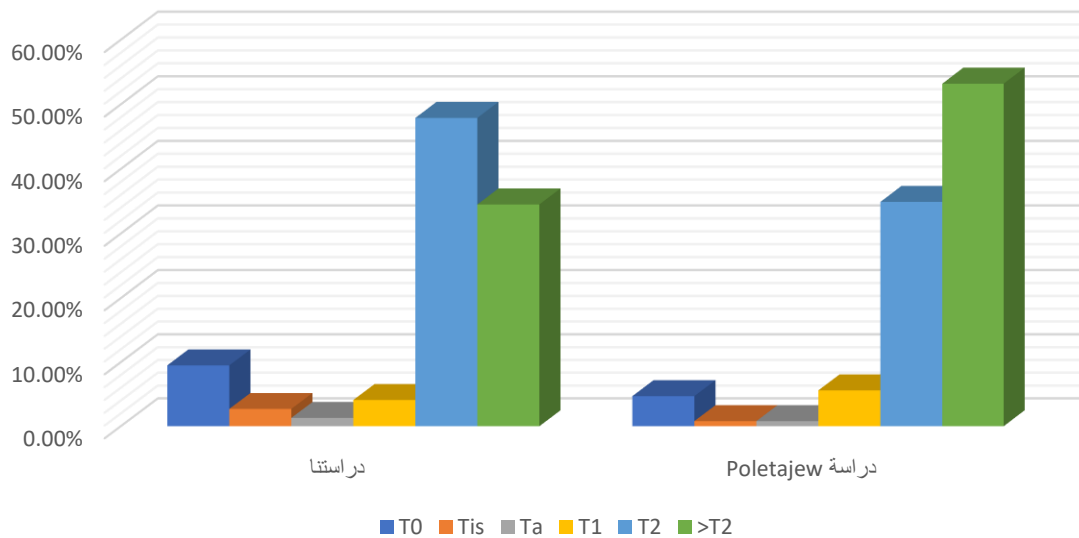


تدنت المرحلة الورمية Down-staging ($pT2 >$) بعد استئصال المثانة الجذري لدى 15 مريض (11.9%) من مرضى دراسة Poletajew مقابل 13 مريض (17.8%) من مرضى دراستنا. لم يُعثر على بقايا ورمية لدى 6 مرضى (4.7%) من مرضى دراسة Poletajew مقابل 7 مرضى (9.5%) من مرضى دراستنا، بينما وجد ورم موضع Tis لدى مريض واحد (0.8%) في دراسة Poletajew مقابل مريضين (2.7%) في دراستنا، وورم سطحي (T1,Ta) لدى 8 مرضى (6.4%) في دراسة Poletajew مقابل 4 مرضى (5.4%) من مرضى دراستنا. بلغت نسبة المرضى الذين حُددت مرحلتهم الورمية $pT2 \leq$ عقب استئصال المثانة الجذري (88.1%) في دراسة Poletajew مقابل (82.2%) في دراستنا.

الجدول (7): المقارنة بين دراستنا ودراسة Poletajew من حيث المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري لدى المرضى ممن شخص لهم ورم $pT2 \leq$ من خلال التجريف عبر الإحليل:

دراسة Poletajew	دراستنا	عدد المرضى	
126	73		
6 (4.7%)	7 (9.5%)	pT0	المرحلة
1 (0.8%)	2 (2.7%)	pTis	
1 (0.8%)	1 (1.3%)	pTa	
7 (5.6%)	3 (4.1%)	pT1	
44 (34.9%)	35 (47.9%)	pT2	
67 (53.2%)	25 (34.5%)	pT2 <	

المخطط البياني (14): المقارنة بين دراستنا ودراسة Poletajew من المرحلة الورمية بعد استئصال المثانة الجذري



في دراسة Poletajew وزملاؤه لم يختلف العمر ($P= 0.81$) والجنس ($P= 0.41$) والفترة بين تجريف الورم عبر الإحليل واستئصال المثانة الجذري ($P= 0.23$) إحصائياً بين المجموعة التي وضعت لها المرحلة الورمية pT2 بعد الاستئصال الجذري والمجموعة التي تدنت لها المرحلة. هذه النتائج تتوافق مع ما ورد في دراستنا.

5. الاستنتاجات:

- نظراً للجوانب التقنية لتجريف أورام المثانة عبر الإحليل TURBT وتعقيد الفحص المجهرى للعينة، فإن التقييم النسيجي عند التشخيص الأولي لسرطان المثانة الغازي للعضلية لا ينبئ بالمرحلة النهائية من السرطان عند استئصال المثانة الجذري.
- يعد معدل تدني المرحلة الورمية لسرطان المثانة بعد استئصال المثانة الجذري هاماً، مما يُشير إلى مشكلة واضحة تتمثل في التباين العالي نسبياً بين الفاحصين.
- أظهرنا أن نسبة 17.8% من المرضى الذين كانت لديهم المرحلة الأولية pT2 عند تجريف الورم عبر الإحليل، انخفضت لديهم المرحلة عند استئصال المثانة الجذري اللاحق.
- لم يتم تحديد أي معايير سريرية أو مرضية مرتبطة بتدني المرحلة الورمية ($pT2 >$) عند استئصال المثانة الجذري.
- كشفت مراجعة عينات تجريف الورم المثاني عبر الإحليل عن تباين بين المراقبين، حيث أن 16.6% من العينات التي شُخصت على أنها pT2 كانت بالحقبة ذات مرحلة ورمية أدنى $pT2 >$ عند المراجعة.

6. التوصيات:

- التفسير الدقيق والحذر لعينات تجريف ورم ظهارة المثانة عبر الإحليل.
- التأكيد على دور TURBT كخطوة أولية أساسية وليس أداة حاسمة في حد ذاته لتحديد المرحلة.
- يبقى تحديد المرحلة المرضية النهائية بعد الاستئصال الجذري للمثانة هو المعيار الأمثل.

المراجع

1. Grignon DJ, Al-Ahmadie H, Algaba F, Amin MB, Comperat E, Dyrskjøt L, et al. Urothelial tumours. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2016. p. 81–98.
2. Hu Z, Mudaliar K, Quek ML, Paner GP, Barkan GA. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(2):49–52.
3. Willemien Beukers & Titia Meijer. Down-staging (<pT2) of urothelial cancer at cystectomy after the diagnosis of detrusor muscle invasion (pT2) at diagnostic transurethral resection (TUR): is prediction possible? *Virchows Arch* (2012) 461:149–156.
4. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006; 176:1354-1361.
5. Morgan TM, Keegan KA, Clark PE (2011) Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 23:275–282
6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non–muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol Mar* 2017;71(3):447–61.
7. Zhang X-K, Zhang Z-L, Yang P, Cai M-Y, Hu W-M, Yun J-P, et al. Tumor necrosis predicts poor clinical outcomes in patients with node-negative upper urinary tract urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol Nov* 2015;45(11):1069–75.
8. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V (2001) Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165:1111–1116
9. Sławomir Poletajew, Łukasz Fus1, Comparison of pathological staging and grading of urothelial bladder carcinoma in post-transurethral resection and post-radical cystectomy specimens. *Pol J Pathol* 2014; 65 (4): 305-312
10. Caione P, Capozza N, Zavaglia D, Palombaro G, Boldrini R. In vivo bladder regeneration using small intestinal submucosa: experimental study. *Pediatr Surg Int.* 2006 Jul;22(7):593-9
11. Abelson B, Sun D, Que L, Nebel RA, Baker D, Popiel P, Amundsen CL, Chai T, Close C, DiSanto M, Fraser MO, Kielb SJ, Kuchel G, Mueller ER, Palmer MH, Parker-Autry C, Wolfe AJ,

Damaser MS. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ*. 2018 Oct 22;9(1):45

12. Andersson KE, McCloskey KD. Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn*. 2014 Jan;33(1):9-16.

13. Sánchez Freire V, Burkhard FC, Schmitz A, Kessler TM, Monastyrskaya K. Structural differences between the bladder dome and trigone revealed by mRNA expression analysis of cold-cut biopsies. *BJU Int*. 2011 Jul;108(2 Pt 2):E126-35

14. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020 Mar 13;8(1):15.

15. Tanaka MF, Sonpavde G. Diagnosis and management of urothelial carcinoma of the bladder. *Postgrad Med*. 2011 May;123(3):43-55.

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

17. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2016 Aug 1;14(3):183-91.

18. Tao X, Qian X, Liang B, Gong YY, Cai X, Yu Z. Undifferentiated sarcoma of bladder with sarcomatoid carcinoma: A case report. *Urol Case Rep*. 2022 Jul 4;44:102154.

19. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Sep 12.

20. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, Wallace DM, Beacock C, Kockelbergh R, Clawson S, Barlow T, Parmar MK, Griffiths GO., National Cancer Research Institute Bladder Clinical Studies Group. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):807-13; discussion 813

21. Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Jun;278(6):F867-74.

22. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol*. 2012 Dec;43(12):2097-108

23. Nese N, Gupta R, Bui MH, Amin MB. Carcinoma in situ of the urinary bladder: review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Jan;7(1):48-57.

24. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2020 Oct;204(4):778-786.

25. Tan WS, Sarpong R, Khetrpal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, Hicks J, Rane A, Henderson A, Watson D, Cherian J, Williams N, Brew-Graves C, Feber A, Kelly JD., DETECT I Trial Collaborators. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *J Urol*. 2018 Nov;200(5):973-980.
26. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, Villavicencio H. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):859-61; discussion 861.
27. Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2018 Feb;286(2):502-511
28. Einerhand SMH, van Gennep EJ, Mertens LS, Hendricksen K, Donswijk ML, van der Poel HG, van Rhijn BWG. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in muscle-invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2020 Sep;30(5):654-664.
29. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts IS, Crew JP, Cowan NC. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*. 2012 Jul;110(1):84-94.
30. Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, Pohar K, Trabulsi E, Woods M, Downs T, Huang W, Jones J, O'Donnell M, Bivalacqua T, DeCastro J, Steinberg G, Kamat A, Resnick M, Konety B, Schoenberg M, Jones JS., Flexible Blue Light Study Group Collaborators. Efficacy and Safety of Blue Light Flexible Cystoscopy with Hexaminolevulinate in the Surveillance of Bladder Cancer: A Phase III, Comparative, Multicenter Study. *J Urol*. 2018 May;199(5):1158-1165.
31. American Joint Committee on Cancer. Urinary Bladder. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
32. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer. NCCN. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Version 3.2023 — May 25, 2023.
33. Kim LHC, Patel MI. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):3056-3072.
34. Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, Au JL. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res*. 2008 Jul;25(7):1500-10.
35. Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicalscience*. 2019 Feb 26;13:905

36. McNall S, Hooper K, Sullivan T, Rieger-Christ K, Clements M. Treatment Modalities for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2024 May 11;16(10):1843.
37. Powles, T. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 3, 244 - 258
38. Hamad J, McCloskey H, Milowsky MI, Royce T, Smith A. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review. *Int Braz J Urol*. 2020 Mar-Apr;46(2):169-184.
39. La Croce G, Naspro R, Finati M, Pellucchi F, Sodano M, Manica M, Catellani M, Gianatti A, Roscigno M, Da Pozzo LF. The Accuracy of Transurethral Bladder Resection in Detecting Bladder Cancer Histological Variants and Their Prognostic Value at Radical Cystectomy. *J Clin Med*. 2022 Jan 22;11(3):550.
40. Mehra A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, Sina A, Seraji A, Pourmand GH. A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. *Urol J*. 2004 Spring;1(2):85-9
41. Scilipoti P, Moschini M, de Angelis M, Afferi L, Lonati C, Longoni M, Tremolada G, Zaurito P, Viti A, Santangelo A, Pichler R, Necchi A, Montorsi F, Briganti A, Mari A, Krajewski W, Laukthina E, Pradere B, Del Giudice F, Mertens L, Gallioli A, Soria F, Gontero P, Albisinni S, Shariat SF, Carando R; European Association of Urology-Young Academic Urologists (EAU-YAU), Urothelial carcinoma working group. The role of re-transurethral resection of bladder tumor in patients with TaHG non muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2024 Nov 6;42(1):630
42. Cauberg Evelyne CC, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Emerging optical techniques in advanced cystoscopy for bladder cancer diagnosis: A review of the current literature. *Indian J Urol*. 2011 Apr;27(2):245-51.
43. Pecoraro M, Del Giudice F, Magliocca F, Simone G, Flammia S, Leonardo C, Messina E, De Berardinis E, Cortesi E, Panebianco V. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for assessment of response to systemic therapy for bladder cancer: preliminary report. *Abdom Radiol (NY)*. 2022 Feb;47(2):763-770.
44. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V (2001) Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165:1111–1116.
45. Lee SE, Jeong IG, Ku JH, Kwak C, Lee E, Jeong JS (2004) Impact of transurethral resection of bladder tumor: analysis of cystectomy specimens to evaluate for residual tumor. *Urology* 63:873–877.

46. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF (1994) Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 151:31–35.
47. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19:666–675.

Abstract

- **The aim:** The aim of this study was to study the outcome of transurethral resection in urothelial carcinoma and compare it with the results of radical cystectomy. This study aims to demonstrate the possibility of relying on histological examination of the TURBT specimens in determining the final stage of the tumor and selecting appropriate treatment for the patient.
- **Materials and Methods:** A retrospective cross-sectional study included all patients who underwent radical cystectomy after confirmation of urothelial carcinoma following histological examination of the TURBT specimens, at the National University Hospital in Damascus during the period from May 2022 to May 2024.
- **Results:** The study included 85 patients, with a mean age of 65.8 ± 11.2 years, most of whom were male (87%). Radical cystectomy was performed for the presence of muscle-invasive (T2) bladder tumor in 73 patients (85.8%). Tumor stage was down-staged in 13 patients (17.8%), as follows: 9.5% had no tumor, 2.7% had a tumor in situ (Tis), and 5.4% had a superficial tumor (T1 or Ta). The remaining patients had a post-resection tumor stage of either T2 (47.9%) or >T2 (34.5%). Age, sex, and the interval between TUR and radical cystectomy were not statistically different between the post-radical cystectomy pT2 group and the group that has reached lower stage.
- **Conclusion:** The rate of down-staging of bladder cancer after radical cystectomy is significant. No clinical or pathological criteria have been identified that correlate with low stage (<pT2) after radical cystectomy.
- **Keywords:** Urothelial Carcinoma, Radical Cystectomy, Tumor Stage.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pathology



**Pathological outcomes in transurethral resection
(TURB) of urothelial carcinoma of bladder and
comparison with radical cystectomy:
A reterospective cross sectional study**

Medical research achieved to get the master degree in Pathology

Supervised by

Prof. Walid Al-saleh

Student:

Rahaf Nidal Hamdan

2026