

العنوان: أورام المثانة المعالجة في مركز الطب النووي خلال الأعوام 1998 - 2005 م : دراسة راجعة ومستقبلية

مؤلف الرئيسي: محمد، احمد علي

مؤلفين آخرين: السعودي، محيي الدين(مشرف)

التاريخ الميلادي: 2006

موقع: دمشق

الصفحات: 57 - 1

رقم MD: 575608

نوع المحتوى: رسائل جامعية

اللغة: Arabic

الدرجة العلمية: رسالة ماجستير

الجامعة: جامعة دمشق

الكلية: كلية الطب البشري

الدولة: سوريا

قواعد المعلومات: Dissertations

مواضيع: الأورام السرطانية ، سرطان المثانة ، العلاج الكيميائي ، العمليات الجراحية

رابط: <http://search.mandumah.com/Record/575608>

الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي  
جامعة دمشق  
كلية الطب - قسم الأورام

## أورام المثانة المعالجة في مركز الطب النووي

خلال الأعوام ١٩٩٨ - ٢٠٠٥ م  
دراسة راجعة ومستقبلية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير (الدراسات العليا)  
في المعالجة الشعاعية للأورام

برئاسة وإشراف  
الأستاذ الدكتور  
محي الدين السعودي

إعداد  
الدكتور أحمد علي محمد

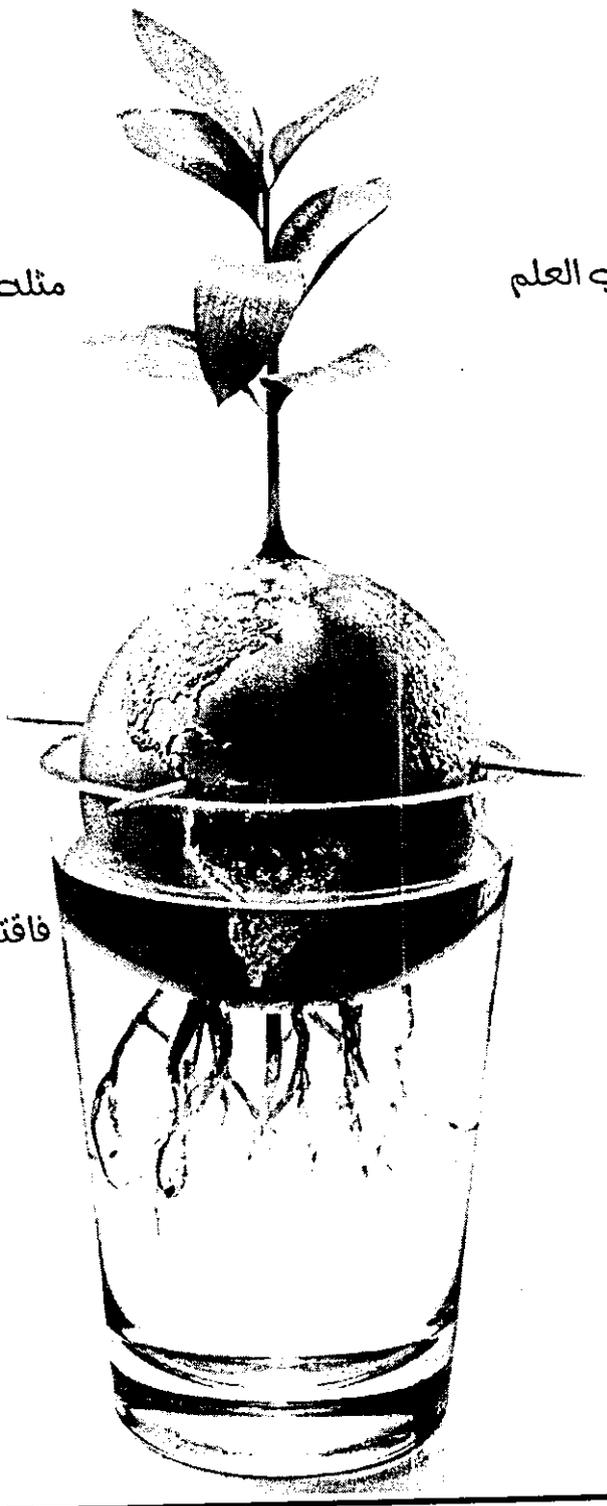
مثلہ کمثلہ طائر

مثل طالب العلم

فاقتطع منه قطرة ماء

عط على البحر

احد الحكماء



## بطاقة شكر وعرفان

في نهايت المشوار لا بد من وقفة وكلمة شكر وعرفان أتقدم بها إلى كل من قدم وساهم في إنجاز هذا البحث.

وأخص بالشكر..

**الأستاذ الدكتور محي الدين السعودي**

المدير العام لمركز معالجة الأورام - رئيس قسم الأورام

والذي كان له الدور الأكبر والفضل في بدء ونهايت هذا البحث ما قدمه لي من افكار وتوجيهات كانت خير عون لي في إنجاز هذا البحث.

كما أتقدم بالشكر إلى الأساتذة أعضاء لجنة الحكم وهما :

**الأستاذ الدكتور محمد عدنان سومان**

**الأستاذ الدكتور محمد إبراهيم برغوث**

الذان لم يبغلا علي بعطائهما وما أبدياه من آراء في إغناء العمل وإعطاءه الشكل النهائي.

ولا انسى ان أتقدم بالشكر إلى زملائي الأطباء وأخص منهم الدكتور مضر بكور وإلى العاملين في مكتب القبول كجهدهم في تسيير أمور البحث.

لكل هؤلاء الشكر أكبر

## الإهداء

إلى أرواح أكرم من في الدنيا وأنبك بني البشر من امتزجت دماؤهم  
بتراب الوطن الغالي فكان شذاها عبقاً ومنازةً للأجيال..

شهباء وطني الكبيب

إلى من نهلت من ينبوعه الصدوق وحب التفاني..  
وكان رمز الصبر والزهد..

والصبي

إلى من أحاطتنا بحنانها ونبيل أحاسيسها

والصبي

إلى من غمروني بمحبتهم

إخواني وأخوانتي

إلى من شدا من أزري

عالي الكبيب، صهري الغالي

إلى من أحببتهم فأحبوني

## مخطط البحث

١- الدراسة النظرية.

٢- الدراسة العملية:

أ- المرضى بين عام ١٩٩٨ - ٢٠٠١.

ب- متابعة (٥٠) مريض لعام ٢٠٠٢ وحتى نهاية عام ٢٠٠٥.

# الدراسة النظرية

## سرطان المثانة

### المقدمة:

إن سرطان المثانة مرض مصادف وإجمالاً ذو إنذار سيئ وهو مسؤول عن ٣,٥% من حالات الموت بالسرطان عند الإنسان، ويمثل سرطان المثانة المركز الرابع من حيث الشبوع لدى الذكور والمركز الثامن لدى الإناث. ويقدر أن حوالي ٥٤٥٠٠ حالة جديدة من سرطان المثانة في الولايات المتحدة الأمريكية قد تم تشخيصها عام ١٩٩٧. وأن ١١٧٠٠ مريض منهم ماتوا بهذا المرض. وقد تضاعف حدوث سرطان المثانة ٣٦% في الولايات المتحدة ما بين عامي ١٩٥٦ و١٩٩٠ وتناقصت معدلات الوفيات الى ٨% بين عامي ١٩٨٠-١٩٩٥.

إن المعرفة الدقيقة للتطور الطبيعي لسرطان المثانة والعوامل الإنذارية تعتبر معياراً أساسياً في تدبير هذا المرض ويقدر أن ٧٥% من المرضى لديهم سرطان مثانة سطحي عند وضع التشخيص (٧٠%) لديهم مرحلة Ta، (٣٠%) لديهم مرحلة T1.

وكانت للمعالجة المناعية داخل المثانة نتائج إيجابية ومؤثرة على سير وترقي المرض كما أنها خفضت من نسبة الوفيات.

ويعالج سرطان المثانة السطحي غير الغازي ذو الدرجة المنخفضة بالتجريف عبر الإحليل TUR والتخثير الكهربائي ورغم التجريف التام فإن ثلثي المرضى لديهم نكس خلال خمس سنوات و ٨٨% لديهم خلال ١٥ سنة.

وإن المعدلات العالية من النكس والترقي الكامل يجعل الفرصة متاحة للمعالجة الوقائية الكيميائية.

ويكمن أن نميز نمطين لأورام المثانة:

١- الأورام السطحية وهي تبقى شاغلة للطبقة المخاطية أو ما تحت المخاطية وهي أورام سليمة دائماً ومع ذلك فهي تملك القدرة على النكس الموضعي المرتفع في ٣٠% من الحالات وقد تتحول إلى أورام مرتشحة في ٣٠% من الحالات.

٢- الأورام المرتشحة وهي تغزو العضلات المثانية والطبقة المصلية حولها وإن استئصال المثانة الجذري هو المعالجة الأساسية التي تسمح بالسيطرة الموضعية على الورم في ٩٠% من الحالات ولكنها لا تجنب الظهور السريع للانتقالات في ٥٠% من الحالات.

إن المعالجة الشعاعية يحتفظ بها للأورام المرتشحة ودورها محصور في حالات وجود مضاد استئطاب جراحي وهي كثير المصادفة لأن الورم غالباً ما يصيب المسنين.

## نظرة تشريحية:

تتوضع المثانة الفارغة ضمن الحوض الحقيقي.

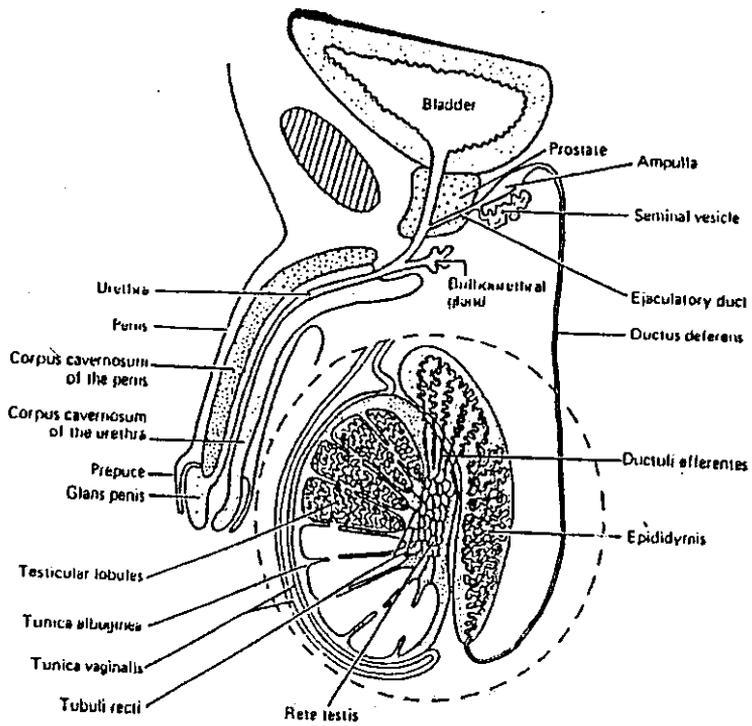
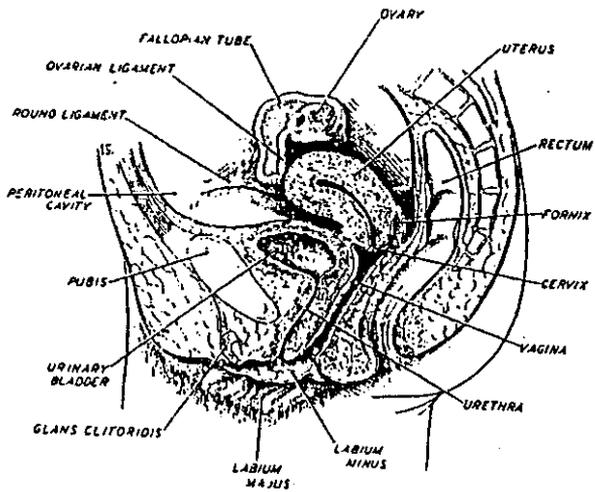
حيث يتغذى السطح العلوي للمثلث المثاني بالبريتوان، كما يتغذى عند الأنثى بجسم الرحم.

بينما تكون قمة المثانة على صلة مباشرة مع ارتفاع العانة.

يكون السطح الخلفي وقاعدة المثانة عند الأنثى قريبان وملاصقان لجدار المهبل الأمامي، وعند الذكر يكون الجزء العلوي من قاعدة المثانة منفصلاً عن المستقيم بالرتج المثاني المستقيمي، بينما يفصل الجزء السفلي من قاعدة المثانة عن المستقيم بواسطة الأقنية المنوية.

كما تتوضع المثانة الممتلئة مباشرة بالقرب من جدار البطن بدون إحاطة من البريتوان.

هذا ويدخل الحالبان بشكل مائل عند المثلث المثاني.



## نظرة نسيجية:

تبنى المثانة من ثلاثة أقمصة: القميص المخاطي، القميص العضلي، القميص الضام المصلي.

## القميص المخاطي:

يتألف القميص المخاطي من بشرة وأدمة.

البشرة: هي انتقالية كما في الحويضة والحالب وتتألف من ٦-٧ طبقات خلوية في المثانة الفارغة بينما تصبح مؤلفة من ٢-٣ طبقات في المثانة الممتلئة.

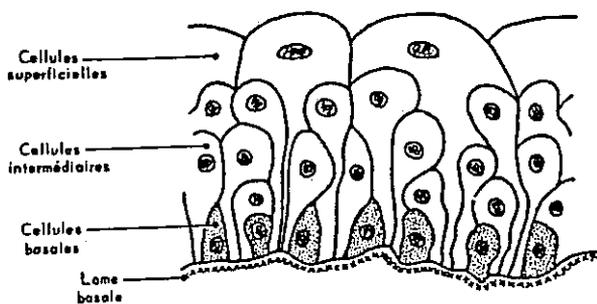
الأدمة: تحتوي الأدمة على ألياف عضلية ملس غير متمادية للعضلة المخاطية تعصبها ألياف عصبية غزيرة كما تحتوي أيضاً على عدد مخاطية نيرة قليلة العدد. توجد صفيحة خاصة واضحة في منطقة انفتاح الحالب على المثانة وفتحة الاحليل على المثانة. يشكل الغشاء المخاطي عند فتحات الحالب على المثانة دسامات تسمح بمرور البول من الحالب إلى المثانة ولا تسمح له العكس.

## القميص العضلي:

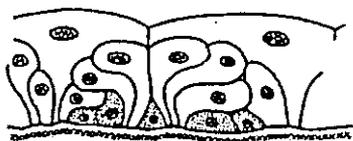
يتركب من ثلاث طبقات، الطبقة المتوسطة دائرية تتكثف عند فتحات الاحليل والحالبين مشكلةً المصترات الملس، وطبقتين خارجية وداخلية طولية.

## القميص الضام المصلي:

تحيط بالمثانة طبقة ضامة مرنة تسترّها فقط على الوجه العلوي والوجهين الجانبيين طبقة مصلية من البريتواني.

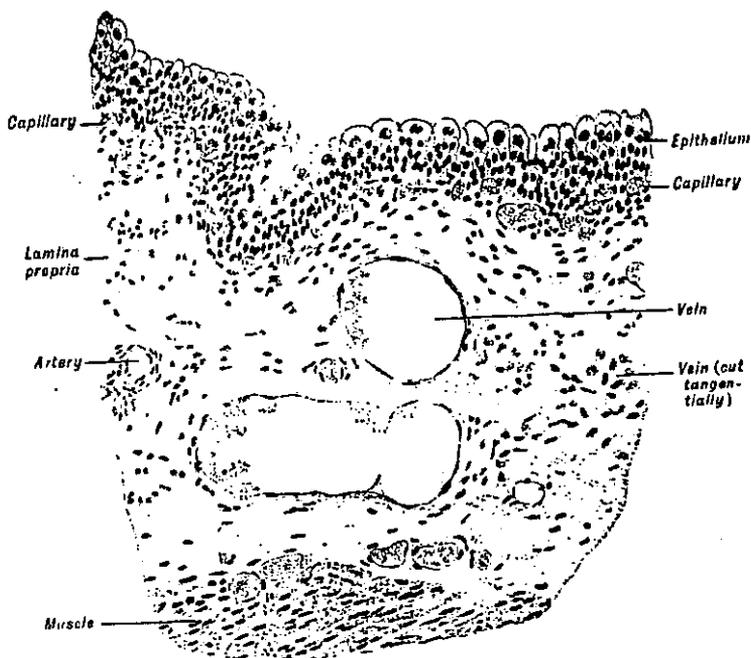


Vessie vide:  
Epithélium non distendu



Vessie pleine:  
Epithélium distendu

البشرة الانتقالية في الطرق البولية في حالات الامتلاء والإفراغ



مقطع عرضي في المثانة

## الوبائيات:

- يشكل ورم المثانة الورم الرابع عند الذكور، والثامن عند الإناث.
- يكون أشيع عند الذكور (٢,٥ : ١).
- يكون الورم شائع عند العرق الأبيض.
- لوحظ ازدياد في حالات الوقوع خلال ٢٠ سنة الماضية.
- كما تزداد الخطورة مع ازدياد العمر مع ذروة بين ٦٠ - ٧٠ سنة.

## عوامل الخطورة:

- التدخين.
- عمال (الدهان، الجلود، المطاط).
- التخريش المزمن: قناطر بولية، البهاريسيا، تشيع الحوض.
- الحصيات.
- تناول المسكنات (الفيناستين) بمقادير كبيرة.
- سيكلوفوسفومايد

## القصة الطبيعية:

- إن ٧٥ - ٨٠ % من سرطانات المثانة هي سطحية.
- كما أن ١٥ - ٢٥ % منها لديها غزو للعضلية وقت التشخيص.
- قد يتطور ٤٠ % من الأورام السطحية لأورام غازية للعضلية.
- هذا ويعتبر المثلث المثاني والجدار الجانبي والوحشي وعنق المثانة من أشيع المواقع لتطور ورم مثانة.

- يمتد الورم بشكل مباشر عبر جدار المثانة.
- تميل الأورام الحليمية الشكل لان تكون سطحية.

تغزو الأورام الصلدة الشكل بشكل عام العمق.

ويقدر أن الغزو حول العصب والغزو الوعائي واللمفاوي شائع بعد الغزو العضلي.

يعتبر النكس بحالة الورم متعدد البؤر شائعاً.

يتم النزح اللمفاوي الأولي للعقد الحرقفية الظاهرة والباطنة وجانب العجزية.

كما أن أشيع الانتقالات البعيدة هي إلى: الرئة، العظام، الكبد.

### **التظاهرات السريرية:**

بيئة دموية غير مؤلمة.

أعراض تهيج مثاني.

أعراض غير نوعية.

عسرة ببول.

لدى ٩٥ % من مرضى أورام المثانة السطحية تحاليل خلوية بولية إيجابية بالخزعة.

إن الترافق ما بين سرطان المثانة والورم الغدي (أدينوكارسينوما) بالبروستات أمر غير نادر.

### **التشخيص:**

ويتم من خلال:

١- القصة السريرية والفحص السريري.

٢- صورة صدر.

٣- فحص بول وراسب وفحص خلوي للبول.

٤- تعداد عام ووظائف كلية.

٥- تنظير بولي سفلي وخزعة بالفرشاة.

٦- الفحص تحت التخدير العام.

- ٧- الخزعة والتجريف.
- ٨- صورة جهاز بول ظليل.
- ٩- تنظير حالبين في بعض الحالات.
- ١٠- صورة ظليلة بالطريق الراجع لتقييم الطرق البولية العلوية.
- ١١- طبقي محوري للحوض والبطن، وأحياناً مرنان مغناطيسي.
- ١٢- ومضان عظام: في حال الأورام المتطورة سريريا (T 4 - T 3) أو في حال وجود أعراض عظمية مرافقة (آلام منطقة محددة عظمياً).

### التصنيف المرحلي TNM:

- T: امتداد الورم.
- Tx: لا يمكن تحديد الورم البدني.
- Tis: ورم ضمن البشرة سطحي.
- Ta: ورم ضمن البشرة حليمي.
- T1: ورم يمتد للنسج الرخوة لا يجتاز الغشاء القاعدي.
- T2: ورم يغزو الطبقة العضلية:
- A - يغزو النصف الداخلي للعضلية.
- B - يغزو النصف الخارجي.
- T3: ورم يغزو النسيج الشحمي حول المثانة.
- T4: غزو الأعضاء المجاورة:
- A - البروستات، المهبل، الرحم.
- B - جدار البطن والحوض.

N: إصابة العقد.

Nx: لا يمكن تحديد إصابة العقد الناحية.

N0: عقد غير مصابة.

N1: انتقال لعقدة وحيدة أقل من ٢ سم.

N2: انتقال لعقدة أو عدة عقد بين ٢ - ٥ سم.

N3: انتقال لعقدة أكبر من ٥ سم.

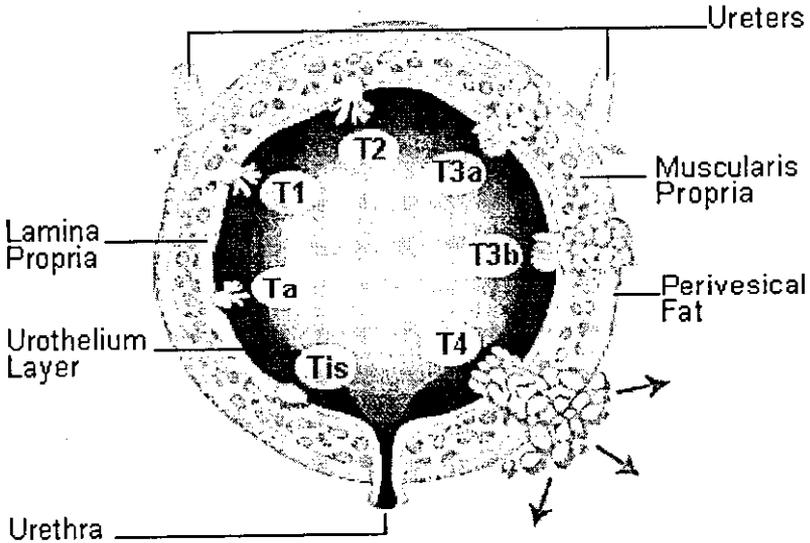
M: الانتقالات البعيدة.

Mx: لا يمكن تحديد الانتقالات البعيدة.

M0: لا يوجد انتقالات بعيدة.

M1: يوجد انتقالات بعيدة.

## Bladder Cancer



شكل تخطيطي لأورام المثانة

## التصنيف النسيجي:

يمكن أن نميز الأنماط الخلوية التالية:

- إن ٩٢ % من أورام المثانة هي كارسينوما ذات خلايا انتقالية TCC.

- ٦٠-٧٠ % كارسينوما الخلايا.

- ١-٢ % هي أدينوكارسينوما.

- يمكن أن نشاهد كارسينوما صغيرة الخلايا.

يشاهد التمايز الحرشفي أو الغدي في ٢٠ - ٣٠ % من كارسينوما ذات الخلايا الانتقالية دون أن يكون هناك اختلاف عن الكارسينوم ذات الخلايا الانتقالية النقية من حيث السلوك.

شكلياً: يقسم ورم المثانة إلى: ورم حليمي، حليمي مرتشح، صلد مرتشح، كارسينوم موضع بالبشرة.

عند التشخيص: يقدر أن ٧٠ % من الأورام حليمية، ٢٥ % يشاهد ارتشاح حليمي أو صلد، ٣ - ٥ % هي كارسينوم موضع بالبشرة.

بقية الأورام نادرة: ساركوما، لمفوما، كارسينويد، ورم القواتم.

## العوامل الانذارية:

تتعلق:

- بدرجة الغزو بالعمق.

- درجة التميز.

- الغزو الوعائي واللمفاوي.

- إن الورم ذو الإنذار السيئ هو: كارسينوم ضمن البشرة، ورم صلد، ورم كبير الحجم، ورم متعدد البؤر، إصابة العقد الناحية، ورم مترافق مع انسداد بولي سفلي.

## المعالجة:

تعتمد المعالجة على المقاربات متعددة النظم العلاجية كما هو متبع لبقية الأورام ففي:

### الأورام الموضوعة غير الانتقالية:

أولاً: الجراحة:

الأورام السطحية: Ta Tis T1:

١- TUR الاستئصال عبر الاحليل:

يمكن أن تطبق في معظم الأورام السطحية وهي تعطي بقيا ٧٠ % ٥ سنوات والطريقة تكون بإدخال منظار وتوصيف الآفات ورسم خريطة للمثانة ثم إجراء خزعة للورم والمخاطية السليمة والمناطق المشبوهة ثم صقع قاعدة الورم والقاعدة. ميزة هذه الطريقة: المحافظة على مخاطية المثانة، إمراضية قليلة، ويمكن تكرارها، ولكن من سيئتها: إزالة الورم المحدد بالتنظير لا يمنع تطور آفات جديدة لذلك يجب مراقبة المريض جيداً بالتنظير والفحص الخلوي للبول.

### استطبابت المعالجة داخل المثانة:

في أواخر الخمسينات من القرن المنصرم بدأ استخدام الحقن داخل المثانة لعلاج سرطان المثانة السطحي ووضعت أهداف ثلاثة لذلك العلاج وهي:

(١) استئصال أورام المثانة والبقايا الورمية.

(٢) منع نكس الورم المثاني بعد استئصاله التام.

(٣) منع ترقي المرض.

ويطبق هذا العلاج تبعاً للحالة السريرية للمريض، ويعتبر الحقن داخل المثانة ذا فعالية كافية عندما ينقص حجم الورم بعد إجراء تجريف للورم الحليمي أو كي المناطق المرئية لسرطان المثانة السطحي الموضع (CIS) Carcinoma in situ، ويبقى العامل الهام في تقرير المعالجة داخل المثانة هو السلوك البيولوجي المتوقع للورم، لذلك فإن درجة الورم G3 تعتبر من عوامل الخطورة العالية لحدوث الترقى أو النكس الورمي ويستطب بها الحقن داخل المثانة، وبغياب عوامل الخطورة المؤهبة لترقي الورم فإن

الحقن داخل المثانة غير مستطب لمرحلة TaG1 والتي لديها معدل ترقى بنسبة ٢-٤% فقط، أما أورام المثانة المتعدد البؤر MultiFocal Ta مع أو بدون CIS هي استطباب نسبي للحقن داخل المثانة.

لدى الأورام ذات المرحلة T1 سلوك حيوي باتجاه الغزو الورمي بغض النظر عن الدرجة النسيجية للورم، ويقدر أن معدل الترقى الورمي ٢٩% لذلك فإن الحقن داخل المثانة أساسياً لمنع ترقى وغزو الورم للعضلة المثانية.

وفي دراسة تحليلية للعوامل التي تحدد الإنذار أجراها liponen على ٥٠٥ مريض، ذكر أن المرحلة السريرية والدرجة الورمية هما العاملان الأساسيان المحددان للبقيا بغض النظر عن طرق العلاج.

إن سرطان المثانة السطحي الموضع (CIS) لديه خطورة عالية للترقى والتحول لسرطان غازي خلال ٥ سنوات بمعدل ٥٤%.

لذلك فإن وجود بؤرة صغيرة Foci من CIS داخل المثانة هي استطباب لعلاج داخل المثانة.

يعتبر العلاج المناعي بحقن الـBCG داخل المثانة الخط الأول حالياً في معالجة CIS المنتشر وقد حل محل استئصال المثانة الجذري الذي كان يعتبر العلاج الأولي، كما أن أورام المثانة السطحية عديدة البؤر وبغض النظر عن الدرجة أو المرحلة الورمية تتوافق مع خطورة عالية للنكس والترقى وتعتبر استطباباً للعلاج داخل المثانة.

أما الاستطبابات النسبية الأخرى للحقن داخل المثانة فتتضمن الأورام Ta مع درجة منخفضة من النكس خلال سنتين مع إيجابية للفحص الخلوي، سوء تصنع المخاطية، أو استحالة بطانية شديدة. إن وجود إصابة الإحليل الموثي (البروستاتي) بـCIS يعني خطورة عالية للترقى مع إنذار سيء، ويجب أن نطبق المعالجة سريعاً وإن حقن الـBCG كعلاج مناعي يفيد في إنقاص معدلات استئصال المثانة لدى العديد من هؤلاء المرضى، كما أن المعالجة الكيماوية داخل المثانة لا تبدي فعالية في علاج إصابة الإحليل الموثي ويجب استئصال البروستات عبر الإحليل لتحديد مرحلة الورم ولفتح عنق المثانة للسماح للـBCG للتماس مع مخاطية وطبقات الإحليل البروستاتي.

ولعدم توفر التقارير حول الاستجابة العلاجية للحقن داخل المثانة بمواد كيميائية في حالات الغزو العضلي لذلك فإن هؤلاء المرضى غير مرشحين للحقن داخل المثانة.

المعالجة الكيميائية داخل المثانة في سرطان المثانة السطحي:

أصبحت المعالجة الكيميائية داخل المثانة أكثر انتشاراً في عام ١٩٦٠ بعد أن أظهرت النتائج أنّ حقن الـ Thiotepeا ينقص حالات النكس الورمي ويزيل ثلث الأورام الحليمية.

وبشكل غير مشابه للاستجابة الكيميائية حقناً داخل المثانة فإن المعالجة الكيميائية الجهازية تعتمد على خاصية التركيز الدوائي أكثر من جرعة الدواء المعطى، كما أن هذه الاستجابة تعتمد على الفترة الزمنية للتعرض للدواء حيث أنها قصيرة ومحدودة بسعة المثانة.

إن السمية الدوائية عالية وذات فعالية تجاه الـ DNA في الخلايا سريعة الانقسام. وفي دراسة على أكثر من ٤٠٠٠ مريض عولجوا بالحقن داخل المثانة، ذكر Lamm أن معدل الاستجابة بهذه المعالجة أعلى من المعالجة بالتجريف عبر الإحليل لوحده بشكل قليل وبنسبة ١٤% خلال ١-٣ سنوات وأثبتت التقارير المقدمة تراجعاً ملحوظاً في معدلات النكس الورمي،

وقد أظهرت معظم الدراسات نتائج جيدة للعلاج الكيماوي في إنقاص معدلات النكس الورمي خلال السنتين أو الثلاث الأوليتين. وسجل Melekos أن Epirubicin يمنع النكس الورمي في ٦٠% من المعالجين مقابل ٤١% مجموعة شاهدة Controls وذلك خلال فترة ٣٢ شهراً متتابعة، والتي تعتبر فترة متابعة قصيرة نسبياً. وعلى أي حال فإن النتائج طويلة الأمد مع Mitomycin, Doxorubicin, thiotepa (MMC) وثقت أن النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من النكس الورمي خلال خمس سنوات أو أكثر عالية إن لم تكن أعلى عند المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً داخل المثانة من مجموعة الشاهد وذكر Oostenlink حديثاً تراجع معدل النكس الورمي لدى المرضى بأورام مثانة وحيدة، بمرحلة T1 أو Ta عولجوا بجرعة واحدة باكرة بالعمل الجراحي بتقطير الـ epirubicin. وذلك بمقدار من ٤١% لدى مجموعة الشاهد إلى ٢٩% بعد

المعالجة بـ epirubicin إنَّ المعالجة الكيماوية داخل المثانة بغياب الخلايا الورمية هي معالجة عديمة الجدوى طالما أن تأثيرها مباشر مثل تلك الخلايا. لذلك فإن مفهوم الوقاية المستقبلية من نكس أورام الظهارية البولية بمعالجة كيماوية سامة داخل المثانة غير منطقي.

كما أن المعالجة الكيماوية داخل المثانة أظهرت تناقص النكس الورمي خلال الفترة الزمنية الأولى من المعالجة كما أنها غيرت من حالات الترقى الورمي. وذكرت التقارير الطبية أن خطورة الترقى تراجع مع استخدام Mitomycin, Doxorubicin, Epirubicin thiotepa كما أن معدلات الترقى لهذه الأورام بعد المعالجة الكيماوية قد تبدلت فاصبحت ٧,٥% مقارنة مع ٦,٩% بمجموعة الشاهد.

إن المعالجة الكيماوية داخل المثانة قد تكون ذات فائدة في تدبير CIS مع استجابة تامة بمعدل يتراوح ما بين ٤٣% إلى ٤٢%. كما أن المعالجة الداعمة فشلت في إظهار أي تأثير إيجابي لمعدلات النكس.

إن الأسباب وراء عدم قدرة المعالجة الكيماوية داخل المثانة في التأثير على كلاً من الترقى الورمي والنكس الورمي السريع مازالت قيد الدراسة. وأشار بعض الباحثين أنها قد تنجم عن عوامل هيموديناميكية وفيزيوكيماوية، مثل الإفراغ التام للمثانة أثناء المعالجة، انخفاض PH البول أو تمدد البول ببعض الشوارد والذوائب.

آلية عمل الـ BCG:

يتميز الـ BCG بأنه محرّض مناعي غير نوعي، يكون حدثية التهابية بالمثانة مع اندخال كثير من الخلايا. حيث يمكن أن يفعل البالعات، واللمفاويات B, T والخلايا المناعية الطبيعية القاتلة (NK) والخلايا القاتلة.

إن المعالجة داخل المثانة بحقن الـ BCG ينجم عنها إنتاج Cytokine متضمنة (IL6, IL2, IL1)، غاما انترفيرون، العامل الفا المنخر للورم وهذه العوامل يمكن قياسها بالبول لعدة ساعات من الحقن داخل المثانة.

## مبادئ المعالجة المناعية بالـ BCG:

لتطبيق المعالجة المناعية بفاعلية في علاج سرطان المثانة أو السرطانات الأخرى فإنه من المهم أخذ بعض الأمور الأساسية بعين الاعتبار، وفهم الاختلاف بين المعالجة المناعية والكيميائية.

إن المعالجة الكيميائية محدودة النوعية تعمل على تثبيط وقتل الخلايا سريعة الانقسام. وبشكل عام فإن تحطم الخلايا الورمية مرتبط بتركيز الدواء لذلك فإن المعالجات محددة بإمكانية التحمل الدوائية. أما المعالجة المناعية وبشكل مغاير قد تكون نوعية وغير نوعية. وغالباً لا تتحقق الاستجابة المثلى للعلاج المناعي بأقل من التحمل الدوائي الأعظمي وذلك لأن الجرعات العالية تتطلب آليات مناعية معقدة. إن الجرعة النظامية للـ BCG غير ثابتة، وقد تكون بشكل مشابه للجرعات المدرسية متغايرة من مريض لآخر. وتقتصر المعلومات الحالية أن الجرعات داخل المثانة من ١٠٠ مليون إلى ١٠٠٠ مليون وحدة دولية (CFU) فعالة. ولكن الاستجابة العلاجية سجلت مع جرعات أقل من ١٠ مليون (CFU)، أو املغ BCG وهذه الفوارق الواسعة في الجرعات الفاعلة سريريّاً قد تتعلق بطرق إعطاء الدواء، ففي التقطير داخل المثانة فإن المتعضيات التي ترتبط بجدار المثانة وحدها فقط التي تحرض الاستجابة المناعية لذلك فإنه يجب الأخذ بعين الاعتبار تجنب إعطاء الأدوية التي يمكن أن تحدد فعالية الجرعة المعطاة. فالأدوية المثبطة لتشكل الجلطة تنقص من ظاهرة التليف وهذا ما ينقص من التصاق الـ BCG والتحريض المناعي، والفعالية المضادة للورم.

وبشكل مشابه فإن إدخال الأدوية المضادة للمتغيرة السلية كالإيزونيازيد (INH) يثبط التصاق الـ BCG داخل المثانة والتحريض المناعي لدى خنزير غينيا. وقد يؤثر على فعالية المعالجة بالـ BCG.

كما أن الدراسات أشارت إلى أن إعطاء INH و TMP/SMX الكينولونات يجب أن تستخدم بحذر عند المرضى المتلقين للـ BCG وهذه الصادات يجب أن تستخدم بدون تردد لعلاج التأثيرات الجانبية للـ BCG أو الإنتان الحالي.

## كفاية العلاج المناعي بالـ BCG:

أكدت الدراسات لفترات طويلة أن BCG يلعب دوراً واثقاً من السنكس الورمي ولفترة طويلة كما أن العلاج المناعي بحقن الـ BCG داخل المثانة تنقص معدلات الترقى الورمي ومعدل الوفيات.

كما أن الدراسات المقارنة بين المعالجة الجراحية كعلاج وحيد أو مضاف إليها الـ BCG حقناً داخل المثانة كعلاج مناعي أظهرت نتائج مشجعة ومميزة للـ BCG كعلاج مناعي مع الحقن الكيماوي داخل المثانة أظهرت نتائج مشجعة لتراجع السنكس الورمي عند إعطاء BCG مقارنة مع الـ Thiotepa، الدوكساروبسين و (MMC) Mitomycin، وحديثاً قارنت مجموعة من أخصائي الأورام الـ BCG TICE (٥٠ ملغ) مع (MMC) (٢٠ ملغ) لدى ٤٦٩ مريضاً ذوي خطورة عالية بالمرحلة Ta و TI وكلا الدوائين أعطيا أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع ثم شهرياً لمدة سنة. وقد ذكر سابقاً أن جرعة ٢٠ ملغ من MMC مثالية، ففي مجموعة MMC كان معدل النكس الورمي ٣٣% مع زمن النكس ١٨,٤ شهراً ومع فترة مراقبة مدة ثلاثين شهراً فإن ٦٠% من المرضى في مجموعة الـ BCG كانوا بدون نكس ورمي مقارنة مع ٤٦% حالات نكس في مجموعة MMC ولم تلاحظ تأثيرات سمية عند ١٨% في المجموعة BCG و ٣٠% في مجموعة MMC.

وأشار العالم Melekos حديثاً في دراسة على (١٦١ مريضاً) وضعوا ضمن ثلاث مجموعات أن الوقاية بـ epirubicin حقناً داخل المثانة مقابل الـ BCG مقابل TUR لوحده وكانت النتائج أن ٦٠% من المرضى المعالجين بـ epirubicin مقابل ٦٨% بالـ BCG مقابل ٤١% بـ TUR خالون من السنكس الورمي بعد مراقبة ٣٣ شهراً وكان الـ epirubicin و BCG ذا نتائج فضلى على الـ TUR لوحده كما أن الـ BCG أكثر ميزة من الـ epirubicin في المعالجة الواقية من النكس الورمي لمرحلة TI والأورام عالية الدرجة وقد أكد باحثون آخرون مثل Cookson فعالية الـ BCG في والأورام عالية الخطورة بالمرحلة TI فقد كان ٩١% من المعالجين بالـ BCG كعلاج مناعي داخل المثانة خالين من المرض لمدة مراقبة ٥٩ شهراً.

أجريت ثلاث دراسات على تأثير الـBCG في الترقى الورمي ووجدت فئاعة واضحة في تراجع الغزو العضلي أو الانتقالات البعيدة، فقد لاحظ LAMN تراجعاً في الترقى الورمي لم يستمر على مدار ١٥ سنة. وأكثر من ذلك أن ٥٣% من المرضى ذوي الخطورة العالية لديهم معدلات ترقى مع معدلات بقاء ٦٣% ولذلك فإنه حتى مع العلاج الناجح بـBCG فإن المريض يبقى لديه خطورة للترقى أو النكس الورمي أو الوفاة وذلك يتطلب الحذر من معدلات البقاء لفترات طويلة.

وفي تقرير آخر فإن Herret سجل أن معدلات الوفيات قد تراجعت بعد متابعة ٨ أشهر ٣٢% بـ TVR لوحده إلى ١٤% بعد العلاج بالـBCG وقد سجل Herret وزملاؤه تحسناً في معدلات البقاء بعد العلاج بالـBCG في السنوات الخمس الأولى ٨٧% مقارنة مع ٦٣% عند العلاج بالـTVR لذلك أشار الباحثون أن الوفيات بالسرطان تراجعت من ٣٧% إلى ١٢% لذلك تناقصت معدلات استئصال المثانة من ٤٢% إلى ٢٦% لدى المرضى المعالجين بالـBCG.

أظهر Nadler كفاية الجرعة الوحيدة بالـBCG حيث حافظت على ٢٨% (١٠٤/٢٩ مرضى) خالين من الورم لمدة ١ سنة ورغم أن ٦٦ مريضاً تلقوا نظاماً علاجياً ثانياً لمدة ستة أسابيع من BCG للوقاية من النكس الورمي فإن ٢٧ مريضاً (٤١%) بقوا خالين من الورم لمدة ١ سنة وأكد Witjes فعالية الـBCG في إنقاص الترقى الورمي في المرضى ذوي الخطورة العالية والذين فشل لديهم العلاج الكيماوي المعطى منذ فترة قصيرة لعلاج TCC السطحي الناكس كما أن حقن الـBCG داخل المثانة ذو فعالية في علاج CIS، في أكثر من ١٠٠٠ مريض كان متوسط معدل الاستجابة التامة BCG لدى مرضى الـCIS أكثر من ٧٠% بالمقارنة أقل ٥٠% لدى مرضى المعالجة الكيماوية وبشكل عام فإن أقل من ٢٠% من المرضى الذين عولجوا بالمعالجة الكيماوية لديهم خلو من المرض لفترة طويلة.

إن المعلومات تؤكد أن المعالجة الداعمة بـBCG تحسن النتائج على المدى الطويل، وحديثاً صدر تقرير عن المعالجة المناعية بـBCG لسرطان الظهارية الانتقالية السطحي الناكس (CIS, Ta, T1) وكانت قيم الاستجابة التامة ٨٧% وفترة البقاء