

سرطان المثانة Bladder Cancer

بريون لي وجويسيلين ل. سبايت

نقاط هامة

- عوامل الخطورة: التدخين - النفتالين أمينات - البنزيدينات - الأمينو ثنائي الفينيل - التعرض للسيتوكسان - التهيج المزمن مع حصوات المثانة / وقسطرة فولي.
- التصريف الليمفاوي: عن طريق ٣ مسارات (أمامي - خلفي - مثلث المثانة). القنوات الأمامية والخلفية إلى العقد الحرقفية الداخلية والعقد الحرقفية المشتركة. قناة المثلث إلى العقد الحرقفية الخارجية.
- الورم يكون متعدد البؤر.
- سرطانة الخلايا الانتقالية تمثل ٩٣٪ من الحالات في الولايات المتحدة.
- السرطانة حرشفية الخلايا تمثل ٥٪ من الحالات (تمثل الأغلبية في مصر بسبب البلهارسيا).
- السرطانة الغدية = ١ - ٢٪.
- هناك ٣ طبقات لجدار المثانة: طبقة النسيج الطلائي / تحت الطلائي والنسيج الضام - الطبقة العضلية - طبقة الدهون التي حول المثانة.
- المواقع الأكثر شيوعا لحدوث الورم = المثلث - الجدار الجانبي والخلفي - عنق المثانة.
- نزول الدم مع البول (ميكروسكوبي أو مرئي) = العرض الأول لنسبة ٧٥٪ من الحالات.
- تهيج المثانة = العرض الأول لنسبة ٢٥٪ من الحالات.
- الأغلبية يكون عندهم زيادة في عدد مرات التبول ورغبة ملحة في التبول وصعوبة في التبول ودم ميكروسكوبي مع البول. والحالات المتقدمة: ألم بالحوض وانسداد في الحوالب وتضخم في الكلية وانسداد في المستقيم.

- ٧٥٪ من حالات سرطان المثانة تكون في المرحلة Ta و Tis و T1.
- احتمالية تضمين العقد الليمفاوية (٢٠٪ من الحالات): $pT1 = ٥٪ - pT2-T3a = ٣٠٪ - pT3b = ٦٤٪$
- $pT4 = ٥٠٪$ (سكيمر وآخرون).
- الانتشار البعيد = ٨٪ من الحالات عند التشخيص: إلى الرئة والعظام والكبد.

إجراءات التشخيص

Work up

- تحليل خلايا البول: يتعرف على ٥٠ - ٨٠٪ من السرطانات ضعيفة التمايز ولكن فقط ٢٠٪ من السرطانات جيدة التمايز.
- منظار المثانة والفحص تحت التخدير.
- استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول مع أخذ عينات عشوائية للتحليل من الغشاء المخاطي الذي يبدو طبيعياً من أجل استبعاد السرطانة الموضعية. وإذا كان الورم في المثلث يتم أخذ عينة من قناة مجرى البول البروستاتية.
- الأبحاث المعملية: صورة دم - ألكالين فوسفاتيز.
- أشعة مقطعية وتاريخياً كان يستخدم تصوير الحويضة بالصبغة الوريدية.
- إذا كان الورم منتشرًا يتم عمل أشعة مقطعية على الصدر ومسح للعظام في حالة ارتفاع إنزيم الألكالين فوسفاتيز.
- أشعة الرنين المغناطيسي ذات قيمة قبل الجراحة من أجل تقييم الانتشار في العمق وتصنيف المرحلة.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

- TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.
- TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.
- Ta: سرطانة حلجيمية غير منتشر.
- Tis: ورم موضعي (ورم مسطح).
- T2: ورم يمتد إلى العضلات.
- pTa2: الورم يمتد إلى العضلات السطحية (النصف الداخلي).

pT2b: ورم يمتد إلى العضلات العميقة (النصف الخارجي).

T3a: ورم حول المثانة - مرئي.

T3b: ورم حول المثانة - ميكروسكوبي.

T4a: ورم يمتد إلى البروستاتا والرحم والمهبل.

T4b: ورم يمتد إلى جدار الحوض أو جدار البطن.

العقد الليمفاوية

N1: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية واحدة - ٢ سم أو أقل في بعدها الأكبر.

N2: الانتشار إلى عقدة واحدة - أكبر من ٢ سم ولكن أقل من ٥ سم في بعدها الأكبر أو إلى عقد ليمفاوية

متعددة ليس أي منها أكبر من ٥ سم في بعدها الأكبر.

N3: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية أكبر من ٢ سم في بعدها الأكبر.

الانتشار البعيد

MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.

MO: لا يوجد انتشار بعيد.

M1: وجود انتشار بعيد.

المقاومة الكلية	مجموعات المراحل Stage grouping
Ta: ٩٥٪	TaNOMO :0a
T1: ٥٠ - ٨٠٪	TisNOMO :0is
T2: استئصال المثانة = ٦٠ - ٨٠٪ - الاحتفاظ بالمثانة = ٦٠٪.	T1NOMO :I
T3b-T4: استئصال المثانة = ٢٠ - ٤٠٪ - الاحتفاظ بالمثانة = ٤٠٪.	T2bNOMO - T2aNOMO :II
pN+: استئصال المثانة = ١٥ - ٣٠٪.	T4aNOMO - T3bNOMO - T3aNOMO :III
M1: عدم استخدام علاج: المقاومة المتوسطة أقل من ٦ شهور	Any T - Any T N1 MO - T4bNOMO :IV
و١٣ شهرًا مع العلاج الكيماوي.	Any T Any N M1 - Any T N3 MO - N2 MO

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية للسرطان (AJCC) - شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة

هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية للسرطان - الطبعة السادسة المشورة بواسطة سبرنجر

فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
غير منتشر للعضلات	<ul style="list-style-type: none"> • استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول فقط: ٣٠٪ انتكاس. • دواعي العلاج المساعد: ورم باقٍ في تحليل خلايا البول - ورم متعدد البؤر - الدرجة الثانية / الثالثة - T1 - Tis - استئصال غير كلي. • استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول + BCG × ٦ أسابيع (الخيارات الأخرى للعلاج المساعد = ميتومايسين - دوكسوروبوسين). • بقاء المرض بعد BCG بفترة ٦ شهور: استخدم عاملاً آخر مع BCG × ٣ أسابيع كل ٦ شهور لمدة عامين. • بقاء المرض أكثر من عام أو انتكاسات متكررة: استئصال جذري للمثانة (يمكن وضع العلاج الإشعاعي في الاعتبار ولكن التحمل قد يكون ضعيفا بسبب التهيج المزمن الموجود أصلا بعد الاستئصالات المتعددة).
منتشر للعضلات	<ul style="list-style-type: none"> • خيارات العلاج: الاستئصال الجذري للمثانة - الاستئصال الجزئي للمثانة - الاحتفاظ بالمثانة مع العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي. • الأورام الصغيرة في القبة بدون سرطانة موضعية يمكن علاجها بالاستئصال الجزئي. • أورام T2-T3A وحيدة البؤرة الأقل من ٥ سم مع عدم وجود تضخم في الكلية أو تمدد في الحالب ووظيفة المثانة الأولية جيدة واستئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول مرئي كامل: علاج محتفظ بالمثانة. وعامة تكون المقاومة الكلية = ٥٠ - ٦٠٪. و ٤٠ - ٥٠٪ من المرضى المقاومين يكون عندهم مثانة محتفظة بوظيفتها و ٦٠٪ عندهم استجابة تامة للعلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي يقون خالين من أي انتكاس متضمنا الانتكاس السطحي. • أورام T2-3a و T3b-T4 متعددة البؤر مع تمدد الحالب وتضخم الكلية: استئصال غير كامل ثم استئصال جذري + / - علاج إشعاعي. • T3b-T4: ضع في الاعتبار العلاج الكيماوي قبل الجراحة: استئصال المثانة + تشريح العقد الليمفاوية + العلاج الكيماوي المساعد.

<ul style="list-style-type: none"> • الانتكاسة الموضعية بعد استئصال المثانة: سيسبلاتين + علاج إشعاعي ٤٠ - ٤٥ جراي للحوض الحقيقي و ٥٠ - ٥٤ جراي للجدار الجانبي إذا كانت هناك انتكاسة إكلينيكية و ٦٠ - ٦٤ جراي للانتكاسة الموضعية. • ١٠ - ٢٠٪ من المرضى ذوي الاستجابة التامة للعلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي تحدث عندهم انتكاسة موضعية منتشرة: عالج باستئصال المثانة. 	انتكاسة موضعية
<ul style="list-style-type: none"> • استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول بالحد الأقصى ← تحفيز بالعلاج الإشعاعي خارجي الحزمة بجرعة ٤٠ جراي مع العلاج الكيماوي المصاحب- ٤ أسابيع بعد منظار المثانة مع أخذ عينات متعددة للتحليل +/- تحليل خلايا البول. ٧٠ - ٨٠٪ من الحالات تكون لهم استجابة تامة. • إذا كان هناك ورم متبقي: استئصال جذري للمثانة. • إذا كانت استجابة تامة: علاج إشعاعي خارجي الحزمة كتعزيز للورم الأولي (٢٤ جراي) مع العلاج الكيماوي المصاحب ← منظار للمثانة مع أخذ عينة بعد ٤ أسابيع. • إذا كانت الاستجابة تامة بعد كل العلاج الإشعاعي ← علاج كيماوي مساعد. • إذا كان الورم السطحي باقياً ← BCG أو استئصال جذري للمثانة. • إذا كان الورم منتشرًا متبقيًا ← استئصال جذري للمثانة. 	الاحتفاظ بالمثانة
<ul style="list-style-type: none"> • استئصال المثانة ككل والنسيج الذي حولها وقناة مجرى البول (البروستاتا - الأوعية المنوية / الرحم - قنوات فالوب - المبايض - الجدار الأمامي للمهبل). • الانتكاسة الموضعية بعد استئصال المثانة = ٥ - ١٠٪ بالنسبة لـ T3a - T2p ولكن ٣٠ - ٥٠٪ من T3B - T4. • إذا كانت الهوامش إيجابية: علاج كيماوي بعد الجراحة أو علاج إشعاعي بعد الجراحة + سيسبلاتين مصاحب. • مشكلة مع العلاج الإشعاعي بعد الجراحة = ٢٠ - ٤٠٪ مضاعفات في الجهاز الهضمي. 	الاستئصال الجذري للمثانة

- العلاج الإشعاعي قبل الجراحة من غير المحتمل أن يفيد T2- T3a بسبب الخطر المنخفض للانتكاسة الموضعية وانتكاسة العقد الليمفاوية ولكن يوصى به بالنسبة لـ T3B - T4.
- العلاج الكيماوي المساعد الجديد قبل استئصال المثانة يقدم ٥٪ استفادة في المقاومة الكلية عند ٥ سنوات اعتماداً على تحليل ميتا.

الدراسات

Studies

- لا توجد تجارب عشوائية لاستئصال المثانة مقابل الاحتفاظ بها.

الاحتفاظ بالمثانة

- NCIC (jco 1996): ٩٩ مريضاً T2-4 (العلاج الإشعاعي فقط أو العلاج الإشعاعي قبل الجراحة) + / - سيسبلاتين المصاحب × ٣. العلاج الكيماوي المصاحب قلل الفشل الموضعي ولكن المقاومة الكلية لم تتغير.
- RTOG 8512 (UROB? 1993): ٤٢ مريضاً T2 - T4NO-2. المرحلة II = ٤٠ / ٢ جراي + سيسبلاتين × ٢. إعادة التصنيف بعد أسبوعين باستخدام منظار المثانة وأخذ عينة للتحليل والفحص تحت التخدير والأشعة المقطعية. إذا كانت استجابة تامة: ٢٤ / ٢ جراي مع الجلسة الثالثة من سيسبلاتين. إذا لم تكن استجابة تامة = استئصال المثانة. المتابعة = منظار المثانة كل ٣ شهور. النتائج: ٦٧٪ استجابة تامة. المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات = ٥٢٪. التحكم الموضعي = ٤٢٪. التحكم الموضعي المتشتر = ٥٠٪. الفشل الموضعي لمدة ٥ سنوات = ٢٥٪.
- RTOG 8802 (ICO 1996): ٩١ مريض. المرحلة II. علاج مساعد MCV (ميثوتريكسات - سيسبلاتين - فينبلاستين) ثم علاج إشعاعي + سيسبلاتين. النتائج: ٧٥٪ استجابة تامة و المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات ٦٢٪.
- RTOG 8903 (I CO, 1998): ١٢٣ مريضاً T2-4Nx بعد استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول بالحد الأقصى. المرحلة III تم علاجهم عشوائياً باستخدام MCV (ميثوتريكسات - سيسبلاتين - فينبلاستين) المساعد × ٢ جلسة ← سيسبلاتين المساعد × ٢ جلسة + WP ٨, ١ / ٢, ٢٥ جراي مقابل نفس العلاج بدون MCV (ميثوتريكسات - سيسبلاتين - فينبلاستين). وتمت إعادة التصنيف بعد ٤ أسابيع باستخدام منظار المثانة وأخذ

عينة للتحليل والفحص تحت التخدير وتحليل خلايا البول. في حالة الاستجابة التامة: ٨, ٢ / ١, ٢٥ جراي تعزيز (الجرعة الكلية = ٨, ٦٤ جراي) + سيسبلاتين \times ١ جلسة. توقفت مبكراً بسبب التسمم من MCV (ميثوتريكسات - سيسبلاتين - فينبلاستين) (١٤٪ ماتوا). النتائج: لا يوجد تغيير ملحوظ في الاستجابة التامة والمقاومة الكلية والمقاومة الخالية من الانتشار البعيد.

• **RTOG 9506 (Oncologist, 2000):** ٣٤ مريضاً T2- T4aNx بدون تضخم في الكلية. المرحلة II = استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول \leftarrow WP ٣ جراي (مرتين يومياً) / ٢٤ جراي + ٥-فلورويوراسيل المصاحب + سيسبلاتين. إعادة التصنيف بعد ٤ أسابيع. في حالة الاستجابة التامة: ٥, ٢ جراي (مرتين يومياً) / ٢٠ جراي + ٥- فلورويوراسيل المصاحب + سيسبلاتين. في حالة عدم وجود استجابة تامة = استئصال المثانة. النتائج: ٦٧٪ استجابة تامة. المقاومة الكلية لمدة ٣ سنوات ٨٣٪ ومع المثانة السليمة = ٦٦٪. وتسمم الدرجة الثالثة والرابعة ٢٠٪. وبالمتابعة كانت الانتكاسة السطحية ٤٥٪.

• **RTOG 9706 (UROB? 2003):** ٥٢ مريضاً T2- T4Ano استئصال ورم المثانة عن طريق قناة مجرى البول \leftarrow خلال ٦ أسابيع: ٨, ١ جراي كل صباح + المثانة ٦, ١ جراي كل مساء \times ١٣ يوم + سيسبلاتين المصاحب. إعادة التصنيف بعد ٤ أسابيع. في حالة الاستجابة التامة: العلاج الإشعاعي مرتين يومياً لمدة ٨ أيام + سيسبلاتين المصاحب. في حالة عدم وجود استجابة تامة: استئصال المثانة. والجميع استقبلوا MCV (ميثوتريكسات - سيسبلاتين - فينبلاستين) \times ٣. النتائج: مشابهة لـ ٨٩٠٣ ولكن أكثر تسمم. الاستجابة التامة ٧٥٪. المقاومة الكلية لمدة ٣ سنوات ٦١٪ ومع المثانة السليمة ٤٨٪. فقط ٤٥٪ من المرضى استكملوا MCV (ميثوتريكسات - سيسبلاتين - فينبلاستين) \times ٣. الفشل الموضعي عند ٣ سنوات = ٢٧٪ والانتشار البعيد = ٢٩٪.

• **MGH (Urology, 2002):** ١٩٠ مريضاً. ٧, ٦ سنة من المتابعة. النتائج: فقط ٣٥٪ احتاجوا إلى استئصال المثانة (متضمنة العلاج الإنقاذي من اجل الانتكاسة). المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات ٥٤٪. المقاومة الخاصة بالمرض لمدة ٥ سنوات ٦٣٪. المقاومة الخاصة بالمرض مع المثانة السليمة ٤٦٪. تضخم الكلية لم يكن ملحوظاً.

• تحليل ميتا لتجارب العلاج الكيماوي المساعد الجديد (Lancet 2003): العلاج الكيماوي المساعد الجديد متعدد العوامل المعتمد على سيسبلاتين. المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات كانت ٥٪. ولا توجد بيانات تدعم سيسبلاتين مفرد العامل.

تقنيات العلاج الإشعاعي

RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- هناك حاجة للأشعة المقطعية وخريطة المثانة من منظار المثانة.
- ضع المريض في الوضع راقدا على الظهر مع التثبيت وتفرغ المثانة بواسطة المريض.
- تصوير المثانة بصبغة مزدوجة = توضع عن طريق قسطرة فولي صبغة ٢٥ - ٣٠ سم مكعب + ١٠ - ١٥ سم مكعب هواء. قد تكون هناك حاجة لصبغة أكثر لمعادلة حجم PVR.
- أنبوبة للمستقيم من أجل التمثيل غير ثلاثي الأبعاد. ٥٠ سم مكعب باريوم بالمستقيم (لأفلام التمثيل الجانبي) توضع بعد فيلم المجال الأمامي الخلفي.
- التخطيط بالأشعة المقطعية.
- الحافات الخلفية الأمامية / الأمامية الخلفية لكل الحوض = قاع المفصل العجزي الحرقفي و ٢ سم أسفل مدى الورم (أو ٥, ١ سم أسفل الثقب السدادي) و ٢ سم خارج الحوض العظمي. وقاية رأس عظمة الفخذ (٤٥ جراي).
- الحافات الجانبية لكل الحوض = ٢ سم أمام فقاعات الهواء التي في المثانة (عادة أمام الارتفاق العاني) و ٥, ٢ سم خلف المثانة أو الورم ونفس الحافات العليا والسفلى. وقاية المستقيم والأمعاء الدقيقة.
- عالج والمثانة فارغة.
- تخطيط الحجم المستهدف = على الأقل ٢ سم حول المثانة.
- أحجام التعزيز = المثانة كلها أو جزء من المثانة. حجم الورم الإكلينيكي = حجم الورم المستهدف + ٥, ٠ سم. تخطيط الحجم المستهدف = حجم الورم الإكلينيكي + ٥, ١ سم.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

- الاحتفاظ بالمثانة: ٤٠ جراي مع سيسبلاتين + ٢٤ جراي تعزيز (في حالة الاستجابة التامة).
- الانتكاسة الموضعية بعد استئصال المثانة ← سيسبلاتين + العلاج الإشعاعي بجرعة ٤٠ - ٤٥ جراي للحوض الحقيقي و ٥٠ - ٥٤ جراي للجدار الجانبي إذا حدثت انتكاسة إكلينيكية و ٦٠ - ٦٤ جراي للانتكاسة الموضعية.

حدود الجرعة Dose limitations

- المثانة كلها ٥٠ جراي = ١٠ - ٥٪ تأثيرات درجة متأخرة ٣ - ٤.
- لمثانة كلها ٦٠ جراي = ١٠ - ٤٠٪ تأثيرات درجة متأخرة ٣ - ٤.

- أقل من ٣/١ من المثانة: ٦٠ جراي = ٥ - ١٠ تأثيرات متأخرة و ٧٠ جراي = ٢٠٪.
- ٦٠ - ٧٠ جراي تسبب ضيق في قناة مجرى البول عند ٥ - ١٠٪ من المرضى.
- تجارب العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي = ٠ - ١٣٪ مضاعفات متأخرة.

المضاعفات

Complications

- عدوى المسالك البولية: علاج بالمضادات الحيوية.
- انقباض حاد في المثانة: استخدم تيرازوسين أو تامسولوسين.
- عسر حاد في التبول: علاج باستخدام ايوبروفين أو بيريديوم.
- ٧٥٪ من أعراض المثانة المتأخرة توجد خلال ٣ سنوات = زيادة في عدد مرات التبول - عسر تبول - دم متقطع مع البول. و ٧٠٪ تختفي خلال ٢ - ٣ سنة.
- ٥ - ١٥٪ مضاعفات متأخرة في الأمعاء.

المتابعة

Follow up

- المتابعة باستخدام تحليل خلايا البول ومنظار المثانة كل ٣ شهور لمدة عام ثم كل ٦ شهور لمدة عامين ثم سنويا وأشعة مقطعية على البطن والحوض كل ١ - ٢ عام.

المراجع

- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1996;14:2901-2907.
- Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:665-672.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist 2000; 5:471-476.

- Milosevic MF GM. The urinary bladder. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 575–602.
- Petrovich Z SJ, Jozsef G, Formenti SC. Bladder. In: Perez CA, Brady LW, Halperin ED, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1664–1691.
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576–3583.
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62–67; discussion 67–68.
- Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:783–790.
- Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119–126.
- Zelevsky MJ RJ, Small EJ. Cancer of the bladder. In Leibel SA, Phillips TL, editors. Textbook of Radiation Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 939–957.