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

دور إعادة تقييم أورام المثانة غير الغازية للعضلية خلال شهر من التجريف الأول في المعالجة والمتابعة

Role of Re-evaluation of non-muscle invasive bladder cancer within a month from the first resection in treatment and follow-up

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الجراحة البولية

إعداد د. حسام محمود حسان

إشراف
الأستاذ الدكتور وفيق بركات

رئاسة
الأستاذ الدكتور ابراهيم برغوث

2014

كلمة شكر

لا يسعنا ونحن نخطو آخر خطوة في هذه المرحلة الهامة من مشوارنا إلا أن نستذكر من كانوا مشاعل نورٍ أنارت لنا هذا الدرب بعلم وحكمة وأناة فكانوا خير قدوة لنا.

نتقدم بكل ما يمكن لكلمات الشكر أن تحمله من امتنانٍ وشكرٍ وعرفانٍ بجميل ما قدموه لنا

"أعضاء الهيئة التدريسية والأطباء المشرفين في الشعبة البولية"

وأخص بالشكر **الأستاذ الدكتور وفيق بركات** لتفضله بالإشراف على هذا البحث.

والسادة أعضاء لجنة التحكيم:

الأستاذ الدكتور ابراهيم برغوث

الأستاذ المساعد الدكتور بشار نحاس

لتفضلهم بتقييم هذا البحث وإغنائه بملاحظاتهم وتوجيهاتهم

فهرس المحتويات

الدراسة النظرية	
الموضوع	الصفحة
1-لمحة تشريحية عن المثانة	8
2-الوبائيات	12
3-عوامل الخطر	13
4-التصنيف TNM	14
5-الدرجة النسيجية Grade	18
6-تنظير المثانة (Cystoscopy)	20
7-استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT	21
8-اختلاطات التجريف عبر الاحليل TURBT	24
9-خزعات المثانة والإحليل الموثي Bladder And Prostatic Biopsies	24
10-استطباب إعادة التجريف Re-TURBT	25
11-تقدير خطورة النكس والترقي	26
12-العلاجات الداعمة داخل المثانة	30
13-استطباب استئصال المثانة في الأورام السطحية	31
14-المتابعة Follow-up	31
15-الدراسة العملية	34

فهرس محتويات الدراسة العملية

الموضوع	الصفحة
1-المواد والطرائق	35
2-النتائج	37
2.1 نتائج التجريف الأول	38
2.2 نتائج التجريف الثاني	39
2.3 نتائج المتابعة التنظيرية للمرضى لمدة عام	42
3 المناقشة	47
4 مقارنة النتائج بدراسات عالمية	52
5 الخلاصة Conclusion	57
6 التوصيات Recommendations	58
7 المراجع References	60

فهرس الجداول

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	يوضح تصنيف المرحلة الورمية TNM للعام 2009	15-14
2	خطر إنقاص المرحلة الورمية عند اجراء استئصال مثانة لورم مفترض أنه غير غازي للعضلية	18
3	جدول حساب نقاط الترقي والنكس حسب (EORTC)	27
4	تقدير خطورة الترقي حسب مجموع النقاط مع احتمال الترقي بعد سنة و5 سنوات	28
5	تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و5 سنوات	28
6	تقدير مجموعات الخطر حسب	29
4	نتائج التجريف الأول	38
5	نسبة إجراء Re-TURBT ضمن مجموعات المرضى حسب التشريح المرضي	39
6	نتائج التشريح المرضى للتجريف الثاني عند المرضى الخاضعين لـ Re-TURBT	40
7	نتائج المتابعة التنظيرية لمرضى T1 من حيث النكس والترقي	43
8	علاقة وجود بقايا ورمية بنسبة النكس والترقي عند مرضى T1	44
9	نتائج متابعة مرضى الـT1 HG لمدة سنة	45
10	نتائج متابعة مرضى الـT1 LG لمدة سنة	45
11	نتائج متابعة مرضى Ta HG لمدة سنة	46
12	مقارنة نتائج إعادة تجريف مرضى T1	53

13	مقارنة نتائج إعادة تجريف مرضى Ta	54
14	مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على النكس عند مرضى T1	55
15	مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على الترقي عند مرضى T1	55
16	مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على النكس عند مرضى Ta	55

فهرس الأشكال

رقم الشكل	المحتوى	رقم الصفحة
1	شكل ترسيمي يمثل المظهر الخارجي للمثانة	8
2	تشريح النزح اللمفاوي للحوض عند الذكر	10
3	شكل يمثل تشريح طبقات المثانة	11
4	يوضح تصنيف الغزو الورمي T حسب تصنيف الTNM	16
5	شكل يمثل الفرق بين تصنيفي عام 1973 وWHO 2004	19
6	يمثل بؤرة ورمية مشتبهة بالمثانة أثناء إجراء TURBT	23
7	يمثل البؤرة الورمية بعد تجريفها وتخثير قاعدتها بعروة المجرِّف	23

فهرس المخططات

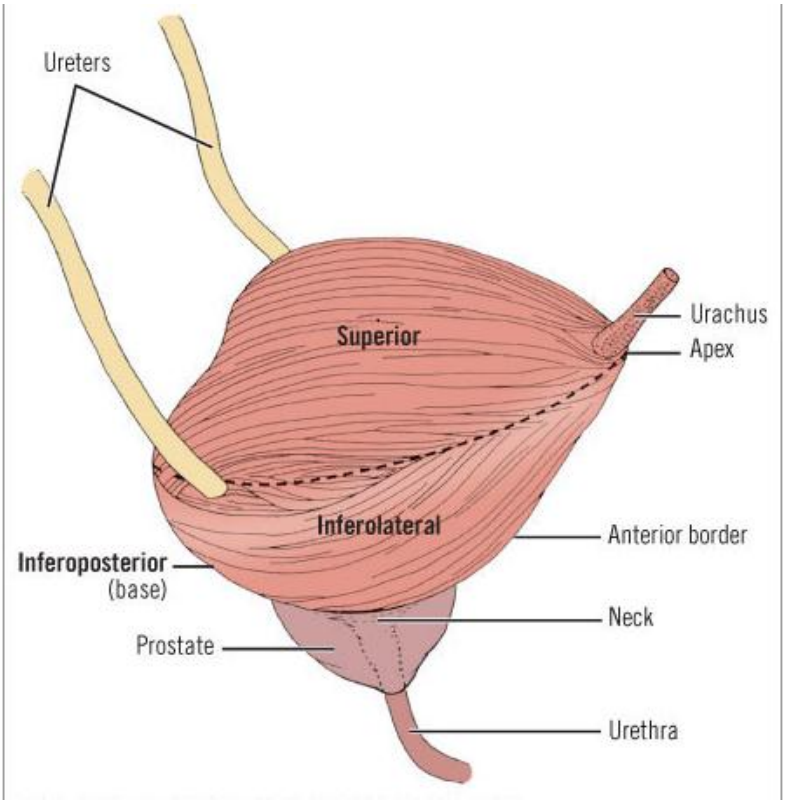
رقم المخطط	المحتوى	رقم الصفحة
1	نسبة الانتشار حسب الجنس	37
2	نسبة انتشار التدخين عند المرضى الذكور	38
3	نسبة انتشار التدخين عند المريضات	38

الدراسة النظرية

مقدمة

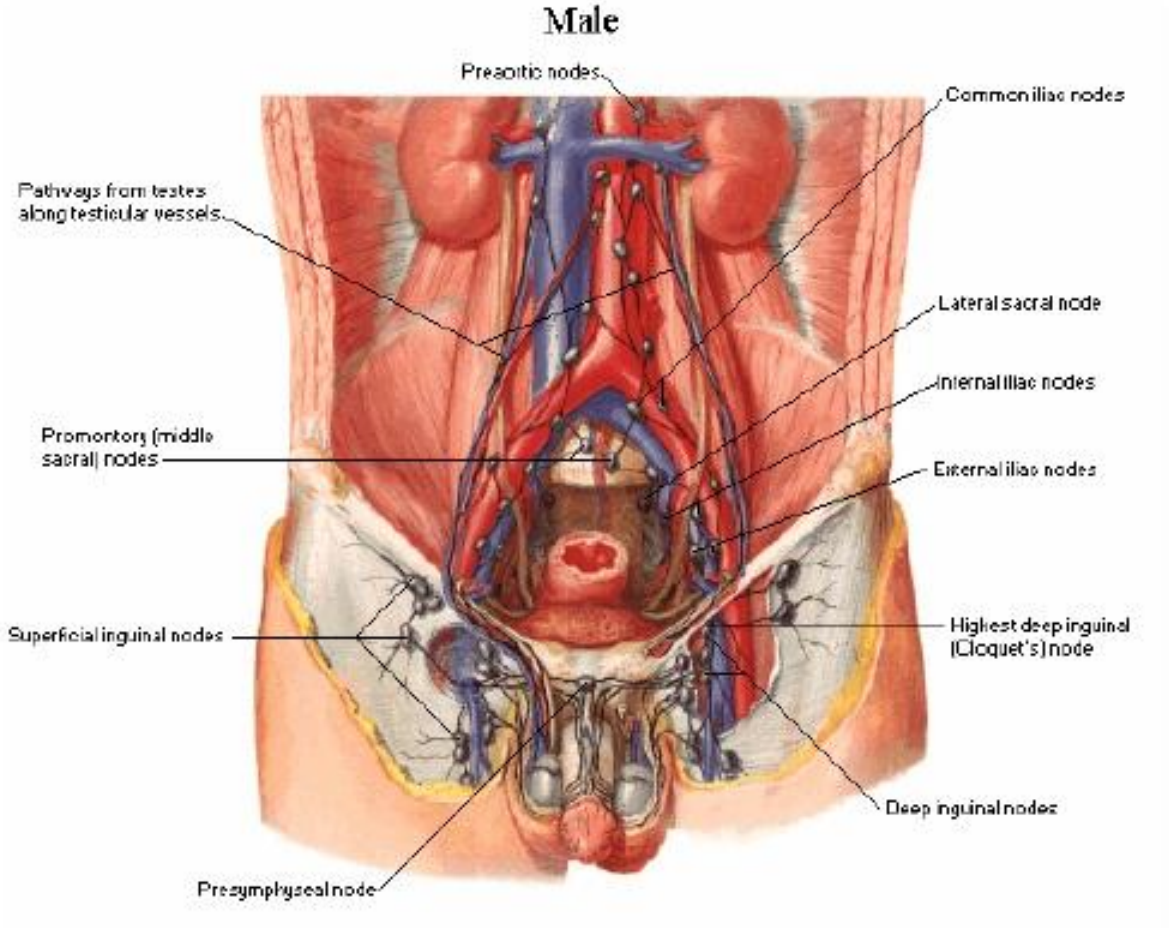
1. لمحة تشريحية عن المثانة Anatomy:

المثانة هي عضو أجوف عضلي يخدم كخزان للبول. تبلغ سعة المثانة عند البالغ حوالي 400-500 مل. تتروى المثانة من الشرايين المثانية العلوي والمتوسط والسفلي وهي فروع من التفرع الأمامي للحرقفي الباطن بالإضافة لفروع صغيرة من الشريان السدادي والإليوي السفلي. ويتجه العود الوريدي عبر الضفيرة الخثلية إلى الوريد الحرقفي الباطن. وأما النزح اللمفاوي إلى العقد حول المثانة وحول الشريان الحرقفي الظاهر والباطن والأصلي. [1]



شكل (1) شكل ترسيمي يمثل المظهر الخارجي للمثانة

Dyson M (ed). Urinary system. In: Williams PL (ed). Gray's Anatomy (38th ed). New York: Churchill Livingstone, 1995, p. 1841

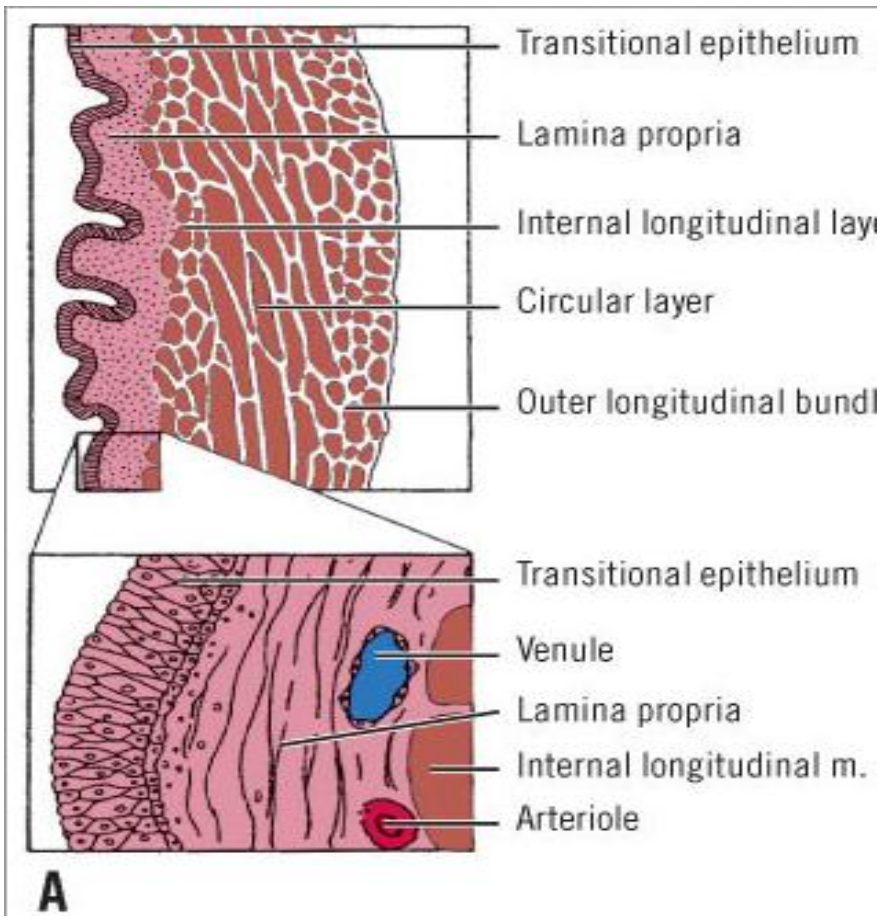


شكل(2) يُظهر تشريح النزح اللمفاوي للحوض عند الذكر

Frank H. Netter: Atlas of Human Anatomy, 4th Edition, Saunders; Philadelphia, June 12, 2006

, P.687

تغطى الطبقة الداخلية للمثانة ببشرة ذات خلايا انتقالية تتألف من حوالي ست طبقات خلوية تتجمع فوق بعضها لتعطي مخاطية سميكة في المثانة الفارغة وتنشأ على حساب هذه الطبقة أورام البشرة البولية الانتقالية TCC. تحت البشرة توجد الصفيحة الخاصة وهي طبقة من نسيج ضام مرن وأوعية دموية كما تتخللها ألياف عضلية ملساء تشكل طبقة رقيقة تعرف بالعضلية المخاطية وتحت هذه الطبقة توجد الطبقة العضلية الخاصة وهي طبقة سميكة من الألياف العضلية الملساء وتشكل العضلة المفرغة للمثانة أو ما يعرف بال(detrusor)[1].



شكل(3) يمثل تشريح طبقات المثانة

Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's Textbook of Anatomy (5th ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 668

2. الوبائيات Epidemiology:

يعتبر سرطان المثانة من النمط TCC أشيع خباثات السبيل البولي ويحتل المرتبة السابعة للخباثات عامة عند الرجال والسابعة عشر عند النساء. معدل الوقوع العالمي يقدر ب 9 \100,000 عند الرجال و2\100,000 عند النساء (معطيات العام 2008) [2]. وتقدر أرجحية الحدوث عند الذكور ب 3-4 أضعافها عند الإناث بسبب زيادة نسبة التدخين عند الذكور وزيادة التعرض المهني لديهم للمواد المسرطنة أكثر من النساء. [3]

وتقدر فرصة اصابة ذكر أبيض بسرطان البشرة البولية urothelial cancer ب 3.7% خلال حياته كاملة , في حين إن احتمال إصابة الأنثى 1.7% خلال فترة حياتها [3]..

يزداد معدل حدوث سرطان المثانة مع تقدم العمر ويبلغ ذروته في العقد الثامن من الحياة وتكون هذه الزيادة أوضح عند الذكور [4]. على الرغم من زيادة نسبة الحدوث ومعدل الوفيات لأورام المثانة طرداً مع التقدم في العمر إلا أن سرطان المثانة ممكن أن يحدث في أي عمر [5]. وتكون عادة أورام المثانة عند الشباب أكثر تمايزاً وأبطأ سيراً من كبار السن [6].

يبلغ معدل الوفيات العالمي العائد لسرطان المثانة 4 لكل 10000 ذكر مقارنةً بـ 1,1 لكل 100000 أنثى [7]

إن حوال 75%من سرطان المثانة المشخص محدود في المخاطية والطبقة تحت المخاطية (غير غازي للعضلية) Non-muscle invasive bladder cancer(NMIBC) أي في المراحل (Ta,T1,Cis) [4.3]

3. عوامل الخطر:

إن معدل حدوث أورام المثانة يزداد طرداً بازدياد العمر حتى يبلغ ذروته في العقد الثامن من العمر. كما يوجد ترابط وثيق بين حدوث ورم المثانة والتعرض لعدة عوامل خطر بيئية مثل:

التدخين: ويعتبر أهم عامل خطر ويشكل 50% من الحالات[8,9] حيث يحتوي دخان التبغ على العديد من الأمينات العطرية والمركبات التي تطرح بدورها عن طريق الكلية إلى المثانة [10,9] . ويزداد خطر حدوث أورام المثانة حوالي 2-6 أضعاف عند المدخنين ويزداد الخطر بزيادة مدة التدخين وشدته. مع الأخذ بعين الاعتبار أن إيقاف التدخين ينقص خطر الإصابة بمقدار 40%

(أي لا يعود إلى نفس مستواه عند غير المدخنين) لذلك يجب تشجيع مريض ورم المثانة على الإقلاع عن التدخين فوراً [11].

من عوامل الخطر المهمة الأخرى التعرض المهني لمركبات أهمها

(Aromatic amines، polycyclic aromatic hydrocarbons and chlorinated hydrocarbon)

التي يتعرض لها عمال الدهان والأصبغة والمعادن والمشتقات البترولية وتشكل 10% من الحالات [12-8,13]. كما وجد ترابط ضعيف بين التعرض لأدوية مثل السيكلوفوسفاميد والبيوغليتازون وزيادة حدوث سرطان المثانة [8]

4. التصنيف TNM:

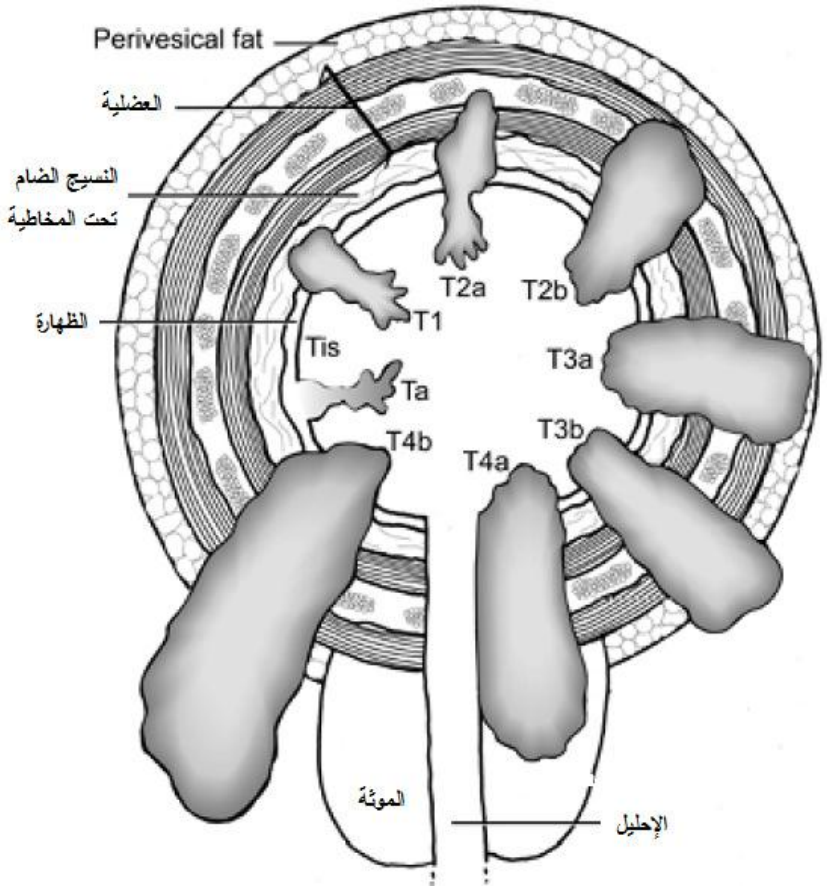
تصنف أورام المثانة حسب درجة غزو الورم البدئي T وحسب اصابة العقد اللمفاوية N وكذلك حسب وجود نقائل جهازية بعيدة M وذلك وفق الجدول التالي

T	الورم البدئي Primary tumour
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T0	لا دلائل على وجود ورم
Ta	ورم حليمي غير غازي (محدد بالمخاطية)
Tis	سرطانة موضعة (ورم لاطئ) (Carcinoma in situ)
T1	ورم يغزو النسيج الضام تحت المخاطية
T2	ورم يغزو الطبقة العضلية ويقسم إلى: T2a: ورم يغزو العضلية سطحياً (النصف الداخلي) T2b: ورم يغزو العضلية عميقاً (النصف الخارجي)
T3	ورم يغزو النسيج حول المثانة ويقسم إلى قسمين: T3a: غزو مجهري للنسيج حول المثانة T3b: غزو عياني للنسيج حول المثانة (كتلة خارج المثانة)
T4	ورم يغزو الأعضاء التالية: بروستات، مهبل، رحم، جدار البطن، جدار الحوض ويقسم لقسمين: T4a: ورم يغزو البروستات أو الرحم أو المهبل T4b: ورم يغزو جدار البطن أو جدار الحوض

N	**نقائل العقد اللمفاوية Lymph nodes**
Nx	النقائل العقدية غير مقيَّمة
N0	لا دلائل على نقائل للعقد
N1	نقيلة لعقدة واحدة بالحوض الحقيقي (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	نقائل لعدة عقد بالحوض الحقيقي (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	نقائل للعقد اللمفاوية الحرقفية الأصلية ((common iliac lymph node(s)
M	**النقائل البعيدة Distant metastasis**
Mx	النقائل الجهازية غير مقيمة
M0	لا دلائل على وجود نقائل بعيدة
M1	هناك أدلة على وجود نقائل بعيدة

جدول(1) يوضح تصنيف المرحلة الورمية TNM للعام 2009 [14]

تشكل الأورام (Cis، T1،Ta) أو ما يعرف بالأورام غير الغازية للعضلية (NMIBC) ما نسبته (70-80) % من أورام المثانة عند التشخيص. حيث تشكل Ta حوالي 70% وT1حوالي 20% وCis حوالي 26% من مجموع أورام NMIBC[15].



شكل(4) يوضح تصنيف الغزو الورمي T حسب تصنيف الTNM

From Greene FL, et al., eds. AJCC Cancer Staging Atlas. New York: Springer; 2006.

قد تحصل أخطاء في تحديد المرحلة الورمية اعتماداً على الفحص الباثولوجي لمجروفات المثانة المأخوذة عبر تنظير الإحليل TUR إذا ما قورنت بنتائج الفحوصات الشعاعية ونتائج دراسة عينات استئصال المثانة عند نفس المرضى، وعادة ما يحصل تدني في تقدير المرحلة Understaging وقد تصل لنسبة 53% [16].

السرطانة اللابدة Cis: وهو عبارة عن ورم خلية ظهارة بولية عالي الدرجة (High Grade) مسطح (لاطئ) محدد بالمخاطية ولكنه يشكل طليعة لتتطور أورام غازية عالية الدرجة ويحدث هذا التطور في 40-83% في حال عدم العلاج المناسب لـ Cis [17].

ويعتبر حقن الBCG داخل المثانة بمثابة علاج نوعي لـ Cis وتحدث الاستجابة بنسبة تصل حتى 80 % [17]. وقد تظهر بؤر ال Cis أثناء تنظير المثانة بشكل بؤر محمرة قد تشخص خطأً على أنها التهابية المنشأ ويغلب أن تكون متعددة البؤر [18].

وتصنف إلى الأنماط التالية[19]:

أولية (Primary): وتظهر بشكل بؤر من الCis المعزولة غير مترافقة أو مسبوقة بأي آفة حليمة ودون سوابق سرطانة لابدة مشخصة سابقاً

ثانوية (Secondary): Cis مشخصة في سياق متابعة مريض مشخص TCCغير النمط Cis

مرافقة(Concurrent): Cis مرافقة لأي ورم ظهارة بولية آخر

ناكس (Recurrent): نكس Cis معزول بعد استجابته للعلاج بالحقن داخل المثانة

أورام المرحلة T1 غالبا ما تكون حليمية وهي تتجاوز البشرة البولية ولم تصل بعد للعضلية الخاصة وتتناسب خطورة النكس والتقدم الورمي مع درجة الغزو البدئي للورم وبسبب غزارة التروية والنزح اللمفاوي للصفيحة الخاصة بعكس الطبقة المخاطية وما تحتها يزداد خطر وجود نقائل عند تجاوز الغزو الورمي للصفيحة الخاصة [20].

هناك احتمال لوجود خطأ في تحديد درجة غزو الورم (المرحلة الورمية) لأورام المثانة غير الغازية للعضلية وخاصة أورام المرحلة T1 والأورام عالية الدرجة High Grade(HG) حيث تكون أكثر غزوا مما تبدو بدراسة عينات التجريف TURBT. تتراوح نسبة إنقاص المرحلة الورمية (Understaging) بين 34-62% وتم إثبات ذلك بعد دراسة عينة استئصال المثانة.[17]

وفيما يلي جدول لبعض الدراسات التي أثبتت حدوث Understaging بنسب متفاوتة بعد دراسة عينات استئصال مثانة لورم مفترض أنه غير غازي:

الدراسة	المكان الذي أجريت فيه	نسبة حدوث Understaging
Stein et al, 2001	Southern California	**39**
Dutta et al, 2001	Vanderbilt University	**40**
Bianco et al, 2004	Wayne State University	**27**
Bayraktar et al, 2004	Vakif Gureba Hospital Aksaray-Istanbul, Turkey	**50**
Huguet et al, 2005	Servicio de Urologia, Fundacion Puigvert, Barcelona	**27**
Ficarra et al, 2005	University of Verona, Italy	**43**

جدول(2) خطر إنقاص المرحلة الورمية عند اجراء استنصال مثانة لورم مفترض أنه غير غازي للعضلية

J. Stephen Jones, William A. Larchian : Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). CAMPBELL-WALSH UROLOGY, 10th ed. SECTION XV, Chap81, p.2338 .Saunders, 2012.

5. **الدرجة النسيجية Grade**:

وضع أول تصنيف للدرجة النسيجية عام 1973 قسَّم درجة الخباثة النسيجية لثلاثة درجات:

درجة 1 (Grade1): خلايا جيدة التمايز

درجة2 (Grade 2): خلايا متوسطة التمايز

درجة 3 (Grade3): خلايا ضعيفة التمايز

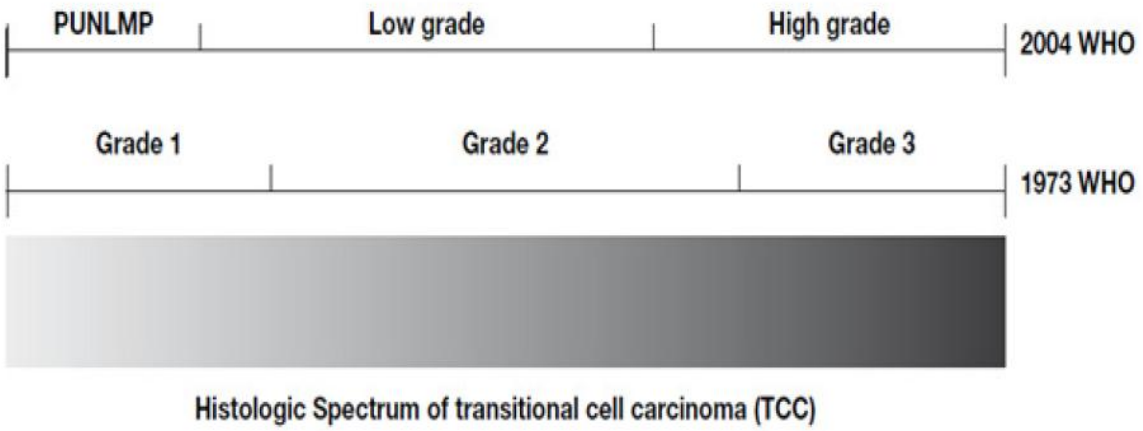
وفي عام 2004 تم تعديله من قبل منظمة الصحة العالمية ليصبح تصنيف الآفات الحليمية على الشكل التالي[21]:

- ورم ظهارة بولية حليمي (Urothelial Papilloma): ويعتبر ورم سليم
- ورم ظهارة بولية مع كمون خباثة منخفض (PUNLMP)
(Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
- ورم حليمي منخفض الدرجة (Low Grade)
- ورم حليمي عالي الدرجة (High Grade)

لا يمكن اعتبار الورم الحليمي ذو كمون الخباثة المنخفض (PUNLMP) آفة سليمة تماما رغم أنه لا يبدي علامات خباثة نسيجية وذلك بسبب ميله للنكس وتعتبر الدرجة (PUNLMP) محصورة بأورام المرحلة Ta

وما زال كلا التصنيفين مستخدما حتى الآن في دراسة الباثولوجية لأورام المثانة[22]

تميل الأورام عالية الدرجة للغزو لذلك غالبا ما تأتي كأورام غازية للعضلية أو من المرحلة T1 أوCis بعكس الأورام منخفضة الدرجة التي تميل لتكون قليلة الغزو بطيئة السير إلا إذا ترافقت مع أورام عالية الدرجة مثل Cis [23]. ويعرض الشكل التالي الفروقات بين التصنيفين:



شكل (5) يمثل الفرق بين تصنيفي عام 1973 و2004 WHO

MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms.Eur Urol 2007 Apr;51(4):889-98

6. تنظير المثانة (Cystoscopy):

يعتمد التشخيص النهائي لأورام المثانة على تنظير المثانة وأخذ عينات من المناطق المشبوهة وفحصها نسيجياً. كما أن تشخيص ال Cis يعتمد على التنظير واجراء فحص خلوي لعينة بول قبل التنظير (Cytology) وفحص خزعات متعددة من المثانة [24].

يمكن إجراء تنظير المثانة في العيادة باستخدام المنظار المرن تحت التخدير الموضعي.

أو يجرى باستخدام المنظار الصلب وعدسة 30° وباستخدام الكاميرات من أجل التكبير وتسجيل الموجودات، وينصح باستكمال التنظير بالعدسة 70° لتحري الأماكن صعبة الرؤية بالعدسة 30 كالمنطقة حول عنق المثانة [25].

يمكن الاستغناء عن التنظير التشخيصي في حال أثبتت الاستقصاءات الشعاعية السابقة وجود ورم بالمثانة كون المريض سيخضع للتجريف TURBT بجميع الأحوال[26].

ويجب أن يتضمن التنظير استقصاء كامل مخاطية المثانة لتجنب إغفال أورام وفي حال وجود بؤرة مشبوهة يجب تسجيل كامل مواصفاتها الموقع، العدد، الحجم. كما يعد تنظير المثانة وسيلة مهمة لمتابعة المرضى بعد تجريف الأورام.[27]

التنظير المتألق Photodynamic diagnosis (PDD):

ويتم فيه تنظير المثانة بالضوء البنفسجي بعد حقن مادة 5-aminolaevulinic acid (ALA) عبر الوريد ويمكن استعمال مادة أخرى تسمى hexaminolaevulinic acid (HAL) حيث تتألق البؤر الورمية حتى الصغيرة منها باللون الأحمر عند تعرضها للون البنفسجي مما يزيد من حساسية التنظير المتألق أكثر من التنظير التقليدي الذي يستعمل فيه منبع الضوء الأبيض. وتعتبر الخزعات من المناطق المشبوهة تحت التنظير المتألق أكثر حساسية وخاصة للسرطانة اللابدة carcinoma in situ (CIS) [28,29]

ولكن الخزعات المأخوذة بالتنظير المتألق تعطي نوعية أقل من الخزعات المأخوذة بالضوء الأبيض نظراً لبعض الإيجابية الكاذبة التي تظهر بالخزعة من المناطق المتألقة بالأحمر [29].

حيث من الممكن أن تكون المناطق المتألقة عبارة عن مناطق التهابية أو منطقة تجريف سابقة أو خلال أول ثلاثة أشهر بعد حقن الBCG [30,31].

ولكن الكثير من الدراسات أثبتت دوره في تخفيف النكس الورمي بنسبة 9% [32,33].

7. استئصال الأورام عبر الإحليل TURBT:

ويهدف إلى إزالة جميع الآفات المشبوهة عيانياً وإرسالها للفحص النسيجي لوضع التشخيص الدقيق النهائي. ويجب أن يجرى التجريف بشكل منهجي على النحو التالي: [34]

- **أولا:** اجراء فحص مشترك (مس مشرك بالجس) تحت التخدير العام أو الناحي
- **ثانيا:** إدخال منظار التجريف تحت الرؤية المباشرة عند الرجال لتحري مخاطية الإحليل.
- **ثالثا**: تحري كامل مخاطية المثانة بحثا عن آفات مشبوهة.
- **رابعا** تجريف البؤر الورمية وأخذ خزعات من الإحليل الموثي أو باقي مناطق المثانة (حسب الاستطباب)

تعتمد استراتيجية تجريف الأورام على حجم الآفة:

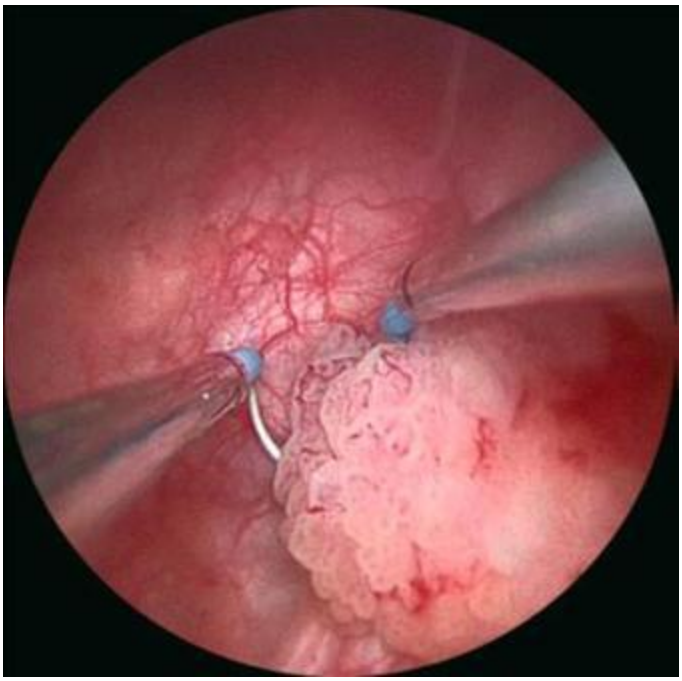
- ✓ أورام صغير(<1سم): يمكن تجريفها كاملة en-bloc مع جزء من جدار المثاني تحتها
- ✓ أورام كبيرة: يتم تجريفها على أجزاء منفصلة الجزء المتنبت ثم العضلية تحتها ثم حواف الورم ودراستها بشكل منفصل لمعرفة الامتداد الأفقي والعمودي للورم ويساعد على الاستئصال التام للبؤرة[35]
- ✓ يعتبر التجريف العميق غير ضروري في البؤر الصغير والمشخصة سابقاً LG

يعتبر التجريف الصحيح والكامل ضروري للحصول على أفضل إنذار [35]. حيث يحمل غياب العضلية في عينات التجريف خطرا كبيراً لبقاء أورام وحدوث النكس السريع [35]

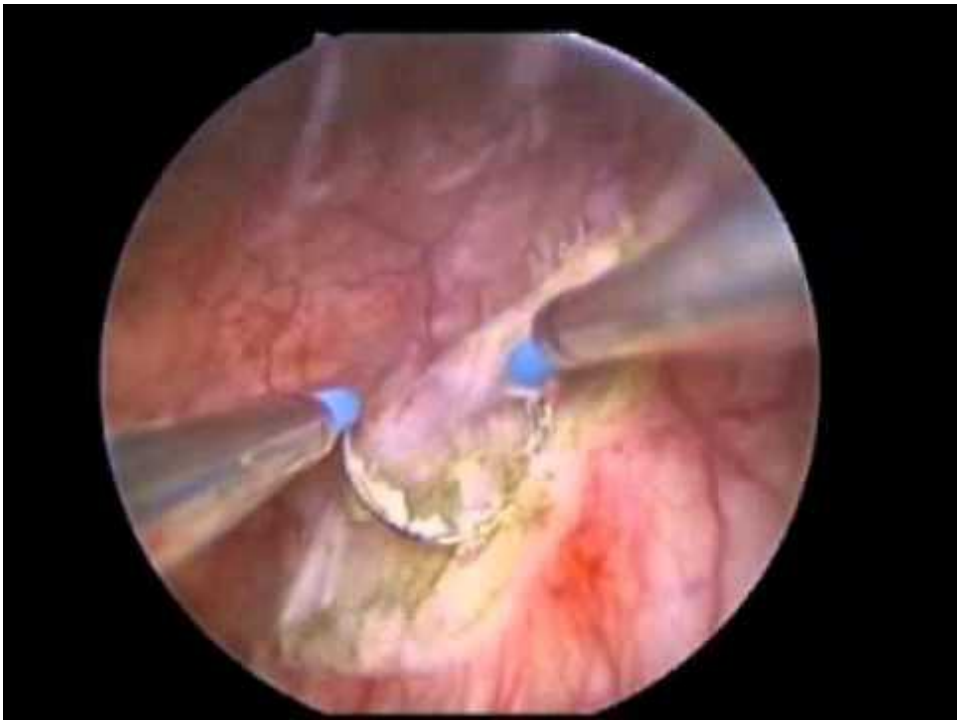
يجب إعادة المس المشترك مع الجس في نهاية التجريف ويعتبر استمرار جس الكتلة بعد التجريف دليلاً على غزو الورم، ويعتبر توتر البطن وانتفاخه بعد التجريف دليل على انثقاب المثانة داخل البريتوان. إنَّ لتجريف ورم المثانة المتوضع ضمن رتج خطورة خاصة إذ أنه وبسبب غياب العضلية يميل للغزو من المرحلة T1 مباشرة ل T3 , كما أنَّ خطر انثقاب المثانة أثناء التجريف مرتفع لنفس السبب [36] .

ويجب الانتباه لعدم استخدام التخثير بالقرب من فوهة صماخ الحالب لتجنب التندب الحاصل والذي قد يؤدي للإنسداد ويعتبر التيار القاطع آمناً حتى لو تم تجريف الفوهة نفسها [37].

يوجد ملاحظتين مهمتين في تجريف الأورام عبر التنظير TURBT وهما: أولاً خطورة ترك بقايا ورمية وبالتالي ارتفاع خطر النكس Recurrence والتقدم الورمي Progression، بالإضافة لخطر إنقاص المرحلة Understaging بسبب إغفال بؤر غزو للعضلية مما يؤدي لإتباع خطة علاجية خاطئة [38]



شكل(6) يمثل بؤرة ورمية مشتبهة بالمثانة أثناء إجراء TURBT



شكل (7) يمثل البؤرة الورمية بعد تجريفها وتخثير قاعدتها بعروة المجرِّف

Geavlete B, Stănescu F, Moldoveanu C. NBI cystoscopy and bipolar electrosurgery in NMIBC management - An overview of daily practice J Med Life. 2013 Jun 15;6(2):140-5. Epub 2013 Jun 25

8. اختلاطات التجريف عبر الاحليل TURBT:

يعتبر النزف البسيط والأعراض التخريشية من أشيعها، ولكنها محددة لذاتها لا تشكل خطراً[39] . أما الاختلاطات الأخطر كالنزف الغزير وانثقاب المثانة فتشكل نسبة قليلة أقل من 5%.[40]

ويمكن التقليل من خطورة الانثقاب باتباع بعض الخطوات وهي [41]:

1. تجنب فرط امتلاء المثانة
2. تجريف الأورام الكبيرة على مراحل
3. إجراء التجريف تحت التخدير العام مع إرخاء عضلي لتجنب حدوث المنعكس السدادي وذلك في الأورام المتوضعة على الجدار الجانبي

معظم حالات الانثقاب تحدث خارج بريتوان يتم تدبيرها بوضع قثطرة الفولي لمدة أطول، ولكن قد يحدث الانثقاب لداخل البريتوان ويحتاج لتداخل جراحي. يعتبر خطر حدوث انزراعات ورمية غير شائع ولكنه يزداد عند الحاجة للإصلاح الجراحي للانثقاب[38] .

وتعتبر متلازمة ال TUR غير شائعة في تجريف أورام المثانة [40].

9. خزعات المثانة والإحليل الموثي Bladder And Prostatic Biopsies:

ينصح بأخذ خزعات من جميع المناطق المشبوهة من مخاطية المثانة، سواء خزعات باردة أو بواسطة عروة التجريف لأن السرطانة اللابدة قد تأخذ شكل سطحٍ محمر لا يمكن تمييزه في بعض الأحيان عن الالتهاب كما قد تأخذ شكل المخاطية الطبيعية [42].

ينصح بإجراء الخزعات العشوائية من مناطق طبيعية المظهر من مخاطية المثانة في حال إيجابية الفحص الخلوي للبول Cytology قبيل التنظير وعدم وجود أورام عيانياً وما عدا ذلك لا يعتبر إجراءً روتينياً[43].

كما يستطب في بعض الحالات أخذ خزعات من الاحليل الموثي: منها حالات الأورام القريبة من المثلث المثاني والعنق بالإضافة لحالات وجود سرطانة لابدة Cis، أو وجود مناطق مشبوهة عيانياً

في الإحليل الموثي أو إيجابية الCytology وعدم وجود أورام عيانية (كجزء من خزعات المثانة العشوائية) [44].

10. استطباب إعادة التجريف Re-TURBT:

بسبب الخطورة العالية لبقاء بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المثانة غير الغازية للعضلية T1,Ta [45,46]

حيث وجدت بقايا ورمية بعد التجريف الأول لأورام المرحلة T1 بنسبة 33-53%، وبنسبة 41.4% بعد تجريف أورام Ta HG [46-47].

وأيضا بسبب خطورة حدوث إنقاص المرحلة الورمية (Understaging) والتي تُصحح بنسبة 4-25% بعد إعادة تجريف أورام T1 واكتشاف غزو للعضلية وترتفع النسبة حتى 50% في حال إجراء استئصال مثانة [48,49-50].

وباعتبار أنَّ علاج الأورام الغازية للعضلية مختلف كلياً لذلك تعتبر دقة التحديد المرحلي مهمة جداً وقد خلصت بعض الدراسات إلى أهمية إعادة التجريف Re-TURBT في إطالة مدة الحياة الخالية من النكس recurrence-free survival [51,52] .

لذلك أوصي بإعادة التجريف في الحالات التالية:

1. بعد تجريف أول غير كامل
2. غياب العضلية الخاصة في عينة التجريف البدئي (باستثناء حالة ورم Ta low gradeو Cis البدئي)
3. حالات الأورام T1
4. حالات الأورام عالية ال درجة High grade ما عدا ال Cis البدئية

لا يوجد إجماع حول التوقيت الأفضل لإعادة التجريف ولكن الفترة المقترحة هي بعد 2–6 أسابيع من التجريف الأول (وسطياً شهر)

11. تقدير خطورة النكس والترقي:

النكس شائع في أورام المثانة لذلك تتعدد وسائل السيطرة عليه كالمراقبة التنظيرية أو الحقن داخل المثانة أو المشاركة بينهما وتحدث أغلب حالات النكس خلال السنة الأولى من المتابعة.

يقسم عادة مرضى أورام المثانة لثلاثة مجموعات حسب كل من خطورة النكس والترقي وتعتبر خطورة النكس مستقلة عن خطورة الترقي [5]:

- ❖ مجموعة منخفضة الخطر (Low Risk)
- ❖ مجموعة متوسطة الخطر (Intermediate Risk)
- ❖ مجموعة عالية الخطر (High Risk)

ولحساب خطورة النكس أو الترقي فقد وضعت المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان(EORTC) حَرز(Score) وجداول لحسابه تعتمد على المعايير الإنذارية التالية: عدد البؤر، حجم الورم، معدل النكس السابق، مرحلة الورم T، الدرجة G، وجود Cis مرافق[53]

ويعرض الجدول التالي طريقة حساب النقط من حيث خطورة النكس والترقي الورمي وبحسب مجموع النقاط لكل مريض يصنف ضمن مجموعة الخطر المناسبة والتي تحدد احتمال النكس والترقي للمريض.

Factor	Recurrence	Progression	
Number of tumours			**عدد البؤر الورمية**
Single	**0**	**0**	ورم وحيد
7-2	**3**	**3**	7-2 بؤر
>8	**6**	**3**	أكثر من 8
Tumour diameter			**قطر الورم**
<3 cm	**0**	**0**	
>3 cm	**3**	**3**	
Prior recurrence rate			
Primary	**0**	**0**	ورم بدئي
<1 recurrence/yr	**2**	**2**	أقل من مرة بالسنة
>1 recurrence/yr	**4**	**2**	أكثر من مرة بالسنة
Stage category			**تصنيف المرحلة**
Ta	**0**	**0**	
T1	**1**	**4**	
Concomitant CIS			**سرطانة لابدة مرافقة**
Yes	**0**	**0**	
No	**1**	**6**	
Grade (WHO 1973)			**الدرجة الورمية**
G1	**0**	**0**	
G2	**1**	**0**	
G3	**2**	**5**	
Total score	**0-17**	**0-23**	**مجموع النقاط**

جدول(3) جدول حساب نقاط الترقي والنكس حسب (EORTC) [70]

مجموعة الخطورة بالنسبة للتقدم Progression risk group	احتمال التقدم الورمي Probability of progression		حَرَز التقدم الورمي Progression score
	at 5 yr %	at 1 yr %	
Low risk منخفض	0.8 (0–1.7)	0.2 (0–0.7)	0
Intermediate risk متوسط	6 (5–8)	1 (0.4–1.6)	2–6
High risk مرتفع	17 (14–20)	5 (4–7)	7–13
High risk مرتفع	45 (35–55)	17 (10–24)	14–23

جدول (4) تقدير خطورة الترقي حسب مجموع النقاط مع احتمال الترقي بعد سنة و5 سنوات [70]

مجموعة الخطورة بالنسبة للنكس Recurrence risk group	احتمال النكس Probability of recurrence		Recurrence score حرز النكس
	بعد خمس سنوات%	بعد سنة واحدة%	
Low risk منخفض	31 (24–37)	15 (10–19)	0
Intermediate risk متوسط	46 (42–49)	24 (21–26)	1–4
Intermediate risk متوسط	62 (58–65)	38 (35–41)	5–9
High risk مرتفع	78 (73–84)	61 (55–67)	10–17

جدول(5) تقدير خطورة النكس حسب مجموع النقاط وحساب معدل النكس بعد سنة و5 سنوات [70]

وقد وضعت الدلائل الارشادية الأوروبية (**European Association of Urology Guidelines)** جدولا مبسطاً معتمداً على جدول(EORTC) ولكنه غير مطابق [54] وذلك لتقدير خطورة كل من النكس والترقي في الأورام غير الغازية للعضلية، ويعتمد على نفس المعايير الإنذارية السابقة ولكنه أسهل تطبيقاً:

stratification Risk group مجموعة الخطر	**Characteristics المواصفات**
Low-risk tumours	Primary, solitary, Ta, G1 (LG), < 3 cm, no CIS
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low- and high-risk)
High-risk tumours	Any of the following: • T1 tumour • G3 (HG) tumour • CIS • Multiple and recurrent and large (> 3 cm) Ta G1G2 tumours (all conditions must be presented in this point)

جدول (6) جدول الـEAU في تقدير مجموعات الخطر للنكس والترقي [55]

12- العلاجات الداعمة داخل المثانة Intravesical chemotherapy:

بسبب معدلات النكس العالية لأورام المثانة رغم التجريف الكامل عبر الإحليل TURBT ينصح بإعطاء علاجات داعمة للتقليل من النكس والتقدم الورمي(56).

- **الحقنة الواحدة بعد التجريف** ***A single, immediate, post-operative intravesical instillation:***

يعتقد بدور الحقنة الواحدة بعد التجريف بتحطيم الخلايا الورمية الحرة الناتجة عن التجريف أو البؤر الورمية الصغيرة التي لم تشاهد (57-58) .

أثبت ثلاث مراجعات Meta-Analyses تمت على حوالي 1476-3103 مريض أن الحقنة الواحدة بعد التجريف قد خففت النكس بمقدار11.7-13% مقارنة بالتجريف لوحده (59-60)

كل من الأدوية التالية (Mitomycin C, epirubicin, doxorubicin) أثبت فاعليته في تقليل النكس الورمي.(59-60)

أنَّ أهمية الحقنة بعد التجريف في منع الانزراعات الورمية تكون خلال أول 24 ساعة لذلك ينصح بإعطائها بأسرع وقت أو حتى في غرفة العمليات أو الإنعاش (61,62-63) .

لا يجب إعطاء الحقنة داخل المثانة في حال وجود دليل على حدوث انثقاب مثانة داخل أو خارج بريتوان أو حال النزف الشديد التي تحتاج لإجراء غسيل مثانة متواصل.

وقد سجلت اختلاطات خطيرة نتيجة لتسرب المادة الدوائية خارج المثانة (64).

- **علاجات داعمة إضافية داخل مثانة:**

إنَّ الحاجة لعلاج داعم إضافي غير الحقنة الواحدة بعد التجريف يعتمد على إنذار الورم

فمجموعة الأورام منخفضة الخطورة (حسب الجدول 4) للنكس لا داعي لعلاجات داعمة أخرى غير الحقنة بعد التجريف إلا في حال اثبات النكس فيما بعد (57) ولكن المرضى المعرضين لخطورة عالية للنكس والتقدم الورمي يحتاجون لجرعات لاحقة من العلاج الداعم الذي تبيَّن أنه يخفف أرجحية النكس السنوية (odds of recurrence at one year) بنسبة تصل إلى 44%(65)

كما يمكن أن يؤدي العلاج بال BCG إلى تخفيف نسبة التقدم الورمي (progression)(66,67)

13-استطباب استئصال المثانة في الأورام السطحية:

يطرح بعض الباحثين استئصال المثانة الجذري كخيار علاجي لأورام المثانة غير الغازية للعضلية، خاصة في الأورام عالية الخطورة للتقدم الورمي Progression [72-73] ومن هذه الحالات[68,69,70,71]:

- ✓ أورام المرحلة T1 HG المتعددة والكبيرة (>3سم)
- ✓ أورام المرحلة T1 Hg مع Cis
- ✓ في الأورام T1 HG الناكسة بشكل مبكر
- ✓ في أورام T1 Hg و Cis في الإحليل الموثي
- ✓ وجود غزو وعائي لمفاوي في عينة التشريح المرضي
- ✓ مثانة غير وظيفية
- ✓ وأيضا في حالة أورام غير اعتيادية من أورام البشرة البولية (غير ال TCC)

ويعتبر استئصال المثانة هنا خيار علاجي يناقش مع المريض خاصة في الأورام المعندة على حقن ال BCG ويترافق استئصال المثانة الجذري في الأورام غير الغازية للعضلية بمعدل بقيا عالي يتجاوز 80% بعد 5 سنوات.[74] [75][76]

14-المتابعة Follow-up:

بسبب ميل أورام المثانة للنكس والترقي تعتبر المتابعة أمر ضروري ويحدد برنامج المتابعة اعتمادا على تقدير خطورة النكس والترقي , ويجب مراعاة الأمور التالية[70] :

1. يعتبر من الضروري جداً التشخيص الباكر والفوري للغزو الورمي للطبقة العضلية، أو حدوث نكس عالي الدرجة لأن تأخر المعالجة يهدد حياة المريض
2. نكس الأورام منخفضة الخطورة يكون تقريباً دائماً بمرحلة ودرجة منخفضة ووجود نكس ورمي حليمي صغير Ta LG لا يعتبر تهديدا لحياة المريض[77-78] ويمكن تخثيره كمريض خارجي بشكل آمن [79]

3. تعتبر نتائج التنظير بعد أول ثلاثة أشهر مشعراً هاماً لنكس وترقي الورم [70,80] لذلك يجب البدء دوما بالتنظير بعد ثلاثة أشهر في سياق مراقبة أورام المثانة Cis\ T1\Ta [82] [81]
4. يعتبر خطر النكس بعد 5 سنوات خالية من النكس منخفضاً جداً في الأورام منخفضة الخطورة [83] لذلك يمكن استبدل تنظير المثانة بإجراء أقل غزواً بعد 5 سنوات من المتابعة [84]
5. بالنسبة للأورام متوسطة الخطورة فإن النكس وارد حتى بعد 10 سنوات [85] لذلك تستطب المراقبة مدى الحياة[84]
6. يزداد خطر حدوث نكس ورمي في السبيل البولي العلوي عند مرضى الدرجة العالية ومتعددي البؤر [86]

ولا يوجد حتى الآن بديل أقل غزواً من تنظير المثانة في مراقبة النكس الورمي[87]

توصي الدلائل الارشادية الأمريكية(AUA Guidelines) بإجراء تنظير مثانة كل 3 أشهر خلال أول سنتين ثم كل 6 أشهر 2-3 سنوات بعدها ثم سنوياً [88] لأنَّ أكثر حالات النكس تحدث أول 1-2 سنة.

أما الأوروبية (EAU) فتوصي بالآتي [5]:

1. الأورام منخفضة الخطورة للنكس والترقي تراقب بالتنظير بعد 3 أشهر وفي حال سلبيته يعاد بعد تسعة أشهر ثم سنوياً لمدة 5 سنوات
2. الأورام مرتفعة الخطورة للترقي تتم المراقبة بالتنظير كل 3 أشهر لمدة سنتين ثم كل 6 أشهر حتى ال 5 سنوات ثم سنوياً بعدها وتصوير سنوي للجهاز العلوي
3. والأورام متوسطة الخطورة للترقي الورمي تتابع بشكل وسطي بين الحالتين السابقتين.

وأمام أي حالة نكس لورم غير غازي للعضلية يعاد تطبيق برنامج المتابعة التنظيرية من الصفر (كل ثلاثة أشهر).

يمكن أن يجرى تنظير المثانة في سياق متابعة الورم باستخدام المنظار الصلب تحت التخدير الموضعي ويفضل المنظار المرن وخاصة عند الذكور ويمكن إجراؤه بالعيادة أو المراكز الصحية كمرضى خارجيين (Outpatients).

إنَّ رؤية بؤرة مشبوهة بتنظير المثانة يحمل قيمة تنبُّؤية ايجابية عالية وغالباً ما يثبت الفحص الباثولوجي للخزعات المأخوذة منها وجود ورم.

الدراسة العملية

1. المواد والطرائق Materials and Methods :

الهدف من الدراسة: دراسة دور إعادة التقييم (التجريف) الباكر لأورام المثانة غير الغازية للعضلية في تصحيح أخطاء التحديد المرحلي (Understaging) وما يترتب عليه من اختيار بروتكول العلاج والمراقبة المناسبين، وكذلك إزالة البقايا الورمية وما ينتج عن ذلك من تقليل نسب نكس الورم وتقدمه والتأكيد على اعتماد إعادة التجريف الباكرة كجزء أساسي من بروتوكول علاج هذه الأورام.

تصميم الدراسة والمدة الزمنية: الدراسة استرجاعية (Retrospective) تم إجراؤها على مرضى أورام المثانة المراجعين لعيادات وشُعب الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق (المواساة، البيروني، الأسد). من تاريخ 1\1\2010 وحتى 31\12\2013.

حجم العينة: (288) مريض

معايير القبول في الدراسة:

جميع المرضى المجرى لهم تجريف أولي كامل لورم مثانة من النمط TCC وشُخِّص لديهم بالفحص الباثولوجي ورم مثانة غير غازي للعضلية من المراحل (Cis، Ta HG،T1).

معايير الإقصاء من الدراسة:

1. استبعاد جميع مرضى التجريف الناقص سواء لكبر حجم الورم أو لصعوبة التجريف أو أي سبب آخر
2. استبعاد حالات غياب العضلية بالتجريف الأول باعتباره تجريف غير كامل.
3. استبعاد المرضى غير الملتزمين بالمتابعة لمدة سنة على الأقل بعد التجريف لعدم إمكانية دراسة نسب النكس أو الترقي الحاصلة ومقارنتها بين مجموعتي الدراسة.
4. استبعاد جميع حالات أورام المثانة غير الـ TCC (مثل سرطانة الخلايا الحرشفية SCC أو السرطانة الغدية Adeno Carcinoma)

طريقة الدراسة: تمت مراجعة أضابير المرضى وسجل العيادات لتسجيل بيانات المرضى من عادات شخصية (تدخين، تعرض مهني)، ونتائج تجريف الورم الأولي والتجريف الثاني (في حال وجوده) ونتائج التحليل الباثولوجي والمعالجات الداعمة داخل المثانة في حال وجودها ونتائج المتابعة التنظيرية لمدة سنة واحدة.

وقد استخدم نظام ال(TNM) للعام 2009 لتحديد مرحلة الأورام، ونظام (WHO) للعام 2004 لتحديد الدرجة النسيجية.

تم تقسيم المرضى في كل مرحلة ورمية إلى مجموعتين بناءً على خضوعهم لإعادة تجريف باكرة بعد شهر وسطياً من التجريف الأول:

مجموعة الدراسة (***مجموعة الحالة***) تم إجراء إعادة التجريف لديهم بعد شهر وسطياً (4-6 أسابيع) من التجريف الأول،

ومجموعة الشاهد وضعت على برنامج المراقبة الروتيني دون إعادة تجريف باكرة لأسباب كثيرة منها عدم التزام المريض، ومراجعة بعض المرضى بعد مضي أكثر من شهر على التجريف الأول، أو إجراء التجريف الأولي خارج المشفى أو لأسباب أخرى.

تمت متابعة جميع الحالات بتنظير المثانة كل ثلاثة أشهر وتم تسجيل نتائج المتابعة لمدة سنة لكلا المجموعتين ومقارنة نسب النكس والترقي.

وقد اعتمد في المقارنة على جدول كاي مربع (Chi Squared) واعتبار قيمة P الحاسمة

(P–value) =0.05 وكل قيمة أكبر من ذلك تعتبر غير مهمة.

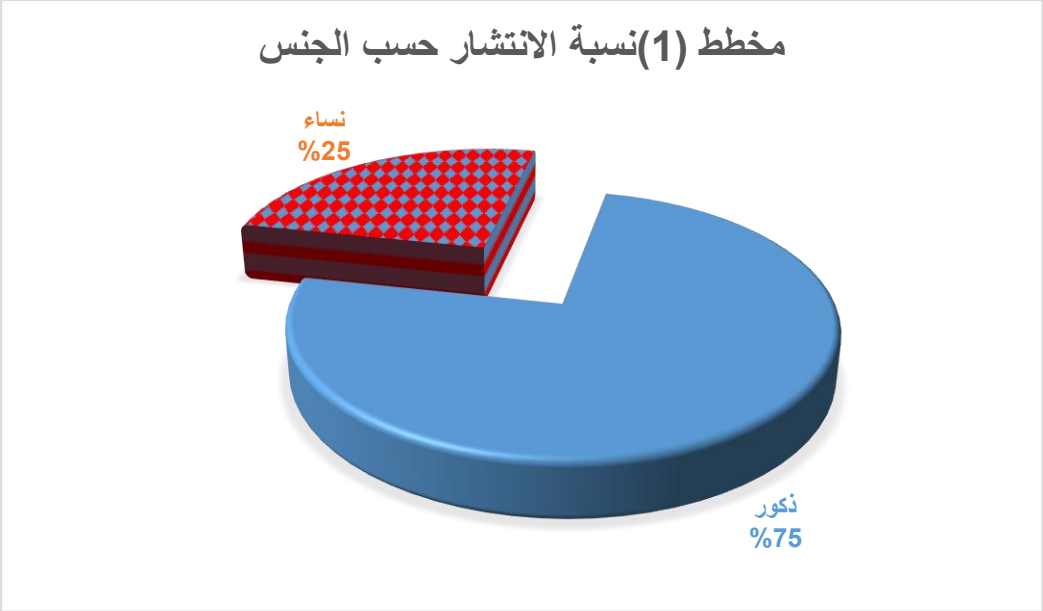
2. النتائج Results:

شملت الدراسة (288) مريض شُخّصَ لديهم بتجريف المثانة الأول ورم مثانة TCC غير غازي للعضلية وسنستعرض النتائج حسب المراحل:

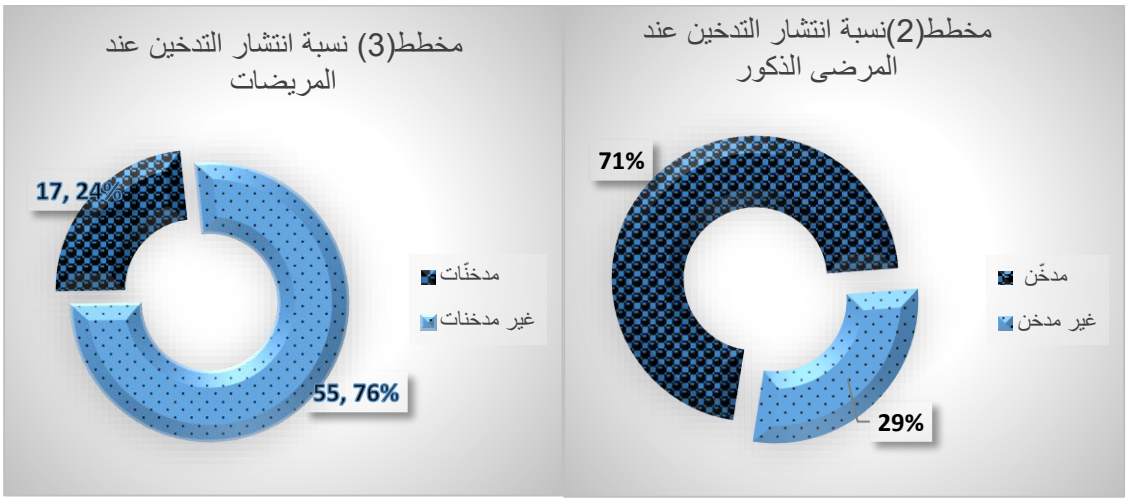
بمراجعة أضابير المرضى تبين ما يلي:

تراوحت أعمار المرضى بين 35 و84 سنة وسطياً (حوالي 67 سنة).

منهم (216) ذكور و(72) اناث



بلغ عدد المدخنين (154 مريض) ذكور و (17 مريضة) اناث



حوالي 135 مريض تلقوا حقنة Doxorubicin داخل المثانة بعد التجريف الأول بنسبة 46.8%

بلغ وسطي بقيا المريض بالمشفى بعد التجريف حوالي 36 ساعة (24-72 ساعة)

2.1. أولا: نتائج التجريف الأول:

يبيِّن الجدول التالي توزع المرضى في كل مرحلة ورمية

المرحلة	عدد المرضى	النسبة المئوية
T1 HG	85	%29.5
T1 HG + Cis	3	%1
T1 LG	166	%57.6
Ta Hg	34	%11.8
Primary Cis	0	%0

جدول(7) نتائج التجريف الأول

كان النسبة الأكبر من مرضى الدراسة 57.6% من المرحلة T1 LG (166 مريض) وحوالي 30% من المرضى T1 HG (85 مريض) و11.8% فقط Ta HG.

لوحظ ترافق Cis مع T1 HG عند ثلاث مرضى فقط من مرضى الدراسة ولم تشاهد أي حالة Primary Cis

2.2. ثانيا: نتائج التجريف الثاني:

خضعت مجموعة من المرضى لإعادة تجريف باكرة بعد شهر تقريباً (ما بين (4-6) أسابيع) من التجريف الأول في حين لم يخضع باقي المرضى لإعادة تجريف باكرة.

تم تجريف جميع الآفات المشبوهة عيانياً وأخذ خزعات من مكان التجريف السابق.

تم اعتبار المرضى الذين أجري لهم تنظير بعد شهر دون أخذ خزعات لعدم وجود أورام عيانياً وهم 23 مريض T1 LG جزءً من مجموعة الشاهد (غير الخاضعين لإعادة التجريف) باعتبار أن من شروط إعادة التجريف أخذ خزعات من منطقة التجريف السابق حتى بغياب الأورام عيانياً.

كانت نسب إجراء إعادة التجريف حسب كل مرحلة ورمية كالتالي:

	العدد الكلي للمرضى	عدد المرضى الذين أجروا Re-TURBT	النسبة المئوية
T1 HG	85	49	**%57.6**
T1 HG + Cis	3	1	**%33**
T1 LG	166	73	**%44**
Ta Hg	34	11	**%32.3**
المجموع	**288**	**134**	**%46.5**

جدول (8) نسبة إجراء Re-TURBT ضمن مجموعات المرضى حسب التشريح المرضي

كانت النسبة الإجمالية لخضوع المرضى لإعادة التجريف حوالي 46% فقط من المرضى المشمولين بالدراسة

أما بالنسبة لنتائج الفحص الباثولوجي لمحصول إعادة التجريف فكانت كالآتي:

الدرجة البدئية	وجود بقايا ورمية	عدم وجود بقايا (تجريف سلبي)	ارتفاع المرحلة الورمية Upstaging
T1 HG (N=49)	**30** مريض (%61.2)	**19** مريض (%38.8)	**9** مريض (%18)
T1 HG + Cis (N=1)	**1**	**0**	**1**
T1 LG (N=73)	**35** مريض (%48)	**38** مريض (%52)	**4** مرضى (%5)
Ta Hg (N=11)	**5** مرضى (%45.4)	**6** مرضى (%54.6)	**1** مريض %9
المجموع N=134	**71** مريض (%53)	**63** مريض (%47)	**15** مريض (%11)

جدول (9) نتائج التشريح المرضى للتجريف الثاني عند المرضى الخاضعين لـ Re-TURBT

نلاحظ من الجدول أن نسبة وجود بقايا ورمية في التجريف الثاني 53% (71مريض) بالمجمل وكانت أعلى نسبة عند مرضى T1 HG حيث بلغت 61.2% من المرضى، في حين كانت النسبة 48 % عند مرضى T1 LG, وشوهدت البقايا الورمية عند 45.4% من مرضى Ta HG, وكان التجريف ايجابي عند مريض T1 HG + Cis الوحيد المعاد تجريفه.

كما حصل ارتفاع بالمرحلة الورمية عند حوالي (15 مريض) 11% من اجمالي المرضى، فقد تبيَّن أن 9 مرضى من أصل 49 مريض T1 HG(19%) لديهم ورم غازي للعضلية T2 بالتجريف الثاني

(Upstaging) و4 مرضى (5%) من مرضى T1 LG والمريض الوحيد T1 HG+Cis تبيَّن بالتجريف الثاني أن لديهم ورم غازي للعضلية، وتحوَّل جميع هؤلاء المرضى لاستئصال المثانة باعتباره العلاج المقترح للأورام الغازية. واستبعدوا من المتابعة لاحقاً.

ومن أصل 11 مريض Ta HG مريض واحد فقط تبيّن بالتجريف الثاني أن لديه ورم من المرحلة T1 HG، انضم لمجموعة الأورام T1 HG خلال المتابعة.

لتصبح نسبة أخطاء التحديد المرحلي الحاصلة بالتجريف الأول (Understaging) بالمجمل 11%.

تلقى قسم من المرضى الخاضعين لإعادة التجريف لمعالجات داعمة داخل المثانة بعد التجريف الثاني ب(2-4) أسابيع وكذلك قسم من المرضى غير الخاضعين لإعادة التجريف.

كانت هذه المعالجات إما 6 حقن من اللقاح السلي BCG(Oncotice) بفواصل اسبوعية أو

6 حقن Doxorubicin وكان عدد المرضى الخاضعين للمعالجة الداعمة 92 مريض (49 مريض ممن خضعوا ل Re-TURBTو43 ممن لم يخضعوا لRe-TURBT).

تمت متابعة جميع المرضى بتنظير المثانة الصلب سواء تحت التخدير الموضعي أو العام كل ثلاثة أشهر لتحري وجود نكس للأورام وتم تجريف جميع الآفات المشتبهة في حال ملاحظتها وإرسالها للتشريح المرضي لإثبات وجود النكس Recurrence أو ترقي في المرحلة الورمية Progression.

تم تسجيل نتائج المراقبات التنظيرية لمدة سنة مع نتائج التشريح المرضي في حال وجوده ومقارنة نسب النكس والترقي بين مجموعة المرضى المجرى لهم إعادة تجريف باكرة Re-TURBT والمجموعة الأخرى التي لم تخضع لإعادة تجريف باكرة.

2.2. ثالثا: نتائج المتابعة التنظيرية للمرضى لمدة عام:

بعد استبعاد (14 مريض) الذي وجد لديهم ورم غازي للعضلية T2 وتعديل مريض واحد من Ta HG إلى T1 HG حسب نتائج التجريف الثاني يصبح عدد المرضى المتابعين (274 مريض)

مجموعة الحالة (أجرت Re-TURBT) = 120 مريض

(41 مريض T1 HG و69 مريض T1 LGو 10 مرضى Ta HG)

مجموعة الشاهد (لم تجرِ Re-TURBT) = 152 مريض

(36 مريض T1 HG و93 مريض T1 LG و23 مريض Ta HG)

بالإضافة لحالتين T1 HG+Cisواللتان لم تخضعا لإعادة تجريف باكرة ولم يتلقى المريضين معالجة بال BCG باعتباره العلاج النوعي لوجود الـ Cis لذلك اعتبرت المعالجة ناقصة ولم تدخل في المقارنة مع T1HGوأهملت بسبب صغر العينة

سنستعرض نتائج المتابعة حسب مجموعات التشريح المرضي:

<u>أولا مرضى ال T1:</u>

تمت متابعة مرضى المرحلة T1 من حيث حدوث نكس ورمي من أي مرحلة كانت (T1أوTa أو Cis) وبأي درجة كانت (LGأو HG) أو ترقي المرحلة الورمية إلى ورم غازي للعضلية

وكانت نتائج المتابعة كالتالي:

ترقي المرحلة Progression	نكس خلال سنة Recurrence	T1
6 %5.5	36 %32.7	مجموعة الحالة (Re-TURBT) N=110
15 %11.6	68 %52.7	مجموعة الشاهد N=129
0.14	0.001	P–value

جدول (10) نتائج المتابعة التنظيرية لمرضى T1 من حيث النكس والترقي

بدراسة نتائج الجدول السابق نجد أن نسبة النكس انخفضت من 52.7% عند مجموعة الشاهد إلى 32.7% عند مجموعة الحالة وكانت قيمة P=0.001 (P<0.05) والفرق مهم احصائياً بين مجموعتي الدراسة من حيث النكس

أما من حيث ترقّي المرحلة انخفضت النسبة من 11.6% عند الشاهد إلى 5.5% عند الحالة. ولكن قيمة P=0.14 أكبر من 0.05 والفرق غير مهم احصائياً

- لدراسة القيمة الإنذارية لوجود بقايا بالتجريف الباكر وخطورة النكس والترقي الورمي

ولمعرفة من هم المرضى عاليي الخطورة للنكس أو للترقي الورمي وبالتالي ترشيحهم لعلاج داعم أو لاستئصال مثانة جذري باكر تم تسجيل نسبة النكس ونسبة الترقي الورمي عند المرضى المجرى لهم إعادة تجريف باكر Re-TURBT في حال وجود بقايا ورمية ومقارنتها بالمرضى ذوي التجريف الباكر السلبي وكانت النتائج كالتالي:

T1	نكس خلال سنة Recurrence	ترقي المرحلة خلال سنة Progression
وجود بقايا ورمية N=53	21 %39.6	5 %9.6
عدم وجود بقايا (تجريف سلبي) N=57	15 %26.3	1 %1.7
P–value	0.13	0.07

جدول (11) علاقة وجود بقايا ورمية بنسبة النكس والترقي عند مرضى T1

نجد من النتائج السابقة أن نسبة النكس في حال وجود بقايا عند إعادة التجريف ترتفع إلى 39.6% عنها في حال عدم وجود بقايا (26.3%) ولكن قيمة P = 0.13 والفرق غير مهم احصائياً

أما نسبة ترقي مرحلة الورم كانت 9.6% في حال وجود بقايا و1.7% في حال عدم وجود بقايا (Re-TURBTسلبي) (0.05>) P=0.07

لتحديد الاستطباب الدقيق لـRe-TURBT ولمعرفة من هم المرضى المرشحين أكثر للإفادة من إعادة التجريف تمت دراسة دور إعادة التجريف بتقليل نسب النكس والترقي وذلك حسب الدرجة النسيجية لورم المرحلة T1. وعرضت النتائج على قسمين أولاً جدول لمرضى T1 Hg ثم جدول لمرضى T1 LG

وكانت النتائج كالآتي:

(N=77) T1 Hg	النكس خلال سنة Recurrence	الترقي خلال سنة Progression
مع Re-TURBT N=41	20 (%48.8)	4 (%9.7)
بدون اجراءRe-TURBT N=36	25 (%69.4)	7 (%19.4)
P–value	0.06	0.22

جدول (12) نتائج متابعة مرضى الـT1 HG لمدة سنة

نسبة نكس الأورام T1 HG خلال سنة تنخفض في حال إجراء Re-TURBT من 69.4% إلى 48.4% مع قيمة P =0.06 قريبة من القيمة الحدية (0.05) ولكن لا يمكن اعتبار الفرق مهم إحصائياً.

في حين كانت قيمة P =0.22 في مقارنة نسب ترقي المجموعتين مما يدل على أن الفرق غير مهم إحصائياً

T1 LG (N=162)	نكس خلال سنة Recurrence	ترقي خلال سنة Progression
تم اجراء Re-TURBT (N=69)	16 (%23.1)	2 (%2.9)
بدون اجراء Re-TURBT (N=93)	43 (%46.2)	8 (%8.6)
P–value	*0.002*	0.13

جدول (13) نتائج متابعة مرضى الـT1 LG لمدة سنة

يظهر الفرق بين مجموعتي مرضى الأورام T1 LG واضحاً من حيث انخفاض نسبة النكس في حال إجراء Re-TURBT (من 46.2% إلى 23.1%) حيث أن قيمة P =0.002 (أصغر من 0.05)

أما الفرق في ترقي مرحلة الورم فلم تكن مهمة احصائياً حيث أن قيمة P = 0.13، حيث حصل الترقي لورم غازي للعضلية عند 2 مريض في مجموعة الحالة (2.9%) وعند 8 مرضى (8.6%) في مجموعة الشاهد (بدون Re-TURBT)

ثانياً مرضى Ta HG:

تمت متابعة 33 مريض من المرحلة Ta HG لمدة سنة وتسجيل حالات النكس المشاهدة وفي حال وجود نكس تم تجريفه ودراسة العينات لمعرفة وجود ترقي في المرحلة الورمية سواء للمرحلة T1 أو لورم غازي للعضلية T2 (ولكن جميع حالات الترقي الورمي الحاصلة في العينة المدروسة كانت للمرحلة T1 ولم تسجل حالات غزو للعضلية) وكانت النتائج كالتالي:

Ta HG (N=33)	النكس خلال سنة Recurrence	الترقي خلال سنة Progression
أجري لهم Re-TURBT (N=10)	3 (%30)	1 (%10)
لم يجرَ لهم Re-TURBT (N=23)	17 (%73.9)	4 (%17.4)
P–value	*0.02*	0.7

جدول (14) نتائج متابعة مرضى Ta HG لمدة سنة

بسبب صغر حجم العينات (10 مريض و23 مريض) تم استخدام اختبار **Fisher Exact Test** لحساب قيمة P باعتباره أدق من حساب قيمة Chi Squared التقليدية في مقارنة العينات الصغيرة.

حصل النكس بعد سنة عند مرضى أورام Ta HG عند 3 من أصل 10 (30%) في حال تم إجراء Re-TURBT وعند 17 مريض من مجموعة الشاهد (لم يجروا Re-TURBT) (73.9%) وكانت نتيجة المقارنة P =0.02 والفرق مهم احصائياً.

أما مقارنة نسب ترقي مرحلة الورم بين المجموعتين فكان غير مهم (P=0.7) وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم.

3. المناقشة:

شملت الدراسة 288 مريض راجعوا مشافي جامعة دمشق لأجراء تجريف ورم مثانة غير غازي للعضلية في المراحل (T1,TaHG,Cis) وهذا يعكس شيوع ورم المثانة باعتباره أشيع خباثات الجهاز البولي.

75% من المرضى ذكور و25% إناث أي أن نسبة ذكور\إناث عند مرضى الدراسة كانت 1\3 وتعود أرجحية الذكور بسبب انتشار التدخين عند الذكور أكثر من النساء 71% عند الذكور مقابل 17%عند النساء في مجموعة الدراسة، وزيادة التعرض المهني للعوامل المسرطنة عند الذكور أكثر من النساء.

بلغت ذروة الحدوث عند مرضى الدراسة في حوالي سن 67 سنة وسجلت حالات من عمر ال 35 وحتى ال 84 وهذا يعكس أيضا طبيعة ورم المثانة الذي يرافق الأعمار الكبيرة مع ذروة في العقد السابع في حين أن ذروة حدوث الأورام غير الغازية عالمياً في العقد الثامن ويعود ذلك في الغالب لتأخر التشخيص بالأعمار المتقدمة الذين غالباً ما يراجعون بمراحل متقدمة (سرطان غازي).

بينت الدراسة أن إعطاء حقنة Doxorubicin واحدة بعد التجريف شملت 46.8% من الحالات فقط وأغلب الحالات كانت في عام 2011 وتناقصت بعد ذلك لصعوبة تأمين الدواء خلال أول 24 ساعة من التجريف بالإضافة لإجراء التجريف الأول في بعض الأحيان خارج مشافي الجامعة.

توزَّع المرضى حسب النسب حوالي 30% T1 HG وحوالي 60% تقريباً T1 LG و10% تقريباً Ta HG وهذا يعكس طبيعة الأورام المنتشرة عند مرضانا حيث أنَّ غالبية الأورام منخفضة الدرجة تغزو ما بعد الغشاء القاعدي T1. ويعكس قلَّة نسبة الأورام عالية الدرجة بسبب ميل هذه الأورام للغزو السريع ونتيجة لتأخر التشخيص عند معظم هؤلاء المرضى فغالباً ما يراجعون بسرطانات غازية.

مع 3 حالات فقط شُخِّص فيها Cis مرافق لـ T1HG ربما يعود ذلك لصعوبة التمييز بالفحص الباثولوجي لمجروفات المثانة بين الـCis والـ Ta HG حيث أنَّ كلا الورمين لا يتجاوز المخاطية وعالي الدرجة مما قد يلتبس على بعض المشرحين المرضيين ويُشخص خطأً Ta HG لذلك يجب تزويد المشرح المرضي بمعلومات عن المنظر العياني للورم (لاطئ أو متنبِّت...).وأيضاً بسبب عدم أخذ خزعات عشوائية من المناطق المحمرة (التي يشتبه بوجود Cis فيها) ودراستها بشكل معزول والاكتفاء بتجريف الأورام الحليمية وتخثير البؤر المشبوهة غير المتنبتة وعدم إجراء فحص خلوي لعينة بول cytology قبل التجريف التي تكشف وجود أورام عالية الدرجة وتثير الشك بال Cis.

تم إجراء إعادة تجريف باكرة Re-TURBT عند 134 مريض أي ما نسبتهُ 46.5% من المرضى أي أقل من نصف المرضى المنصوح بإجراء إعادة التجريف لديهم. يعود السبب في قلة الإجراء لعدم التزام المرضى بالحضور في الوقت المحدد من جهة (بعد 2-6 أسابيع من التجريف الأول) وعدم تطبيق هذه التوصية من قبل الكثير من أطباء الجراحة البولية وخاصة المرضى المجرى لهم تجريف أولي خارج مشافي الجامعة وراجعوا المشفى بعد أكثر من شهر.

بدراسة نتائج التجريف الثاني Re-TURBT يظهر لنا أنَّ النسبة الاجمالية لوجود بقايا ورمية كانت حوالي 53% وكانت أعلاها عند مرضى T1HG حوالي 61% وحوالي 48% عند مرضى T1 LG و45% عند مرضى Ta HG. ويعود ارتفاع نسبة وجود بقايا ورمية في دراستنا لسبب أن أخذ خزعات في التجريف الثاني في كثير من الحالات لم يكن يجرى إلا في حال وجود بقايا ورمية عيانياً أو مناطق مشبوهة مكان التجريف السابق.

وكانت نسبة ارتفاع المرحلة الورمية Upstaging في التجريف الثاني 11% بالمجمل وأعلى هذه النسب سُجلت عند مرضى الـ T1 HG (18%)، وحوالي (9%) عند مرضى Ta Hg و(5%) عند T1 LG , وتعتبر هذه النسب مقاربة للنسب العالمية التي تتراوح بين (4–25%)[4] . يفسر حدوث ارتفاع في التحديد المرحلي (Upstaging) بوجود جزر من الغزو العضلي لم تظهر بالتجريف الأول ربما بسبب عدم تجريف أرضية الورم بشكل عميق بما يكفي.

مناقشة نتائج المتابعة التنظيرية لمدة عام:

تم استبعاد حالات ترقي المرحلة الورمية بالتجريف الثاني إلى غازي للعضلية T2 (14 مريض) من المتابعة بسبب خضوعهم لاستئصال مثانة باعتباره العلاج المقترح للأورام الغازية. وبسبب ترافق حالتين فقط من الـT1 HG مع الـCis وعدم تلقيهم علاج بالـBCG داخل المثانة (وهو العلاج النوعي للسرطانة اللابدة) وصغر حجم العينة الشديد وعدم وجود حالات للمقارنة تم استبعاد المريضين من المقارنة.

- **<u>أولاً مناقشة نتائج متابعة مرضى المرحلة T1:</u>**

- بدراسة نتائج مراقبة مرضى الـT1 بالإجمال نجد أن إعادة التجريف Re-TURBT قد خفضت نسبة النكس من 52% عند مجموعة الشاهد إلى 32.7% عند مجموعة الحالة (التي أجرت Re-TURBT) وكانت قيمة P=0.001 (P<0.05) والفرق مهم إحصائياً بين مجموعتي الدراسة، وهذا

يثبت أن لإعادة التجريف الباكرة دور مهم في تقليل نسبة نكس أورام المرحلة T1. في حين أن دوره في تقليل نسبة ترقي هذه الأورام لم يثبت في هذه الدراسة حيث كانت قيمة P=0.14 أكبر من 0.05 رغم أنه خفض نسبة الترقي خلال سنة من 11.6% عند الشاهد إلى 5.5% عند الحالة إلا أن الفرق غير مهم إحصائياً ربما نحتاج لفترة متابع أطول وعينات أكبر من دراستنا لأثبات دوره في تقليل نسبة الترقي الورمي.

- لدراسة دور محتمل لوجود بقايا بالتجريف الباكر بزيادة خطورة النكس أو الترقي الورمي تمت مراجعة بيانات المرضى وتسجيل نسبة النكس ونسبة الترقي الورمي عند المرضى المجرى لهم إعادة تجريف باكر Re-TURBT في حال وجود بقايا ورمية ومقارنتها بالمرضى ذوي التجريف الباكر السلبي، وأشارت النتائج إلى عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين حيث كانت P=0.12 من حيث النكس

ولكنها كانت قريبة من قيمتها الحاسمة (0.05) في مقارنة نسب الترقي P=0.07 أي لا يمكننا القول حتى الآن بأن وجود بقايا ورمية بالتجريف الثاني هو عامل خطر للتقدم الورم رغم وجود فرق بين المجموعتين، ربما بسبب صغر العينة وقصر فترة المتابعة (سنة)، لذلك يفضل إجراء دراسة أوسع ولمدة أطول لأن ذلك يسمح بتحديد المرضى عاليي الخطر لتطوير ورم غازي للعضلية ويمكن اقتراح استئصال المثانة الجذري كحل بديل لأن خطر الترقي موجود رغم إعادة التجريف (9.6%) مقارنة بـ (1.7%) في حال عدم وجود بقايا

- باعتبار أنه ثَبُتَ بدراستنا دور ال Re-TURBT في تقليل نسبة النكس بشكل واضح في أورام المرحلة T1، ولم يكن له دور واضح في تقليل نسب التقدم الورمي خلال سنة، فقد حاولنا دراسة علاقة الدرجة النسيجية للورم وتأثرها بإعادة التجريف لوضع الاستطباب الدقيق
- للـ Re-TURBT وكانت النتائج كالتالي:

أولاً من حيث النكس الورمي:

- ✓ من أصل 77 مريض T1 HG خضع 41 مريض لإعادة التجريف الباكر و36 مريض لم يخضعوا لإعادة التجريف وكان الفرق بين المجموعتين من حيث نسبة النكس خلال سنة من المراقبة P =0.06 قريبة جداً من القيمة الحدية (0.05) ولكن لا يمكن اعتبار الفرق مهم احصائياً أي رغم وجود فرق

واضح إلا أننا لم نتمكن من اثباته في هذه الدراسة ربما نحتاج لعينة أكبر من المرضى

- ✓ بالنسبة لمرضى T1 LG (162 مريض) خضع منهم 69 مريض لإعادة التجريف و93 مريض لم يخضعوا وبمقارنة نسب النكس خلال سنة بين المجموعتين نجد أن الفرق واضح جداً ومهم احصائياً

حيث أن قيمة P =0.002 (أصغر من 0.05) أي أننا أثبتنا أن لإعادة التجريف الباكر أهمية في تقليل النكس في الأورام T1 منخفضة الدرجة أكثر منه في الأورام عالية الدرجة.

ويمكن أن يرد هذا الفرق إلى أن صغر حجم عينة مرضى T1 HG(77 مريض) مقارنة بمرضى T1 LG (136 مريض)

ثانياً من ناحية التقدم الورمي:

- ✓ لم نجد فرقاً مهماً بدراسة مرضى T1 LG حيث أن P=0.22 ولا يمكن القول بأهمية إعادة التجريف في تقليل نسب الترقي في هذه المجموعة
- ✓ في مرضى T1 LG أيضاً لم يثبت دور لإعادة التجريف في تقليل نسبة الترقي الورمي حيث أن P=0.13 والفرق بين المجموعتين غير مهم إحصائياً

- **ثانياً مناقشة نتائج المتابعة التنظيرية لمرضى Ta HG:**

من أصل 33 مريض Ta Hg تمت متابعتهم تنظيرياً لمدة سنة بفواصل ثلاثة أشهر وكان 10 مرضى منهم فقط قد خضعوا لإعادة تجريف باكرة أما ال 23 الآخرون فلم يخضعوا لإعادة التجريف.

ونظراً لصغر حجم العينات (10) و(23) تم استخدام (اختبار فيشر) **Fisher Exact Test** لمقارنة النتائج وحساب قيمة P باعتباره أدق من حساب Chi Squared (كاي مربع) بالطريقة التقليدية في العينات الصغيرة

وكانت النتائج كما يلي:

بمقارنة نسب النكس بين المجموعتين كانت قيمة P=0.02 أي أنَّ الفرق مهم إحصائياً وقد أثبتنا أنَّ لإعادة التجريف دوراً مهماً في تقليل نسبة النكس عند مرضى Ta HG.

أما فيما يخص الترقي الورمي فلم يكن الفرق مهماً بين المجموعتين حيث أن P=0.7 أي لا يمكن القول بدور لـRe-TURBT بتقليل الترقي الورمي عند مرضى Ta HG.

4. **مقارنة النتائج:** سنقارن بعض من نتائج دراستنا مع نتائج مراجعة أجراها السيد Harry W. Herr لبعض الدراسات في مركز (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center، New York) في العام 2010 ونشرت في عام 2011

<u>أولاً مقارنة نتائج التجريف الثاني:</u>

1. مرضى الT1 :

تمت المقارنة من حيث عدد مرضى الدراسة (حجم العينة) ونسبة وجود بقايا ورمية ونسبة حدوث ترقي المرحلة الورمية Upstaging

	دراستنا	مراجعة Herr HW
عدد مرضىT1 المعاد تقييمهم	123	421
نسبة وجود بقايا	%53.6	48%
ترقي المرحلةUpstaging (لورم غازي للعضلية)	%11.4	15%

جدول (15) مقارنة نتائج إعادة تجريف مرضى T1

ربما يعود سبب ارتفاع نسبة وجود بقايا في دراستنا (53.6%) مقارنة بـ (48%) في مراجعة Herr HW إلى إهمال بعض البؤر الورمية الصغيرة ربما بسبب ضعف الرؤية في أدوات التجريف المستخدمة نتيجة قدمها وعدم استخدام وسائل حديثة كالتنظير المتألق

.PDD (Photodynamic Diagnosis)

ونلاحظ انخفاض نسبة Upstaging لورم غازي ربما بسبب إجراء تجريف عميق بما يكفي باعتبار أننا أهملنا حالات غياب العضلية في كلا الدراستين عند المقارنة، أو بسبب قلة عدد المرضى في دراستنا.

2. مرضى Ta HG:

رغم صغر حجم العينة تمت المقارنة من حيث عدد مرضى الدراسة ونسبة وجود بقايا بالتجريف الثاني وترقي المرحلة Upstaging

Ta HG	دراستنا	مراجعة Herr HW
عدد مرضى Ta HG المعاد تقييمهم	11	396
نسبة وجود بقايا	%45.4	%65
ترقي المرحلةUpstaging (لورم غازي للعضلية)	%9	%15

جدول (16) مقارنة نتائج إعادة تجريف مرضى Ta

نلاحظ من الجدول أنَّ نسبة البقايا والـUpstaging في دراستنا أقل بشكل واضح وبالنظر إلى الفارق الكبير بعدد المرضى فالمقارنة غير دقيقة وقد لا تعكس الواقع.

ثانياً مقارنة نتائج المتابعة التنظيرية لمدة سنة:

1.مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على النكس recurrence والترقيprogression عند مرضى T1

- مقارنة النكس:

النكس خلال سنة من المتابعة	دراستنا	مراجعة Herr HW
العدد الكلي لمرضى الدراسة	239(ممن خضعوا للمتابعة)	340
نسبة النكس مع إجراء Re-TURBT	%32.7	%16
نسبة النكس دون إجراء Re-TURBT	%52.7	%59

جدول (17) مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على النكس عند مرضى T1

نلاحظ أنَّ تأثير إعادة تقييم أورام المرحلة T1 على النكس رغم ثبات أهميتها أقل منها في مراجعة Herr HW ربما يعود ذلك كما رأينا من الجدول (12) لزيادة نسبة وجود بقايا ورمية بعد قيامنا بالتجريف ونظراً لأن إعادة التجريف لدينا تتم غالباً فقط في حال وجود ورم عياني وهو مشعر هام للنكس.

- مقارنة الترقي:

الترقي progression	دراستنا	مراجعة Herr HW
عدد مرضى الدراسة	239	340
زمن المتابعة	سنة واحدة	5 سنوات
مع إجراء Re-TURBT	%5.5	%7
دون إجراء Re-TURBT	%11.6	%32

الجدول(18) مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على الترقي عند مرضى T1

إنَّ انخفاض نسبة الترقي الورمي في دراستنا مقارنةً بمراجعة Herr HW لأن مدة الدراسة تمت خلال سنة واحدة فقط أما دراسة السيد Herr HW تمت على مدى 5 سنوات

3. مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على النكس recurrence والترقيprogression عند مرضى Ta

- مقارنة نسب النكس

النكس خلال سنة من المتابعة	دراستنا	مراجعة Herr HW
العدد الكلي لمرضى الدراسة	33(ممن خضعوا للمتابعة)	142
نسبة النكس مع إجراء Re-TURBT	%30	%26
نسبة النكس دون إجراء Re-TURBT	%73.9	%68

الجدول (19) مقارنة تأثير إعادة التقييم الباكرة على النكس عند مرضى Ta

رغم قلة عدد المرضى في دراستنا لا يوجد فرق كبير مقارنة بدراسة السيد Herr HW من حيث دور Re-TURBT في تقليل النكس.

5. الخلاصة Conclusion:

- ✓ إن لإعادة التجريف الباكرة بعد حوالي الشهر من التجريف الأول دور في تصحيح أخطاء التحديد المرحلي وكانت نسبة Upstaging =11% من مرضى الدراسة بالإضافة لدوره في تجريف لبقايا الورمية (53% من مرضى الدراسة)
- ✓ إنَّ لإعادة التجريف Re-TURBT دور هام في معالجة الأورام غير الغازية للعضلية من النمط (Ta،T1) بسبب دوره المثبت بتقليل نسب النكس Recurrence في هذه الأورام ودوره المحتمل بتقليل التقدم الورمي Progression (الأمر بحاجة لدراسة أوسع للإثبات)
- ✓ إنّ الدور الأبرز والأوضح لإعادة التجريف في دراستنا كانت عند مرضى T1 LG فقد تحقق عندهم الأثر الأبرز والفرق الأوضح من حيث تقليل النكس.
- ✓ إن لإعادة التجريف أهمية إنذارية لما يحمله وجود بقايا ورمية من عامل خطر محتمل للتقدم الورمي Progression (لم نتمكن من اثباتها إحصائياً P=0.07 ربما تثبت بدراسة عينات أكبر ولمدة أطول) وضرورة القيام بإجراء إضافي لتقليل التقدم الورمي حينها (حقن BCGمثلا)

وإمكانية طرح استئصال المثانة كحل مقترح عند هؤلاء المرضى بسبب الخطورة العالية لتطور غزو ورمي وخاصة في حال وجود عوامل خطر إضافية كما في حال الأورام عالية الدرجة HG.

6. التوصيات Recommendations:

- ❖ إجراء إعادة تجريف باكرة عند المرضى المشخص لهم ورم مثانة من المرحلة T1 وبالأخص المرضى منخفضي الدرجة LG في الفترة المقترحة بعد 2-6 أسابيع (حوالي الشهر) من التجريف الأول
- ❖ إجراء إعادة تجريف باكرة لأورام المرحلة Ta HG والتأكيد على اعتباره جزءً أساسياً من العلاج في هذه الأورام

توصيات عامة

1. ضرورة وضع دلائل إرشادية Guidelines لتدبير أورام المثانة غير الغازية وتعميمها على كل مشافي الجامعة لاعتمادها واعتبار إعادة التجريف جزء أساسي منها (ضمن استطبابه).
2. ضرورة إجراء تجريف لأرضية التجريف السابق ولحوافه حتى في حال عدم وجود أورام عيانياً وذلك عند استطباب إجراء الـRe-TURBT وعدم الاكتفاء بإجراء التنظير فقط
3. ضرورة تزويد المشرح المرضي بالصفات العيانية للورم المجرف وإمكانية إجراء فحص خلوي (Cytology) للمرضى وذلك لعدم إغفال وجود السرطانة اللابدة Cis.

References المراجع

1) Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's Textbook of Anatomy (5th ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 668-669-673
2) Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
3) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71–96.
4) . Edward M. Messing: Urothelial Tumors of the Bladder. In: Walsh PC et al (editors): Campbell's Urology, Saunders, 2007. 9th ed., vol. 4, Chap75, p 40.
5) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2011.
6) . Matthew E. Nielsen, Shahrokh F. Shariat, Pierre I. Karakiewicz, Yair Lotan, Craig G. Rogers, et al. Advanced Age Is Associated with Poorer Bladder Cancer-Specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. Eur Urol Jour, March 2009, Volume 51, issue 3, pages 585-872
7) . Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase, IARCC Press, Lyon. 2004. No. 5, version 2.0.
8) Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013 Feb;63(2):234-41
9) Martini T, Mayr R, Lodde M, et al. Validation of RiskCheck Bladder Cancer ©, version 5.0 for riskadapted screening of bladder cancer. Urol Int 2013; 91(2):175-81.
10) Mir MC, Stephenson AJ, Grubb RL 3rd, et al. Predicting risk of bladder cancer using clinical and demographic information from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial participants. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Dec;22(12):2241-9
11) Boffetta P (2008) Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 42:45–54

12) Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer 2010 Apr; 102(9):1428-37.
13) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug;306(7):737-45.
14) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2011.
15) AJCC (2010) Cancer staging handbook, 7th edn. Springer, New York /Dordrecht /Heidelberg/ London. ISBN 978-0-387-88442-4
16) Otto W.The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 bladder cancer. BJU Internationalis, 2010 Aug.
17) J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS), Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338.
18) Witjes JA (2004) Bladder carcinoma in situ: state of the art. Eur Urol 45:142–146
19) Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol 1998 Jul-Oct;4(4-5):130-8.
20) Murta-Nascimento C, Schmitz-Dröger BJ, Zeegers MP et al (2007) Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. World J Urol 25:285–295
21) Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: nonKinvasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein Jl, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34
22) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt. Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2011.

23) Degtyar P, Neulander E, Zirkin H, et al: Fluorescence in situ hybridization performed on exfoliated urothelial cells in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 2004; 63:398-401
24) Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. Int J Urol 1995 Jun; 2 (Suppl 2):8-22.
25) Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T (2009) Bladder cancer: new TUR techniques. World J Urol 27:309–312
26) Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. 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.
27) M.A. Brausi, M. Gavioli, G. Peracchia, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT): experience of a single institution. Eur Urol Suppl 7 (2008) (180).
28) . M. Craig Hall, Sam S. Chang, Guido Dalbagni, Raj Som Pruthi. Non-muscle invasive Bladder Cancer Clinical Guideline. American Urological Association Education and Research, 2010
29) Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol 2010 Apr;57(4):595-606.
30) Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group.Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care 2011 Jan;27(1):3-10.
31) Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol 2010 Apr;57(4):655-60.
32) Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reducesrecurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010 Nov;184(5):1907-13

33) Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. J Urol 2012 Jul;188(1):58-62.
34) K. Thomas, T. O'Brien. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. Eur Urol Suppl 7 (2008)(524 - 528).
35) Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. BJU Int 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
36) . Balbay MD, Cimentepe E et al. (2005) The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. J Urol 174(6):2260–2, discussion 2262–3
37) . Rees RW (2002) The effect of transurethral resection of the intravesical ureter during the removal of bladder tumours. Br J Urol 41(1):2–5
38) J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338.

39) Collado A, Chechile GE et al. (2000) Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. J Urol 164(5):1529–32
40) Mydlo JH, Weinstein R et al (2006) Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: Results of a small series and a review of the literature. J Urol 161(4):1128–32

41) Kundra V, Silverman PM (2009) Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol 180:1045–1054
42) Witjes JA (2004) Bladder carcinoma in situ: state of the art. Eur Urol 45:142–146

43) Mufti GR, Singh M (2006) Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. Eur Urol 22(4):288–93

44) . Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2005 Nov;48(5):760-3

45) Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002 May;41(5):523-31.

46) Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol 2003 Mar;43(3):241-5.

47) . Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor:a 4.5-year period at a single university center. Urol Int. 2014;92(2):131-5. doi: 10.1159/000353089. Epub 2013 Aug 23

48) Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high-risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001 Mar;165(3):808-10

49) Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol 2009 Dec;56(6):903-10

50) Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. Eur Urol 2010 Jan; 57(1):60-70.

51) Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7

52) Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol 2006 May;175(5):1641-4.

53) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1

bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006 Mar;49(3):466-5

54) Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. Urol Int. 2014;92(2):131-5. doi: 10.1159/000353089. Epub 2013 Aug 23

55) Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. J Urol 2011 Dec;186(6):2158-67.

56) . Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group.Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002 May;41(5): 523-31.

57) Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. Cancer 1980 Sep;46(5):1158-63.

58) . Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993 Apr;149(4):749-52.

59) Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2186-90.

60) Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. Eur Urol 2013 Sep;64(3):421-30.

61) Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. J Urol 1989 Dec;142(6):1589-93.

62) Pode D, Alon Y, Horowitz AT, et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. J Urol 1986 Aug;136(2):482-6.
63) Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. J Urol 2002 Jan;167(1):357-63.
64) Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol 2004 Sep;46(3):336-8.
65) Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9.
66) Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. Urology 2004 Apr;63(4):682-6. Discussion 686-7.
67) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002 Nov;168(5):1964-70.
68) Kamat AM. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol 2006 Mar; 175(3 Pt 1):881-5.
69) Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol 2012 Jul;62(1):118-25.
70) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006 Mar;49(3):466-5.

71) Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009 Nov; 182(5):2195-203.
72) Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2003 Feb; 21(4):690-6.
73) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of noninvasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001 Feb;19(3):666-75
74) Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years. Eur Urol 2012 Mar;61(3):503-7.
75) Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. J Urol 2006 Dec;176:2414-22
76) Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, et al. Characteristics and outcomes of patients with bladder carcinoma at radical cystectomy. Urology 2006 Sep;68(3):538-42.
77) Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low grade pTa bladder tumour. Eur Urol 2000 Mar;37(3):271- 4.
78) Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. Eur Urol 2006 Feb;49(2):303-6.
79) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of noninvasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001 Feb;19(3):666-75

80) Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. Urology 2009 Jun;73(6):1313-7.
81) Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge

at 5 years based on a 25-year prospective database. J Urol 2005 Apr;173(4):1008-11.

82) Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol 2002 Apr;167(4):1634-7.

83) Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. J Urol 2005 Sep;174(3):859-61.

84) Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012 Aug;62(2):290-302.

85) . Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? Eur Urol 2012 Mar;61(3):503-7.

86) Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. J Urol 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-5.

87) Mitropoulos D, Kiroudi-Voulgari A et al (2005) Accuracy of cystoscopy in predicting histologic features of bladder lesions. J Endourol 19(7):861–4

88) . M. Craig Hall, Sam S. Chang, Guido Dalbagni, Raj Som Pruthi. Non-muscle invasive Bladder Cancer Clinical Guideline. American Urological Association Education and Research, 2010

89) Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol 2010 Apr;57(4):595-606.

90) Mowatt G, N′Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group.Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care 2011 Jan;27(1):3-10.

91) Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol 2010 Apr; 57(4):655-60.

92) Ray ER, Chatterton K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. BJU Int 2010 Mar; 105(6):789-94.