

دور إعادة التجريف الباكر

في خفض معدل نكس سرطان المثانة في المرحلة T1

محمد عمر الطويل*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يشكل الاستئصال التنظيري عبر الإحليل (التجريفTURBT) المعالجة المعيارية لأورام المثانة غير الغازية للعضلية، وقد يخفق هذا الاستئصال في السيطرة على الأورام السطحية، وخاصة ذات المراحل الأكثر تقدماً (T1)، فضلاً عن المعدل المرتفع للنكس.

تقييم دور إعادة التجريف الباكر في خفض معدل النكس الورمي عند مرضى أورام المثانة ذوي المرحلة (T1). مواد البحث وطرائقه: الدراسة استباقية امتدت بين عامي 2009 و2012، وشملت 260 مريض ورم مثانة في المرحلة (T1) قَسَّمُوا عشوائياً إلى مجموعتين، وأجري إعادة تجريف بعد 4-6 أسابيع من التجريف البدئي لمرضى المجموعة الأولى جميعهم.

رُوِّجَتِ التقارير التنظيرية والباثولوجية لإعادة التجريف وقُوِّرَتِ بموجودات التجريف البدئي، وتضمن التقييم وجود أي بقايا ورمية؛ ومرحلتها الباثولوجية (التغير في المرحلة)، ومقارنة معدل النكس عند مرضى المجموعتين.

تُوِّبَ المرضى بتنظير المثانة كل ثلاثة أشهر، واستخدم برنامج (SPSS) لإجراء التحليل الإحصائي للنتائج. النتائج: كان توزيع المرضى والأورام عشوائياً على مجموعتي البحث دون فوارق إحصائية مهمة. لوحظ وجود بقايا ورمية عند 55 مريضاً (40.44% من مرضى المجموعة الأولى)، وكانت هذه البقايا الورمية في المرحلة الباثولوجية البدئية (T1) نفسها عند 29 مريضاً (21.32%)؛ في حين كانت في مرحلة ورمية أقل (Ta) عند 11 مريض (8.09%)؛ في حين حدث ارتفاع في المرحلة الورمية (T2) عند 15 مريضاً (11.03%).

بلغ معدل النكس في المراقبة التنظيرية الأولى بعد ثلاثة أشهر عند مرضى المجموعة الأولى (7.35%) مقابل (22.58%) عند مرضى المجموعة الثانية، وبلغ معدل النكس السنوي (18.38%) عند مرضى المجموعة الأولى مقابل (39.52%) عند مرضى المجموعة الثانية، وبلغت مدة البقايا خالية النكس وسطياً 11 شهراً عند مرضى المجموعة الأولى مقارنة بـ 6 أشهر عند مرضى المجموعة الثانية. كان دور إعادة التجريف الباكر في خفض معدل النكس أوضح وأهم في حال كان الورم البدئي المجرف عالي الدرجة الورمية و/ أو كبير الحجم (< 3سم) و/ أو متعدد البؤر الورمية.

الاستنتاج: تؤدي إعادة التجريف الباكر إلى إنقاص معدل النكس المرتفع لأورام المثانة ذات المرحلة (T1)، لذا نوصي بإعادة تجريف أورام المثانة ذات المرحلة (T1) التي لها عامل خطورة أو أكثر (درجة ورمية مرتفعة و/ أو حجم ورم كبير < 3 سم و/ أو تعدد البؤر) بهدف تحقيق سيطرة أفضل على المرض وخفض معدل النكس. كلمات مفتاحية: سرطان المثانة، التجريف عبر الإحليل، تحديد المرحلة، النكس.

* كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

The Role of Early re-TURBT in Reducing The Recurrence Rate of T1 Bladder Cancer

Muhamad Omar Al Tawil*

Abstract

Background& Objective: The standard treatment for superficial TCC of the bladder is the endoscopic resection of all visible tumours. Transurethral resection (TUR) may fail to control superficial disease, especially in patients with higher tumour stages (T1), in addition to the high recurrence rate.

To evaluate the role of a second transurethral resection (early re-resection) in reducing the high recurrence rate of T1 bladder tumours .

Materials & Methods: Between 2009 and 2012, 260 T1 bladder cancer patients were prospectively randomised to two groups, Second TUR was performed within 4–6 weeks after the initial resection for the patients of group 1. The pathologic records of the second TUR were reviewed and compared with the findings of the first operation. The evaluation included the presence residual tumors, changes to histopathological staging. Recurrence rate of the two groups were compared. Follow-up cystoscopy were performed at 3-mo intervals for the first year. SPSS software was used for statistical analysis.

Results: The patient and tumor characteristics were analysed without a significant difference between the groups. Residual tumour was detected histopathologically in 55 (40.44%) of 136 patients in group 1. Of these patients, 29 (21.32%) had residual tumors of the same stage (T1), 11 (8.09%) had a lower stage (Ta) and 15 (11.03%) had a higher stage (pT2)(up-staging). In 87.27% of the cases, residual tumors were located at the initial site. Recurrence rate was 18.38% in group 1 and 39.52% in group 2. Median recurrence-free survival was 11 mo for group 1 compared with 6 mo for group 2. The role of re-TURBT in reducing recurrence rate was more important in case of high grade, bigger size (>3cm), and multifocality of the T1 tumors at the initial resection .

Conclusions: Second TUR has significantly decreased the recurrence rate in patients with T1 disease compared to patients with T1 disease but with no second TUR. So a routine re-TURBT should be advised in high grade, large size (>3 cm) and/or multifocal (T1) patients in order to achieve a better disease control and reduce recurrence rate.

Keywords: Bladder cancer, Transurethral resection, Staging, Recurrence.

* Faculty of Medicine Damascus University.

مقدمة:

1. المجموعة الأولى (مجموعة الدراسة) وضمت 136 مريضاً (نسبة 52.31% من المرضى).

2. المجموعة الثانية (المجموعة الشاهدة): وضمت 124 مريضاً (47.69%).

أجري للمرضى جميعهم في مجموعة الدراسة إعادة تجريف بعد 4-6 أسابيع من التجريف البدئي، وتضمن التقييم المجرى عند إعادة التجريف مراجعة لاستمارة المريض ومبيان المثانة الخاص به وتقرير الاستئصال التطويري البدئي؛ ووجود أي أورام عيانية وموضعها وتجريفها بشكل كامل؛ وتجريف ندبة التجريف السابق (المناطق وذمية الشكل في منطقة التجريف السابق) بشكل أوسع وأعمق. سُجِّلت نسبة البقايا الورمية المكتشفة، والتبدلات الباثولوجية في المرحلة الورمية، والتغيرات في الخطة العلاجية التي نتجت عن هذا الإجراء. أمّا مرضى المجموعة الشاهدة فأجري لهم تنظير بولي سفلي بعد ثلاثة أشهر من التجريف البدئي، وتجريف (TURBT) فقط في حال وجود أورام عيانية (وهي الطريقة المتبعة حالياً في المتابعة عند المرضى غير المشمولين بالبحث). تُوبَع المرضى مدة عام على الأقل (وراوحت المتابعة بين 12-24 شهراً)، وحُسِبَ معدل النكس عند كلتا المجموعتين. أجريت دراسة إحصائية وُعِدَّت القيمة (p-value) الأصغر من 0.05 مدعاة لوجود علاقة ذات أهمية إحصائية.

النتائج:

بلغ عدد مرضى البحث 260 مريض ورم مثانة غازٍ للطبقة تحت المخاطية (T1). راوحت أعمارهم بين 35 - 74 سنة (وسطياً 65.3 سنة)، قمة وقوع سرطان المثانة كانت في الفئة العمرية (65-74 سنة) عند 91 مريضاً (35%)، وشمل البحث 209 ذكور (80.38%) و51 مريضة أنثى (19.62%)، أي إن نسبة الذكور/الإناث هي تقريباً (1/4).

سرطان المثانة هو ثاني أكثر سرطانات السبيل البولي التناسلي شيوعاً، ويشكل السرطان الرابع من حيث الشيوع عند الذكور (7%) والثامن عند الإناث (2.5%)¹. وتشكل أورام المثانة غير الغازية للعضلية نحو 75-80% من الحالات المشخصة حديثاً².

يستخدم نظام TNM الذي وضع عام 1997 وُعِدَّ عام 2002 لتحديد مرحلة (Stage) سرطان المثانة، في حين يستخدم لتحديد الدرجة النسيجية (Grade) تصنيفاً منظمة الصحة العالمية (WHO) لعامي 1973 و 2004³.

لتجريف أورام المثانة عبر الإحليل (TURBT) فائدة تشخيصية وأخرى علاجية وثالثة إنذارية. ويهدف هذا الإجراء إلى وضع التشخيص الباثولوجي، وتحديد مرحلة ودرجة ورم المثانة، فضلاً عن تحديد العوامل الإنذارية المهمة الأخرى مثل عدد وحجم ورم المثانة وشكله...، فضلاً عن الاستئصال الكامل لأورام المثانة الحليمية غير الغازية للعضلية²، وعندما لا يكون التجريف كاملاً فإنه يترك بقايا ورمية تزيد نظرياً من احتمال النكس (Recurrence) الباكر والترقي (Progression)⁴. تتميز أورام المرحلة (T1) بنسبة نكس مرتفعة (40-70%)، مع نسبة ترقق 30-50%^{5,6,7}، وتختلف معالجتها عن معالجة أورام المثانة الغازية للعضلية، لذا لا بدّ من تصنيف مرحلتها بشكل دقيق، إلا أن تشخيصها المعتمد على إجراء الاستئصال عبر الإحليل (TUR) يحمل احتمال الخطأ في تحديد المرحلة فضلاً عن مشكلة البقايا الورمية².

المواد والطرائق:

الدراسة استباقية (Prospective) معشاة (Randomized)، امتدت بين عامي 2009 و2012. بلغ عدد مرضى أورام المثانة ذات المرحلة (T1) خلال المدة المذكورة 260 مريضاً، توزّعوا عشوائياً بين مجموعتين على الشكل الآتي:

شاهد التدخين عند 171 مريضاً (65.77%)، وراوحت مدته بين 1-25 سنة، وتفاوتت كميته بين 0.5-2.5 باكيت/يومياً. أمّا العاملون في مهن تشكل عامل خطورة للإصابة بسرطان المثانة (تعرض مهني) فبلغ عددهم ثمانية مرضى (3.08%).
قمنا باستعراض الصفات السريرية للمرضى والعوامل الإنذارية الباثولوجية التي نصت عليها الدلائل الإرشادية لمجموعتي البحث.

الجدول (1) توزيع الصفات السريرية للمرضى والصفات الباثولوجية لأورام المثانة في التجريف الأول

	Second TUR مجموعة الدراسة (1)	No second TUR المجموعة الشاهدة (2)	Overall N (%)	p
	136	124	260	
Age, yr, median	74)-64.5 (35	73)-66 (37	74)-65.3 (35	
Female, n (%)	28 (20.59)	23 (18.55)	51 (19.61)	0.407
Male, n (%)	108 (79.41)	101 (81.45)	209 (80.38)	0.852
Smoking, n (%)	90 (66.18)	81 (65.32)	171 (65.77)	
Solitary Tumor, n (%)	56 (41.18)	59 (47.58)	115 (44.23)	0.833
Multifocal, n (%)	80 (58.82)	65 (52.42)	145 (55.77)	
Primary Tumor, n (%)	87 (63.97)	77 (62.1)	164 (63.08)	0.879
Recurrent, n (%)	49 (36.03)	47 (37.91)	96 (36.92)	
CIS, n (%)	6 (4.41)	3 (2.42)	9 (3.46)	
High grade, n (%)	95 (69.85)	89 (71.77)	183 (70.38)	0.459
Low G, n (%)	41 (30.15)	35 (28.22)	76(29.23)	
Size < 3cm, n (%)	102 (75)	96 (77.42)	198 (76.15)	0.629
3cm, n (%) ≤Size	34 (25)	28 (22.58)	62 (23.85)	

نتج عن إجراء إعادة التجريف الباكر اكتشاف وجود بقايا ورمية عند 55 مريضاً (40.44%) من مرضى مجموعة الدراسة، ولوحظ أن معظم هذه البقايا تتوضع في مكان التجريف البدئي نفسه (48 مريضاً) (87.27%). وبين التقرير الباثولوجي أن البقايا الورمية كانت في المرحلة (Ta) عند 11 مريضاً، في حين كانت في المرحلة (T1) عند 29 مريضاً (21.32%) من مرضى مجموعة الدراسة، أي إن البقايا الورمية كانت غير غازية للعضلية عند 40 مريضاً (29.41%) من مرضى المجموعة الأولى (72.73%) من المرضى الذين لديهم بقايا ورمية)، في حين اكتُشف وجود ورم غازي للعضلية (T2) عند إعادة التجريف عند 15 مريضاً (11.03%)، كما اكتُشف وجود سرطانة لابتدة عند مريضين آخرين غير المرضى الستة الذين بين تجريفهم البدئي وجود (CIS)، أي إنه حدث ازدياد في المرحلة الورمية (T) عند إعادة التجريف عن تلك المشاهدة في التجريف الأول عند 15 مريضاً (11.03%)، وازدادت نسبة الحالات التي ترافقت مع

(CIS) لتصبح (5.88%) من مرضى مجموعة الدراسة بعد إعادة التجريف. وأجريت المراقبات التنظيرية الدورية كل ثلاثة أشهر، وحُسِبَ معدل النكس في المراقبة التنظيرية الأولى بعد 3 أشهر فضلاً عن معدل النكس السنوي ومعدل البقيا خالية النكس (RFS) (Recurrence free survival). يبين الجدول (2) معدل النكس ومعدل البقيا خالية النكس عند كل من إعادة التجريف وعولجت بشكل محافظ دون عقابيل، مجموعتي البحث:

الجدول (2) معدل النكس و معدل البقيا خالية النكس عند كل من مجموعتي البحث

معدل النكس	المجموعة (1) العدد (%)	المجموعة (2) العدد (%)	P
بعد ثلاثة أشهر	10 (7.35)	28 (22.58)	0.001
بعد سنة	25 (18.38)	49 (39.52)	0.001
حالات النكس خلال السنة الأولى	29 (21.32)	64 (51.61)	0.003
البقيا خالية النكس وسطي المدة (المدة بالأشهر)	11-3 (17)	6-3 (17)	0.001

أدى إلى إنقاص معدل النكس وإطالة مدة خلو النكس، ونلاحظ أن هذه الفوارق بين المجموعتين كانت مهمة إحصائياً ($P < 0.05$). لتحديد أدق لاستجابات إجراء إعادة التجريف عند مرضى أورام المرحلة (T1) قمنا بدراسة العلاقة بين معدل النكس السنوي وكل من الدرجة الورمية وعدد البؤر وحجم الورم، يبين الجدول (3) العلاقة بين معدل النكس وبين درجة الورم وحجمه وتعدد بؤره في التجريف الأول عند مجموعتي البحث.

نلاحظ أن معدل النكس عند مرضى مجموعة الدراسة بلغ (7.35%) و (18.38%) عند إجراء المراقبات الدورية بعد (ثلاثة أشهر) وبعد (سنة) على التوالي، في حين أن معدل النكس عند مرضى المجموعة الشاهدة بلغ (22.58%) في المراقبة التنظيرية الأولى بعد ثلاثة أشهر؛ و (39.52%) بعد سنة من إجراء التجريف البدئي، كما نلاحظ أن مدة خلو النكس كانت أطول في مجموعة الدراسة (وسطياً 11 شهر) مقارنة بالمجموعة الشاهدة (وسطياً ستة أشهر فقط). أي إن إعادة التجريف الباكر

الجدول (3) العلاقة بين معدل النكس وبين درجة الورم وتعدد البؤر الورمية وحجم الورم في التجريف الأول

معدل النكس (%)	المجموعة (1)	المجموعة (2)	P
الأورام منخفضة الدرجة	5 (12.2)	9 (25.71)	60.0
الأورام عالية الدرجة	20 (21.05)	40 (44.94)	10.0
الأورام الوحيدة	6 (10.71)	15 (25.42)	0.070
الأورام متعددة البؤر	19 (23.75)	34 (52.31)	0.001
الأورام > 3 سم	15 (14.7)	33 (34.38)	0.05
الأورام ≤ 3 سم	10 (29.41)	16 (57.14)	0.01

نلاحظ أن دور إعادة التجريف الباكر في خفض معدل

النكس كان أوضح وأهم إحصائياً في حال كان الورم البدئي المجرّف عالي الدرجة الورمية و/ أو كبير الحجم (< 3سم) و/ أو متعدد البؤر الورمية.

راوحت أعمار مرضى البحث بين 35 - 74 سنة (وسطياً 65.3 سنة)، وازداد معدل الوقوع طردياً مع تقدم العمر، ويمكن لسرطان المثانة أن يحدث في أي عمر لكنه

السفلي والخلفي من المثانة، وقد يكون لذلك علاقة بتركيز وطول مدة التماس مع أي مستقلبات أو مسرطنات ضارة مطروحة مع البول.²

لوحظ وجود السرطانة اللائدة CIS عند تسعة مرضى (3.46%) (مترافقة مع أورام المرحلة T1) ، وقد تكون نسبة مشاهدة السرطانة اللائدة في دراستنا أقل من الواقع بسبب عدم أخذ خزعات عشوائية من المثانة، وعدم أخذ خزعات من المناطق المشبوهة في حال وجود ورم مثانة صريح، أو عدم اهتمام الطبيب الباثولوجي بها عند وجود أورام متنبئة في المثانة، فضلاً عن عدم استخدام وسائل تشخيصية مثل PDD (Photodynamic diagnosis) الذي ثبت أنه أكثر حساسية في كشف الأورام الخبيثة وخاصة CIS)^{15,16} ، كما أن الفحص الخلوي للبول (سيتولوجيا Cytology) الذي يفيد في الأورام عالية الدرجة مثل CIS) لم يكن يُجرى روتينياً عند مرضى الدراسة .

أمّا بخصوص الدرجة الورمية (Grade) فلو حظ أن أورام المثانة كانت عالية الدرجة عند 183 مريضاً (70.38%) ، وتشير الدراسات إلى أن أورام المرحلة (T1) تكون مرتفعة أو متوسطة الدرجة الورمية في نحو 90% من الحالات.¹⁷

يعدُّ وجود الطبقة العضلية في المجروفات الورمية الواسم الأكثر أهمية لتقرير جودة عملية التجريف وجذريتها، ومع ذلك بيّنت الدراسات غياب العضلية في 30-50% من العينات المرسله للفحص الباثولوجي¹⁸ . ويعتمد كمال التجريف (TURBT) على التعرف العياني إلى الورم، ومن ثمَّ لا يمكن الحكم على جذرية التجريف وتامه عيانياً إذا كان الورم قد غزا أو تجاوز الصفيحة المخصوصة (Lamina Propria)، وعليه فإن انتشار الورم تحت السطح في الطبقة تحت المخاطية أو نحو العمق باتجاه الطبقة العضلية يمكن أن يقلل من نجاح هذا الإجراء¹⁹ ، وهذا هو أحد الأسباب التي تفسر المعدل

يعدُّ عموماً مرض الأعمار المتوسطة والمتقدمة. ويزداد معدل وقوع سرطان المثانة طردياً مع تقدم العمر⁸ ، وتكون هذه الزيادة أوضح عند الذكور⁹ . وشمل البحث 209 مرضى ذكور (80.38%)، فضلاً عن 51 أنثى (19.62%)، قد يعود معدل الحدوث المرتفع عند الذكور مقارنة بالإناث إلى عوامل بيئية ومهنية وتغذوية (Dietary)، فضلاً عن الاختلافات بين الجنسين مثل الاختلافات التشريحية والعوامل الجينية والهرمونية¹⁰ ، وقد يعود انخفاض نسبة الإناث المصابات مقارنة بالدراسات الغربية إلى انخفاض معدل التعرض للمسرطنات الصناعية (التدخين والعوامل المهنية)، فضلاً عن تأخر المريضات الإناث في مراجعة المشافي الجامعية وترددهنَّ أحياناً بسبب عوامل اجتماعية.

تصدر التدخين العوامل المؤهبة أو المرافقة عند 171 مريضاً (65.77%)، وهو عامل خطورة مثبت وتبلغ نسبة إصابة المدخنين 3-4 أضعاف سواهم، وينخفض معدل الحدوث عند المدخنين السابقين مقارنة بالمدخنين الحاليين^{11,12} ، لذلك فإن التشجيع على ترك التدخين سيؤدي إلى إنقاص معدل وقوع سرطان المثانة. أمّا العاملون في مهنة تشكل عامل خطورة للإصابة بسرطان المثانة فبلغ عددهم ثمانية مرضى (3.08%)، وهي أقل من النسب العالمية التي تُظهر دوراً للمهنة والتعرض للمواد المسرطنة في 15-35% من حالات السرطان عند الرجال و1-6% من الحالات عند الإناث¹³ ، وقد تكون المدة بين التعرض المهني وحدوث السرطان طويلة¹⁴ . وقد يعود انخفاض النسبة في دراستنا إلى عدم وجود مراكز كبيرة للصناعات المتهمة بدور في إحداث سرطان المثانة قرب أماكن الدراسة.

كان الورم وحيد البؤرة عند 44.23% من المرضى، ومتعدد البؤر (<1) عند 55.77%، وتشير الدراسات إلى أن أغلب الأورام تكون متعددة ومعظمها يكون في الجزء

كما يمكن لهذا المعدل المرتفع للبقايا الورمية المكتشفة أن يعزى أيضاً إلى مستوى خبرة الجراح الذي يقوم بإجراء الاستئصال التنظيري لأورام المثانة (التجريف). وقام Zurkirchen وزملاؤه بدراسة على 214 مريض ورم مثانة غير غازٍ للعضلية، وكانت نسبة البقايا الورمية المكتشفة في أثناء إعادة التجريف 37% في حال إجراء التجريف من قبل مبتدئين مقابل 26% في حال إجرائه من قبل جراحين ذوي خبرة²⁵. كما ألقى Brausi وزملاؤه الضوء في دراستهم متعددة المراكز على دور خبرة الجراح الذي يقوم بالتجريف وتأثير ذلك في معدل البقايا الورمية، إذ بينت دراستهم أن معدل كشف بقايا ورمية انخفض من 9,1% خلال المدة 1979-1983 إلى 6,3% خلال المدة 1987-1989 عند مرضى الأورام المثانية المفردة²⁹، وأشار بعض الباحثين إلى فائدة إجراء الاستئصال عبر الإحليل بطريقة منهجية مدرسية أفضل وصولاً إلى تصنيف المرحلة الورمية بشكل أدق وخفض معدل النكس الباكر، ونصح Brausi وزملاؤه باستخدام عدسة 70 درجة في نهاية التجريف لإنقاص خطر ترك بقايا ورمية²⁹.

أدى كشف وجود ورم غازٍ للطبقة العضلية ($\geq T2$) بواسطة إعادة التجريف الباكر إلى تغيير الخطة العلاجية باتجاه استئصال المثانة الجذري عند 11.03% من المرضى، وحول مريضاً السرطانة اللابدة للذان شخصاً بعد إعادة التجريف لتلقي المعالجة المناعية داخل المثانة (BCG)، في حين حول مرضى الآخرون إلى المعالجة المساندة الكيماوية أو المناعية ضمن المثانة بحسب حَزَر الخطورة، ووضعوا على برنامج المتابعة التنظيرية الدورية، وهكذا تبين أن لإعادة التجريف الباكر دوراً مهماً في كشف البقايا الورمية وكشف وجود غزو للعضلية، كما أنه أدى إلى تخفيض معدل النكس عند مرضى الدراسة مقارنة بمرضى مجموعة الشاهد، وعند دراسة العلاقة بين معدل النكس السنوي وكل من الدرجة الورمية وعدد البؤر وحجم الورم عند مرضى مجموعتي البحث تبين أن دور إعادة التجريف الباكر في خفض معدل النكس كان أوضح

المرتفع للبقايا الورمية بعد إجراء التجريف. يراوح معدل البقايا الورمية بعد الاستئصال التنظيري بين 33-78% بحسب الدراسات العالمية¹⁹. يبين الجدول (4) نتائج عدد من الدراسات العالمية عن معدل البقايا الورمية عقب إعادة تجريف مرضى أورام المرحلة (T1).

الجدول (4) نتائج عدد من الدراسات العالمية عن معدل البقايا الورمية عقب إعادة تجريف مرضى أورام المرحلة (T1).

الدراسة	معدل البقايا الورمية %
Herr ²⁰	78
Engelhardt et al. ²¹	52
Brauers et al. ²²	64
Schips et al. ²³	33
Grimm et al. ²⁴	53
Zukirchen et al. ²⁵	37

لدراسة الأسباب والعوامل المتعلقة بالبقايا الورمية تُظهر الدراسات توافقاً بين معدل البقايا الورمية مع عدد الأورام المثانية المجرفة، وفوعة الورم Aggressiveness ودرجته النسيجية ومرحلته الباثولوجية (عمق الارتشاح)، وخبرة الجراح وأسلوب (تكنيك) التجريف المتبع^{26,27}.

يزداد معدل اكتشاف البقايا الورمية طردياً مع ازدياد مرحلة الورم في الاستئصال التنظيري (TUR) (كما ازدادت مرحلة الورم ارتفع احتمال ترك بقايا ورمية عقب التجريف) فهي تراوح بين 33-78% عقب تجريف أورام المرحلة (T1)، في حين لا تزيد على 6% عقب تجريف أورام (Ta)²⁸، كما يتناسب معدل كشف البقايا الورمية طردياً مع عدد البؤر الورمية المجرفة في أثناء التجريف الأول، ففي دراسة ل Brausi تبين أن معدل النكس الباكر و/ أو البقايا الورمية ازدادت من 7% عند المرضى ذوي الورم المثاني الوحيد إلى 27-40% عند وجود أكثر من خمسة أورام مثانية مجرفة²⁹. وفي دراستهم على 159 مريض ورم مثانة غير غازٍ للعضلية وجد Kohrmanm وزملاؤه أن معدل البقايا الورمية كان 32%، وأن هذا المعدل تتناسب مع وجود سرطانة لابدة (CIS)؛ أو ورم عالي الدرجة؛ أو ورم متعدد البؤر خلال التجريف الأول

كما لاحظ Kolozsy في دراسته أن الاستئصال التنظيري بطريق الإحليل TUR لم يكن كاملاً عند 36% من مرضى أورام المرحلة T1، وأن المكان الأكثر شيوعاً للبقايا الورمية هو مكان الاستئصال (التجريف) السابق نفسه³⁴، ويبيّن Nieder وزملاؤه أن السرطانة اللابدة والنُدَن (خَلَلُ التَّنَسُّجِ Dysplasia) المكتشفين في الخزعات المأخوذة من مخاطية طبيعية المظهر في محيط منطقة التجريف هما السبب في النكس الموضعي والتقدم الورمي¹⁷.

إن وجود البقايا الورمية (مع أن الاستئصال التنظيري TUR البدئي يبدو كاملاً عيانياً) في قاعدة الورم المستأصل أو في محيط منطقة الاستئصال تفسر سبب حدوث النكس في منطقة الورم البدئي نفسه بنسبة تصل حتى 70% من المرضى في بعض الدراسات، ويمكن أن نأخذ بالحسبان أيضاً آلية انغراس الخلايا الورمية.

تبيّن أن نسبة الخطأ في تحديد المرحلة واكتشاف وجود غزو للعضلية كانت أعلى بشكل واضح ومهم إحصائياً في حال غياب العضلية من المجروفات الورمية في أثناء التجريف البدئي. إذ بيّنت دراسة Herr أن العضلية كانت غائبة من المجروفات الورمية عند 39% من مرضى T1 في أثناء التجريف البدئي وأنه في حال غياب الطبقة العضلية من المجروفات الورمية كانت نسبة الخطأ في تحديد المرحلة 49%، في حين أنها لم تتجاوز 14% في حال وجود الطبقة العضلية في العينات³⁵، ويبيّن Wijkstrom أن العضلية كانت غائبة من مجروفات 41% من مرضى المرحلة T1³⁶، ويبيّن Cheng أن نسبة وجود خطأ في تحديد المرحلة Upstaging لمرضى أورام المرحلة T1 بلغت 78% وأن العضلية كانت موجودة فقط في 34% من مجروفات هؤلاء المرضى³⁷. ويبيّن Bernardini و زملاؤه أن العضلية كانت غائبة من المجروفات الورمية عند 36% من مرضى T1 في أثناء التجريف البدئي³⁸.

تبيّن هذه النتائج المعدل المرتفع لأورام المثانة غير الغازية للعضلية المعالجة بصورة ناقصة في حال

وأهم إحصائياً عند مرضى الأورام عالية الدرجة (High grade)؛ و/ أو متعددة البؤر؛ و/ أو كبيرة الحجم (<3سم).

تركز البحوث حالياً على فهم آليات النكس في أورام المثانة، وسبل تخفيفه، ويمكن أن يكون مصدر النكس تجريفاً غير كامل أو طبيعة عدوانية للورم Aggressive tumor biology أو انزراعاً للخلايا الورمية على مناطق المخاطية المتأذية في أثناء التجريف، ويمكن الإقلال من هذه الأخيرة نظرياً بإعطاء الحقنة الباكرة من المعالجة الكيماوية ضمن المثانة مباشرة عقب التجريف^{31,32}.

يشاهد النكس عقب إجراء التجريف في 50-80% من مرضى أورام المثانة غير الغازية للعضلية ويحدث ذلك عادة في السنة الأولى التي تعقب التجريف⁴، في حين يراوح معدل النكس خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد التجريف بين 0-46%³³، ويعزى هذا الاختلاف في النتائج إلى الاختلاف في أسلوب التجريف المتبع من قبل الجراحين المختلفين وإلى الاختلاف في الملامح الباثولوجية للأورام المجرفة، وبعد معدل النكس الورمي بعد ثلاثة أشهر من التجريف واحداً من أكثر العوامل الإنذارية أهمية وتأثيراً في معدل التقدم الورمي ومعدل البقايا الخالية من التقدم الورمي ومعدل البقايا العام؛ لذا يجب إجراء المزيد من التحليل لهذا الاختلاف في معدل النكس الباكر بين المراكز المختلفة³³.

بيّن Brausi وزملاؤه أن نوعية وجوده التجريف البدئي المجري أثراً مهماً في معدل النكس الورمي، إذ قام الباحث وزملاؤه بتقييم معدل النكس الورمي بعد ثلاثة أشهر من التجريف البدئي عند 2410 مريضاً من 63 مركز معالجة مختلفاً في سبع دراسات قامت بها EORTC إذ بلغ معدل النكس الورمي بعد ثلاثة أشهر من التجريف البدئي لورم مثانة وحيد 20% خلال مدة الأعوام 1979-1983؛ و 13,7% خلال المدة 1984-1986³³، كما بيّنت الدراسة أن لتوقيت المعالجة وخبرة مركز المعالجة ومرحلة الورم ودرجته دوراً إضافياً مؤثراً في معدل النكس.

عولجت بإجراء تجريف ورمي واحد ، ويعتقد بعض الباحثين³⁹ أنه يمكن الحصول على نتائج أفضل للتجريف البدئي بتطبيق صارم للبرامج التعليمية Teaching Programs للمقيمين و الأطباء على التجريف المنهجي واستخدام الوسائل الحديثة كالتنظير المتألق PDD⁴⁰.

الاستنتاج:

تؤدي إعادة التجريف الباكر إلى إنقاص معدل النكس المرتفع لأورام المثانة ذات المرحلة (T1)، لذا نوصي

References

1. Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch. Smith's General Urology, 17th edition, McGraw-Hill. LANGE, 2008. Chapter 2, p17.
2. J. Stephen Jones, William A. Larchian. Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS)., Campbell-Walsh Urology, 2012, Tenth Edition. Chapter 81, p2338.
3. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
4. M. Craig Hall, Sam S. Chang, Guido Dalbagni, Raj Som Pruthi. Nonmuscle invasive Bladder Cancer Clinical Guideline. American Urological Association Education and Research, 2010
5. V.B. Lokeshwar et al. (eds.), Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management, Cancer Drug Discovery and Development, Springer 2011, Chap1, p 10.
6. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemene L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J (2005) Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 66:4-34
7. Haukaas S, Daehlin L et al. (2007) The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: A single-institutional experience. BJU Int 83(9):957-63
8. Van Der Aa M.N.M., Van Der Kwast T.H., Prins J., Damhuis R., Bangma C., Mongiat-Artus P. Young patients presenting with bladder cancer, what can we expect. Eur Urol Suppl 2011;10(2):180.
9. 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 2012.
10. Gupta P, Jain M, Kapoor R, Muruganandham K, Srivastava A, Mandhani A. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. Indian J Urol 2009;25:207-10.
11. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P (2008) Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 122:155-164
12. Boffetta P (2008) Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 42:45-54
13. Delclos GL, Lerner SP (2008) Occupational risk factors. Scand J Urol Nephrol Suppl 42(218):58-63
14. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP (2008) A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. Scand J Urol Nephrol Suppl 218:64-78
15. Geavlete B., Multescu R., Jecu J., Georgescu D., Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after HAL fluorescence cystoscopy – does blue light really make a difference in the long run?. Eur Urol Suppl 2011;10(2):181
16. 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.
17. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: international consensus panel. Urology. 2005; 66(suppl):108.
18. Park J., Song C., Kim J.B., Hong J.H., Kim C.S., Ahn H. Prognostic significance of absence of proper muscle in the resected specimen of primary T1G3 bladder cancer. Eur Urol Suppl 2006;5(2):190.
19. R Klän, V Loy, H Huland. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol. 146 (2009) (316 - 318)
20. Herr HW. A restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to BCG therapy. J Urol. 2005;174:2134.

21. Engelhardt PF, Simak R, Riedl CR, Pflüger H. Is a second look TUR-B in patients with superficial bladder cancer necessary? *Eur Urol* 1999; 35: A93
22. 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; 165: 808–10
23. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002; 59: 220–3
24. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Vögeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003; 170: 433–7
25. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004; 72: 99–102
26. Vasdev N., Dominguez-Escrig J., Thorpe A., Durkan G. The impact of early re-resection on upstaging and upgrading on recurrences in patients with high grade non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2011;10(2):118
27. Kuroiwa K., Uchino H., Inokuchi J., Naito S. Predicting residual tumor on second transurethral resection specimens for T1 high grade bladder urothelial carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2011;10(2):181
28. Peter J. Bostrom, Bas W.G. van Rhijn, Neil Fleshner, Antonio Finelli, Michael Jewett. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. *Eur Urol Suppl* 9 (2010) 2-9
29. 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.
30. K.U Köhrmann, M Woeste, J.H Kappers, P Alken. The value of transurethral resection of superficial bladder carcinoma. *Akt Urol.* 25 (2008) (208-213).
31. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM, Poon S. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int* 2007;100:33–6.
32. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):773-80.
33. M. Brausi, K. Kurth, A.P. van der Meijden, Sylvester, L. Collette. Variability in the three-month recurrence rate after TUR in superficial transitional cell carcinoma of the bladder : a combined analysis of 8 EORTC studies. *J. Urol.* 159 (Suppl) (1998) (143)
34. Z Koloszy. Histopathological “self control” in transurethral resection of bladder tumors. *Br. J. Urol.* 67 (2008) (162 - 164)
35. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol* 2007; 177: 75–9
36. H Wijkström, U Norming, M Lagerkvist, B Nilsson, I Näslund, P Wiklund. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term followup of 276 consecutive patients. *Br. J. Urol.* 81 (1998) (686 - 691)
37. L Cheng, R.M Neumann, A.L Weaver, J.C Cheville, B.C Leibovich, M Ramnani, et al.. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 113 (2000) (275 - 279)
38. S Bernardini, C Billerey, M Martin, G.L Adessi, H Wallerand, H Bittard. The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma. *J. Urol.* 165 (2001) (42 - 46)
39. M.A. Brausi, M. Gavioli, G. Peracchia, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of bladder tumours : experience of a single institution. *Eur Urol Suppl* 7 (2008) (180).
40. 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).

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2013/4/24.

تاريخ قبوله للنشر 2013/12/11.