

التنبؤ بالنكس في أورام المثانة Ta- T1 باستخدام جداول الخطورة حسب نظام EORTC

إعداد طالب الدكتوراه د. محمد عطفة*

الأستاذ المشرف: أ.د. وفيق بركات**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تعدُّ دراسات المنظمة الأوروبية لبحوث السرطان وعلاجه EORTC من أهم الدراسات المتعلقة بدراسة احتمال النكس في أورام المثانة، وقد أوجدت جداول تعتمد على حساب الحرز، استناداً إلى صفات الورم السريرية والتشريحية المرضية.

الهدف من الدراسة: تحديد مدى انطباق معايير EORTC على مرضى أورام المثانة في العينة المدروسة من خلال دراسة نسبة النكس ومطابقتها مع الدراسات المماثلة لمنظمة EORTC .

مواد البحث وطرائقه: دراسة راجعة شملت مرضى أورام المثانة السطحية المعالجين بالتجريف في مشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال العامين 2003-2004، لمعرفة حالات النكس حسب معايير EORTC ، وقد تُوِّبَت ملفاتهم مدة 5 سنوات.

دُرِسَ 114 مريضاً: 109 ذكور و 5 إناث، 80 منهم تحت سن السبعين.

صنف المرضى حسب عدد الأورام وحجمها ومعدل نكسها السنوي، وكذلك درجة ومرحلة الورم ووجود مركب CIS ، ثم حسبت النقاط المتعلقة بالحرز واحتمالات النكس لدى المرضى حسب نظام EORTC قبل حساب معدلات النكس الحقيقية.

النتائج: 48.1% من المرضى لديهم أورام مفردة و 47% منهم لديهم 2-7 آفات، كما أن 77.9% منهم لديهم أورام أصغر من 3 سم، أمّا معدلات النكس السابقة فكان 47.7% من الأورام بدئياً.

كان 82.6% من الأورام من المرحلة T1 و 17.4% من المرحلة Ta ، وكان مركب CIS موجوداً عند 2.7% فقط ، كما أن 67.1% من الأورام من الدرجة G2 .

* دراسات عليا في الجراحة البولية من كلية الطب بجامعة دمشق باحث لنيل درجة الدكتوراه في الجراحة البولية من كلية الطب بجامعة دمشق -

قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة دمشق

** أستاذ في قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة دمشق

وبالمجمل كان هناك 56 مريضاً لديهم 1-4 نقاط، و75 مريضاً لديهم 5-9 نقاط، و17 مريضاً لديهم 10-17 نقطة. بلغ معدل النكس الحقيقي عند مرضى عينتنا خلال السنة الأولى بعد التجريف 25-70.6% حسب عدد النقاط، وخلال 5 سنوات 44.6 – 94.1%.

تقاربت نتائج دراستنا و دراسات EORTC عند المرضى الذين تحققت عندهم 1-9 نقاط، أما الذين لديهم 10-17 نقطة فكانت نسبة النكس أكبر عند مرضى عينتنا.

الاستنتاج: إن نظام الحرز EORTC جيد للتنبؤ بالنكس عند مرضى أورام المثانة السطحية، مما يوجب حساب الحرز لكل مريض أورام المثانة السطحية، وتأكيد عدم مباحة المدة بين المراقبات عند المرضى مرتفعي الحرز لأن النكس يزداد بمرور الوقت.

كلمات مفتاحية: أورام المثانة، النكس، الحرز، المنظمة الأوروبية لبحوث السرطان وعلاجه.

Predicting Recurrence in Ta – T1 Bladder Tumors Using EORTC Risk Tables

Muhammad ATFA *

Prof. Wafik BARAKAT **

Abstract

Background: Studies of European Organization for Research and Treatment of Cancer are very important; they have designed risk tables and score depending on clinical and pathologic features of the tumor.

Purpose: Identifying the concordance of EORTC criteria in bladder tumors in our patients by studying recurrence rate and its accordance with the similar studies of EORTC.

Material and Methods: A retrospective study contains all superficial bladder tumors patients treated by TURBT at Al Assad University Hospital during 2003-2004, to identify the recurrent cases by using EORTC criteria, The patient's files were analyzed for 5 years.

There were 114 patients, 109 males and 5 females, 80 of them were younger than 70 years old. The patients were classified according to tumors number, size, prior recurrence rate, grade, stage and presence of CIS complex. We have calculated Recurrence probabilities according to EORTC system, points concerning this score and real recurrence rate.

Results: 48.1% have single tumor, 47% have 2-7 lesions. 77.9% have tumor less than 3 cm. 47.7% were primary tumors. 82.6% of these tumors were T1 and 17.4% were Ta. 67.1% of them were G2. CIS was found in 2.7% of patients.

There were 56 patients with 1-4 points, 75 with 5-9 points and 17 with 10-17 points. Real recurrence rate after one year of TURBT was 25-70.6% and 44.6-94.1% after 5 years.

There was a concordance between our study and EORTC studies in the patients of 1-9 points on EORTC score, our patients of 10-17 points have a larger recurrence rate.

Conclusion: EORTC score is suitable to predict recurrence in superficial bladder tumors, and can be used in every patient, interval between periodic cystoscopies with patients of high score should not be long because recurrence probabilities increase with time.

Key Words: Bladder Tumor, Recurrence, Score, European Organization for Research and Treatment of Cancer.

* Researcher for Doctoral Degree in Urology- Department of Surgery- Faculty of Medicine- Damascus University
** Department of Surgery- Faculty of Medicine- Damascus University

المقدمة:

عدد الأورام، معدل النكس السنوي منذ ظهور المرض أول مرة، والتشريح المرضي للورم من حيث المرحلة والدرجة (حسب نظام WHO 1973)، ووجود مركب CIS من عدمه، ويظهر الجدول (1) طريقة حساب النقاط بالنسبة إلى حدوث النكس:

الجدول 1: عوامل حساب حرز النكس والنقاط المحتسبة حسب صفات الورم

النقط	العامل	
0	ورم وحيد	عدد الأورام
3	2 إلى 7	
6	≥8	
0	3 سم <	حجم الورم
3	3 سم ≥	
0	ورم أول مرة	معدل النكس السابق
2	مرة/سنة ≤	
4	مرة/سنة >	
0	Ta	المرحلة T
1	T1	
0	لا	CIS
1	نعم	
0	G1	الدرجة
1	G2	
2	G3	
17-0	الحرز الإجمالي	

يبدو هنا أن العوامل المهمة في زيادة عدد النقاط ومن ثم زيادة احتمال النكس هي الصفات الخاصة بالورم من حيث العدد والحجم والنكس سابقاً، أمّا الصفات التشريحية المرضية فأهميتها أقل في زيادة احتمال النكس باستثناء أورام الدرجة الثالثة G3 التي لها دور في زيادة النكس أكثر من مرحلة الورم أو وجود مركب CIS .

وبعد حساب النقاط، يتم حساب احتمال حدوث النكس لكل سنة مدة خمس سنوات بكسور عشرية وذلك حسب الجدول (2):

كانت العوامل الإنذارية عند مرضى أورام المثانة السطحية موضوعاً لعدة دراسات وعلى مدى سنوات (1،2،3،4،5،6،7)، وفي مجمل الدراسات تراوح احتمال النكس Recurrence في سنة واحدة من 15-70% (8)، وتراوح احتمال الترقى Progression في خمس سنوات من 7-40% (9) .

والعوامل ذات الأهمية الإنذارية ليست متطابقة في كل هذه البحوث، وهذا ناجم عن الاختلاف في اختيار هذه العوامل ووجود تداخلات وتشابكات بينها (10)، رغم اشتراكها في الهدف؛ ألا وهو تصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة متدنية ومتوسطة ومرتفعة، وذلك بعد تعريف كامل الورم مع معالجة مرافقة أو من دونها، وتبعاً للمجموعة التي ينتمي إليها المريض، يمكن تحديد العلاج الأمثل بعد الجراحة.

تبلغ نسبة المرضى جيدي الإنذار 50%، ومتوسطي الإنذار 35%، في حين تبلغ نسبة المرضى سيئي الإنذار 15%، حسب تصنيف مجموعات العمل في نظام EORTC .

إن فكرة إيجاد معايير عالمية ومشاركة لتحديد خطورة الإنذار عند كل مريض أمر مهم جداً، خاصة عند إمكانية التعبير عنها بشكل رقمي (11)، وهذا ما اعتمده المنظمة الأوروبية لبحوث السرطان وعلاجه EORTC، التي، وبناء على عدة دراسات أجريت في عدة دول أوروبية على 2596 مريضاً (12)، أوجدت نظام الحرز Score الذي يعتمد على معلومات سريرية وتشريحية مرضية تتوافر غالباً في الملف الطبي لكل مريض، وهذه الجداول تقيس احتمال حدوث النكس والترقى عند المريض خلال مدة تمتد من سنة إلى خمس سنوات، وذلك عن طريق احتساب نقاط تعتمد على حجم الورم

الجدول 2: احتمال النكس تبعاً للحرز الإجمالي

نقاط النكس	احتمال النكس خلال سنة	احتمال النكس خلال سنتين	احتمال النكس خلال 3 سنوات	احتمال النكس خلال 4 سنوات	احتمال النكس خلال 5 سنوات
0	15%	21%	25%	28%	31%
1-4	24%	34%	40%	43%	46%
5-9	38%	51%	56%	59%	62%
10-17	61%	71%	75%	78%	78%

الهدف من الدراسة:

دراسة مدى انطباق معايير نظام EORTC على مرضى أورام المثانة السطحية في العينة المدروسة، من خلال دراسة نسبة النكس ومدى مطابقتها للنسب المماثلة حسب دراسات EORTC .

المرضى وطريقة الدراسة:

دراسة راجعة تشمل مرضى أورام المثانة السطحية كافة (Ta, T1) المعالجين بالتجريف بالمنظار في الشعبة البولية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال المدة من 2003/1/1 حتى 2004/12/31 والمحققين لشروط الدراسة، وذلك بغية معرفة حالات النكس خلال 5 سنوات، بما يتطابق وشروط دراسة EORTC، وقد تُوِّبَت ملفات المرضى حتى نهاية العام 2009.

درُسَت ملفات مرضى أورام المثانة كافة في الشعبة البولية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال المدة المحددة، للدراسة وبلغت 289 ملفاً تعود لـ 203 مرضى، واستُبعدت الملفات وفق الأسس الآتية:

- 1- استبعد كل مريض لديه ورم عميق يتجاوز المرحلة T1 .
- 2- استبعد كل مريض لم يتوافر في ملفه تقرير التشريح المرضي الذي يحدد المرحلة والدرجة.
- 3- استبعد كل مريض لم يخضع للمراقبة الدورية في المشفى خلال مدة الدراسة والمتابعة.

- 4- استبعد كل مريض لم تتوافر في ملفه المعلومات الكاملة في ملفه خلال السنوات الخمس للمتابعة في حال عدم حدوث النكس، أو حتى لحظة حدوث النكس خلال هذه السنوات الخمسة.
- 5- استبعدت ملفات المرضى المتوفين خلال مدة المتابعة.

اشتمل العلاج على تجريف كامل الورم مع أخذ خزعات من المناطق المشتبهة للبحث عن وجود CIS، والمرضى الذين لم يمكن إجراء التجريف لديهم في مرحلة واحدة، عدَّ تاريخ التجريف الثاني (Re TURBT) الذي تم به استئصال كامل الورم تنظيرياً هو تاريخ الدخول في الدراسة.

خضع كل مريض لنظام متابعة يشمل تنظيراً دورياً للمثانة كل 3 أشهر خلال السنتين الأولى والثانية، وكل 4 أشهر خلال السنة الثالثة، وكل 6 أشهر خلال السنتين الرابعة والخامسة، وخلال التنظير كانت تؤخذ خزعات متفرقة من المثانة من المناطق المشتبهة إن وجدت.

بلغ عدد الملفات المقبولة للدراسة بعد تطبيق المعايير السابقة (149) ملفاً تعود لـ (114) مريضاً، تراوحت أعمارهم من (40) سنة إلى (87) سنة، بلغ عدد الذكور (109) مريضاً وعدد الإناث (5) مريضة، وكان توزع المرضى حسب الجنس والعمر عند تاريخ قبولهم الأول في المشفى كما يأتي في الجدول (3):

الجدول 3: توزع المرضى من حيث العمر والجنس عند تاريخ

القبول الأول في المشفى

العمر (سنة)	الذكور	الإناث	المجموع
≤ 60	32	2	34
61 - 70	42	2	46
71 - 80	23	1	24
≥ 80	12	0	12
المجموع	109	5	114

أعراض تخريشية أو أعراض انسدادية سفلية مرافقة (ناجمة عند أغلبهم عن وجود ضخامة موتية مرافقة).

كذلك دُرِسَ هؤلاء المرضى شعاعياً، وكان الاستقصاء الرئيسي هو الدراسة بالأموح فوق الصوتية الذي أجري عند كل المرضى، كما أُجْرِيَ التصوير الظليل للجهاز البولي عند 22 مريضاً لوجود توسع في الطرق المفرغة العليا عندهم، أمّا التصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض فأجري عند 15 مريضاً كان عندهم أورام كبيرة الحجم وبعضها يملأ المثانة، وذلك بحثاً عن وجود امتداد ورمي إلى خارج المثانة.

أمّا من ناحية الدراسة المخبرية فقد كان فحص البول هو الإجراء الأولي عند مراجعة هؤلاء المرضى: وكانت المعطيات الرئيسية بفحص البول عموماً هي وجود بيلة دموية مجهرية عند 112 مريضاً، كما ظهر وجود إنتان بولي عند 43 مريضاً، وقد أجملت المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية في الجدول (5):

الجدول 5: توزيع المرضى حسب المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية

المعطيات المخبرية		المعطيات الشعاعية			المعطيات السريرية			
كريات بيض	بيلة دموية مجهرية	كتلة مثانية بالطبقي محوري	عيب امتلاء على IVP	الايكو (كتلة مثانية)	أعراض انسدادية	أعراض تخريشية	بيلة دموية عيانية	عدد
43	112	15	17	108	30	37	106	
%37.72	%98.25	%100	%77.27	%94.74	%26.32	%32.46	%93	النسبة
		من أصل 15	من أصل 22					ملاحظات

من 3 سم، وضمت الثانية مرضى الأورام بقطر 3 سم أو أكثر، وعند تعدد الأورام كان يؤخذ قطر أكبرها. أمّا معدلات النكس السابقة فقد قسم المرضى حسب تواترها إلى ثلاث مجموعات: ضمت الأولى مرضى الأورام البدئية الذين لم يخضعوا لأي معالجة سابقة، وضمت الثانية مرضى الأورام الناكسة بمعدل مرة واحدة سنوياً أو أقل، في حين ضمت الثالثة مرضى الأورام الناكسة بمعدل يتجاوز المرة الواحدة سنوياً.

وفضلاً عن عمر وجنس المريض، دُرِسَ المرضى من ناحية تاريخهم الطبي أي ما يتعلق بالمهنة والسوابق العائلية والوراثية والعادات الشخصية خاصة التدخين، وكان التوزيع تبعاً لذلك كما يأتي في الجدول (4):

الجدول 4: توزيع المرضى حسب معطيات تاريخهم الطبي

النسبة	العدد	المهنة
%25.44	29	مهنة تحمل خطورة زيادة حدوث ورم المثانة كالمهنة النفطية والأصبغة.....
%74.56	85	مهنة لا تحمل خطورة معروفة لزيادة حدوث ورم المثانة
%7.02	8	قصة عائلية لورم مثانة
%44.74	51	لا قصة عائلية لورم مثانة
%48.24	55	غير محدد
%74.6	85	مدخن
%25.4	29	غير مدخن

كما دُرِسَ توزيع المرضى حسب الأعراض والعلامات السريرية عند مراجعتهم الأولى للمشفى، فكان العرض الرئيسي هو البيلة الدموية العيانية، كما شكوا بعضهم من

ثم دُرِسَ التوزيع تبعاً لصفات الورم حسب معطيات تنظير المثانة وتبعاً لجدول EORTC، فتم إحصاء عدد الأورام عند التجريف، وهنا صنف المرضى إلى ثلاث مجموعات ضمت الأولى الأورام الوحيدة، وضمت الثانية المرضى المكتشف عندهم من 2-7 أورام عند التجريف، في حين ضمت الثالثة المرضى الذين لديهم 8 أورام أو أكثر.

وبالنسبة إلى حجم الورم عند التجريف؛ قسم المرضى إلى مجموعتين: ضمت الأولى مرضى الأورام بقطر أقل

مستخدمًا حتى الآن في أغلب المراكز الكبرى بالتوازي مع نظام (WHO 2004).

تمت متابعة ملفات مرضى الدراسة حتى نهاية العام 2009 وذلك لإكمال مدة السنوات الخمس للمرضى الذين لم يحصل لديهم أي نكس بعد تجريف الورم.

درُسَ النكس اعتماداً على التاريخ (0) وهو تاريخ إجراء أول تجريف بعد بداية الدراسة (2003/1/1) وحتى حدوث النكس، أمّا المرضى الذين توفوا قبل اكتمال السنوات الخمس دون حدوث أي نكس فقد تم استبعاد ملفاتهم من الدراسة كما ذكر سابقاً.

يمكن أن يدخل المريض للدراسة عدة مرات، وذلك حسب عدد مرات النكس، (مع الانتباه إلى كون احتمال النكس المستقبلي يزداد بازدياد معدل النكس السابق) ولهذا نجد الاختلاف بين عدد الملفات وعدد المرضى المدروسين.

في النهاية حُسِبَت احتمالات النكس حسب نظام EORTC لكل مريض، وذلك بعد كل تجريف للورم، ونظم ذلك في جدول خاص حسب مجموعات النقاط المحتمسبة، ثم حُسِبَت معدلات النكس الحقيقية في كل مجموعة من هذه المجموعات قبل إجراء المقارنة النهائية بين النتيجتين.

النتائج:

أظهرت مراجعة سجلات المرضى فيما يتعلق بعدد الأورام المكتشفة عند التجريف أن أغلب المرضى (72) مريضاً كان عندهم ورم وحيد، (70) مريضاً لديهم 2-7 آفات ومعظم هؤلاء كان لديهم آفتان فقط، في حين (7) مرضى فقط لديهم 8 آفات أو أكثر، ويظهر ذلك الجدول (6):

فيما يتعلق بالصفات التشريحية المرضية للورم، اعتمدت من قبل المنظمة الأوروبية لبحوث السرطان ومعالجته كما يظهر من الجدول (1) ثلاث صفات لدراسة الأورام وحساب حرز النكس، وهي مرحلة الورم (Stage) ودرجة الورم (Grade) ووجود مركب السرطانة الموضعة (CIS)، ونظراً إلى كون الهدف هو الوصول إلى جداول رقمية تساعد في التنبؤ بالنكس فقد اعتمدت المعطيات التشريحية المرضية العامة المتوقع توافرها كحد أدنى لأي دراسة تشريحية مرضية، ولذلك نرى جداول EORTC وقد أغفلت المعطيات الدقيقة للدراسة بالتلويينات المناعية، كما أنها لم تعتمد التقنيات المتقدمة مثل معايرة البروتين النووي Nuclear Matrix Protein (NMP22)، وهذه التقنيات لم تكن متوفرة في مشفانا، رغم ما لهذه المعطيات من أهمية كبرى وأساسية في كشف حالات النكس، ولهذا اعتمدت البنود الثلاثة المذكورة سابقاً في الجدول (1) نظراً إلى توافرها في كل تقرير تشريحي مرضي.

بالنسبة إلى مرحلة الورم قسم المرضى إلى مجموعتين: ضمت الأولى مرضى الأورام Ta، وضمت الثانية مرضى الأورام T1.

أمّا بالنسبة إلى وجود مركب (CIS) فقد قسم المرضى إلى مجموعتين: تضم الأولى المرضى الذين لم يكتشف عندهم وجود (CIS) وتضم الثانية المرضى المكتشف عندهم مركب (CIS).

وفيما يتعلق بدرجة الورم؛ قسم المرضى إلى ثلاث مجموعات: ضمت الأولى مرضى الأورام من الدرجة G1، وضمت الثانية مرضى الأورام من الدرجة G2، وضمت الثالثة مرضى الأورام من الدرجة G3، وقد اعتمد هنا نظام التصنيف (WHO 1973)، والذي لا يزال

الجدول 9: توزيع المرضى حسب مرحلة الورم

الجدول 10: توزيع المرضى حسب وجود مركب CIS أو غيابه

المرحلة	عدد المرضى	النسبة
Ta	26	%17.4
T1	123	%82.6
المجموع	149	%100

أماً وجود مركب (CIS) فقد كان إيجابياً عند (4) مرضى فقط، وسلبياً عند (145) مريضاً، كما يوضح الجدول (10):

CIS	عدد المرضى	النسبة
غير موجود	145	%97.3
موجود	4	%2.7
المجموع	149	%100

وأخيراً؛ فيما يتعلق بالدرجة التشريحية المرضية للورم، كان هناك (20) مريضاً لديهم أورام من الدرجة G1، و (100) مريضاً لديهم أورام من الدرجة G2، و (29) مريضاً لديهم أورام من الدرجة G3، أي إن أكثر من ثلثي المرضى لديهم أورام من الدرجة G2، الجدول (11):

الجدول 11: توزيع المرضى حسب الدرجة التشريحية المرضية.

الدرجة التشريحية المرضية	عدد المرضى	النسبة
G1	20	%13.4
G2	100	%67.1
G3	29	%19.5
المجموع	149	%100

قسم المرضى بعد ذلك إلى مجموعات حسب احتمالات النكس لديهم (اعتماداً على عدد النقاط المحسوبة) وكانت النتائج كما يأتي في الجدول (12):

الجدول 12: توزيع المرضى حسب النقاط المحتملة واحتمالات النكس المتوقعة لكل مجموعة

مجموعات النقاط	عدد المرضى	النسبة	احتمال النكس خلال سنة واحدة	احتمال النكس خلال سنتين	احتمال النكس خلال 3 سنوات	احتمال النكس خلال 4 سنوات	احتمال النكس خلال 5 سنوات
0	1	%0.7	%15	%21	%25	%28	%31
1-4	56	%37.6	%24	%34	%40	%43	%46
5-9	75	%50.3	%38	%51	%56	%59	%62
10-17	17	%11.4	%61	%71	%75	%78	%78

الجدول 6: توزيع المرضى حسب عدد الأورام المكتشفة عند التجريف

عدد الأورام المكتشفة عند التجريف	عدد المرضى	النسبة
1	72	%48.3
2-7	70	%47
≥8	7	%4.7
المجموع	149	%100

أماً بالنسبة إلى حجم الأورام: فبلغ عدد المرضى الذين لديهم أورام أقل من 3 سم قطراً (116) مريضاً، وعدد المرضى المصابين بأورام كبيرة (33) مريضاً، ويظهر ذلك بالجدول (7):

الجدول 7: توزيع المرضى حسب حجم الأورام المكتشفة عند التجريف

حجم الورم (القطر)	عدد المرضى	النسبة
3 سم <	116	%77.9
3 سم ≥	33	%22.1
المجموع	149	%100

أماً بالنسبة إلى معدل النكس فقد تبين أن (71) مريضاً لديهم ورم مثانة سطحي أول مرة، في حين كان معدل النكس مرة أو أقل في السنة عند (54) مريضاً، وأكثر من مرة سنوياً عند (24) مريضاً، ويفصل ذلك الجدول (8):

الجدول 8: توزيع المرضى حسب معدل النكس السنوي السابق لديهم

معدل النكس بالسنة	عدد المرضى	النسبة
ورم لأول مرة	71	%47.7
≤ 1	54	%36.2
> 1	24	%16.2
المجموع	149	%100

أماً تقسيم المرضى حسب مرحلة الورم، فهناك (26) مريضاً لديهم أورام من المرحلة Ta، و (123) مريضاً لديهم أورام من المرحلة T1، كما يظهر في الجدول (9):

الجدول 15: معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من

المرضى خلال 3 سنوات

مجموعات المرضى حسب النقاط المحسوبة	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الثالثة	عدد حالات النكس خلال السنوات الثلاث الأولى	نسبة النكس الحقيقية	نسبة النكس المتوقعة
0	1	0	0	0%	25%
4-1	56	5	23	41.1%	40%
9-5	75	3	43	57.3%	56%
17-10	17	0	14	82.4%	75%

الجدول 16: معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من

المرضى خلال 4 سنوات

مجموعات المرضى حسب النقاط المحسوبة	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الرابعة	عدد حالات النكس خلال السنوات الأربع الأولى	نسبة النكس الحقيقية	نسبة النكس المتوقعة
0	1	0	0	0%	28%
4-1	56	2	25	44.6%	43%
9-5	75	3	46	61.3%	59%
17-10	17	1	15	88.2%	78%

الجدول 17: معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من

المرضى خلال 5 سنوات

مجموعات المرضى حسب النقاط المحسوبة	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الخامسة	عدد حالات النكس خلال السنوات الخمس الأولى	نسبة النكس الحقيقية	نسبة النكس المتوقعة
0	1	0	0	0%	31%
4-1	56	0	25	44.6%	46%
9-5	75	2	48	64%	62%
17-10	17	1	16	94.1%	78%

المناقشة:

إن ورم المثانة مشكلة صحية ذات حدوث متزايد، وتلقى اهتماماً أكثر فأكثر خصوصاً مع وجود نسبة لا بأس بها من حالات النكس، ولذلك كانت المتابعة من أساسيات تدبير هذه الآفات لكشف النكس عند حدوثه، بل تعدت ذلك لإجراء دراسات في بلدان عديدة تهدف إلى التنبؤ باحتمال النكس حتى قبل حدوثه باستخدام مختلف الوسائل العلاجية (13، 14، 15، 16، 17، 18).

من دراستنا للجدول السابقة نلاحظ أن هذه الأورام بغالبيتها تميل سريرياً لتكون أوراماً بدئية، صغيرة الحجم، قليلة العدد، في حين تميل تشريحياً مرضياً لتكون T1G2 دون وجود مركب CIS.

وهذه الموجودات تتماشى منطقياً مع النتائج الظاهرة في الجدول (12) حيث يظهر هذا الجدول أن أكثر من نصف المرضى لديهم من (5-9) نقاط، أما المرضى ذوو النقاط العالية فكانت نسبتهم قليلة (17%)، فيما كادت نسبة المرضى الذين ليس لديهم أي نقطة أن تكون معدومة.

حُسِبَتِ المعدلات الحقيقية للنكس لكل مجموعة على حدة، وذلك بحساب نسبة حالات النكس إلى العدد الكلي للمجموعة، وأدرجت النتائج في السنة الأولى في الجدول (13)، وفي السنة الثانية أدرجت النتائج في الجدول (14)، والسنة الثالثة في الجدول (15)، والسنة الرابعة في الجدول (16) و السنة الخامسة في الجدول (17):

الجدول 13: معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من

المرضى خلال السنة الأوليين

مجموعات المرضى حسب النقاط المحسوبة	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الأولى	نسبة النكس الحقيقية في السنة الأولى	نسبة النكس المتوقعة خلال السنة الأولى
0	1	0	0%	15%
4-1	56	14	25%	24%
9-5	75	29	38.6%	38%
17-10	17	12	70.6%	61%

الجدول 14: معدلات النكس الحقيقية والمتوقعة لكل مجموعة من

المرضى خلال السنتين الأوليتين

مجموعات المرضى حسب النقاط المحسوبة	عدد المرضى	عدد حالات النكس خلال السنة الثانية والثانية	عدد حالات النكس خلال السنتين الأولى والثانية	نسبة النكس الحقيقية	نسبة النكس المتوقعة
0	1	0	0	0%	21%
4-1	56	4	18	32.1%	34%
9-5	75	11	40	53.3%	51%
17-10	17	2	14	82.4%	71%

الرابعة وأخيراً 64% خلال السنة الخامسة، وفي هذه المجموعة كانت نسبة النكس في دراستنا تقارب دون أن تطابق دراسة Sylvester، والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC مع ملاحظة أن نسبة النكس في مجموعتنا كانت دوماً أعلى بمقدار يتراوح من 0.7-2.3%.

وفي المجموعة الثالثة التي تحقق عندها 10-17 نقطة كانت نسبة النكس في مجموعتنا خلال السنة الأولى 70.6% لتزيد إلى 82.4% في السنة الثانية ولم تتحقق أية زيادة في السنة الثالثة لكن حدثت زيادة طفيفة في السنة الرابعة فبلغت نسبة النكس 88.2% لتعود وترتفع مجدداً في السنة الخامسة إلى 94.1%، والملاحظ هنا هو الافتراق الواضح في نتائج دراستنا عن نتائج دراسة Sylvester، والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC والسبب هو غالباً صغر حجم عينتنا إذ بلغت 17 مريضاً فقط؛ حدث النكس عند 16 منهم خلال 5 سنوات، ويمكن لإجمال المقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج دراسة Sylvester، والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC، في الجدول 18:

الجدول 18: مقارنة بين نسب النكس في دراستنا ودراسة

Sylvester ودراسة EORTC

النقاط	0	1-4	5-9	10-17
النكس خلال السنة الأولى	0%	25%	38.6%	70.6%
النكس خلال سنتين	0%	32.1%	53.3%	82.4%
النكس خلال 3 سنوات	0%	41.1%	57.3%	82.4%
النكس خلال 4 سنوات	0%	44.6%	61.3%	88.2%
النكس خلال 5 سنوات	0%	44.6%	64%	94.1%

وكانت الدراسة التي أجراها Sylvester وآخرون (12) وأجمل فيها نتائج الدراسات السابقة حتى الوصول إلى تحديد النسب المتوقعة للنكس خلال بعد سنة وبعد 5 سنوات بناء على عدد النقاط المحسوبة عند كل مريض، وقد اعتمدت منظمة EORTC هذه النتائج ثم وسعتها بحساب نسبة النكس في كل سنة من سنوات المتابعة الخمس ثم اعتمد هذا الأمر من قبل الجمعية الأوروبية للجراحة البولي EAU التي أوجدت نظاماً إلكترونياً لحساب النقاط وتحديد احتمال النكس (19).

تبيّن في دراستنا أن مجموعة المرضى الذين لم يحققوا أية نقطة حسب نظام EORTC احتوت على مريض واحد فقط ولم يحدث لديه نكس خلال 5 سنوات من المتابعة، لكن صغر حجم هذه العينة يجعل من غير المنطقي مقارنتها بالدراسات المشابهة المجرى في بلدان أخرى. أمّا المرضى الذين تحقق عندهم وجود 1-4 نقاط فقد حدث النكس عند 14 مريضاً منهم خلال السنة الأولى التالية للتجريف (25%)، وعند 4 مرضى آخرين خلال السنة الثانية فأصبح المجموع 18 حالة نكس خلال سنتين بنسبة 32.1%، لتزداد خلال السنة الثالثة إلى 41.1%، ثم 44.6% في السنة الرابعة، ولم تسجل أية حالة نكس جديدة خلال السنة الخامسة.

وبالمجمل؛ وبالرجوع إلى الجدول (2) نجد أن هذه النسب تقارب دون أن تطابق النسب المقابلة في دراسة Sylvester، والقيم المعتمدة حسب دراسات EORTC ويلاحظ أن النسبة الكبرى من حالات النكس (56%) حدثت خلال السنة الأولى بعد التجريف، فيما بلغت نسبة المرضى الذين لم يحدث عندهم أي نكس خلال 5 سنوات 55.4%.

أمّا المرضى الذين تحقق عندهم من 5-9 نقاط فحدث النكس عند 38.7% منهم خلال السنة الأولى بعد التجريف، وازدادت خلال السنة الثانية لتصل إلى 53.3% ثم 57.3% خلال السنة الثالثة، فـ 61.3% خلال السنة

الاستنتاج:

يحتاج إلى إثبات بدراسة أخرى تشمل عدداً أكبر من المرضى يكون كافياً للحكم على مدى التطابق مع نتائج دراسات EORTC، ولعل هذا يكون موضوع دراسة جديدة نتمنى أن ترى النور في وقت قريب وأن تكون شاملة لعدة مراكز في القطر كي يمكن تعميم نتائجها على مرضى أورام المثانة في سورية، لكن مهما يكن فإن نسبة النكس الحقيقية عند هؤلاء المرضى كانت أعلى من مثيلاتها عند المرضى الأقل نقاطاً.

والفائدة العملية من ذلك هو أن وجود حرز EORTC ذي نقاط عالية يدفعنا إلى عدم مباحة الفترات الفاصلة بين كل تنظيرين رغم مرور أكثر من سنتين على التجريف الأخير ولاسيماً أن النكس يزداد احتمالاً بمرور السنوات بعد التجريف.

عندما يكون حجم العينة جيداً ومقبولاً تكون النتائج مقاربة لنتائج الدراسات المجراة من قبل EORTC، وهذا ما لاحظناه عند مرضى المجموعتين الثانية والثالثة، أما عندما يكون حجم العينة صغيراً فيظهر الاختلاف في النتائج ولاسيماً أن حجم العينة المدروسة من قبل طاقم EORTC كان كبيراً، إذ إنها تشمل نتائج سبع دراسات مختلفة في عدة مراكز.

وبالمحصلة فنظام EORTC يتمتع بمصدقية جيدة على مرضى أورام المثانة السطحية في العينة المدروسة عندما يكون عدد النقاط يتراوح بين 1-9 نقاط، لذلك يجب حساب النقاط لكل مريض لما لذلك من أثر في التشديد على إجراء المراقبة الدورية للمرضى، أما إن تجاوز عدد النقاط الـ 9، أي كان من 10-17 فالتطابق

References:

- 1- O. Dalesio et al.. Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Group. J Urol 1983;129:730-733.
- 2- M.K.B. Parmar et al.. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). J Urol 1989;142: 284-288.
- 3- L.A. Kiemeny et al.. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. J Urol 1993;150: 60-64.
- 4- F. Millan-Rodriguez et al.. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol 2000;164:680-684.
- 5- E. Solsona et al.. The 3 month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2000;164:685-689.
- 6- E. Kaasinen et al.. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol 2002;42:167-174.
- 7- C. Kwak et al.. Initial tumor stage and grade as a predictive factor for recurrence in patients with stage T1 grade 3 bladder cancer. J Urol 2004;171:149-152.
- 8- P. Allard et al.. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. Br J Urol 1998;81:692-698.
- 9- K.H. Kurth et al.. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. Eur J Cancer 1995;31A:1840-1846.
- 10- F. Millan-Rodriguez et al.. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163:73-78.
- 11- S.F. Shariat et al.. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2005;173:1518-1525.

- 12- R.J.Sylvester 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;49 :466-477.
- 13- D.W.W. Newling et al.. Tryptophan metabolites, pyridoxine (vitamin B6) and their influence on the recurrence rate of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1995;27:110-116.
- 14- C.H. Bouffieux et al.. Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of a European Organization for Research on Treatment of Cancer randomized trial comparing intravesical instillation of thiotepa, doxorubicin and cisplatin. *J Urol* 1992;148:297-301.
- 15- K. Kurth et al.. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158:378-384.
- 16- C.H. Bouffieux et al.. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995;153:934-941.
- 17- J.A. Witjes et al.. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urol* 1998;52:403-410.
- 18- W. Oosterlinck 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;149:749-752.
- 19- <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>