

الصفات السريرية والباثولوجية لسرطان المثانة الأولى في مشافي جامعة دمشق

إعداد طالب الدكتوراه

محمد عمر الطويل*

مشاركة الأستاذ الدكتور

عدنان أحمد***

إشراف الأستاذ الدكتور

صلاح الدين رمضان**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: سرطان المثانة هو ثاني أكثر سرطانات السبيل البولي التناسلي شيوعاً، ويعدُّ كل من مرحلة الورم ودرجته وتعدد بؤره نقلاً عن حجمه عوامل مهمة في تحديد إنذار المرض، كما يؤدي التشخيص المبكر والمعالجة الملائمة دوراً مهماً في تحسين البقاء. تعرف الصفات السريرية والباثولوجية لسرطان المثانة الأولى عند أول تشخيص له عند المرضى المراجعين للمشافي الجامعية بدمشق.

مواد البحث وطرائقه: الدراسة استرجاعية خلال المدة من 2009/1/1 وحتى 2010/6/30، وتضم 96 مريض ورم مثانة أولي راجعوا مشافي المواساة والأسد والبيروني الجامعية. وحللت البيانات بشأن التظاهر السريري والموجودات التنظيرية والباثولوجية عند التشخيص.

النتائج: شملت الدراسة 78 ذكراً (81.25%) و18 أنثى (18.75%). وراوحت أعمار المرضى بين 38-72 (وسطياً 62 سنة). وبلغ عدد المدخنين 62 مريضاً (64.58%). وراجع 79 مريضاً بشكوى بيلة دموية عيائية (82.29%). وكان النمط الباثولوجي الأكثر مشاهدة هو السرطانة البولية عند (94.79%) من المرضى. وكان السرطان في المرحلة (Ta) عند 23 مريضاً (23.96%)، و(T1) عند 40 مريضاً (41.67%)، في حين كان الورم غازياً للعضلية (≥T2) عند 33 مريضاً (34.38%)، وترافق الورم مع سرطانة لابدة عند 5 مرضى (5.21%). وشخص وجود نفاقل ناحية أو بعيدة عند 6 مرضى (6.25%). أمّا درجة الورم: فكان الورم منخفض الدرجة (G1) عند 32 مريضاً (33.33%)، و(G2) عند 28 مريضاً (29.17%)، ومرتفع الدرجة (G3) عند 36 مريضاً (37.5%).

الاستنتاج: أغلب أورام المثانة عند مرضى الدراسة من نمط السرطانة البولية، ومعظمها غاز للبطقة تحت المخاطية (T1)، ومعدل الإصابة أعلى عند الذكور ويزداد مع تقدم العمر، والبيلة الدموية العيائية هي أهم الأعراض التي يراجع بها المرضى. وهناك ضرورة لنشر الوعي الصحي بين المرضى والأطباء حيث يميل معظمهم لإهمال البيلة الدموية مما يؤدي إلى تقدم مرحلة ورم المثانة عند التشخيص، كما يمكن لنشر الوعي حول مخاطر التدخين وتطبيق برامج مسح مناسبة واتباع الوسائل الاستقصائية الملائمة أن يحسن ظروف التشخيص ومن ثم نتائج المعالجة. كلمات مفتاحية: سرطان المثانة، المرحلة، الدرجة، بيلة دموية.

* كلية الطب البشري- قسم الجراحة - جامعة دمشق.

** أستاذ- كلية الطب البشري- قسم الجراحة - جامعة دمشق.

*** أستاذ- كلية الطب البشري- قسم الجراحة - جامعة دمشق.

Clinical and Pathological Characteristics of Primary Bladder Cancer at Damascus University Hospitals

Muhammad Omar Al-Tawil*

Salah Ramadan**

Adnan Ahmad***

Abstract

Background & Objective: Bladder cancer is the second most common urogenital tumor. The stage, grade, number and diameter of urinary bladder cancer is an important factors in determining prognosis of the disease. Early diagnosis and proper treatment are also critical to improve survival.

This retrospective study was performed to determine the clinico-pathological features of primary bladder cancer at first presentation at Damascus University hospitals.

Material & Method: From Jan 2009 to June 2010, we retrospectively evaluated 96 patients with primary bladder cancer. All patients were evaluated with regards to clinical presentation, cystoscopic findings and histo-pathological data.

Results: Our study population (96 patients) comprised 18.75% females and 81.25% males. The median age was 62 years (range:38–72), 62 patients (64.58%) had history of cigarette smoking. Most patients (82.29%) presented with painless hematuria. Primary transitional cell carcinoma was the most common (i.e. 94.79%) histological variety of bladder carcinoma. We found that 23.96% of patients had (Ta) cancer, 41.67% had tumor with subepithelial connective tissue invasion (T1), 34.38% of patients had muscle invasive tumors (\geq T2) and 5.21% were associated with (CIS) at the time of presentation. Regional or distant metastases were found in 6.25% of patients. Well differentiated tumor (G1) was seen in 33.33% of the patients, moderately differentiated tumor (G2) was found in 29.17% and poorly differentiated tumor (G3) was found in 37.5% of the patients.

Conclusion: Most bladder tumours in our study are TCCs, and majority of them are in T1 stage. They are more common in men than in women and the incidence increases with age. Macroscopic hematuria is the most common symptom. Awareness is needed among the public and treating physicians as they tend to neglect the symptoms of hematuria, resulting in an advanced stage of bladder cancer at presentation. And the situation can be further improved by the awareness about smoking risks, adopting proper screening programs and performing appropriate investigations.

Keywords: Bladder cancer, Stage, Grade, Hematuria

* Faculty of Medicine, Damascus University.

** Department, Faculty of Medicine, Damascus University.

*** Department, Faculty of Medicine, Damascus University.

مقدمة:

سرطان المثانة هو ثاني أكثر سرطانات السبيل البولي التناسلي شيوعاً، ويشكل السرطان الرابع من حيث الشيوع عند الذكور (نحو 7%)، والثامن عند الإناث (نحو 2.5%)¹.

قمة الحدوث في الأعمار 50-70% سنة، وتبلغ نسبة إصابة المدخنين نحو 3-4 أضعاف سواهم^{2,1}.

وتنشأ 98% من سرطانات المثانة من الظهارة البولية (Urothelial carcinoma). ويستخدم نظام TNM الذي وضع عام 1997 وعدّل عام 2002 لتحديد مرحلة (Stage) سرطان المثانة، في حين يستخدم لتحديد الدرجة النسيجية (Grade) تصنيفا (WHO) لعامي 1973 و 2004.

وتشكل أورام المثانة غير الغازية للعضلية نحو 75-80% من الحالات المشخصة حديثاً³.

أمّا مرضى الأورام الغازية للطبقة العضلية فإن 57% منهم لا يوجد لديهم سوابق سرطان مثانة (الورم غازي للعضلية من لحظة التشخيص)، في حين يكون الورم مترقياً من ورم غير غازي للعضلية مشخص سابقاً عند 43% الباقين. وبينت الدراسات وجود نقائل غير مكتشفة عند ثلث مرضى الأورام الغازية للعضلية عند التشخيص^{4,3}.

ويعدّ تنظير المثانة عبر الإحليل حجر الزاوية في تشخيص أورام المثانة. وتختلف معالجة سرطان المثانة حسب المرحلة التي يشخص فيها الورم⁴.

هدف البحث:

وقد قمنا بهذه الدراسة بهدف تعرف ملامح سرطان المثانة الأولي (Primary) ومرحلته عند أول تشخيص له عند المرضى المراجعين للمشفى الجامعي بدمشق.

المواد والطرائق:

الدراسة استرجاعية (Retrospective) وتم فيها تحليل المعطيات السريرية والباثولوجية عند 96 مريض ورم مثانة أولي (Primary) راجعوا مشافي المواساة والأسد والبيروني الجامعية خلال المدة من 2009/1/1 وحتى 2010/6/30. وحللت البيانات بشأن العمر والجنس والعلاقة مع التدخين والأعراض والعلامات عند التشخيص فضلاً عن الموجودات التنظيرية والباثولوجية.

ولم يكن في سوابق أي من مرضى الدراسة أي تشخيص سابق لورم مثانة (الورم أولي). وأجري لمرضى الدراسة جميعهم فحص مجهري للبول وصورة صدر وتصوير للبطن والحوض بالأشعة فوق الصوتية (Echography) وتنظير إحليل ومثانة وتجريف للورم عبر الإحليل (TURBT)، وفحص باثولوجي للمجروفات الورمية. في حين أجريت فحوصات ووسائل استقصائية أخرى مثل التصوير الظليل للجهاز البولي (IVP) والتصوير المقطعي المحوسب للبطن والحوض (CT) في بعض الحالات حسب استطبائها.

واستخدم نظاما (TNM 2002) و (WHO 1974-2004) لتحديد مرحلة أورام المثانة ودرجتها على التوالي.

النتائج:

بلغ عدد مرضى الدراسة (مرضى لديهم أورام مثانة أولية مشخصة حديثاً أول مرة) 96 مريضاً راجعوا مشافي المواساة والأسد والبيروني الجامعية خلال المدة من 2009/1/1 وحتى 2010/6/30. وراوحت أعمارهم بين 38-72 (وسطياً 62 سنة). وشملت الدراسة 78 ذكراً (81.25% من المرضى)، و 18 أنثى (18.75%)، أي كانت نسبة الذكور : الإناث تعادل 4:1 تقريباً. وكان متوسط أعمار الذكور 61 سنة ومتوسط أعمار الإناث

62.5 سنة. وبلغ عدد المدخنين 62 مريضاً (56 من الذكور و6 من الإناث) (64.58% من مرضى الدراسة). وراجع 79 مريضاً بشكوى بيلة دموية عيانية (82.29%)، في حين شخص وجود بيلة دموية مجهريّة عند المرضى الآخرين (17.71%). وترافقت الشكوى مع أعراض بولية سفلية تخريشية عند 22 مريضاً (22.92%). وراوحت المدة الزمنية الفاصلة بين رؤية البيلة الدموية أول مرة من قبل المريض وبين مراجعته للمشفى بين 1-48 أسبوعاً (وسطياً سنة أسابيع).

وفيما يخص المرحلة الورمية (Stage): كان سرطان المثانة غير غازٍ للعضلية عند 63 مريضاً (65.62% من المرضى)، في حين كان الورم غازياً للطبقة العضلية (المرحلة $\geq T2$) عند 33 مريضاً (34.38%). وترافق الورم مع سرطانة لابدة (Cis) عند 5 مرضى (5.21%). في حين ترافق ورم المثانة مع ورم في السبيل البولي العلوي عند 4 مرضى (4.16%). وشخص وجود نقائل موضعية أو بعيدة عند 6 مرضى (6.25%).

الجدول (1) الصفات السريرية والباثولوجية لأورام المثانة عند مرضى الدراسة . الجدول (1) :

	No.	(%)
النمط النسيجي Histological Type		
TCC	91	94.79
SCC	2	2.08
Adenocarcinoma	3	3.13
عدد الأورام Number of tumors		
1	38	39.58
≥ 2	58	60.42
قطر الورم Tumor diameter		
≤ 3 cm	66	68.75
> 3 cm	30	31.25
موقع الورم Tumor location		
قاعدة المثانة والمثلث المثاني والعنق	40	41.67
الجداران الجانبيان	28	29.17
الجدار الخلفي	21	21.87
القبة والجدار الأمامي	7	7.29
مرحلة الورم Tumor stage (T)		
Ta	23	23.96
T1	40	41.67

T2	21	21.87
T3	9	9.37
T4	3	3.12
CIS	5	5.21
درجة الورم (Tumor grade (G)		
G1	32	33.33
G2	28	29.17
G3	36	37.5

نلاحظ أن أغلب الأورام كانت من نمط السرطانة البولية للمثانة (41.67%)، ومعظمها في المرحلة T1 (Urothelial carcinoma) (TCC) (94.79%)، ومعظمها (41.67%).
متعدد البؤر (60.42%)، وأغلبها على الجدار السفلي

الجدول (2) تفاصيل العلاقة بين درجة ومرحلة ورم المثانة عند مرضى الدراسة. الجدول (2) :

Grade	Stage					Total No. (%)
	Ta	T1	T2	T3	T4	
G1	(%16.67)16	(%12.5)12	(%3.12)3	(%1.04)1	-	(%33.33)32
G2	(%4.17)4	(%15.63)15	(%5.21)5	(%3.12)3	(%1.04)1	(%29.17)28
G3	(%3.12)3	(%13.54)13	(%13.54)13	(%5.21)5	(%2.08)2	(%37.5)36
Total	(%23.96)23	(%41.67)40	(%21.87)21	(%9.37)9	(%3.12)3	(%100)96

نلاحظ من الجدول السابق أن معظم أورام المرحلة Ta طرداً مع ازدياد المرحلة الورمية . ويتقسيم المرضى إلى كانت منخفضة الدرجة الورمية G1 ، في حين تشكل مجموعتين عمريتين (أقل أو أكبر من 55 سنة) (وهو الأورام متوسطة وسيئة التمايز G3 ، G2 معظم أورام المرحلة T1، ونلاحظ ازدياد نسبة الأورام عالية الدرجة

الجدول (3) معدل حدوث كل مرحلة من مراحل سرطان المثانة في المجموعتين العمريتين من المرضى . الجدول (3) :

العمر (سنة)	Ta	T1	T2	T3	T4	No. (%)
55-35	(%52.17)12	(%37.5)15	(%28.57)6	(%33.33)3	-	(%37.5)36
75-56	(%47.83)11	(%62.5)25	(%71.43)15	(%66.67)6	(%100)3	(%62.5)60

نلاحظ من الجدول السابق أن قمة حدوث الأورام كانت المناقشة Discussion :

عند المرضى الأكبر سناً، وأن أورام المثانة غير الغازية أهم الأعراض التي يراجع بها مرضى سرطان المثانة هي للعضلية تشكل 75% من أورام مرضى المجموعة العمرية الأصغر سناً (≥ 55 سنة)، في حين تنخفض النسبة إلى 60% في المجموعة العمرية الأكبر سناً. العالمية³. ونادراً ما تسبب أورام المرحلتين Ta, T1

النفطية والدهانات والأصبغة وغيرها). وتشير الدراسات أن لدى النساء خطراً لأن يرجعوا بأورام أولية غازية للعضلية أكبر منه عند الرجال (85% مقابل 51%)، وعادة تكون الإناث أكبر سناً عند التشخيص، وتأخر التشخيص عندهن أكثر شيوعاً وهذا يؤثر في البقاء^{10,4}. وربما يعود تأخر التشخيص عند النساء بعد مشاهدة البيئة الدموية لأن التشخيص التفريقي عندهن يتضمن أمراضاً أخرى⁴، فضلاً عن التأخر وتردد المريضات الإناث في مراجعة المشافي الجامعية أحياناً بسبب عوامل اجتماعية. كما نلاحظ أن أغلب الأورام كانت من النمط (TCC) (94.79%)، ومعظمها غازية للطبقة تحت المخاطية (T1) (41.67%)، ومعظمها متعدد البؤر (60.42%)، وأغلبها على الجدار السفلي للمثانة (41.67%). وتشير الدراسات أن أغلب أورام المثانة تكون متعددة، ومعظمها يكون في الجزء السفلي من المثانة؛ وقد يكون لذلك علاقة بتركيز مدة التماس مع أي مستنقبات أو مسرطنات ضارة مطروحة مع البول أو طولها². هناك اختلافات هامة فيما يتعلق بمعدل حدوث سرطان المثانة الشائك (SCC) في بلدان العالم المختلفة. ففي حين أنها تشكل 1% من سرطانات المثانة في بريطانيا، و3-7% في أميركا، ترتفع النسبة إلى 75% في مصر². فالبلهارسيا هي الخمج الطفيلي الثاني من حيث الشيوع بعد الملاريا، وهي تؤدي لزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة خمسة أضعاف، وهناك علاقة وثيقة بين سرطان المثانة الشائك SCC والبلهارسيا، ولكن هناك تبدل في الأنماط النسيجية المشاهدة حتى في المناطق الموبوءة، ففي دراسة المعهد الوطني للأورام (NCI) في مصر كانت نسبة سرطان المثانة (TCC) في عام 2005 أكبر بستة أضعاف منها في عام 1980، وقد يعود ذلك إلى السيطرة على البلهارسيا بشكل أفضل⁴. ولم تشر النشرة الإحصائية الصحية الصادرة عن وزارة الصحة إلى

أعراضاً بولية تخريشية، أمّا في حال وجودها فيجب الشك خاصة بالسرطانة اللابدة (Cis) المنتشرة أو سرطان المثانة الغازي⁴.

ولوحظ انخفاض معدل حدوث سرطان المثانة تحت عمر 55 سنة (37.5%) رغم أنه يمكن أن يحدث في أي مجموعة عمرية. وعادة يراجع المرضى الأصغر سناً بأورام مثانة أقل درجة ومرحلة مقارنة بكبار السن، ويحتاج ذلك إلى دراسة معمقة لفهم هذا الاختلاف البيولوجي. ولوحظ أن التبدلات الجينية التي تشاهد عادة عند كبار السن تكون نادرة عند المرضى الأصغر سناً^{7,5}.

وتبلغ نسبة إصابة المدخنين 3-4 أضعاف سواهم، وينخفض معدل الحدوث عند المدخنين السابقين (الذين أقلعوا عن التدخين) مقارنة بالمدخنين الحاليين⁴. وتبين أن التدخين يزيد من عدد الطفرات Mutation في الخلايا الظهارية (بغض النظر عن نوع الطفرة ومكانها)^{9,8}. ولوحظ ارتفاع نسبة المدخنين بين المرضى الذكور (71.97%) مقارنة بالمريضات الإناث (33.33%) في دراستنا.

قد يعود معدل الحدوث المرتفع عند الذكور مقارنة بالإناث إلى عوامل بيئية ومهنية وتغذوية (Dietary)، فضلاً عن للاختلافات بين الجنسين مثل الاختلافات التشريحية والعوامل الهرمونية (للتغيرات في مستويات الأستروجين والأندروجين بين الذكور والإناث دور في الاختلاف في انتشار سرطان المثانة بين الجنسين)^{5,4}.

وقد يعود انخفاض نسبة الإناث المصابات مقارنة بالدراسات الغربية إلى انخفاض معدل التعرض للمسرطنات الصناعية (التدخين - العوامل المهنية) (انخفاض نسبة العاملات عموماً وانخفاض نسبة العاملات في المهن التي ثبت أنها تؤدي عامل خطورة بالنسبة إلى سرطانات المثانة مثل صناعات المشتقات

تسجيل أي حالة بلهارسيا في سوريا خلال عام 2009 والنصف الأول من عام 2010. ومن المعروف أن التخريش المزمن بسبب حصيات أو التهاب مزمن أو قناطر مديدة يؤهب للسرطان الشائك².

وقد تكون نسبة مشاهدة السرطان الالابدة في دراستنا (5.21%) أقل من الواقع، وربما يعود ذلك إلى عدم أخذ خزعات عشوائية من المثانة بشكل روتيني، وعدم أخذ خزعات من المناطق المشبوهة في حال وجود ورم مثانة صريح، بالإضافة لعدم استخدام وسائل تشخيصية مثل PDD (Photodynamic diagnosis) الذي ثبت أنه أكثر حساسية في كشف الأورام الخبيثة وخاصة (CIS)³، كما أن الفحص الخلوي للبول والذي يفيد في الأورام عالية الدرجة مثل CIS لم يكن يجرى روتينياً عند مرضى الدراسة.

وتستطب خزعات المثانة الباردة (Cold cup) أو العشوائية في حال إيجابية فحص خلوية البول أو كون ورم المثانة من الشكل الصلب غير الحليمي أو عند مشاهدة مناطق مخاطية غير طبيعية⁴.

وقد تعود أسباب ارتفاع نسبة أورام المثانة الغازية للعضلية من لحظة التشخيص إلى كون عدد كبير من المرضى المراجعين هم من الأرياف والمحافظات النائية (حيث يحول المرضى إلى المشافي الجامعية عند تشخيص أورام مثانية كبيرة أو متقدمة، كون استئصال المثانة الجذري عمل جراحي كبير يحتاج مركزاً متخصصاً وطاقماً جراحياً وتخديرياً متدرباً)، وإلى نقص مستوى الوعي بخصوص الأعراض مما يؤدي إلى تأخر التشخيص (خاصة لأن البيلة الدموية تكون غير مؤلمة ومنقطعة مما يؤدي لإهمالها من قبل بعض المرضى).

ومع ذلك فنسبة الأورام الغازية للعضلية في دراستنا أقل منها في الدراسة الباكستانية (63%)¹¹، بينما تزيد قليلاً

عن دراسة أخرى مشابهة من العراق (30.6%)¹². ولوحظ ازدياد نسبة الأورام عالية الدرجة طرداً مع ازدياد المرحلة الورمية، وهذا يتماشى مع الدراسات العالمية التي تبين وجود علاقة وثيقة بين الدرجة (Grade) والمرحلة (Stage) فمعظم الأورام جيدة ومتوسطة التمايز (منخفضة أو متوسطة الدرجة الورمية) تكون غير غازية للعضلية، بينما معظم الأورام سيئة التمايز تكون غازية، كما أن هناك ترابطاً وثيقاً بين كل من الدرجة والمرحلة من جهة وإنذار سرطان المثانة من جهة أخرى¹³.

وتشخيص أورام المثانة في مرحلة أقل من مرحلتها الحقيقية (Understaging) شائع وتصل نسبته إلى 53% من الحالات^{14,15}. ويعود غالباً إلى إجراء تجريف غير كامل ويؤثر في ذلك عوامل عدة أهمها حجم الورم ومرحلته ودرجته وشكله وموضعه وتعدد بؤره ووجود عينة من الطبقة العضلية في المجروفات الورمية المرسله للفحص الباثولوجي. ويمكن لإعادة التجريف الباكر (Early second TUR) بعد 4-6 أسابيع من التجريف البدئي أن يحدد 24-49% من أورام T2 التي كانت مشخصة سابقاً كأورام غير غازية للعضلية¹⁶.

ومن أسباب الخطأ في تحديد المرحلة الورمية أيضاً نقص حساسية ونوعية الوسائل السريرية والشعاعية المستخدمة مثل المس المشترك بالجس تحت التخدير العام قبل وبعد التجريف، حيث أنه فحص ذاتي أو شخصي يعتمد بشكل كبير على خبرة الجراح الذي يجريه وعلى البنية البدنية للمريض¹⁷. كما أن التصوير المقطعي المحوسب (CT) غير قادر على التفريق بين المراحل من Ta وحتى T3a، ويقدم المرنان MRI معلومات أفضل عن حالة النسيج الرخوة وإصابة العقد اللمفية لكنها أيضاً غير كافية، إضافة لانخفاض بحساسيتها على كشف النقائل إلى العقد طبيعية الحجم أو المتضخمة بشكل طفيف^{18,19}.

الاستنتاج:

لنشر الوعي الصحي بين المرضى والأطباء حيث يميل أغلب أورام المثانة عند مرضى الدراسة من نمط السرطانة البولية (TCC) ، ومعظمها غازي للطبقة تحت المخاطية (T1) ، ومعدل الإصابة أعلى عند الذكور ويزداد مع تقدم العمر ، والبييلة الدموية العيانية هي أهم الأعراض التي يراجع بها المرضى . وهناك ضرورة

لنشر الوعي الصحي بين المرضى والأطباء حيث يميل معظمهم لإهمال البييلة الدموية مما يؤدي إلى تقدم مرحلة ورم المثانة عند التشخيص ، ويمكن للتقريف حول مخاطر التدخين وتطبيق برامج مسح مناسبة وإتباع الوسائل الاستقصائية الملائمة أن يحسن ظروف التشخيص وبالتالي نتائج المعالجة .

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30 .
2. Edward M. Messing, Urothelial Tumors of the Bladder. Wein: Campbell-Walsh Urology, 9th ed. 2007 Saunders, section XV, Chapter 75, p2732.
3. Stephen Jones, Steven C. Campell, Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS) ,Wein: Campbell-Walsh Urology, 9th ed.2007, Saunders, section XV, Chapter76, p2785-2787.
4. Stenzl N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk, A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif, J.A. Witjes. Guidelines on Bladder Cancer. EAU 2010.
5. 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.
6. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged more than 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005; 95: 1211–1214.
7. Catto JWF, Meuth M, Hamdy FC. Genetic instability and transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 2004; 93: 19–24.
8. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiologic evidence. *Lung cancer* 2004; 45(suppl 2): S3–S9.
9. Rabbani F, Cordon-Cardo C. Mutation of cell cycle regulators and their impact on superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 83–102.
10. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004; 22(2): 86–92.
11. Rafique M, Javed AA. Clinico-pathological features of bladder carcinoma: Experience from a tertiary care hospital of Pakistan. *Int Urol Nephrol* 2006;38:247-50.
12. Pishtewan H Al-Bazzaz .Stage of urinary bladder cancer at first presentation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, Year 2009, Vol 20, Issue 4, p628-631.
13. Harry W. Herr MD, Surgical Factors in the Treatment of Superficial and Invasive Bladder Cancer, *Urologic Clinics of North America*, Vol 32, Issue 2, May 2005, p157-164.
14. Sean McLaughlin; Jon Shephard; Eric Wallen; Susan Maygarden; Culley C. Carson; Raj S. Pruthi. Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Int. braz j urol. vol.33 no.1, Jan./Feb. 2007*
15. Shahrokh F. Shariat, Ganesh S. Palapattu, Pierre I, et al. Discrepancy between Clinical and Pathologic Stage: Impact on Prognosis after Radical Cystectomy. *EAU J Urol*, Vol 51, issue 1, p283-290, Jan 2007
16. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE: Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology*. 2002; 60: 822-4; discussion 824-5.
17. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr: Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*. 2003; 170: 1085-7.
18. B.K. Hollenbeck, D.C. Miller, R.L. Dunn, J.E. Montie, J.T. Wei. The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer. *Urol Oncol* 23 (2005) (p77 - 81)
19. Wallace DM, Bryan RT, Dunn JA et al. Delay and survival in bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89: 868–878.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/1/6.

تاريخ قبوله للنشر 2011/5/12.