

دراسة مورفولوجية لعينات المثانة خلال 3 سنوات في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية

الدكتور عيسى يوسف أحمد *

(تاريخ الإيداع 1 / 3 / 2015. قُبل للنشر في 16 / 4 / 2015)

□ ملخص □

الأورام المثانية الخبيثة هي من الأورام الأكثر شيوعاً عبر العالم، تشخيص سرطان المثانة في مراحل تطورها المتقدم يدفع الطبيب إلى اختيار استئصال المثانة الجذري، من العناوين المدروسة التشخيص الدقيق و التتميط النسيجي و تحديد درجة و مرحلة الورم المثاني، بغية الحصول على علاج و إنذار أفضل. تمت الدراسة المورفولوجية لعينات المثانة بالطرق الروتينية. فكان عدد الخزع 250 مأخوذة من 194 مريض (منهم نكور 172، إناث 22). الأورام ذات الدرجة المنخفضة 41 و العالية 149 ورماً. بالرغم من أن عدد الأورام المشخصة في المراحل المبكرة 138 و المتأخرة 66، فإنّه يجب دوماً الحرص على التشخيص الباكر لأجل حياة أفضل بعد المعالجة. قد يكون من المفيد في المستقبل التحري و البحث عن أسباب غلبة المرضى الذكور في أورام المثانة، و كذلك تبيان دور الالتهابات المثانية المختلفة في تطور سرطانه المثانة.

الكلمات المفتاحية: مثانة، ورم، سرطانه بولية، مورفولوجيا.

* أستاذ مساعد - قسم التشريح المرضي - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Morphological Studying of Urinary Bladder Specimens During 3 Years in Al-Assad University Hospital in Lattakia

Dr. Issa Yusuf Ahmad*

(Received 1 / 3 / 2015. Accepted 16 / 4 / 2015)

□ ABSTRACT □

The urinary bladder malignant neoplasms are the member of the most common malignancies through the world. The diagnosis of bladder carcinoma in its late advanced development evokes the surgeon to radical cystectomy. The studying points are the correct diagnosis, histological types, histological grade and pathological stage of the disease, in order to achieve the best treatment and prognosis. The morphological examination of bladder biopsies were done routinely, the total biopsies were 250, obtained from 194 patients (172 male, 22 female). The low grade tumor were 41, and high grade 149. although the early stage diagnosis were 138, and the late stage 66, always we must detect the lesion early for the best life after the treatment. may be useful in the future study and detect the reason of predominance the male gender in bladder tumor, also we hope, that we can discover the role of inflammation in arising the neoplasm of bladder.

Keywords: urinary bladder, tumor, urothelial carcinoma, morphology.

* Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

الخبث المثاني هو من الأورام الأكثر تواتراً في العالم، حيث تمثل أورام المثانة الخبيثة كارثة مرضية كبيرة وهي في تزايد مستمر، نسبة حصولها لدى الرجال 6% و يحتل المرتبة الرابعة من حيث نسبة شيوخ الأورام الخبيثة، ويتبوأ المرتبة الثامنة من مسببات الموت بالأمراض الخبيثة لدى الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية، و لدى النساء 2% ويأتي بالمرتبة التاسعة من حيث تكرار الآفات الخبيثة لديهن، و معدل إصابة الرجال إلى النساء 1:3، و أما الموت منه هو 3% للجنسين. سن الحصول الأعظمي بين 50-80 سنة. حوالي 95% من أورام المثانة البدئية هي من أصل ظهاري و الباقي متوسطي، و معظم الأورام المثانية البدئية الظهارية أي 90% هي سرطان ظهاري بولية أو انتقالية urothelial (transitional cell) carcinoma، و قد تحصل سرطان حشافية أو غدية [1,2,3,4].

أهمية البحث و أهدافه:

تتبع أهمية البحث من التزايد المستمر لحالات أورام المثانة، و بشكل خاص الخبيثة، كثرة حالات تجريفات المثانة عن طريق منظار الإحليل، فقد يتعرض مريض واحد لأكثر من مرة للتجريف، التي تقرضها الاستراتيجيات العلاجية التي يقرها الطبيب المعالج، بناء على الأعراض و العلامات السريرية للمسالك البولية السفلية و على التقويم الشامل للمريض. على الرغم من أن معظم المرضى المشخصين في مرحلة النمو الورمي السطحي المحدود بالظاهرة المخاطية المثانية أو بالصفحة الخاصة (pTa, pT1, pTis)، فإنه تبقى نسبة لا بأس بها من الأورام المشخصة في مرحلة متقدمة تستدعي استئصال مثانة يخرب حياة المريض [7]، و لدى المرضى المشخص عندهم السرطان المثانية في مرحلة متقدمة (pT3) pathological stage خطر النكس و الغزو العضلي متزايدين [8].

لذلك تهدف الدراسة إلى:

- 1- التشخيص الدقيق من خلال الفحص النسيجي لعينات الآفات المسؤولة عن الأعراض و العلامات السريرية التي تدفع كل من المريض و الطبيب لقبول عملية التجريف.
- 2- التتميط النسيجي لأورام المثانة الخبيثة، و مرحلة الورم إن أمكن ذلك، و من ثم استنتاج أفضل الطرق و الأزمنة المناسبة لتجريف المثانة عبر الإحليل.
- 3- إجراء دراسة إحصائية بسيطة فيما يخص العمر و الجنس و درجة الورم النسيجية عند التشخيص و مرحلة تطور الورم، لاستنباط نتائج عملية قد تساعد في تحسين العلاج و إنذار المرض.

طرائق البحث ومواده:

أجري عمليات تجريف المثانة أو الإحليل الموثي عبر الإحليل أو استئصال جراحي كامل للمثانة أو لورم المثانة في مستشفى الأسد الجامعي في الفترة بين 2010-2012 م، لعدد من مرضى المسالك البولية السفلية (194 مريض)، متوسط أعمارهم (64.29) سنة، تراوحت الأعمار بين 15 و 90 سنة، نرى في الجدول (6) و الشكل (4) توزع الخزع على السنوات بحسب الجنس، يظهر الجدول (7) و الشكل (5) نوع الخزع المجراة.

أجري دراسة عيانية لحالات استئصال المثانة الجذري، و تحديد نمط نمو الورم، أما الحالات المأخوذة من الأرشيف فقد تم تحديد شكل نمو الورم من الوصف السريري سواء من التنظير أو من التصوير، تم تثبيت العينات بالفورمالين 10%، ثم صب النسيج ببلوكات الشمع و أخذت مقاطع نسيجية سماكتها 3-5 ميكرون بوساطة مقطع

(microtome)، ومن ثم استعملت تلوينات روتينية هيماتوكسيلين و إيوزين (H&E) . تم الرجوع إلى أرشيف قسم التشريح المرضي لإعادة تقييم بعض الحالات التي كانت قد درست قبل بدء البحث، و درست المقاطع النسيجية بالمجهر الضوئي من جديد، أو تم إعادة تقطيع بلوكات الشمع و تلوينها مجدداً و دراستها. قد التقطت صور المقاطع النسيجية الملونة روتينياً (H&E) أثناء التقييم باستعمال كاميرا رقمية (Nikon DS-Fi1) مركبة على مجهر ضوئي (Nikon Eclipse 50i) أو كاميرا رقمية من نوع (Sony, cyber-shot)، مع تكبيرات X10 أو X20 أو X 40 أو X 60 للعدسة الجسمية و تكبير X 10 للعدسة العينية، و تم التعامل معها في حاسوب شخصي في برنامج ويندوز (Microsoft XP professional version 2002). الصور بتكبيرات متباينة.

الدراسة المورفولوجية

1-المظهر العياني

الأورام النامية عبر الجدار 27 (13.17%)، قاسية، ثخانة الجدار وصلت إلى عدة سنتمترات، الشكل (B، 6) و حالتان مسطحة (سرطان لابتدة). معظم الأورام ناتئة ضمن جوف المثانة 176 (85.85%)، لينة إلى قاسية، على شكل حليمات أو سليلات متعددة تملأ جوف المثانة و بدرجات متباينة جزئياً أو كلياً، الشكل (C، 6)، بعضها منقرح 10 أورام. سطح المقاطع الورمية رمادية إلى بيضاء.

2- المظاهر النسيجية

عدد الخزع المشخصة خباثة مثانية 208، منها ورم مثاني بدئي خبيث في 207 خزع (82.80%). عدد الخزع التي أظهرت عناصر التهاب 21، عدد الخزع المشخصة ورم مثاني سليم 2 (عضلوم أملس)، عدد الخزع غير الكافية للتقييم 5. عدد الخزع التي كشف فيها ورم موتة دون آفة ورمية مثانية 9. عدد الخزع المظهرة فقط ثن درجة 1-2 هو 4، و مع سرطان لابتدة دون خباثة غازية 2. الجدول (1).

الجدول (1) الدراسة النسيجية للخزع بحسب نوع التشخيص النسيجي المجهرى

العدد	التشخيص
202	سرطان بولية الخلايا (انتقالية الخلايا)
2	سرطان لابتدة فقط
4	ثن داخل الظهارة درجة 1 أو 2
1	سرطان غدوية
2	سرطان حشفية الخلايا
16	لا نوعي
1	نوعي
6	آفات حؤولية
2	ورم مثانة عضلي أملس سليم
5	خزعة غير كافية
4 واحد منها يغزو المثانة	خبيث
5	فرط تنسج عقيدي سليم
250	المجموع

الجدول (2) المظاهر النسيجية الأخرى المرافقة للسرطانة بولية الخلايا

العدد	المرافق النسيجي للسرطانة البولية المثانية
5	تراكيب حرشفية
4	تميز غدي
5	غزو أوعية
5	سرطانة لابدة
6	غزو الموثة من المثانة
4	مظاهر التهابية مزمنة

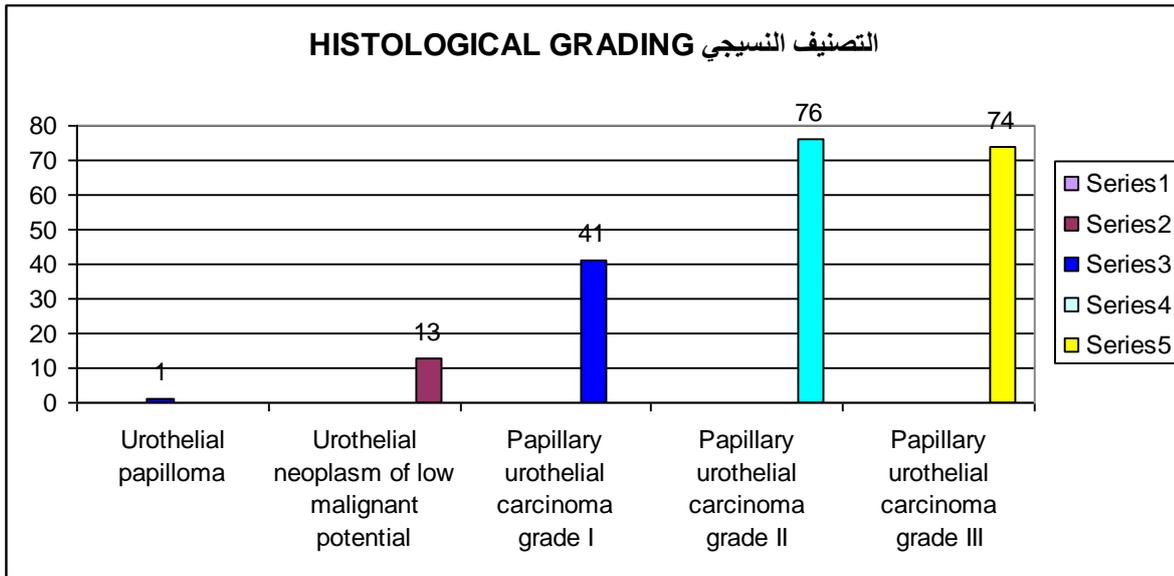
تبين أن عدد حالات المظاهر الالتهابية في المثانة هي 21 (8.40%) منها 4 حالات سرطانة مثانية كما في الجدولين (2,1). هل للالتهاب دور في نشوء أو التطور السريع لخباثات المثانة؟ هذا يستحق الدراسة و البحث.

3- الدرجة النسيجية

من الجداول (4,3,1) عدد الخزع التي أظهرت ورماً مثانياً بدئياً من الظهارة البولية 207 خزع، بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية النسيجي للسرطانة بولية الخلايا، تم عزل 41 خزعة (20.10%) منخفضة الدرجة النسيجية (Low grade urothelial carcinoma) و عالية الدرجة (high grade urothelial carcinoma) 149 خزعة (72.76%). و بما أن الورم المثاني الغازي يبدأ بثدن من الدرجات البسيطة و من ثم يتطور إلى سرطانة لابدة (carcinoma in situ) و بعد ذلك ورم ذو درجة خباثة منخفضة و يتلو ذلك سرطانة درجة (I) و من ثم يبدي درجة نسيجية عالية أو ورم خبيث غازي، فإنه من الواجب دوماً التحري و الكشف الباكر عن التغيرات النسيجية في مراحلها الباكرة قبل أن تتطور إلى سرطانات من الدرجة الثانية أو الثالثة، و التي غالباً ما تكون غازية لجدار المثانة.

الجدول (3) التصنيف النسيجي Histological Grading لدرجات الورم المثاني البولي الظهاري (الانتقالي الخلايا) بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 1973م [1].

النسبة المئوية %	العدد	البنية النسيجية
0.50	1	Urothelial papilloma
6.37	13	Urothelial neoplasm of low malignant potential
20.10	41	Papillary urothelial carcinoma grade I
36.76	75	Papillary urothelial carcinoma grade II
36.27	74	Papillary urothelial carcinoma grade III
100	204	المجموع



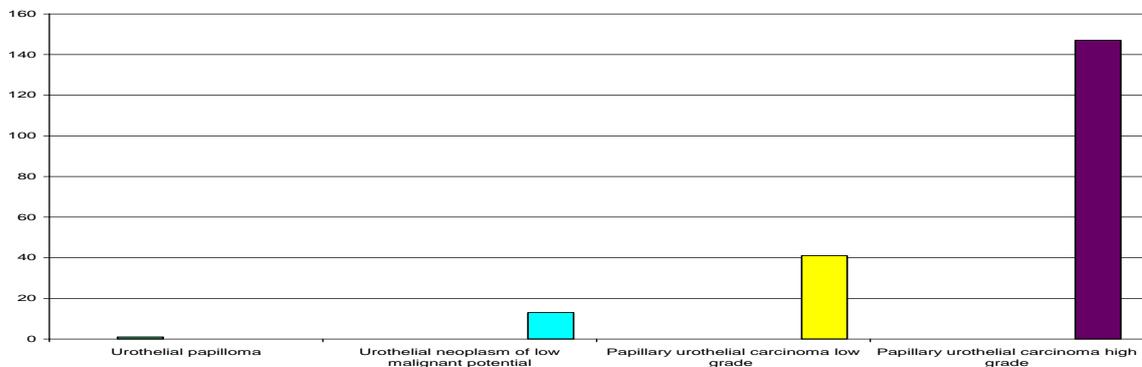
الشكل (1) تكرارات الأصناف النسيجية المختلفة في العينات المدروسة

الجدول (4) التصنيف النسيجي بحسب المنظمة العالمية لعلم الأمراض البولية (ISUP)

و تعديلات منظمة الصحة العالمية (WHO) لعام 2004. [1].

النسبة المئوية %	العدد	البنية النسيجية
0.50	1	Urothelial papilloma
6.37	13	Urothelial neoplasm of low malignant potential
20.10	41	Papillary urothelial carcinoma low grade
73.03	149	Papillary urothelial carcinoma high grade
100	204	المجموع

التصنيف النسيجي بحسب منظمة الصحة العالمية WHO



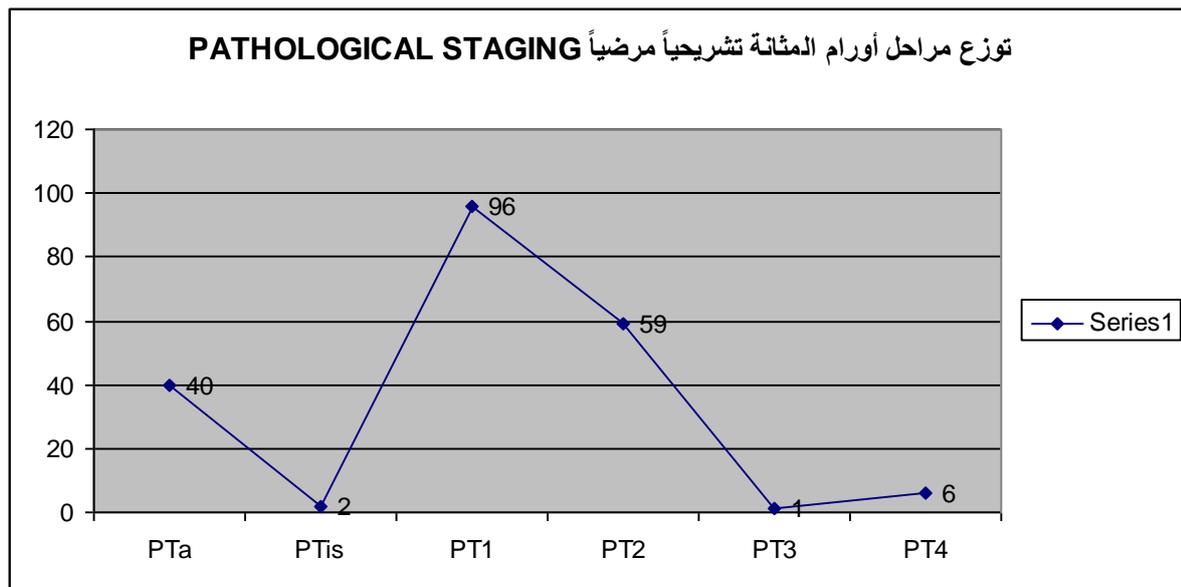
الشكل (2) التصنيف النسيجي للسرطان البولية المثانية بحسب منظمة الصحة العالمية

مرحلة الأورام بعد الدراسة التشريحية المرضية

يبين الجدول (5) و الشكل (3) أنه تم شخيص الورم في مرحلة متأخرة (PT2, PT3, PT4) لدى 66 مريض (32.35%). و كان التشخيص في مرحلة مبكرة (PTa, PTis, PT1) لدى 138 مريض (67.65%)، وهذا رقم جيد، و لكن يمكن تحسينه باستخدام وسائل تشخيص متنوعة و متعددة و عدم إهمال أي عرض بولي سفلي، و بذلك نقل من عدد الحالات المشخصة في المراحل المتأخرة و بالتالي تحسين إنذار الورم.

الجدول (5) مرحلة أورام المثانة البولية الخلايا المدروسة تشريحياً مرضياً Pathological Staging . [9]

المرحلة STAGE	العدد	النسبة المئوية (%)
PTa	40	19.60
PTis	2	0.98
PT1	96	47.06
PT2	59	28.92
PT3	1	0.50
PT4	6	2.94
المجموع	204	100



الشكل (3) توزع أورام المثانة المدروسة بحسب المرحلة التشريحية المرضية

النتائج و المناقشة:

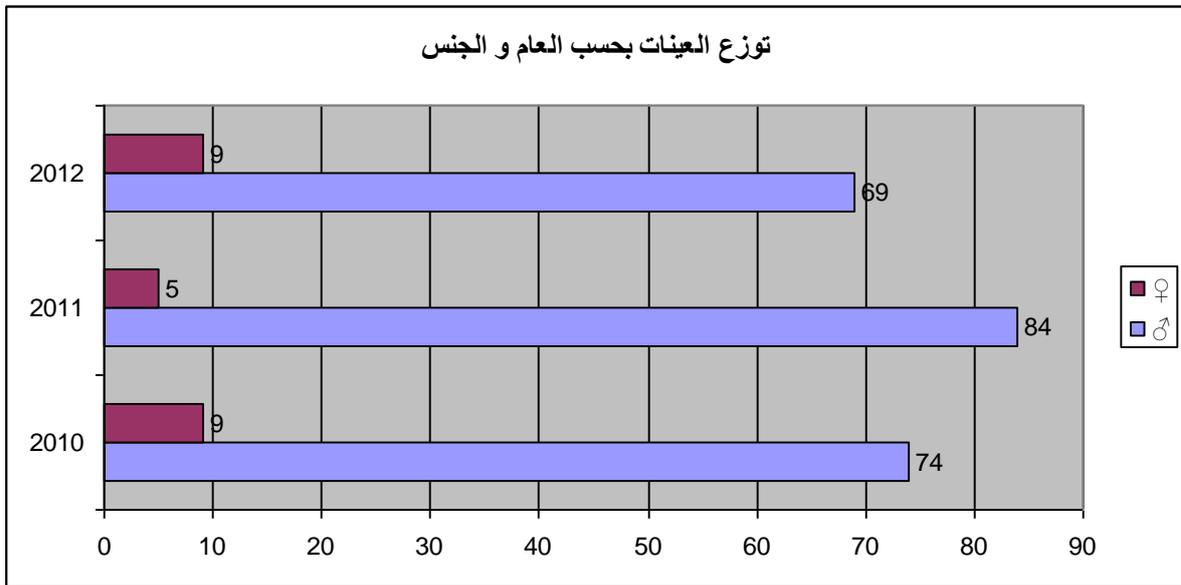
النتائج

يظهر في الجدولين (6,7) و الشكلين (4,5)، توزع الخزع بحسب السنة و الجنس و نوع الخزعة المدروسة.

الجدول (6) توزيع الخزع على السنوات بحسب الجنس

المجموع		2012		2011		2010		السنة
250		78		89		83		العدد
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	الجنس
23	227	9	69	5	84	9	74	

نسبة الرجال 90.80% ، و النساء 9.20%. نسبة خزع الرجال على خزع النساء تقريباً 14:1. عدد المرضى الإجمالي 194 مريض (منهم ذكور 172، إناث 22) نسبة المرضى الرجال إلى النساء 7.82:1.



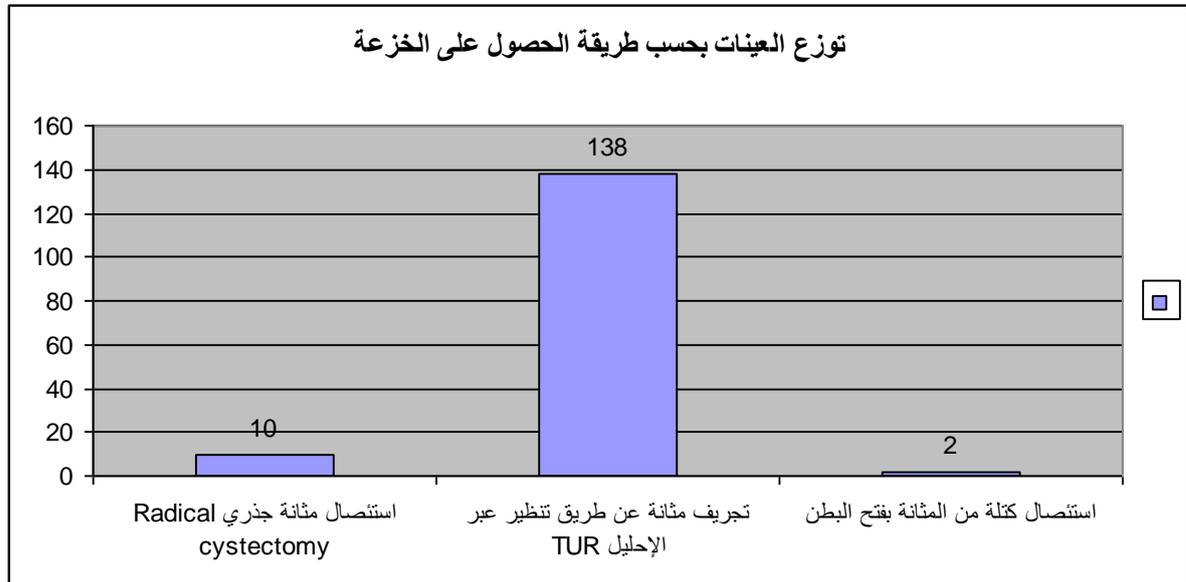
الشكل (4) توزيع العينات بحسب العام و الجنس

بلغ عدد المرضى المكرر لديهم أخذ الخزع 28 مريضاً (تجريف عبر الإحليل في البداية و من ثم تم استئصال مثاني جذري لدى 10 مرضى و استئصال مثانة بفتح البطن لمريضين كما في الجدول (7) خلال سنوات الدراسة الثلاث. عدد الخزع المثانية لهؤلاء المرضى المكرر لديهم أخذ العينات 84 خزعة، تتراوح عدد الخزع لكل مريض من هؤلاء بين خزعتين وسبع خزع خلال 3 سنوات (وسطياً 3 خزع). بينما المعدل الوسطي لكل المرضى المدروسين هو 1.1 = 194/206.

الجدول (7) يبين توزيع نوع الخزع المجراة و النسبة المئوية

النسبة المئوية (%)	العدد	نوع الخزعة
95.20	238	تجريف مثانة عن طريق تنظير عبر الإحليل TUR
4.00	10	استئصال مثانة جذري Radical cystectomy
0.80	2	استئصال كتلة من المثانة بفتح البطن
100	250	المجموع

النسبة العالية لتجريف المثانة عبر الإحليل 238 حالة (95.20%)، و التي كانت فعالة في تشخيص آفات المثانة بنسبة 97.90%، هذا يشجع على استمرار إتباع هذه الطريقة في تشخيص التغيرات المرضية في المثانة.



الشكل (5) توزع العينات بحسب طريقة أخذ العينة من المثانة

العمر

تتراوح الأعمار لكل العينات بين 15 سنة (ورم عضلي أملس) و 90 سنة. متوسط العمر 64.29. لكن أصغر مريض مصاب بورم مثاني بولي الخلايا بعمر 25 سنة. تتراوح أعمار النساء بين 45 و 85 سنة، متوسط العمر 64.26. متوسط عمر الرجال 64.30. هناك خزعتان لم يتم معرفة عمر المريضين فيهما. عدد المرضى في المجموعات العمرية من 60 إلى 79 هو 145 مريض (58.47%).

الجدول (8) المجموعات العمرية لمرضى الخزع المثانية.

المجموع	العمر ≤ 80	79-70	69-60	59-50	العمر ≥ 49	المجموعة العمرية
248	32	80	65	45	26	العدد
100	12.90	32.26	26.21	18.15	10.48	النسبة المئوية (%)

الدراسة المقارنة

لم نلاحظ في دراستنا وجود فحص بول خلوي (urine cytology)، مترافق مع الخزع التنظيرية، مع العلم أنه في الطب السريري و الأدب الطبي حاز هذا الاختبار السهل و السريع و غير المكلف و غير الراض للمريض على أهمية كبيرة الجدول (9)، و يمكن أن يقلل من عمليات تنظير المثانة لكنه أقل حساسية منها في كشف السرطان. أغلب الباحثين يفضلون ترافق التنظير مع الفحص الخلوي للبول المطروح طبيعياً أو المستخرج مع التنظير أو غسالة

المثانة، حيث النوعية و الحساسية عالية جداً في حالات الخباثة عالية الدرجة، و لكنها منخفضة في الخباثات منخفضة الدرجة. [13,12,11,10].

جدول (9) مكان و سنة الدراسة و عدد الحالات أو العينات المدروسة مع الحساسية و نوعية الفحص الخلوي للبول.

النوعية Specificity	الحساسية Sensitivity		عدد المرضى أو العينات المدروسة	سنة الدراسة و مكان الدراسة	رقم المرجع
	عالي الدرجة	منخفض الدرجة			
%86	%84	%16	109	غير معروفة	11
%97-93	%96	%30	2594	USA 2011	12
لم تدرس	%96	%18	125	Slovenia 2007-2009	13

6-2 تشير نتائجنا إلى أن حوالي ثلثي المرضى 136 (67.33%)، تم تشخيصهم في مرحلة مبكرة قبل غزو العضلية المخاطية (pT_a, pT_{is}, pT₁)، و هذا يدعو إلى التفاؤل، لكن لهؤلاء المرضى نسبة عالية من الإصابات بسرطانها ناكسه عديدة البؤر أو في السبيل البولي العلوي بمرحلة متقدمة، كما أشار عدد من الباحثين [16,15,14]. مما يستدعي التعامل بحذر مع هذه الحالات و المراقبة المستمرة بعد العلاج المناسب.

جدول (10) نسبة المرضى المشخص لديهم خباثة مثانية في مرحلة مبكرة.

المرجع	سنة الدراسة	عدد المرضى الإجمالي	نسبة المرضى المثوية في مرحلة مبكرة (pT _a , pT _{is} , pT ₁)
14	2010-1999	221	28.00
15	2008-1998	34	%100
16	2003-1993	82	96
دراستنا	2012-2010	194	67.33

6-3 نسبة الرجال و النساء حوالي 1:7.82 في دراستنا، كما في الجدول (6) و الشكل (4)، بينما بينت أغلب الدراسات أن هذه النسبة هي وسطياً 1:3 [6,5,4,3,2,1]. يستدعي هذا الفرق الكبير البحث عن عوامل الخطر البيئية أو البنيوية المسببة نشوء سرطان المثانة لدى الرجال.

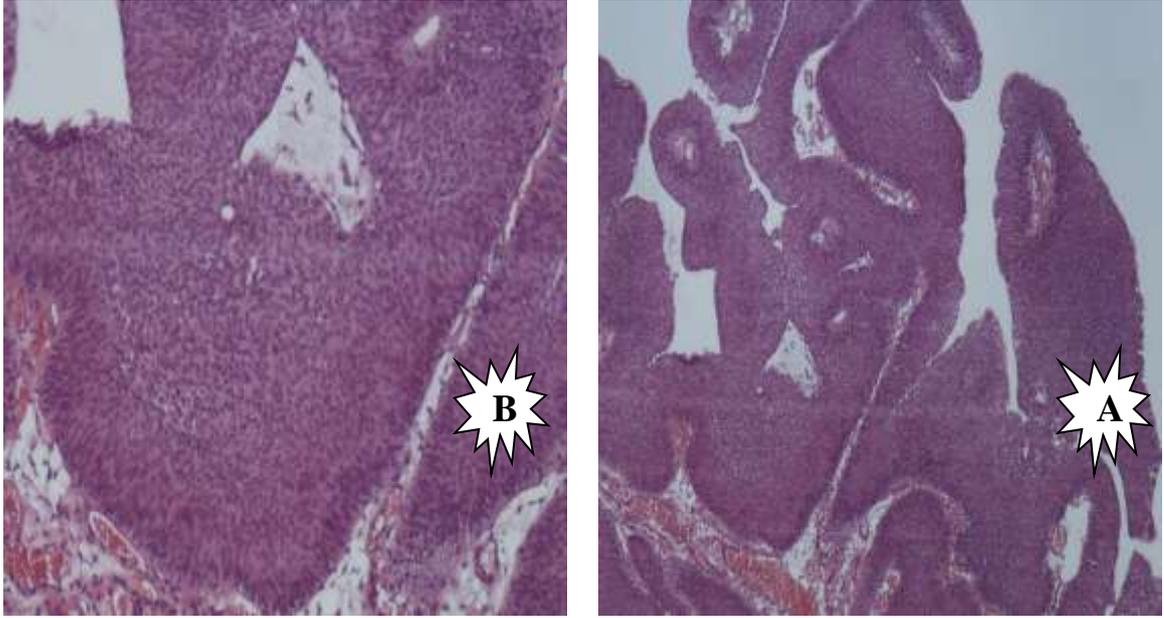
جدول (11) مقارنة التوزع حسب الجنس.

المرجع	عدد المرضى الإجمالي	عدد الرجال، النسبة المثوية	عدد النساء، النسبة المثوية	الرجال : النساء
5	245	192، %84	53، %16.00	1 : 3.62
6	1316	884، %67.17	432، %32.83	1 : 2.05
دراستنا	194	172، %90.80	22، %9.20	1 : 7.82

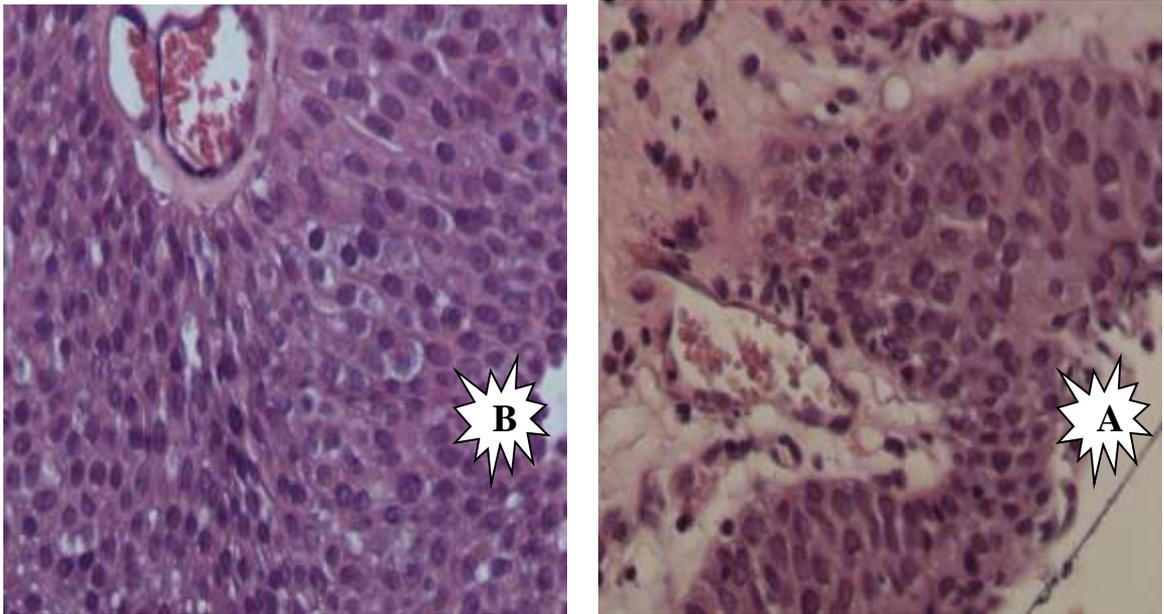
4-6 لم نلاحظ في دراستنا وجود أورام خبيثة ظهارية المنشأ لدى أطفال ما دون 20 سنة، بعكس ما ذكرت دراسة إلى وجود 9 أطفال دون سن 18 لديهم سرطان بولية في المثانة [17]، و في دراسة أخرى تبين وجود 100 حالة سرطانية لدى الأطفال من 1950 و حتى 2010 [18]. معظم أورام المثانة الخبيثة هي في سن أكبر من 50 سنة 89.52% كما في الجدول (8)، و هذا يتوافق مع دراسات متعددة [3, 4].



الشكل (6) سرطان بولية الخلايا: A مثانة مستأصلة قبل فتحها.
B نمو سرطان داخل جدار المثانة. C سرطانة حلزمية ناتئة داخل جوف المثانة

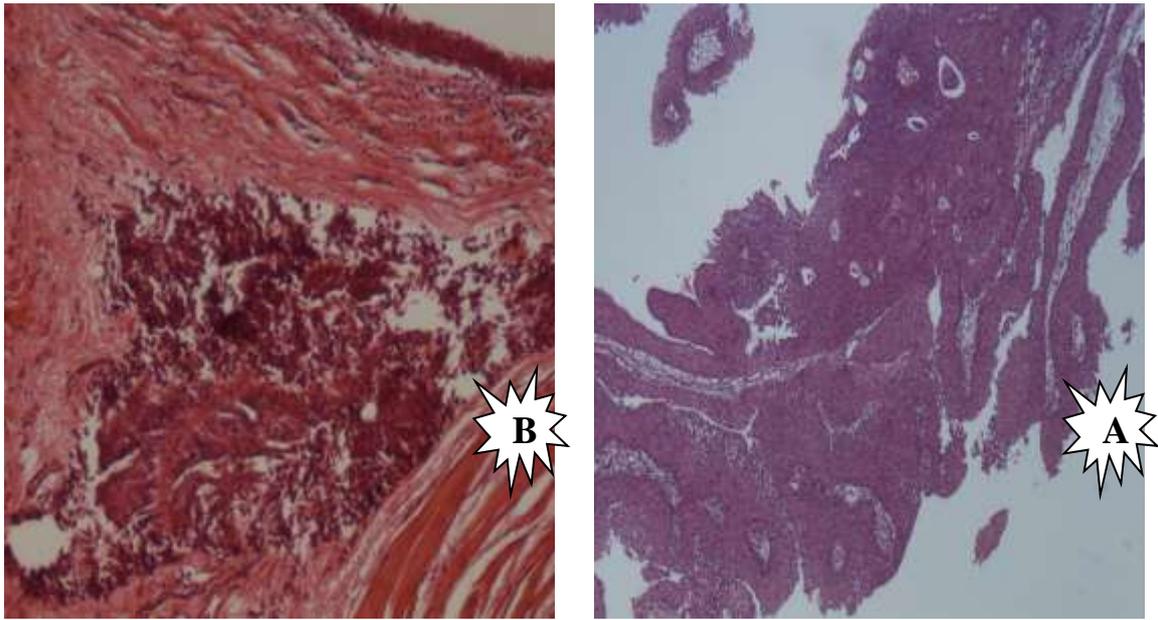


الشكل (7) A, B سرطانة حليمية منخفضة الدرجة (low grade) ناتئة في جوف المثانة (PTa)

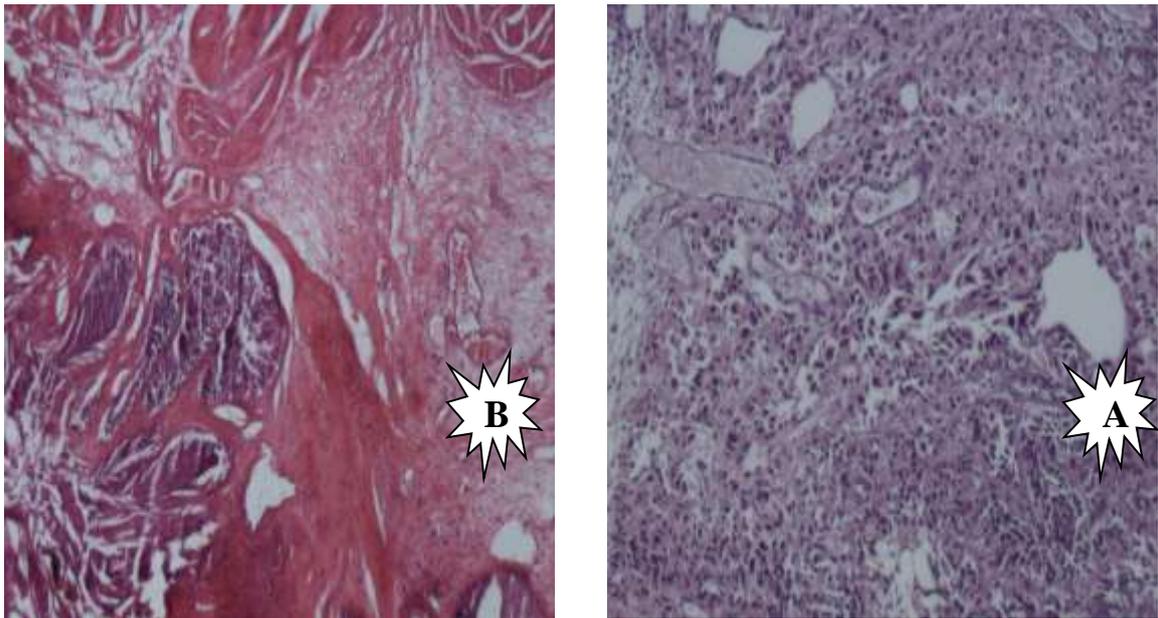


الشكل (8) A سرطانة لابدة PTis عالية الدرجة (high grade) ، B

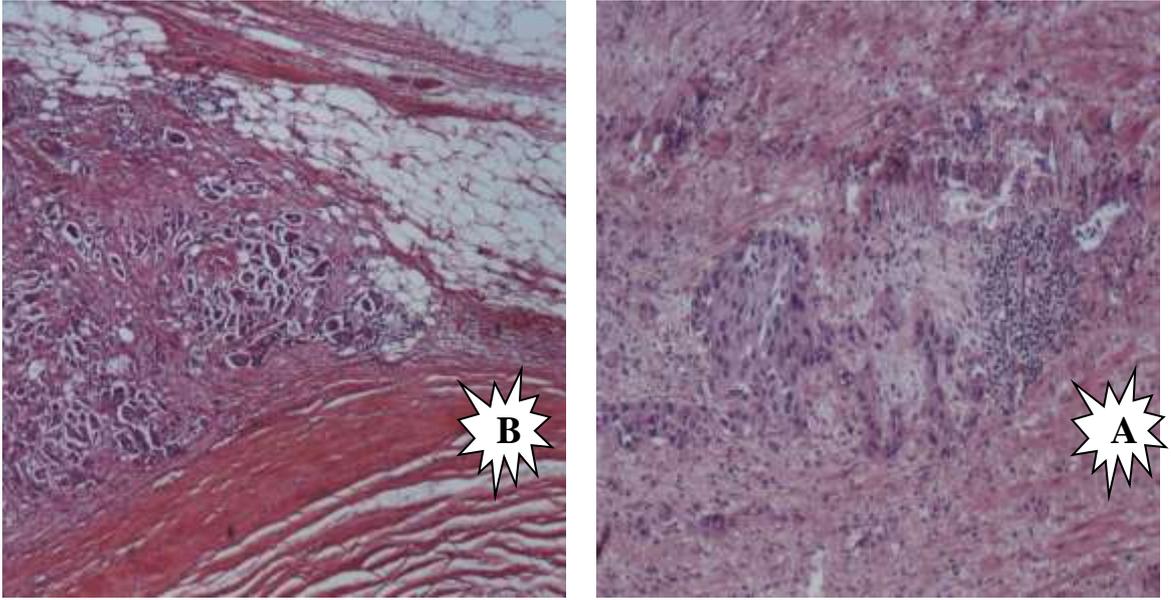
سرطانة منخفضة الدرجة (low grade) مع ميل للخبيث Urothelial neoplasm of low malignant potential



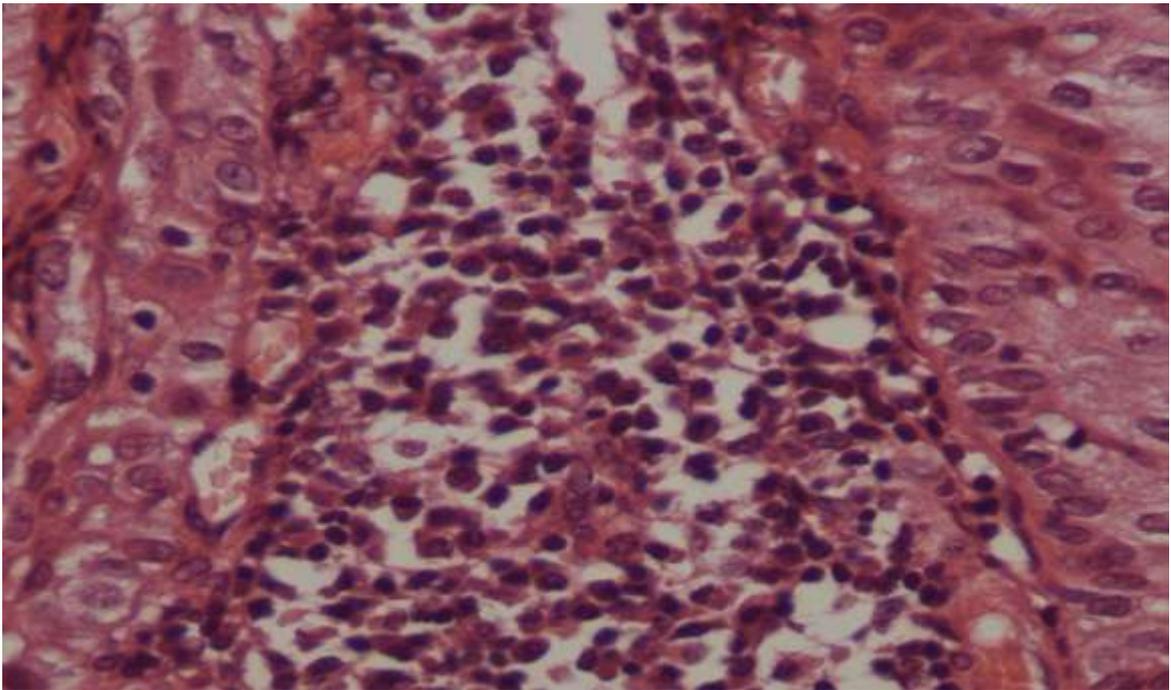
الشكل (9) A سرطانة حليمية (low grade)، PT1.
B سرطانة حليمية (high grade)، PT2 مع غزو العضلات



الشكل (10) A, B سرطانة بولية الخلايا سينية التميز، (high grade) أو من الدرجة 3، المرحلة 3 (PT3, GRADE 3)، تغزو العضلات في B



الشكل (11) A, B سرطانة سيئة التمييز (high grade) من الدرجة 3، المرحلة 4 (PT4, Grade 3)، غزو العضلات و النسيج الشحمي حول المثانة



الشكل (12) سرطانة حللمية من الدرجة الثانية (high grade) تبدي خلايا التهابية في السدى.

الاستنتاجات والتوصيات:

1. التّشخيص في مرحلة متقدمة لدى 66 مريض (32.68%) يستدعي العمل على تشخيص مبكّر أكثر باتّباع وسائل متعدّدة، أمام أيّة حالة أعراض بولية سفلية، أقترح أن يكون من بين الفحوص تحريّ الخلايا الشاذة في البول، باعتباره سريع و سهل و رخيص و غير راض للمريض.
2. من الواجب دوماً التحري و الكشف الباكر عن التغيرات النسيجية في مراحلها الباكرة قبل أن تتطوّر إلى سرطانات من الدرجة الثانية و الثالثة، و التي غالباً ما تكون غازية لجدار المثانة.
3. نسبة المظاهر النسيجية الالتهابية في العينة المدروسة تقارب (8.40%) 21 خزعة منها 4 حالات سرطانه مثانية، و من المفيد النظر إلى التهاب أو التخريش المزمن الناتج عن الإلتان أو الحصيات على أنها عوامل خطر في نشوء الخباثة البولية في المثانة كما يشير بعض الباحثين [19]، فيجب عدم إهمال هذه الحالات المرضية، و الموضوع يحتاج إلى مزيد من البحث و الدراسة من أجل التشخيص الباكر و اختيار العلاج المناسب في الوقت المناسب.
4. قد يكون من المفيد مستقبلاً البحث عن سبب الارتفاع الكبير في نسبة إصابة الرجال مقارنة مع النساء (1: 7.82) في عينات مستشفى الأسد الجامعي و التي تختلف عن النسب العالمية، ربما تكون عوامل بيئية أو ذاتية؟.

المراجع:

1. KUMAR, V.; ABUL, K.A.; FAUSTO, N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed., Elsevier Saunders, International Ed., 2005, 1525.
2. ROSAI, J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed., Mosby, USA & London, 2004, 2977.
3. ADES, T; BROWN, E ;ROSARIO,M.D.ABRAHAMS,N.A.; HUDES, G.R. ; SEXTON, W.J. *Bladder Cancer Treatment Guideline For Patients*, Version Iii/December 2007, American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network, USA, 2007, 71.
4. GREEN, D.A.; RINK, M.; XYLINAS, E.; MATIN, S.F.; STENZL, A.; ROUPRET, M.; KARAKIEWICZ, P.I.; SCHERR, D.S.; SHARIAT, S.F. *Urothelial Carcinoma of the Bladder and the Upper Tract: Disparate Twins Review Article*. The Journal of Urology, Volume 189, No4, April 2013 , Pages 1214-1221.
5. MAY, M.; BASTIAN, P.J.; MAY, S.B.; FRITSCH, H.M.; TILKI, D.; OTTO, W.; BOLENZ, C.; GILFRICH, C.; TROJAN, L.; HERRMANN, E.; MORITZ, R.; TIEMANN, A.; MÜLLER, S.C.; ELLINGER, J.; BUCHNER, A.; STIEF, C.G.; WIELAND, W.F.; HÖFNER, T.; HOHENFELLNER, M.; HAFERKAMP, A.; ROIGAS, J.; ZACHARIAS, M.; NUHN, P.; BURGER, M. *Gender-specific differences in cancer-specific survival after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder in pathologic tumor stage T4a Original Research Article*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Volume 31, No7, October 2013, Pages 1141-1147
6. YOUSSEF, R.F.; SHARIAT, S.F.; LOTAN, Y.; WOOD, C.G.; SAGALOWSKY, A.I.; ZIGEUNER, R.; LANGNER, C.; MONTORSI, F.; BOLENZ, C.; MARGULIS, V. *Prognostic Effect Of Urinary Bladder Carcinoma In Situ On Clinical Outcome Of Subsequent Upper Tract Urothelial Carcinoma Original Research Article*, Urology, Vol. 77, No4, April 2011, Pages 861-866
7. MADELON, N.M.A.; ZWARTHOF, E.C.; STEYERBERG, E.W.; BOOGAARD, M.W.; NIJSEN, T.H.Y. ; KEUR, K. A.; EXSEL, A.J.A.; KIRKELS, W.J.; ANGMA, C.; H. KWAST, H. *Microsatellite Analysis of Voided-Urine Samples for Surveillance of Low-Grade Non-*

Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Feasibility and Clinical Utility in a prospective Multicenter Study. (CEFUB) Original Research Article, European Urology, Volume 55, №3, March 2009, Pages 659-668.

8. KIM, K.H.; YOU, D.; JEONG, I.G.; HONG, J.H.; AHN, H.; KIM, C.S. *Muscle-Invasive Bladder Cancer Developing After Nephroureterectomy For Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma* Original Research Article *Urologic Oncology: Seminars And Original Investigations*, Volume 31, №8, November 2013, Pages 1643-1649

9. EDGE, S.B.; BYRD, D.R.; COMPTON, C.C.; FRITZ, A.G.; GREENE, F.L. *Cancer staging manual Seventh edition*, USA, American Joint Committee on Cancer, 2010, 643

10. XYLINAS, E-E.; KLUTH, L.A.; RIEKEN, M.; KARAKIEWICZ, P.I.; LOTAN, Y.; SHARIAT, S.F. *Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer* Review Article. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Vol. 32, №3, April 2014, Pages 222-229

11. YAFI, F.A.; BRIMO, F.; STEINBERG, J.; APRIKIAN, A.G.; TANGUAY, S.; KASSOUF, W.; *Prospective Analysis Of Sensitivity And Specificity Of Urinary Cytology And Other Urinary Biomarkers For Bladder Cancer* Original Research Article. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Available online 15 July 2014

12. YE, F.; WANG, L.; CASTILLO-MARTIN, M.; MCBRIDE, R.; GALSKY, M.D.; ZHU, J.; BOFFETTA, P.; ZHANG, D.Y.; CORDON-CARDO, C.; *Biomarkers for bladder cancer management: present and future.* *Am J Clin Exp Urol*, Vol.2, №1, 2014, 1-14

13. FLEZAR, M.S. *Urine And Bladder Washing Cytology For Detection Of Urothelial Carcinoma: Standard Test With New Possibilities.* *Radiol Oncol*, Vol.44, №4, Slovenia, 2010; 207-214

14. MILOJEVIC, B.; DJOKIC, M.; SIPETIC-GRUJICIC, S.; MILOJEVIC, I.G.; VUKSANOVIC, A.; NIKIC, P.; VUKOVIC, I.; DJORDJEVIC, D.; BUMBASIREVIC, U.; TULIC, C. *Prognostic significance of non-muscle-invasive bladder tumor history in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma* Original Research Article. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Vol.31, № 8, November 2013, Pages 1615-1620.

15. LEE, T.K.; CHAUX, A.; KARRAM, S.; MIYAMOTO, H.; MILLER, J.S.; FAJARDO, D.A.; EPSTEIN, J.I.; NETTO, G.J. *Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center* Original Research Article. *Human Pathology*, Vol 42, № 11, November 2011, Pages 1799-1803

16. RAMAN, J.D.; SOSA, R.E.; VAUGHAN, E.D.; SCHERR, D.S. *Pathologic Features Of Bladder Tumors After Nephroureterectomy Or Segmental Ureterectomy For Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma* Original Research Article. *Urology*, Volume 69, Issue 2, February 2007, Pages 251-254

17. BUJONS, A.; CAFFARATTI, J.; GARAT, J.M.; VILLAVICENCIO, H. *Long-term follow-up of transitional cell carcinoma of the bladder in childhood.* Paediatric Urology Department, Fundacio' Puigvert, Barcelona, Spain Received 14 May 2013; accepted 6 August 2013 Available online 31 August 2013

18. ALANEE, S.; SHUKLA, A.R. *Bladder malignancies in children aged <18 years: results from the surveillance, epidemiology and end results database.* *BJU, Int* 2010; 106:557e 60.

19. EBLE, J.N.; SAUTER, G.; EPSTEIN, J.I.; SESTERHENN, I.A. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* IARC Press, WHO, OMS, Lyon, 2004, Page 94