

## دراسة تحليلية لأورام المثانة في مشفى الأسد الجامعي / بجامعة تشرين / وذلك خلال فترة 24 شهراً

الدكتور محمد حسن يوسف \*

(قبل للنشر في 2003/8/6)

### □ الملخص □

من المتعارف عليه أن كل بيئة دموية غير مؤلمة وفي سنٍ متقدم وعند شخصٍ مولع بالتدخين هي ورمية حتى يثبت العكس وتعتبر سرطانة المثانة السبب الخامس للوفاة في البلدان المتطورة صناعياً وقد ثبتت العلاقة بين السرطانة المثانية والمسرطنات الصناعية والتدخين وذلك في 40% وقد دهشنا لكثرة تصادفها في السنوات الأخيرة في المنطقة الساحلية وقد يكون هذا عائد باعتقادنا إلى التلوث البيئي-الغذائي وبالتالي كان أول أهداف دراستنا هو التنبيه إلى الابتعاد عن تلك المسرطنات المؤهبة كما هدفنا إلى تقديم النصائح والاقتراحات الممكنة بشأن الوقاية والتشخيص المبكر والمعالجة المبكرة حيث شملت دراستنا على مدى سنتين اعتباراً من 2001/1/1 وحتى 2002/12/31 /35/ خمسة وثلاثين مريضاً كان منهم 31 ذكراً و4 إناث ومتوسط أعمارهم 66.5 سنة دخن منهم 80% لمدة زمنية وسطية مقدرة بـ 32.5 سنة ووسطي الكمية المدخنة 25 سيكارة/ يوم وأما الأعراض وطرق التشخيص فقد كانت روتينية كلاسيكية وطبق استئصال المثانة الجذري التام عند 4/ أربعة مرضى واستئصال المثانة الجزئي عند مريضٍ واحد وأجري التجريف عبر الإحليل للورم المثاني وذلك عند 22/ اثنين وعشرين مريضاً ولم يتمكن من إجراء أي تداخل جراحي عند 8/ ثمانية مرضى وأما النموذج النسيجي فكان في غالبته العظمى من نموذج سرطانة المثانة ذو الخلايا المتحولة الحليمية (91,42%).

وبالخلاصة ومن أجل وقاية فعالة فإننا نقترح إجراء دراسةٍ بيئيةٍ جديّة للبيوت البلاستيكية الزراعية وللمحطة الحرارية وللمصفاة النفطية ولمعمل الإسمنت ولمصنع السجائر والموجودة على شاطئ ساحلنا العربي السوري. كما يجب إجراء الفحوص الدورية المتكررة للأشخاص المعرضون للمسرطنات الخارجية وأخيراً فإننا نقترح إنشاء مركزٍ وطني لدراسة تلك الأورام.

\*أستاذ مساعد في قسم الجراحة- كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

## **Analytical Review of Bladder Carcinoma during 24 Months / Alassad University Hopsital / Tishreen University**

**Dr. Mohammad Youssef\***

**(Accepted 6/8/2003)**

### **□ ABSTRACT □**

It is known that every painless hematuria found in cases of heavy smoker and advanced age is supposed to be taken as malignant hematuria. In industrial countries, bladder carcinoma is the fifth leading cause of death, and the relationship between bladder carcinoma & industrial carcinogens was proven in 40%. In recent years, we are astonished by the increase in the number of bladder carcinoma in our coastal region. This is perhaps due to environmental & alimentary factors, so the first aim of our study is to know these carcinogenic factors and to suggest the earlier procedures of diagnosis, treatment & prevention. There were 35 cases, during 24 months, from 1/1/2001 to 31/12/2002, 531 males, 4 females, age-range: 66.5 years 80% heavy smoker, who smoked 25 cigarette / day over 32.5 years. Symptoms & Diagnosis were done routinely. Total radical cystectomy was used in 4 cases, partial cystectomy was used in one case, but the trans-urethral resection of bladder carcinoma was applied in 22 cases, while nothing could be done for 8 patients, regarding the histologic type, it was papillary transitional cell carcinoma in 91,42%.

In conclusion, for an efficace prophylaxis, we suggest a serious environmental study for the following complexes found in our coast: agricultural plastic units, the power generation plant, the petroleum raffinry, the tobacco ciment factories, as well as a periodic examination of people supposed to be exposed to risks. Finally we suggest a national center for the study of bladder car cinoma.

---

\* Associate Professor at the Department of Surgery- Faculty of Medicine, Tishreen- University- Lattakia- Syria

## مقدمة Introduction:

يصادف في 80% من سرطانات المثانة بيلة دموية عيانية، غير مؤلمة، شاملة gross, painless hematuria وقد تكون بدئية أو انتهائية وبالمختصر المفيد كل بيلة دموية غير مؤلمة وفي سن متقدم هي ورمية حتى يثبت العكس<sup>[1,2,3]</sup>، ولا يزال تنظير المثانة مع أخذ خزعة من الأماكن المشتبهة من أهم المراحل التشخيصية<sup>[4,5]</sup> وقد وجد طيف واسع من المعالجات الهجومية والمحافظة وتعتبر سرطانة المثانة السبب الخامس للوفاة في البلدان المتطورة صناعياً<sup>[6]</sup> وهي أكثر تصادفاً عند الذكور منه عند الإناث ولاسيما بعد سن الـ 75 سنة والنوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو سرطانة المثانة ذو الخلايا المتحولة<sup>[7,8]</sup> Transitional cell carcinoma وتعتبر هذه السرطانة من نتائج التطور الصناعي<sup>[9]</sup> والعلاقة بينها وبين المسرطنات الخارجية معروفة منذ عام 1895 وفي مقدمتها المسرطنات الصناعية Industrial carcinogens والتدخين الذي أثبت دوره في % 30-40 من الحالات<sup>[10,11,12]</sup>.

## مبررات البحث Study's reason:

هو كثرة تصادف هذا الورم في بلدنا بشكل عام وفي ساحلنا السوري بشكل خاص ولاسيما في السنوات الأخيرة حيث كثرت نسب حدوثه وقد يعود هذا إلى التلوث البيئي -الغذائي مثل استخدام المواد الكيماوية في تحسين إنتاج الخضار والفواكه (الببوت البلاستيكية) ووجود المحطة الحرارية ومصفاة تكرير النفط ومصنع سجائر التبغ بتماس المجمعات السكنية وكتفن المدخنين في نوع وطريقة وكمية دخانهم.

## أهداف البحث Study's objectifs:

لقد ثبت كما ذكرنا سابقاً علاقة أورام المثانة بالمسرطنات الخارجية والداخلية وذلك بنسبة % 30-40 على الأقل ومن هنا تأتي أهمية أول هدف وهو:

- 1- التنبيه إلى الابتعاد عن المسرطنات المؤهبة.
- 2- نهدف أيضاً إلى تقييم نتائج معالجاتنا في مشفى الأسد الجامعي.
- 3- وإلى مقارنة تلك النتائج أيضاً مع نتائج علاجية أخرى وفي بلدان أخرى.
- 4- وأخيراً نهدف إلى تقديم النصائح والاقتراحات الممكنة بشأن الوقاية والتشخيص المبكر والمعالجة المبكرة.

## العينة وطريقة البحث Study's methods:

بلغ عدد الحالات المعالجة 35 حالة وذلك خلال فترة 24 شهراً من 1/1/2001 وحتى 31/12/2002 كان منهم 31 ذكراً و4 إناث ومتوسط أعمارهم 66.5 سنة (الحد الأدنى: 48 سنة والحد الأعلى: 85 سنة).

## النتائج Results:

بلغ مجموع المدخنون 28 مريضاً من أصل 35 أي بنسبة 80% ولمدة زمنية وسطيية قدرت بـ 32.5 سنة ووسطي الكمية المدخنة 25 سيجارة/اليوم (الحد الأدنى: 10 سيجارات /يوم، الحد الأعلى 40 سيجارة /يوم).

وأما الأعراض التي راجع بها المرض فقد كانت موزعة على الشكل الآتي:

- 1- بيلة دموية Hematuria عند 33 مريضاً من أصل 35 أي بنسبة 95% وقد كانت البيلة الدموية شاملة في 15 حالة (55%) مع وجود خثرات في 17 حالة (49%) ونسيجاً ورمياً متخراً في 11 حالة (32%).

- 2- انتان مجاري بولية: Urinary tract infection في 8 حالات (أي 23%).
- 3- أعراض انسداد بولي سفلي: Lower urinary tract obstruction وذلك في 20 حالة (أي بنسبة 28%).
- 4- حالتها وهن عام مع نقص وزن.

وأما التشخيص Diagnosis فقد اعتمد على إجراء التصوير بالأشعة فوق الصوتية. Echography ultrasound والتصوير الظليل للجهاز البولي Intra-Venous pyelography (I.V.P) وتنظير المثانة Cystoscopy - حيث أجري التصوير بالأشعة فوق الصوتية عند 18 مريضاً (أي بنسبة 51.42%) وكانت موجوداته إيجابية في كل الحالات المجرة حيث أوضح وجود كتلة أو عدة كتل غير متجانسة وغير منتظمة الحواف تقيس حدودها الدنيا والعظمى 42×8 مم كما أوضح وجود موه كلوي Hydronephrosis في بعض الحالات أحادي أو ثنائي الجانب مع أو بدون ترقق قشري ووجود نقائل سرطانية كبدية في حالة واحدة وضخامة مئية مع ثمانية بولية في حالات أخرى. أما التصوير الظليل للجهاز البولي فلم يجر إلا في 3 حالات (أي بنسبة 8.57%) وأوضح وجود فجوة نقص امتلاء مع عدم انتظام الجدار المثاني. أما أهم الفحوص التشخيصية المتممة وأكثرها إيجابية فقد كان تنظير المثانة حيث أجري في 21 حالة أي بنسبة 60% وقد أوضح كل المعلومات المتوخاة عن الورم من حيث مكان وجوده وعدده وحجمه، وهل هو متنخر أم لا؟ وهل قاعدته عريضة أم لا؟ وهل هو حليمي أم لا؟ كما أوضح حالة الموثة والاحليل الموثي والجدار المثاني وتمكن من أخذ عدة خزعات من الورم ومن المناطق المفترضة أنها سليمة.

وأما بالنسبة للفحوص المخبرية ومنها فحص البول والراسب فقد أجري في كل الحالات (أي بنسبة 100%) وأوضح وجود بيلة دموية في كل الحالات تقريباً، وبيلة قيحية في 19 حالة (أي بنسبة 54.28%)، وكانت وظائف الكلية طبيعية مخبرياً إلا في حالتين حيث وجد ارتفاع في نسبة الكرياتينين بالدم وكان الهيموغلوبين طبيعياً في كل الحالات.

وأما عن المعالجة المطبقة فقد أجري استئصال تام وجذري للمثانة Radical total cystectomy مع أخذ عروة معوية وزرع الحالين فيها ثم زرع العروة المعوية مكان المثانة المستأصلة وذلك عند أربعة مرضى وأجري استئصال مثانة جزئي في حالة واحدة Partial cyste ctomy وأجري تجريف عبر الاحليل للورم المثاني Trans urethral resection of the tumor وذلك عند اثنتان وعشرين مريضاً ولم يتمكن من إجراء أي تدخل جراحي عند ثمانية مرضى وذلك لأسباب مختلفة ولاسيما الإصابات القلبية منها وأما نتائج التشريح المرضي للأورام المستأصلة فقد كانت على الشكل التالي:

أ- سرطانة مثانية ذو خلايا متحولة حللمية Papillary transitional cell carcinoma وذلك في 32 حالة (91.42%) حالة وكانت درجاتها: 14 حالة: (درجة أولى) grade I، 2 حالة (درجة ثانية) grade II،

16 حالة (درجة ثالثة) grade III

ب- سرطانة غدوية adeno- carcinoma في 2 حالة.

ج- سرطانة مثانية متحولة غير حللمية Non papillary transitional cell carcinoma وذلك في حالة واحدة.

## المناقشة Discussion:

تشكل البيلة الدموية غير المؤلمة حجر الأساس في الأعراض البولية لأورام المثانة<sup>[13,14]</sup> وتشكل الأعراض التخريشية المثانية<sup>[15]</sup> 33% من الحالات وأما أعراض النقائل البعيدة فتشاهد في 10%<sup>[16]</sup> من الحالات ويتم التشخيص بإجراء الخزعة من المناطق المشتبهه والمناطق السليمة (سرطانة موضعة Carcinoma in situ) ومن الفحوص المتممة المهمة:

التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الظليل للجهاز البولي الذي يوجه نحو التشخيص عند وجود ظل فراغي غير منتظم نام على جدار المثانة<sup>[16,17]</sup> وقد يوجد انسداد حالي مع موه كلوي<sup>[18]</sup> ومن المهم أيضاً دراسة حالة العقد اللمفاوية ولاسيما بالتصوير الوعائي اللمفاوي lymphangiogram وبالتصوير الطبقي المحوري CT-Scan وكذلك دراسة الخلايا المنطرحة مع البول ويستحسن إجراء الدراسة المناعية للمستضدات السرطانية الجنينية (C.E.A). carcino embryonic antigene<sup>[14,19]</sup>، والتحليل الصبغي هو أيضاً من المشعرات الواعدة هذا ويدل غياب مستضدات الزمر الدموية O,B,A على وجود طاقة هجومية عالية للورم المثاني<sup>[15,20]</sup> وهناك أربعة أنواع رئيسية من المسرطنات الصناعية الخارجية هي: البيتانافتيل أمين Beta-naphtylamine، ال-4-أمينوبياي فنييل amino-biphenyl، ال-4-نيترو باي فنييل، 4-nitro-biphenyl وأخيراً البنزيدين Benzidine .

والعمال الصناعيون الأكثر عرضة للإصابة هم عمال : الأصبغة، المطاط، الكابلات، الطباعة، النسيج، الغاز، القطران والوقود، مناجم الفحم، الجلود وما يشق عنها. وأما أهم المسرطنات الداخلية Endogenous carcinogens فهي مستقلبات التريبتو فان ويؤدي إعطاء البيريدوكسين pyridoxine إلى تعديلها وبالتالي جعلها غير مسرطنة، وتلعب النتروز أمينات Nitros-amines دوراً مسرطناً بوجود الإنتان البولي المزمن Chronic U.T.I وتتكون هذه المركبات بتأثير الجراثيم على النترات Nitrates الموجودة بشكل طبيعي في البول. كما أنه لايمكن إهمال الدور المسرطن للتدخين حيث يترافق استهلاك التدخين بتكون عاملين مسرطنين في البول هما: بيتانافتيل أمين beta-naphtylamine والتريبتوفان Tryptophan ومن العوامل الأخرى المشكوك بدورها المسرطن هو الاستعمال الزائد للسكرارين Saccharine وللقهوة ولمسكنات الفيانستين كما أن العلاقة بين البلهارزيا المثانية Schistosomiasis وسرطانة المثانة نو الخلايا الشائكة Squamous carcinoma معروفة منذ القدم، وبالمقابل لم يثبت الدور المسرطن للوراثة ولا لالتهاب المثانة المزمن chronic cystitis<sup>[21,22,23]</sup> وأما المعالجات Treatments فهي واسعة الطيف ما بين المعالجة الهجومية (استئصال مثانة جزئي أو تام) والمعالجة المحافظة (التجريف الورمي عبر الاحليلي، المعالجة بالأشعة، المعالجة المناعية، المعالجة الكيماوية داخل المثانة والجهازية) ويفضل التجريف الورمي للأورام المثانية في المراحل صفر A- ولاسيما إذا كانت منخفضة الدرجة وحسنة أو متوسطة التمايز ومن مزاياه أنه قليل الاختلاطات والوفيات ولا يحتاج إلا لفترة قصيرة من الاستشفاء ويحافظ على الوظيفتين الجنسية والمثانية وكلما تقدمت مرحلة الورم وزادت درجته قل معدل الحياة ويعكس حجم الورم ومعدل نموه طاقته الكامنة للخبائث وتميل الأورام اللاطئة sessile tumors إلى الغزو والنكس recurrence أكثر من الأورام الحليمية papillary tumors وإحصائياً فإنه يختلف معدل النكس باختلاف حجم الورم فكلما كبر حجم الورم كلما ازداد نكسه وينطبق نفس الشيء على عدد الأورام ومن أجل الكشف المبكر لنكس الورم فإنه يجري تنظير مثاني مع خزع مثانية كل 3 شهور خلال السنة الأولى وكل 6 شهور خلال السنة الثانية ومن ثم كل سنة وإذا حدث النكس وتغيرت درجة الورم أو مرحلته فإن ذلك يدعو إلى معالجة أكثر جذرية<sup>[22,23,24]</sup> وقد اقترحت معالجات وقائية بعد

تجريف الورم لمنع نكسه وعلى رأسها الثيوتيبيا Thiotepa وذلك بالاستعمال الموضعي ضمن المثانة آخذين بعين الاعتبار سمية هذا الدواء على نقي العظم وأن هذه السمية تزداد بالاستعمال السابق للأشعة وأن الـ Thiotepa بتأثيره على الأورام السطحية قد يخفي وجود الأورام المرشحة العميقة وقد شاع في اليابان استخدام الميتومايسين Mitomycin كحقن موضعي ضمن المثانة وبمعدل 30 مع في 20مل/سائل فيزيولوجي وبمعدل 3 مرات في الأسبوع وتحصل الاستجابة التامة في 40% من الحالات وبدون أعراض جانبية ومن الأدوية الأخرى المستعملة في أورام المثانة السطحية : البليومايسين Bleomycine، الدوكسوريبوسين (الأدرياميسين) Doxorubicine (adriamycine)، (الـ ب،ث،ج: B.C.G) والـ 5-فلوراسيل 5-fluracil وتؤدي المعالجة الشعاعية المستعملة لوحدها في معالجة الأورام الغازية إلى فترة هجوع لمدة 5 سنوات تقدر فقط بـ 16-20% أي أنه هناك حساسية ضعيفة للأورام المثانية ولاسيما الغدية منها وبالتالي يشكل استئصال المثانة الجذري Radicalcys tectomy الحل الأفضل وكذلك بالنسبة للأورام المرشحة في العضلات وعالية الدرجة<sup>[22,25]</sup>، وبغض النظر عن المعالجة البديئية المستعملة فإنه وفي 50% من الحالات تحدث نقائل بعيدة في خلال السنة الأولى وقد يكون استئصال المثانة الجزئي partial cyste ctomy بديلاً عن استئصال المثانة الجذري في بعض الحالات المنتقاة من الأورام المثانية الوحيدة والمرشحة وفي مناطق مثانية قابلة للاستئصال مع غياب السرطانة الموضعة Carcinoma in situ وقد تهدف المعالجة الكيماوية الجهازية إلى تلطيف الحالة أي إزالة الأعراض مع المحافظة على الوظيفة المثانية<sup>[26,27]</sup>.

## الاستنتاجات Conclusions:

- 1- يستطع التجريف الورمي عبر الاحليل في الأورام السطحية غير المرشحة.
- 2- تستطع المعالجة الجراحية الجذرية كاستئصال المثانة التام الجذري وأحياناً استئصال المثانة الجزئي وذلك في أورام المثانة المرشحة للعضلات مع غياب النقائل Metastasis.
- 3- التأكيد على دور التنظير المثاني مع أخذ خزعة مثانية وذلك عند المريض المتعاون وذلك على المنظور القريب والمتطور البعيد.

## المقترحات والتوصيات suggestion:

- 1- دراسة بيئية جدية لتأثير المحطة الحرارية، والمصفاة النفطية، البيوت البلاستيكية الزراعية، والحقن الهرمونية المسمّنة وذلك في إحداث سرطانة المثانة.
- 2- الفحوص الطبية الدورية المتكررة لعمال: الأصبغة -التبغ- الجلود.....الخ
- 3- القيام بحملة دعائية إعلانية واسعة لمنع التدخين.
- 4- إنشاء مركز وطني لدراسة أورام المثانة تتضافر فيه جهود الاخصائيين من وزارة التعليم العالي ووزارة الصحة والخدمات الطبية العسكرية.
- 5- إجراء فحوص دورية روتينية /2-1مرة/ بالسنة كفحص البول والراسب والتصوير بالأشعة فوق الصوتية وذلك عند كل مواطن تجاوز سن 50 سنة.

1. Anderson C., Jophansson S. L., and von Schultz, L.: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic and prognostic study. *Cancer*, 52:1273, 1983.
2. Augustine A., Hebert, J. R., Kabat, G.C., et al.: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res.*, 48:4405, 1988.
3. Babaian R. J., Johnson D. E., Llamas L., et al.: Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*, 16:142, 1980.
4. Badalament R. A., Fair, W. R., Whitmore W. F., Jr., et al.: The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin. Urol.*, 6:22, 1988.
5. Blute M. L., Engen D. E., Travis W. D., et al.: Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder. *J. Urol.* 141:17, 1989.
6. Bracken R, B., McDonald M. W., and Johnson, D. E.: cystectomy for superficial bladder cancer. *Urology*, 28:459, 1981a.
7. Bretton R. B., McDonald M., and Johnson D.E.: Complications of single-stage radical cystectomy and ileal conduit. *Urology*, 17:141, 1981b.
8. Bretton P. R., Herr H. W., Kimmel M., et al.: The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J. Urol.*, 141:853, 1989.
9. Brosman S.A: Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J.Urol.*, 125:196,1981.
10. Burch J.D., Rohan T.E., Howe G.R., et al. :Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case –control study. *Int .J. Cancer*, 44:622, 1989.
11. Byar D., and Blackhard C.: Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical Thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology*, 10:556, 1977.
12. Catalona W. J., and Ratliff T.L: Bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer: clinical experience and mechanism of action. *Sur. Annu.*, 22:363,1990.
13. Connor J.P., Olsson, C.A., Benson M.C., et al.: Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) for transitional cell carcinoma of urinary bladder: Cause for concern. *Urology*, 34:353, 1989.

14. Coplen D. E., Marcus M.D., Myers J.a., et al. :Long-term follow- up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette- Guérin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J.Urol.*, 144:652,1990.
15. de Kernion J. B., Huang M., Lindner A., et al.: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacille Calmette-Gué (BCG). *J.Urol.*, 133:598,1985.
16. Droller M. J.: Immunotherapy of genitourinary neoplasia. *Urol. Clin. North Am.*, 11:643,1984.
17. El- Bolkaing M.N., Mokhtar N.M., Ghoneim M.A., et al.: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*, 48:2643,1981.
18. Flaor W. H., and Ward-Shinner R. M.: The importance of marker chromosomes in superficial transitional cell carcinoma of the bladder :50 Patients followed up to 17 years. *J. Urol.*, 139:929, 1988.
19. Flamm J., and Dona S.: The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder cancer. *Eur. Urol.*, 16:81, 1989.
20. Friedell G. H., Parija G. C., Nagy G. K., et al.: Summary of workshop on carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 136:1047,1986.
21. Ghoneim M.A., and Awad H. K.: Results of treatment in carcinoma of the bilharzial bladder. *J.Urol.*, 123:850, 1980.
22. Heney N. M., Koontz W.W., Barton, B., et at.: Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patients with T<sub>A</sub> T<sub>1</sub> and T<sub>IS</sub> transitional cell carcinoma of the bladder : A phase III prospective randomized study. *J.Urol.*, 140:1390, 1988.
23. Henry K., Miller J., Mori M., et al.: Comparison of transurethral resection to radical therpaies for stage B bladder tumors. *J. Urol.*, 140:964, 1988.
24. Kalble T., Tricker A.R., Friedel P., et al.: Ureterosigmoidostomy: Long –term, results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J. Urol.*, 144:1110,1990.
25. Kaplan S. A., Sawczuk I.S., O'Toole K., et al.: Contemporary cystectomy versus preoperative radiation therapy plus cystectomy for bladder cancer. *Urology*, 32:485,1988.
26. Lamm D. L., Thor D.E., Stogdill V. D., et al.: Bladder cancer immunotherapy. *J. Urol.*, 128:931, 1982.
27. Madgar I., Goldwasser B., Nativ O., et al.: Long-term follow-up of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 139:933,1988.