

تقييم مرحلة و درجة سرطان المثانة المشخص لأول مرة عند المرضى المراجعين لمستشفى المواساة الجامعي

د. محمد عمر الطويل¹

¹مدرس في قسم الجراحة- كلية الطب البشري - جامعة دمشق. muhamad.tawil@damascusuniversity.edu.sy

الملخص:

مقدمة: سرطان المثانة هو ثاني أشيع سرطانات السبيل البولي التناسلي ، ويعتبر كل من مرحلة الورم ودرجته وتعدد بؤره بالإضافة لحجمه عوامل هامة في تحديد إندار المرض ، كما يلعب التشخيص المبكر والمعالجة الملائمة دوراً هاماً في تحسين البقيا .
هدف الدراسة: التعرف على الصفات السريرية والباثولوجية لسرطان المثانة الأولي عند أول تشخيص له عند المرضى المراجعين لمستشفى المواساة الجامعي .

المواد والطرائق: الدراسة استرجاعية خلال الفترة من 2018/1/1 ولغاية 2022/6/30 ، وتضم 192 مريض ورم مثانة أولي راجعوا مستشفى المواساة الجامعي(تشخيص أول مرة وليس متابعة لأورام مشخصة مسبقاً) . وتم تحليل البيانات بشأن التظاهر السريري والموجودات التنظيرية والباثولوجية (المرحلة والدرجة الورميتين) عند التشخيص .

النتائج: شملت الدراسة 160 ذكر (83.3%) و32 أنثى (16.7%) . وتراوحت أعمار المرضى بين 38-72 (وسطياً 62 سنة) . وبلغ عدد المدخنين 146 مريضاً (76%) . و راجع 166 مريضاً بشكوى بيلة دموية عيانية (86.4%) . وكان النمط الباثولوجي الأكثر مشاهدة هو السرطانة البولية عند (94.8%) من المرضى. وكان السرطان في المرحلة (Ta) عند 45 مريضاً (23.4%)، و(T1) عند 93 مريضاً (48.4%)، بينما كان الورم غازياً للعضلية ($\geq T2$) عند 54 مريض (28.2%)، وترافق الورم مع سرطانة لابدة عند 12 مريض (5.21%) . وشُخص وجود نقائل ناحية أو بعيدة عند 12 مريض (6.3%) . وبالنسبة لدرجة الورم: كان الورم منخفض الدرجة عند 68 مريض (35.4%) ، ومرتفع الدرجة (HG) عند 76 مريض (39.6%) .

الخلاصة: أغلب أورام المثانة عند مرضى الدراسة من نمط السرطانة البولية، ومعظمها غازي للطبقة تحت المخاطية (T1)، أغلبها عالي الدرجة الورمية (HG). ومعدل الإصابة أعلى عند الذكور ويزداد مع تقدم العمر، والبيلة الدموية العيانية 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 وإتباع الوسائل الاستقصائية الملائمة أن يحسن ظروف التشخيص وبالتالي نتائج المعالجة .

الكلمات المفتاحية: سرطان المثانة، المرحلة، الدرجة، بيلة دموية.

تاريخ القبول: 2023/7/12

تاريخ الإيداع: 2023/5/10

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



Evaluation of the stage and grade of bladder cancer diagnosed for the first time in patients attending Almouwasat University Hospital

Dr: Muhammad Omar Al-Tawil¹

¹Assistant Professor Surgery Department - Faculty of Medicine - Damascus University
muhamad.tawil@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Introduction: 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.

Objectives: This retrospective study was performed to determine the clinical, stage, and grade of primary bladder cancer at first presentation at Almouwasat University hospital.

Patients and Methods: From Jan 2018 to June 2022, we retrospectively evaluated 192 patients with primary bladder cancer. All patients were evaluated with regards to clinical presentation, cystoscopic findings and histo-pathological data.

Results: Our study population (192 patients) comprised 16.7 % females and 83.3% males. The median age was 62 years (range:38–72), 146 patients (76%) had history of cigarette smoking. Most patients (86.4%) presented with painless hematuria. Primary transitional cell carcinoma was the most common (i.e. 94.8%) histological variety of bladder carcinoma. We found that 23.4% of patients had (Ta) cancer, 48.4% had tumor with subepithelial connective tissue invasion (T1), 28.2% of patients had muscle invasive tumors (\geq T2) and 6.3% were associated with (CIS) at the time of presentation. Regional or distant metastases were found in 6.3% of patients. Well differentiated tumor (LG) was seen in 35.4% of the patients and poorly differentiated tumor (HG) was found in 39.6% of the patients.

Conclusion: Most bladder tumours in our study are urothelial carcinomas, and majority of them are in T1 stage and HG. 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.



المقدمة Introduction:

التشخيص بالإضافة للموجودات التنظيرية والباثولوجية (المرحلة والدرجة الورمية).

لم يكن في سوابق أي من مرضى الدراسة أي تشخيص سابق لورم مثانة (الورم أولي) . وأجري لجميع مرضى الدراسة فحص مجهري للبول وصورة صدر وتصوير للبطن والحوض بالأشعة فوق الصوتية (Echography) وتنظير إحلل ومثانة وتجريف للورم عبر الإحلل (TURBT)، وفحص باثولوجي للمجروفات الورمية . بينما أجريت فحوصات ووسائل استقصائية أخرى مثل التصوير الظليل للجهاز البولي (IVP) والتصوير المقطعي المحوسب للبطن والحوض (CT) في بعض الحالات حسب استنطابها. استخدم نظاما (TNM 2017) و(WHO 1974-2004) لتحديد مرحلة ودرجة أورام المثانة على التوالي.

النتائج Results:

بلغ عدد مرضى الدراسة (مرضى لديهم أورام مثانة أولية مشخصة حديثاً لأول مرة) 192 مريضاً راجعوا مستشفى الموساة الجامعي خلال الفترة من 2018/1/1 ولغاية 2022/6/30. وتراوح أعمارهم بين 38-72 (وسطياً 62 سنة). وشملت الدراسة 160 ذكر (83.3% من المرضى)، و32 أنثى (16.7%)، أي كانت نسبة الذكور: الإناث تعادل 1:5 تقريباً. وكان متوسط أعمار الذكور 61 سنة ومتوسط أعمار الإناث 62.5 سنة. وبلغ عدد المدخنين 146 مريضاً (131 من الذكور و15 من الإناث)(76% من مرضى الدراسة).

راجع 166 مريضاً بشكوى بيلة دموية عيانية (86.4%)، بينما شخص وجود بيلة دموية مجهريّة عند المرضى الآخرين (13.6%) . وترافقت الشكوى مع أعراض بولية سفلية (خاصة تخريشية) عند 114 مريضاً (59.8%). وتراوحت الفترة الزمنية الفاصلة بين رؤية البيلة الدموية لأول مرة من قبل المريض وبين مراجعته للمستشفى بين 1-18 أسبوع (وسطياً ستة أسابيع) .

فيما يخص المرحلة الورمية (Stage): كان سرطان المثانة غير غازي للعضلية عند 138 مريضاً (71.8% من المرضى)، بينما كان الورم غازياً للطبقة العضلية (المرحلة $\geq T2$) عند 54 مريض (28.2%) . وترافق الورم مع سرطانة لايدة (Cis) عند 12 مريض (6.3%) . بينما ترافق ورم المثانة مع ورم في السبيل

سرطان المثانة هو ثاني أشيع سرطانات السبيل البولي التناسلي ، ويشكل السرطان الرابع من حيث الشيوع عند الذكور (حوالي 7%) ، والثامن عند الإناث (حوالي 2.5%) (Jemal A, et al, 2015, 106-30). قمة الحدوث في الأعمار 50-70% سنة ، وتبلغ نسبة إصابة المدخنين حوالي 3-4 أضعاف سواهم (Edward M. 2021 , p2732).

تتشأ 98% من سرطانات المثانة من الظهارة البولية (Urothelial carcinoma). ويستخدم نظام TNM لعام 2017 لتحديد مرحلة (Stage) سرطان المثانة ، بينما يستخدم لتحديد الدرجة النسيجية (Grade) تصنيفا (WHO) لعامي 1973 و2004.

تشكل أورام المثانة غير الغازية للعضلية حوالي 75-80% من الحالات المشخصة حديثاً (Stephen J, et al, 2021, p2785). أما 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 (Stephen J, et al, 2021, p2785)(Stenzl N.C. et al, 2022).

يعتبر تنظير المثانة عبر الإحلل حجر الزاوية في تشخيص أورام المثانة . وتختلف معالجة سرطان المثانة حسب المرحلة التي يشخص فيها الورم (Stenzl N.C. et al, 2022).

قمنا بهذه الدراسة بهدف التعرف على ملامح ومرحلة سرطان المثانة الأولي (Primary) عند أول تشخيص له عند المرضى المراجعين للمشفى الجامعي بدمشق .

المرضى والطرائق: Patients and Methods:

الدراسة استرجاعية (Retrospective) وتم فيها تحليل المعطيات السريرية والباثولوجية عند 192 مريض ورم مثانة مشخص لأول مرة (Primary) راجعوا مستشفى الموساة الجامعي خلال الفترة من 2018/1/1 ولغاية 2022/6/30. وتم تحليل البيانات بشأن العمر والجنس والعلاقة مع التدخين والأعراض والعلامات عند

المناقشة Discussion :

أهم الأعراض التي يراجع بها مرضى سرطان المثانة هي بيلة دموية عيانية متقطعة غير مؤلمة وشوهدت عند (86.4%) من مرضى دراستنا وهي تماثل النسب العالمية (Stephen J, et al, 2021, p2785). ونادراً ما تسبب أورام المرحلتين Ta, T1 أعراضاً بولية تخريشية ، أما في حال وجودها فيجب الشك خاصة بالسرطانة اللابدية (Cis) المنتشرة أو سرطان المثانة الغازي (Stenzl N.C. et al, 2022).

يمكن أن يحدث سرطان المثانة في أي مجموعة عمرية. وعادة يراجع المرضى الأصغر سناً بأورام مثانة أقل درجة ومرحلة مقارنة مع كبار السن ، ويحتاج ذلك إلى دراسة معمقة لفهم هذا الاختلاف البيولوجي، ولوحظ أن التبدلات الجينية التي تشاهد عادةً عند كبار السن تكون نادرة عند المرضى الأصغر سناً (Zebic N, et al,) (Gupta P, et al, 2009, 207-210) (Catto JWF, et al, 2004; 19-24) (2005; 1211-1214).

وتبلغ نسبة إصابة المدخنين 3-4 أضعاف سواهم، وينخفض معدل الحدوث عند المدخنين السابقين (الذين ألقوا عن التدخين) مقارنة بالمدخنين الحاليين (Stenzl N.C. et al, 2022). وتبين أن التدخين يزيد من عدد الطفرات Mutation في الخلايا الظهارية (بغض النظر عن نوع ومكان الطفرة) في الخلايا الظهارية (Sasco AJ, et al, 2004; S3-S9) (Rabbani F, et al, 2000; 83-102). ولوحظ ارتفاع نسبة المدخنين بين المرضى الذكور (89.7%) مقارنة بالمريضات الإناث في دراستنا.

قد يعود معدل الحدوث المرتفع عند الذكور مقارنة بالإناث إلى عوامل بيئية ومهنية وتغذوية (Dietary)، بالإضافة 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) (Stenzl N.C. et al, 2022) (Gupta P, et al, 2009, 207-210).

وقد يعود انخفاض نسبة الإناث المصابات مقارنة بالدراسات الغربية إلى انخفاض معدل التعرض للمسرطنات الصناعية (التدخين - العوامل المهنية) انخفاض نسبة العوامل عموماً

البولي العلوي عند 6 مرضى (3.1%). وشخص وجود نقائل موضعية أو بعيدة عند 12 مريض (6.3%).

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

الجدول(1):

	No.	(%)
Histological Type النمط النسيجي		
UC	182	94.8
SCC	4	2.1
Adenocarcinoma	6	3.1
Number of tumors عدد الأورام		
1	76	39.6
≥2	116	60.4
Tumor diameter قطر الورم		
≤3cm	132	68.8
> 3cm	60	31.2
Tumor location موقع الورم		
المثالث المثاني والعنق	80	41.7
الجانبيان	56	29.2
الجدار الخلفي	42	21.9
القبة والجدار الأمامي	14	7.3
Stage (T) مرحلة الورم		
Ta	45	23.4
T1	93	48.4
T2	41	21.4
T3	8	4.2
T4	5	2.6
CIS	12	6.3
Grade (G) درجة الورم		
G1 or LG	68	35.4
G2	48	25
G3 or HG	76	39.6

أغلب الأورام كانت من نمط السرطانة البولية (Urothelial carcinoma) (94.8%)، ومعظمها متعدد البؤر (60.4%)، وأغلبها (الورم الوحيد أو الأكبر أو أكثر البؤر) على الجدار السفلي للمثانة (41.7%)، ومعظمها في المرحلة T1 (48.4%).

التخريش المزمن بسبب حصيات أو التهاب مزمن أو قشاطر مديدة يؤهب للسرطان الشائك (Edward M. 2021 , p2732). وقد تكون نسبة مشاهدة السرطان الالابدة في دراستنا (6.3%) 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 Photodynamic (PDD diagnosis) الذي ثبت أنه أكثر حساسية في كشف الأورام الخبيثة وخاصة (CIS) (Stephen J, et al, 2021, p2785) ، كما أن الفحص الخلوي للبول والذي يفيد في الأورام عالية الدرجة مثل CIS لم يكن يجري 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 طبيعية (Stenzl N.C. et al, 2022).

قد 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 متديراً)، وإلى نقص مستوى الوعي بخصوص الأعراض مما يؤدي إلى تأخر التشخيص (خاصة لأن البيلة الدموية تكون غير مؤلمة ومقطعة مما يؤدي لإهمالها من قبل بعض المرضى). ومع ذلك فنسبة الأورام الغازية للعضلية في دراستنا أقل منها في الدراسة الباكستانية (63%) (Rafique M, et al, 2006;247-50)، بينما تقارب نتائج دراسة أخرى مشابهة من العراق (30.6%) (Pishtewan H, 2009, 628-631). 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

وانخفاض نسبة العوامل في المهن التي ثبت أنها تلعب عامل خطورة بالنسبة لسرطانات المثانة مثل صناعات المشتقات النفطية والدهانات والأصبغة وغيرها) . وتشير الدراسات أن لدى النساء خطر لأن يرجعوا بأورام أولية غازية للعضلية أكبر منه عند الرجال (85% مقابل 51%) ، وعادة تكون الإناث أكبر سناً عند التشخيص ، وتأخر التشخيص عندهن أشيع وهذا يؤثر على البقيا (Stenzl N.C. et al, 2022) (Madeb R, et al, 2004; 86-92). وربما يعود تأخر التشخيص عند النساء بعد مشاهدة البيلة الدموية لأن التشخيص التفريقي عندهن يتضمن أمراضاً أخرى (Stenzl N.C. et al, 2022)، بالإضافة لتأخر وتردد المريضات الإناث في مراجعة المشافي الجامعية أحياناً بسبب عوامل اجتماعية.

كما نلاحظ أن أغلب الأورام كانت من النمط انتقالي الخلايا (TCC) (94.8%) ، ومعظمها غازية للطبقة تحت المخاطية (T1) (48.4%) ، ومعظمها متعدد البؤر (60.4%) ، وأغلبها على الجدار السفلي للمثانة (41.7%) . وتشير الدراسات أن أغلب أورام المثانة تكون متعددة ومعظمها يكون في الجزء السفلي من المثانة والمثلث المثاني والعنق وقد يكون لذلك علاقة بتركيز وطول فترة التماس مع أي مستقلبات أو مسرطنات ضارة مطروحة مع البول (Edward M. 2021 , p2732).

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 مصر (Edward M. 2021 , p2732). فالبلهارسيا هي الخمج الطفيلي الثاني من حيث الشبوع 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 انتقالي الخلايا في عام 2005 أكبر بستة أضعاف منها في عام 1980، وقد يعود ذلك إلى السيطرة على البلهارسيا بشكل أفضل (Stenzl N.C. et al, 2022). ومن المعروف أن

7-1085; 2003, et al). 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 (B.K. Hollenbeck, et al, 2005,) (81 – 77) (Wallace DM, et al, 2012, 868–878).

الخلاصة: أغلب أورام المثانة عند مرضى الدراسة من نمط السرطانة البولية (UC) ، ومعظمها غازي للطبقة تحت المخاطية (T1) ، ومعدل الإصابة أعلى عند الذكور ويزداد مع تقدم العمر ، والبيبة الدموية العيانية هي أهم الأعراض التي يراجع بها المرضى . وهناك ضرورة لنشر الوعي الصحي بين المرضى والأطباء حيث يميل معظمهم لإهمال البيبة الدموية مما يؤدي إلى تقدم مرحلة ورم المثانة عند التشخيص ، ويمكن للتنقيف حول مخاطر التدخين وتطبيق برامج مسح مناسبة وإتباع الوسائل الاستقصائية الملائمة أن يحسن ظروف التشخيص وبالتالي نتائج المعالجة.

هناك ترابطاً وثيقاً بين كل من الدرجة والمرحلة من جهة وإنذار سرطان المثانة من جهة أخرى (-157, 2005, et al, Harry W. (164).

وتشخيص أورام المثانة في مرحلة أقل من مرحلتها الحقيقية (Understaging) شائع وتصل نسبته إلى 53% من الحالات (Shahrokh Fet) (Sean Mclaughlin, et al, 2007,33-39) (290-283, 2007, et al). ويعود غالباً إلى إجراء تجريف غير كامل و يؤثر 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 للعضلية (Dalbagni G, et al, 2002: 822-844).

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 للمريض (Chang SS,)

التمويل : هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30 .
2. Edward M. Messing, *Urothelial Tumors of the Bladder*. Wein: Campbell-Walsh Urology, 12th ed. 2021 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, 12th ed.2021, 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 2022.
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. Pishewan 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* 2012; 89: 868–878.

