

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التشريح المرضي

**دراسة العوامل الإنذارية النسيجية لأورام المثانة في خزعات
المثانة ومقارنتها بمحصول الاستئصالات المثانية**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التشريح المرضي

أعد في قسم التشريح المرضي

برئاسة الأستاذة

لينا الحفار

بإشراف الأستاذ الدكتور

الدكتورة

أيمن صمون

إعداد د. وسام أسعد

٢٠١١

كلمة شكر

أقدم بأسمى آيات الحب والشكر والعرفان إلى أساتذتنا الأكارم الذين زرعوا في نفوسنا العلم والمعرفة وأناروا لنا درب المستقبل وعززوا فينا أن الطب ليس علماً فشهادة فمهنة فحسب بل خلقاً إنسانياً رفيعاً أمل أن نوازيه يوماً .
وأخص بالذكر

الأستاذ الدكتور أيمن صمون

الذي كان مثال الصبر والتفائل والأمل و تفضل بإشرافه على هذا البحث مقدماً كل النصح والإرشاد، و كان لي نعم الأب و الموجه والمعلم، أقدم له محبتي وامتناني وتقديري..

كل الاحترام والتقدير والامتنان للأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي، الذي أخذ بيدي في طريق الحق والمعرفة وزرع في نفسي الثقة والطموح فكان مثالا أعلى في التفاني والعطاء اللامتناهي .

أخص بالشكر والعرفان الأستاذ الدكتور شريف السالم الذي أشعل شمعة في دروب عملنا وأعطى من حصيلة فكره لينير دربنا، فكان لنا عوناً وسنداً فله كل التقدير.

بطاقة شكر وتقديرٍ عظيمين للأستاذة الدكتورة لينا الحفار، التي علمتنا المثابرة والسعي الدؤوب نحو العلم والمعرفة و نحو الأفضل، أهديتها مودتي وتمنياتي لها بالازدهار والنجاح المتواصل..

كما أود أن أشكر الأستاذ الدكتور ياسر السيد علي لتفضله بمناقشة رسالتي ولكل جهوده وسعيه ليقدّم من فكره وعلمه منارة تنير لنا مسيرة العلم والنجاح .

لا يسعني أيضاً إلا أن أشكر جميع أساتذتي والمدرسين والمشرفين في قسم التشريح المرضي، الذين كانوا نعم المرشدين والمعلمين

مخطط البحث :

١- الدراسة النظرية :

- لمحة تشريحية
- الهيستولوجيا السوية
- الاضطرابات الخلقية
- الاضطرابات المكتسبة
- التهابات المثانة
- الحؤول
- آفات المثانة السليمة
- التصنيف النسجي المعدل لمنظمة الصحة العالمية لأورام السبيل البولي (2004)
- أورام الظهارة البولية غير الغازية
- سرطانة المثانة
- الوبائيات
- عوامل الاختطار
- العلامات والأعراض
- المقاطع الضرورية للتقييم المجهرى
- النمط النسجي
- الدرجة النسجية
- امتداد الغزو
- الغزو الوعائي للمفاوي
- TNM category
- الأنماط النسيجية لسرطانة الظهارة البولية المرتشحة
- سرطانة الظهارة البولية المرتشحة مع تمايز حرشفي
- سرطانة الظهارة البولية المرتشحة مع تمايز غدي
- نمط الأعشاش
- نمط الكيسات الدقيقة
- نمط الحليمات الدقيقة
- السرطانة المشبهة بالورم الظهاري للمفاوي
- النمط البلازماوي الشكل والمشبه بالمفوما
- النمط الساركومي
- سرطانة الظهارة البولية ذات الخلايا العرطلة
- سرطانة الظهارة البولية مع تمايز متعلق بالأرومة الغازية
- سرطانة الظهارة البولية رائقة الخلايا
- نمط الخلايا الشحمية
- السرطانة اللامتمايزة
- السرطانة الحرشفية الخلايا

- السرطانة الغدية
 - السرطانة المريطائية
 - السرطانة الغدية رائقة الخلايا
 - السرطانة صغيرة الخلايا
 - الكارسينويد
 - ورم المستقمتات
 - أورام اللحمة المتوسطة
 - الساركومة العضلية المخططة
 - الساركومة العضلية الملساء
 - الساركومة الوعائية
 - الساركومة العظمية
 - ورم المنسجات الليفية الخبيثة
 - الميلانوما الخبيثة
 - اللمفوما
 - الأورام الانتقالية
 - تقرير عينات خزعات المثانة
 - تقرير عينات استئصالات المثانة
- Bladder cancer Nomograms-

٢- الدراسة العملية :

- أولا : هدف الدراسة
- ثانيا : مواد وطرق الدراسة
- ثالثا : النتائج
- رابعا : المناقشة
- خامسا : الاستنتاج
- سادسا: التوصيات

الدراسة النظرية الرياضية

لمحة تشريحية :

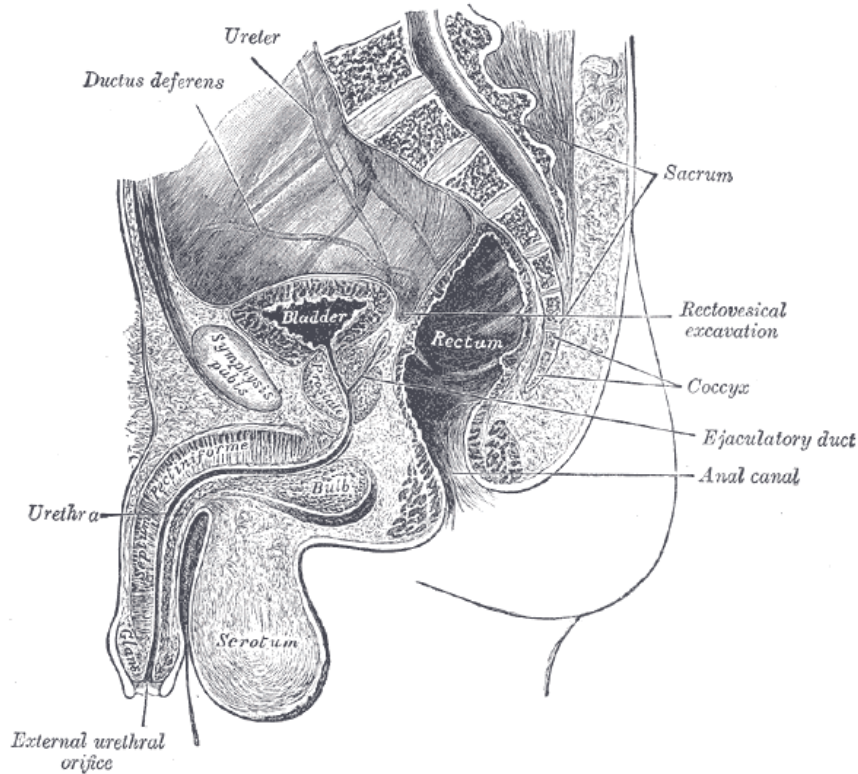
المثانة عبارة عن عضو يتوضع خارج البريتوان في الحوض وتتألف من جدار عضلي مبطن بظهارة قابل للتمدد ، وتتسع المثانة لحوالي ٤٠٠- ٥٠٠ مليلتر من البول .

تتألف المثانة من سطح علوي (قمة ،قبة) و سطح خلفي (القاعدة) و سطوح سفلية جانبية . والمثلث المثاني هي المنطقة بين فوهات الحالين والاحليل . تتوضع المثانة عند الأطفال ضمن البطن ثم تدخل الحوض بعمر ٦ سنوات لتتوضع بعد البلوغ بشكل كامل ضمن الحوض .

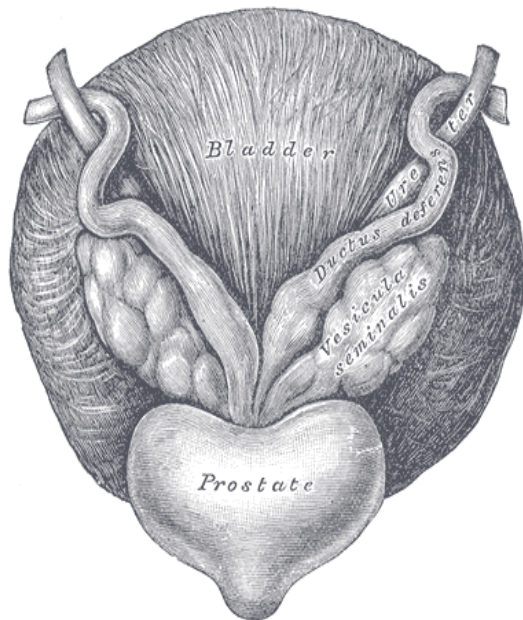
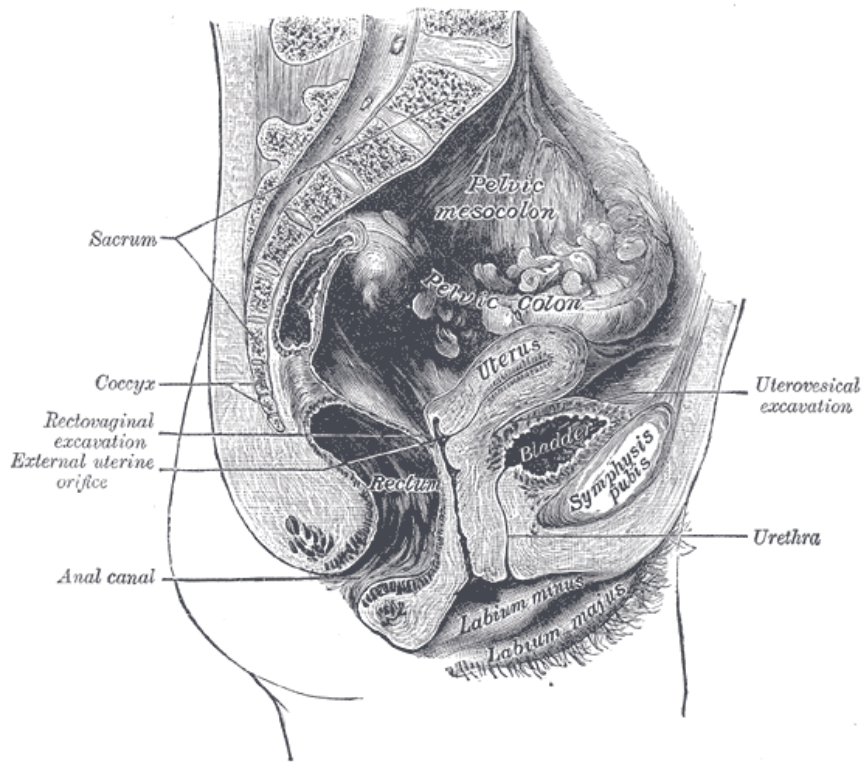
تستند المثانة على المستقيم والحويصلات المنوية (عند الذكور) وعنق الرحم والمهبل (عند الإناث) .

التصريف اللمفاوي للمثانة إلى العقد الحرقفية الباطنة والظاهرة والعقد العجزية . التروية الدموية عن طريق الشريان المثاني العلوي والسفلي الذين ينشآن من الشريان الحرقفي الباطن .

تتعصب المثانة ودياً من الجذور العصبية (T11-L2) ونظير ودي من (S2-S4).
(1,2,3)



(4)



الهيستولوجيا السوية :

تتألف المثانة من الطبقة المخاطية (ظهارة بولية ،صفحة مخصوصة ،عضلية مخاطية غير مستمرة)والطبقة العضلية المخصوصة والغلالة البرانية والمصلية والصفاق في قبة المثانة .

الظهارة البولية :

كانت تدعى سابقا بالظهارة الانتقالية بما أنها تتوسط بين الظهارة الحرشفية الغير متقرنة والظهارة الاسطوانية المطبقة الكاذبة .

تتألف من ٥-٧ طبقات في المثانة المتقلصة ومن ٢-٣ طبقات في المثانة المتمددة .
الخلايا البولية السطحية هي طبقة مفردة من خلايا مظلية وهي عبارة عن خلايا كبيرة إهليلجية ذات هيولى يوزينية وغالبا ماتكون مزدوجة النواة مع نوية بارزة ، خلية مظلية واحدة تغطي عدة خلايا مستبطنة .

يمكن مشاهدة هذه الخلايا المظلية(umbrella cells) على سطح أورام الظهارة البولية الحليمية منخفضة الدرجة وغالبا في السرطانة اللابدة لذلك فإن وجود الخلايا المظلية ليس محصور بالظهارة البولية الطبيعية .

الخلايا البولية المتوسطة هي خلايا مكعبية إلى عمودية منخفضة جيدة التحدد ذات هيولى مزدوجة التلون غنية بالغليكوجين ،النوى ببيضية ذات محور طويل متوضعة بترتيب نظامي ، الكروماتين حبيبي خفيف ،نوية صغيرة بدون أشكال انقسامية.

الخلايا البولية القاعدية تتوضع على الصفحة القاعدية المستمرة وهي خلايا اسطوانية ويمكن أن تكون مسطحة عندما يتمدد جدار المثانة ، تملك بعض هذه الخلايا أثلام نووية طولانية .(٥,٣,٢)

الصفحة المخصوصة :

تحتوي نسيج ضام رخو إلى كثيف مع أوعية دموية رقيقة الجدر وأوعية لمفاوية ونسيج شحمي مع عضلية مخاطية غير مستمرة (ألياف عضلية ملساء) والتي يجب ألا تختلط مع العضلية المخصوصة عند تقييم الغزو . (٥)

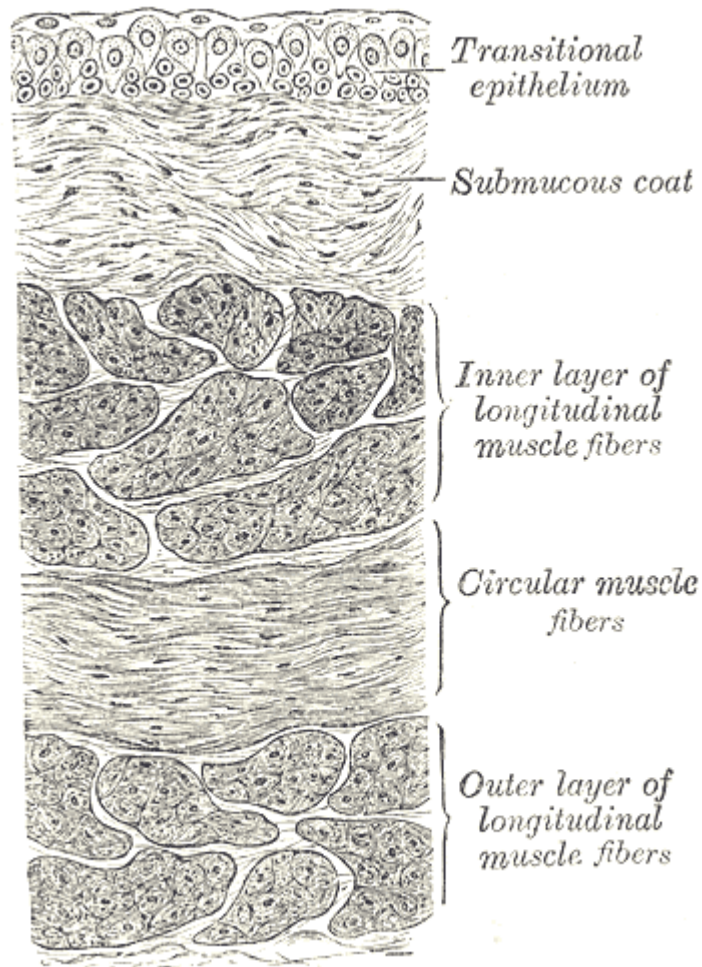
العضلية المخصوصة :

تتألف من طبقات عضلية سميكة ،الخارجية طولانية ودائرية والباطنة طولانية وبين الحزم العضلية نسيج شحمي مع المستقنات (نظير العقد) .

أعشاش فون برون (VON BRUNN'S NEST) :

هي أعشاش الظهارة البولية ضمن الصفحة المخصوصة تتواجد في ٨٥% من المثانات بعد فتح الجثث ، وهي عبارة عن مسافات منتظمة تشبه أعشاش السرطانة البولية لكن لا يوجد غزو للعضلية .(٦)

(6)



Cytokeratins expressed by normal urothelium:

basal cells	intermediate cells	superficial "umbrella" cells	Notes
5, 7 , 8 , 13 , 17 , 18 , 19	7 , 8 , 13 , 18 , 19 , (20 in a few cells)	7 , 8 , 18 , 19 , 20	Occasional cells express CK4, but the location is not agreed. CK7 is homogenous in renal pelvis and ureters, heterogeneous in bladder.

(7)

الاضطرابات الخلقية :

- التشوه الشرياني الوريدي.
- المثانة المذرقية المنشأ (Cloacogenic bladder).
- تضاعف المثانة التام وغير التام .
- البروستات المنتبذ (Ectopic prostate).
- الانقلاب للخارج (Exstrophy).
- نقص التنسج .
- فرط التنسج .
- المرطاء (السرر المثاني) (Urachus).(٨)

الاضطرابات المكتسبة :

- الداء النشواني .
- السلائل الكولاجينية .
- القيلة المثانية (Cystocele).
- الرتوج (Diverticula).
- الانتباز البطاني الرحمي (Endometriosis).
- الانتباز البطاني البوقي (Endosalpingiosis).
- التحصي (stones) (Lithiasis) .
- الانسدادات .
- التأثيرات العلاجية (الشعاعية والكيمائية).
- تحويل مجرى البول (Urinary diversion).(٦)

التهاب المثانة (Cystitis):

• التهاب المثانة الحاد:

شائع عند النساء الشبابات في سن النشاط التناسلي وعند الكهول من كلا الجنسين، يمكن أن ينجم عن انسداد أو قيلة مثانية أو داء الرتوج .
أسبابه :

Chlamydia ، Klebsiella ، Proteus ، E coli
، Mycoplasma ، Enterobacter bacteria ،
، Adenovirus

Candida or Cryptococcus (عند مرضى نقص المناعة)

Schistoma haematobium (في مصر)

المعالجات الشعاعية والكيميائية والرضوض (٦).

• التهاب المثانة الفقاعي (Bullous cystitis).

• التهاب المثانة مزمن :

نسيجياً: رشاحة التهابية مزمنة مع تسمكات ليفية في العضلات المخصوصة .

• التهاب المثانة التكييسي والتهاب المثانة الغدي

(Cystitis cystica and cystitis glandularis) :

من الموجودات العارضة الشائعة، و يترافق مع التهابات المثانة المزمنة الطويلة الأمد والانقلاب الخارجي للمثانة وإعادة زرع الحالب والمثانة المختلة التعصيب أو أي من أسباب تخريش أو تهيج المثانة .

- التهاب المثانة التكييسي (Cystitis cystica):

تتواجد في ٦٠% من المثانات، أعشاش فون برون التي تنمو في الصفيحة المخصوصة تتحول إلى مسافات كيسية مستورة بظاهرة بولية مملوءة بسائل زهري (٩)

- التهاب المثانة الغدي من النمط الشائع

(Cystitis glandularis of common type):

عبارة عن غدد ضمن الصفيحة المخصوصة مستورة بظاهرة عمودية أو مكعبة، وهي أكثر شيوعاً من النمط المعوي .

- التهاب المثانة الغدي من النمط المعوي

(Cystitis glandularis of intestinal type):

يدعى أيضاً بالحوؤل المعوي حيث يشاهد غالباً في عنق المثانة والمثلث المثاني، تتظاهر على شكل حليمات أو سلائل، وتكون محدودة ضمن الصفيحة المخصوصة، يمكن أن تكون مملوءة بالمخاط مشكلة بحيرات مخاطية يمكن أن تختلط بالسرطانة الغدية

لكن دون تواجد شذوذ خلوي أو اختلال بالغدد أو غزو للعضلية أو خلايا خاتمية أو نخر. (٩)

• **التهاب المثانة النفاخي (Emphysematous cystitis):**
نتيجة الغازات الناجمة عن Enterobacter ، Clostridium perfringes ، E coli ، aerogense .
ويمكن أن تترافق مع الداء السكري في ٥٠% من الحالات .

• **التهاب المثانة اليوزيني (Eosinophilic cystitis):**
يترافق مع اضطرابات تحسسية عند الأطفال او النساء وكذلك يمكن أن يترافق مع عدوى الطفيليات .
نسيجياً: رشاحة التهابية مزمنة غنية باليوزينات مع تليف ونخر عضلي مع تواجد خلايا عرطلة. (٦)

• **التهاب المثانة الحبيبومي (Granulomatous cystitis):**
أسبابه :

- جرثومية : تدرن Tuberculosis والافرنجي Syphilis .
- فطور :داء الفطور الكروانية Coccidiomycosis .
- داء النوسجات Histoplasmosis .
- طفيليات : البلهارسيا الدموية Schistosoma haematobium .
- علاجية : بعد الجراحة أو التشعيع .
- بعد المعالجة بحقن ال BCG داخل المثانة.
(Post intravesical (BCG) therapy) .
- التلين اللويحي .
- الحبيبومات الجهازية : داء كرون ،داء رثياني ،الساركويد .
- الصفرومات .
- التهابات الأوعية : حبيبوم واغذر Wegener granulomatosis
التهاب الشريان العقيدي Polyarteritis nodosa
. Churg–Strauss syndrome
- مجهولة السبب تشكل معظم الحالات. (١٠)

• **التهاب المثانة السلبي :**

يكون ثانوي للانتشار المعمم من العدوى الرئوية بواسطة المتفطرة السلية ، يترافق عادة مع السل الكلوي ، ويشاهد عادة في منطقة الفوهات الحالبية .
من اختلاطاته التندب والانسداد والتنوسر .
نسيجياً : آفات مخاطية متقرحة متمادية أو معزولة ، مع حبيبومات ذات نخر جبني ، وتليف يصيب الصفيحة المخصوصة. (١٠)

- **التهاب المثانة الحبيبي الناجم عن ال BCG**
(BCG-Induced Granulomatous Cystitis):
من المهم معرفة القصة السريرية في تحديد آلية هذه الآفة التي تزداد مشاهدتها تدريجياً .
يستخدم ال BCG في معالجة سرطانة المثانة اللابدة وسرطانة المثانة السطحية عالية الدرجة.
تتظاهر بأعراض عسر تبول وتعدد بيلات وحرارة .
مجهرياً: نلاحظ تسحج وتقرح في المخاطية مع حبيومات غير نخرية مع خلايا عرطلة تشبه تلك المشاهدة في الساركويد ، مع وذمة واحتقان ورشاحة التهابية مزمنة ضمن الصفيحة المخصوصة . (١٠)

- **التهاب المثانة النزفي (Hemorrhagic cystitis):**
أسبابه :

- معالجة شعاعية.
- سيكلوفوسفاميد .
- Adenovirus .
- CMV .
- HSV .

نسيجياً: تعري للظاهرة مع نضحة فبرينية قيحية، ووذمة مع نزف ضمن الصفيحة المخصوصة . (٦)

- **التهاب المثانة الخلالي (Interstitial (Hunner's) cystitis):**
غير شائع يشاهد عند النساء بأعمار متوسطة ٣٠-٥٠ سنة ، ويتظاهر بأعراض عسرة تبول وإلحاح بولي وبييلة دموية مع ألم حوضي معمم .
يوضع التشخيص سريريا اعتمادا على الأعراض وتنظير المثانة وسلبية الفحوصات المخبرية للجراثيم والفتور .
يترافق مع الأمراض الأرجية وأدواء المناعة الذاتية (الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثياني) .
ANA (Antinuclear antigen) إيجابي في ٥٠% من الحالات . (١٠)
عيانياً: نزوف نمشية مع تقرح وتدي الشكل (Hunner ulcer) .
نسيجياً: يوجد نمطان رئيسيان من التهابات المثانة الخلالية :
نمط متقرح (قرحة هونر) والذي يبدي نزوف نمشية مع تقرح وتدي الشكل ، المخاطية معراة أو مستعاضة بنسيج حبيبي التهابي .
نمط غير متقرح والذي يبدي وذمة واحتقان مع رشاحة التهابية وحيدة ضمن الصفيحة المخصوصة ، مع كبيبات مميزة ونزوف مخاطية وتمزق في المخاطية .

يشاهد في كلا النمطين ارتشاح بخلايا بدينة وتليف ضمن الصفيحة المخصوصة والعضلية المخصوصة. (٦,١٠)

- **التلين اللويحي (Malakoplakia):**
أكثر شيوعاً عند المرضى المثبطين مناعياً (HIV- مرضى زرع الكلية).
نتيجة خلل في وظيفة المنسجات في البلعمة .
عيانياً: عدة صفيحات أو عقيدات متمسكة في جدار المثانة (٣-٤ سم)
بالقرب من المثلث المثاني والتي تشتهب مع السرطانة .
نسيجياً: ارتشاح الصفيحة المخصوصة بالمنسجات الرغوية ذات هيولى يوزينية محببة إيجابية PAS, مع تواجد بعض للمفاويات وخلايا عرطلة مع تغيرات متأخرة من تليف وتندب . (٦,11)
- **التهاب المثانة السليلي المنشأ (Polypoid cystitis):**
غالبا نتيجة الفئاطر البولية المتكررة.
- **التهاب المثانة الشعاعي (Radiation cystitis):**
حاد أو مزمن ويتعلق بالجرعة والمدة .
مجهرياً: نزف مع هيموزدين مع علامات التهاب حاد أو مزمن، مع توضعات فبرين ووذمة مع طيات مخاطية متمسكة وتوسع وعائي وخلايا بطانية متورمة ،مع خثرات في الأوعية الدقيقة .
اما التغيرات المتأخرة هي أوعية دموية متهلينة مع أرومات ليف لانمطية مع تليف وإعاضة العضلات الملساء بالكولاجين . (٦)

- **التهاب المثانة بالبلهارسيا (Schistosomiasis-related cystitis):**
شائع في إفريقيا والشرق الأوسط ،تتوضع البيوض في الأوردة ضمن العضلية المخصوصة وتسبب ارتكاس التهابي .
التغيرات الباكرة: النخر ورشاحة التهابية غنية بالبيوزينيات مع تقرح بالمخاطية .
التغيرات المتأخرة: تشمل تليف مع رشاحة غنية بالمفاويات والناسجات مع حبيوم ضد جسم أجنبي وتكلسات حثلية وتغيرات في المخاطية (التهاب المثانة السليلي وفرط تصنع) مع تغيرات حؤولية (حؤول مالبيكي والتهاب مثانة غدي) .
من اختلاطاته: موه الحالب وموه الكلية وانتانات السبيل البولي وقصور الكلية والسرطانة البولية ،حيث لوحظ ارتفاع خطورة الإصابة بسرطانة المثانة عند الأشخاص المصابين بالتهاب المثانة بالبلهارسيا طويل الأمد.

سرطانة المثانة المرافقة لالتهاب المثانة بالبلهارسيا هي السرطانة الحرشفية الخلايا في معظم الحالات وبشكل أقل سرطانة الخلايا الانتقالية والسرطانة الغدية والسرطانة التؤلولية. (12)

• التهاب المثانة الورمي الحبيبي الأصفر

:(Xanthogranulomatous cystitis)

يمثل التلين اللويحي، قد يترافق مع الخباثة في بعض الحالات .

• الحوول (Metaplasias):

• الحوول المعوي (Intestinal metaplasia):

يشاهد في التهاب المثانة التكيسي والغدي، وتترافق مع خطورة منخفضة للسرطانة في الحالات المتقدمة .

مجهرياً: إغاضة الظهارة البولية بمخاطية كولونية مع خلايا كأسية (مفردة أو متكسدة) ضمن أعشاش فون برون مع خلايا بانيث، دون شذوذ ودون إصابة العضلية المخصوصة. (٦)

• الحوول الكلوي (Nephrogenic metaplasia):

يدعى أيضا بالورم الغدي في الكلوة الجنينية الوسطة mesonephric adenoma والورم الغدي الكلوي المنشأ، والحوول شبيه الكلوة الوسطة mesonephroid metaplasia.

وهي تغيرات حوولية ناجمة عن التهاب أو انقلاب المثانة الخارجي أو الحصيات أو القناطر البولية طويلة الأمد، والتي يمكن أن تسبب أيضا التهاب المثانة التكيسي والتهاب المثانة الغدي .

غالبا ماتنكس ولكن يمكن أن يتراجع بزوال العامل المسبب .

يمكن أن تشتق احيانا من الخلايا الأنبوبية عند مرضى زرع الكلية .

عيانياً: عبارة عن كتلة سليلية أو حليمية، تكون متعددة في ٢٠% من الحالات .

مجهرياً: نبيبات مجوفة صغيرة مشابهة للنبيبات الكلوية المنشأ، عادة تكون مستورة بطبقة واحدة من خلايا مكعبة أو مسمارية محاطة بإفرازات يوزينية أو قعدية .

الخلايا ذات هيولى يوزينية أو صافية مع نوى صغيرة دون نويات بارزة مع تسمك الغشاء القاعدي، ورشاحة التهابية ووذمة في اللحمية تصيب الصفيحة المخصوصة دون العضلية المخصوصة .

معظم الحالات ذات نموذج كيسي وأحيانا تكون مرتشحة كاذبة أو ذات تشكلات حليمية .

وعلى سطح المخاطية يمكن ملاحظة شذوذات أصغرية وأشكال انقسامية أصغرية، لكن دون نخر ودون تكون نسيج ليفي .
مناعياً : إيجابية : PAP , PSA , CK7, CAM5.2, AE1, AE3
جزئياً (Molecular) : أحادية الصبغي ٩ وتثلث الصبغي ٧
(٦,١٠,١٣,١٤).

• الحؤول الحرشفي (Squamous metaplasia) :

إستعاضة الظهارة البولية بظهارة مطبقة حرشفية من نمطين غير المتقرن (المهلي) والمتقرن .
النمط غير المتقرن المهلي : شائع في المثث المثاني ،لايترافق مع تخريش مزمن ولايترافق مع زيادة الخطورة للتسرطن ،وهذه الظهارة غير المتقرنة ذات محتوى داخل هيولي غليكوجيني وافر ،مشابهة للظهارة الحرشفية في المهبل وعنق الرحم وتستجيب للاستروجين .
النمط المتقرن يدعى بالطلوان وهو أكثر شيوعا عند الذكور ويترافق مع التخريش المزمن (القناطر البولية ،الحصيات ،بيوض الطفيليات)،يمكن مشاهدة بعض الشذوذ وهذا النمط يشكل عامل خطورة للسرطانة الحرشفية الخلايا.
الحؤول الحرشفي يترافق غالبا مع التهاب المثانة السليلي أو التهاب المثانة الغدي . (١٠,١٣,١٤)

أورام المثانة السليمة :

• الورم اللقي المؤنف (Condyloma accuminatum) :

نادر وعادة ناجم عن امتداد مباشر من الآفات التناسلية ،ويترافق عادة مع حالات بضع المثانة طويل الأمد و القناطر البولية والتنوسر وحالات كبت المناعة .
يمكن أن ينكس لكن لا يتطور إلى سرطانة .
عيانياً :تشكل حليمي أملس وردي اللون .
مجهرياً:يشبه الورم اللقي المؤنف في المواضع الأخرى عبارة عن سعفة حليمية مستورة بظهارة حرشفية الخلايا حؤولية ومفرطة التنسج ،مع تواجد تقعر خلايا (هالات حول النوى) مع نوى مجمعة ،وخلايا ثنائية النوى مع لانمطية متغايرة دون كشم خلوي .
يدعى بالورم الحليمي الحرشفي في حال عدم تواجد تقعر خلايا وسلبية ال HPV . (٦,١٤)

- **السليلة الليفية الظهارية (Fibroepithelial polyp):**
نادرة تشاهد عادة عند الأطفال أما عند البالغين تشاهد بعمر وسطي ٤٤ سنة مع سيطرة عند الذكور ،لاعرضية عادة وهي ليست تنشؤ ورمي ،وأكثر ما تتوضع عند عنق المثانة .
مجهرياً:كتلة سلية مستورة بظهارة بولية أو عمودية ،مترافقة مع التهاب مثانة تكييسي والتهاب مثانة غدي من النمط غير المعوي في السويقة ،أو كتلة حللمية مؤلفة من لب وعائي ليفي مدور تحوي نسيج ليفي كثيف .(١٤)

- **الورم الوعائي (Hemangioma):**
يشاهد عند الأطفال على الجدران الخلفية والجانبية للمثانة ،ويمكن أن يترافق مع أورام وعائية جلدية ،تتظاهر عيانياً على شكل كتلة سليلية ومجهرياً هي من نمط الأورام الوعائية الكهفية النمط .

- **الورم العضلي الأملس السليم (Leiomyoma):**
العمر الوسطي ٦١ سنة ،غالبا عرضي
عيانياً: محدود بشكل جيد يتراوح من ٠,٥ - ٥ سم .
مجهرياً:خلويته قليلة مع نوى مخلوية أو عجبية ،بدون أشكال انقسامية أو بأعداد أصغرية منها ،وبدون نخر أو شدوذ .
مناعياً :إيجابية actin and desmin .

- **الورم الليفي العصبي (Neurofibroma):**
عيانياً: قد تكون بشكل سليلي أو بشكل منتشر .
مجهرياً:تبدي الصفيحة المخصوصة جسيمات من نمط مايسنرمع خلايا مغزلية في لحمة ليفية .
مناعياً : إيجابية S100 .
سلبية keratin, smooth muscle actin, desmin
. calponin, caldesmo

- **الحبيبومات التالية للجراحة :**
تحدث بعد القتاظر والإنفاذ الحراري ،يمكن أن تكون ناجمة عن توضع المعادن أثناء الإنفاذ الحراري أو عن تفاعل موضعي للنسيج المتنخر .
مجهرياً:نخر مركزي محاط بسياج من الخلايا الناسجة والخلايا العرطلة (تشبه العقيدات الرثيانية) أو حبيبوم من نمط جسم أجنبي .
ثم تلتنم الآفات بندبة ليفية .(٦,١٤)

• العقيدة المغزلية الخلايا التالية للجراحة

:(Post-operative spindle cell nodule)

تحدث خلال أسابيع أو أشهر بعد قطع أورام المثانة عبر الإحليل في مكان الجراحة .

مشابهة للورم الأرومي الليفي الساركومي الكاذب أو الالتهابي ، لكن مع قصة جراحة ، هي ورم سليم .

عيانياً : عبارة عن عقيدة سهلة التفقت متوسط حجمها ١ سم .

مجهرياً : خلوية جيدة ، تكاثر حزمي مؤلف من خلايا مغزلية متطوالة مرتشحة في جدار المثانة والتي تخرب العضلات موضعياً ، مع شبكة من أوعية دموية صغيرة في لحمة متوذمة أو مخاطينية ، مع تقرح السطح ورشاحة التهابية حادة ومزمنة ، فعالية انقسامية عالية لكن بدون أشكال انقسامية لانمطية ، تشبه الساركوما لكن بدون لانمطية وبدون نخر وبدون تعدد أشكال واضح ، مع تواجد كريات حمر متسربة خارج الأوعية (تدخل في التشخيص التفريقي مع ساركوما كابوزي) .(١٥)

مناعياً : إيجابية low molecular weight keratin, vimentin, actin, desmin .

سلبية : EMA.(١٦)

• التكاثرات التالية للمعالجة الشعاعية والكيميائية

:(Post-radiation or chemotherapy proliferations)

يشاهد مع التهاب المثانة الشعاعي ، سليم .

مجهرياً: تكاثر ظهاري محاكي للسرطانة الغازية ضمن الصفيحة المخصوصة ، أعشاش حرشفية الخلايا أو من ظهارة بولية غازية كاذبة ملتفة حول الأوعية الدموية مترافقة مع توضعات فيرينية ، مع تعدد أشكال نووي خفيف أو معتدل ، مع تواجد نزف وصمات فيرينية والتهاب حاد ومزمن ووذمة واحتقان وعائي وأوعية متمسكة و توسع وعائي مع خلايا أرومية ليفية لانمطية ، مع توضعات هيموزدين ، وبدون أشكال انقسامية .

تدخل في التشخيص التفريقي مع سرطانة الظهارة البولية الغازية .(٩،١٢)

• السلائل البروستاتية النمط (Prostatic-type polyps)

مشابهة لتلك في الإحليل البروستاتي وعلى الأغلب هي نوع من الحؤول ،متوسط العمر ٥٠ سنة ،تتوضع عادة حول عنق المثانة والفوهات الإحليلية عيانياً :سليبة أو تشكل حليمي .

مجهرياً: مستورة بظاهرة من نمط بروتاتاي ذات هيولى يوزينية رغوية ،
مع ظهارة بولية مندخلة ،والتهاب مثانة غدي .
مناعياً: إيجابية :PAP ,PSA.

- **الورم الليفي الوحيد (Solitary fibrous tumor):**
نادر أقل من ٥٠ حالة ،سليم لاينكس بعد الاستئصال ،العمر الوسطي ٥٠-٦٧ سنة .
عيانياً: احجام كبيرة .
مجهرياً: خلايا مغزلية مع مناطق عالية ومنخفضة الخلوية ،مع توضعات
كثيفة من الكولاجين .
مناعياً: إيجابية CD34 ,BCL2 .
سلبية: smooth muscle markers ، cytokeratin, EMA .
يدخل في التشخيص التفريقي مع الساركوما والسرطانة الساركوماتية .(١٢)

- **الآفات المرطانية السليمة (Urachal lesions – benign):**
الآفات الغدية تشبه تلك التي في المبيض والزائدة والبنكرياس .
الكيسات المرطانية :هي بقايا مرطانية تبدي توسعات كيسية ومستورة
بظاهرة متغايرة .

- **الورم الغدي الزغابي (Villous adenoma):**
نادر يشاهد باعمار ٤٠-٧٠ سنة ،يمكن أن يشاهد في القبة أو المثالث المثاني
أو المرطاء .
لاينكس ولايغزو في حال كان معزول بدون سرطانة مرافقة ،يمكن أن
يترافق مع سرطانة غدية لابدة أو غازية وبشكل أقل يترافق مع سرطانة
بولية لابدة أو غازية .
مجهرياً: يشبه الورم الزغابي الكولوني ،مستور بظاهرة مرتفعة مطبقة كاذبة
مع تطبق نووي وفرط كروماتين وأشكال انقسامية نادرة ،يمكن أن يترافق مع
التهاب المثانة الغدي والتهاب المثانة التكيسي ،العينة يجب أن تشمل كامل
الآفة لنفي السرطانة الغدية .
مناعياً: إيجابية Alcian blue ،CK7 ،CK20 ،CEA ،EMA .(١٢،٦)

WHO histological classification of tumours of the urinary tract: 2004

Urothelial tumours

Noninvasive urothelial neoplasms

Urothelial papilloma	8120/0	
Inverted papilloma	8121/0	
Noninvasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential		8130/1
Urothelial carcinoma in situ	8120/2	
Noninvasive papillary urothelial carcinoma, low grade		8130/21
Noninvasive papillary urothelial carcinoma, high grade		8130/23

Infiltrating urothelial carcinoma

8120/31

Histologic variants

with squamous differentiation
 with glandular differentiation
 with trophoblastic differentiation
 with Neuroendocrine differentiation
 Nested pattern (resembling von Brunn's nests)

Microcystic

Micropapillary 8131/3

Inverted papilloma-like

Cytologic Variants

Lymphoepithelioma-like 8082/3

Lymphoma-like

Plasmacytoid

Sarcomatoid 8122/3

Giant cell 8031/3

Clear cell (glycogen rich)

Lipid cell

Undifferentiated 8020/3

Stromal response variants

Pseudosarcomatous stroma

Chondro-osseous metaplasia

Squamous neoplasms

Squamous cell papilloma 8052/0

Squamous cell carcinoma 8070/3

Verrucous carcinoma 8051/3

Basaloid variant

Glandular neoplasms

Villous adenoma 8261/0

Adenocarcinoma in situ

Adenocarcinoma 8140/3

Enteric

Mucinous 8480/3

Signet-ring cell 8490/3

Clear cell 8310/3

Neuroendocrine tumours

Paranglioma	8680/1
Carcinoid	8240/3
Small cell carcinoma	8041/3
Neuroblastoma	
Primitive neuroendocrine tumor/Ewing sarcoma	

Melanocytic tumours

Nevus	
Malignant melanoma	8720/3

Mesenchymal neoplasms

Benign

Leiomyoma
Hemangioma
Neurofibroma
Granular cell tumor
Solitary fibrous tumor
Lipoma
Aggressive angiomyxoma
Fibrous histiocytoma
Granular cell tumor
Desmoid tumor
Lymphangioma
Schwannoma
Glomus tumor

Malignant

Rhabdomyosarcoma	8900/3
Leiomyosarcoma	8890/3
Angiosarcoma	9120/3
Osteosarcoma	9180/3
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
Hemangiopericytoma	9120/0
Liposarcoma	8890/0
Neurofibrosarcoma	
Chondrosarcoma	
Desmoplastic small round cell tumor	
Malignant rhabdoid tumor	
Fibrosarcoma	
Kaposi sarcoma	
Malignant schwannoma	
Clear cell sarcoma	

Haematopoietic and lymphoid tumours

Plasmacytoma	9731/3
Lymphoma	

Miscellaneous tumours

Carcinoma of Skene, Cowper and Littre glands

Metastatic tumours and tumours extending from other organs

Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)(808 and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). (17 ,18 ،19 ,20)

أورام الظهارة البولية غير الغازية

- ١- فرط تصنع في الظهارة البولية : فرط تصنع منبسط ، فرط تصنع حلتمي .
- ٢- آفات الظهارة البولية المنبسطة مع لانمطية : مع لانمطية ارتكاسية (التهابية) ، مع لانمطية غير معروفة المدلول ، خلل التنسج (التنشؤ داخل الظهارة البولية منخفض الدرجة)، سرطانة الظهارة البولية اللائدة . (التنشؤ داخل الظهارة البولية عالي الدرجة)
- ٣- تنشؤات الظهارة البولية الحللمية : الورم الحلتمي ، الورم الحلتمي المقلوب ، تنشؤ الظهارة البولية الحلتمي ذو كمن منخفض الخبائة ، سرطانة الظهارة البولية الحللمية غير الغازية منخفضة الدرجة ، سرطانة الظهارة البولية الحللمية غير الغازية عالية الدرجة . (١٧,١٨)

Non-invasive urothelial tumours

Hyperplasia: flat hyperplasia, papillary hyperplasia

Flat lesions with atypia: reactive (inflammatory) atypia, atypia of unknown significance, dysplasia (LG IUN), CIS (HG IUN)

Papillary urothelial neoplasms: papilloma, inverted papilloma, papillary neoplasm of low malignant potential, noninvasive papillary carcinoma-low grade, noninvasive papillary carcinoma-high grade (17 ,18)

١- فرط تصنع في الظهارة البولية :

يمكن أن يكون منبسط أو حلتمي.

• فرط تصنع منبسط في الظهارة البولية (flat hyperplasia):

هو تسمك واضح في المخاطية (١٠ طبقات أو أكثر)،النوى متضخمة قليلاً لكن بدون لانمطية خلوية ،مع ملامح مورفولوجية للنضج من الخلايا القاعدية باتجاه الخلايا السطحية ،الأشكال الانقسامية نادرة ومحدودة في الطبقة القاعدية فقط .

يمكن أن يشاهد مجاوراً لآفات الظهارة البولية الحللمية منخفضة الدرجة ، وهو بنفسه لايعتبر له ميل كامن للخبائة ،ولا يحتاج إلى معالجة .

تم تحديد تبدل وراثي متكرر في فرط التصنع المنبسط والأورام الحللمية المرافقة لها بواسطة (loss of heterozygosity analysis (LOH) and FISH analyses) والتي أظهرت علاقة واضحة بين فرط التصنع المنبسط وسرطانة الظهارة البولية الحللمية .(22,21)

• فرط تصنع حلليمي في الظهارة البولية

(papillary hyperplasia):

أما فرط التصنع الحلليمي في الظهارة البولية يكون غالباً مرافقاً لتنتشوات الظهارة البولية الحللمية، ومجهرياً يشاهد على شكل نمو حلليمي أو متموج مع زيادة في التوعية في قاعدة الحللميات لكن دون وجود اللب الليفي الوعائي المشاهد في سرطانة الظهارة البولية الحللمية، الحللميات مستورة بظهارة بولية سليمة المظهر بين ٤ إلى ٧ طبقات، تحافظ الخلايا على الاستقطاب ولا تبدي لانمطية خلوية. (21)

2- آفات الظهارة البولية المنبسطة مع لانمطية (Flat lesions with atypia):

- الآفات المنبسطة مع اللانمطية الارتكاسية (الالتهابية)

Flat lesions with reactive (inflammatory) atypia)

تترافق مع قصة حصيات أو استعمال أدوات أو معالجة داخل المثانة أو معالجة شعاعية أو معالجة كيماوية، وهي ليست تنشؤية. مجهرياً: تبدي الظهارة البولية التهاباً حاداً أو مزمنياً، مع خلايا ذات نوى حويصلية متضخمة من نمط واحد، مع نويات مركزية بارزة، يمكن ملاحظة أشكال انقسامية متعددة.

- الآفات المنبسطة مع اللانمطية غير معروفة المدلول

(Flat lesions with atypia of unknown significance):

تكون بين اللانمطية الارتكاسية وخلل التنسج، مجهرياً تترافق مع تعدد أشكال وفرط الاصطباغ.

-خلل التنسج (التنشؤ داخل الظهارة البولية منخفض الدرجة) (dysplasia (LG IUN)):

خلل التنسج هو عبارة عن تبدلات بنيوية وسيتولوجية ملموسة والتي تعتبر قبيل تنشؤية.

العمر الوسطي ٦٠ سنة، ٧٥% عند الذكور وأكثر شيوعاً على الجدار الخلفي للمثانة، ثلثا الحالات تتظاهر بأعراض تخريشية وبيلة دموية أما ثلث الحالات الأخرى تكون لاعرضية، ١٩% من الحالات تتطور إلى سرطانة غازية أو سرطانة لأبدة. تنظير المثانة يكون غير طبيعي في معظم الحالات. عيانياً: معظم الحالات تكون مستترة أو مترافقة مع حمامى وتسحج ونادراً مع تقرح.

مجهرياً: تظهر الآفات غالباً تغيرات ملموسة ،فقدان الاستقطاب وارتصاص مع تدوير النوى ولانمطية سيتولوجية والتي ليست بالشدة الكافية لتستوجب تشخيص سرطانة لابدة .

تظهر الخلايا زيادة في يوزينية الهيولى ،والنوى ذات حدود نووية غير منتظمة مع كروماتين ذات توزع متبدل بشكل طفيف ونويات ليست بارزة وأشكال انقسامية نادرة ،يكون المحور الطولي للنواة موازياً للغشاء القاعدي .

تعدد الأشكال مع نويات بارزة في الظهارة البولية مع مستوى عالٍ من الأشكال الانقسامية تترافق مع تشخيص سرطانة لابدة .(24)

مناعيًا : إيجابية ال TP53 and Ki-67 ،والتعبير الزائغ ل ck20 في الطبقات العميقة للظهارة البولية .

الوراثة الجسدية (Somatic genetics): تبدلات بالصبغي ٩ وفقدان الاليل 53 . (٢٥)

- سرطانة الظهارة البولية المنبسطة اللابدة(التنشؤ داخل الظهارة البولية عالي الدرجة) ((CIS (HG IUN)):

هي الآفات المنبسطة غير الحليمية والتي تحوي الظهارة السطحية على خلايا خبيثة سيتولوجيا ، وتدعى أيضا بالتنشؤ داخل الظهارة البولية عالي الدرجة .

تشكل السرطانة اللابدة البدئية أقل من ١-٣ % من تنشؤات المثانة ، ولكن تشاهد السرطانة اللابدة مرافقة في ٤٥-٦٥ % لحالات سرطانة الظهارة البولية الغازية ،وتشاهد في ٧-١٥ % من التنشؤات الحليمية السليمة .

تشاهد عادة في العقد الخامس والسادس من العمر ،يمكن أن تكون لاعرضية أو تترافق مع أعراض بولية تخريشية وبيلة دموية .

عيانياً: المخاطية يمكن أن تكون غير ملحوظة أو يمكن أن تبدي آفات حمامية أو متوذمة مع تسحج بالمخاطية .

نسيجياً: سرطانة الظهارة البولية اللابدة تظهر كشم نووي يماثل سرطانة الظهارة البولية عالية الدرجة ،حيث تبدي النوى المتضخمة تعدد أشكال مع فرط كروماتين مع توزع كروماتين خشن أو كثيف ،مع نويات كبيرة وأشكال انقسامية لانمطية عديدة تصل حتى الطبقات الخلوية السطحية.

الهيولى غالباً يوزينية أو مزدوجة اللون ،هناك فقدان في استقطاب النوى وارتصاص النوى غير منتظم . (٢٤)

هذه التغيرات الورمية يمكن أن تشمل بعض أو كامل طبقات الظهارة البولية ،ويمكن أن تكون فقط في الطبقات القاعدية فقط وتغطيها خلايا ظهارة بولية سليمة المظهر ،و يمكن أن تكون الخلايا المظلية موجودة .

يمكن أن تكون الخلايا الورمية المنفردة او المجتمعة مبعثرة ومفصولة بخلايا ظهارة بولية سليمة وهذا يعود للانتشار الباجيتويدي (pagetoid spread) . (26)

يمكن أن يسبب فقدان الالتصاق بين الخلايا سطح معرى (التهاب مثانة معرى (denuding cystitis) أوبقايا لخلايا سرطانية مفردة ومتصلة بالسطح وتدعى بالسرطانة اللابدة المتسلفة ("clinging" CIS) . (27)

يمكن ان تستعاض جزيرات فون برون والتهاب المثانة التكيسي بخلايا خبيثة .كما يمكن للسرطانة اللابدة أن تكون مؤلفة من خلايا صغيرة فتدعى بنمط صغير الخلايا يمكن أن تكون السرطانة اللابدة متعددة البؤر أو منتشرة ،ويمكن ان تصيب مواقع متعددة في السبيل البولي بشكل متزامن أو متلاحق ، ويمكن أن تختلف درجة اللانمطية من موقع لموقع آخر . (٢٤)

تظهر الصفيحة المخصوصة رشاحة التهابية مع درجة من الوذمة والاحتقان الوعائي.

التميط المناعي: إيجابية ال (ck20 , p53 ,RB protein) موجودة في السرطانة اللابدة . (The nuclear Matrix protin) NMp22. (٢٨)

Comparison of Reactive Atypia, Hyperplasia, Dysplasia, and Urothelial Carcinoma In Situ				
Characteristics	Reactive atypia	Hyperplasia	Dysplasia	Carcinoma in situ ^a
Cell layers	Variable	>7	Variable	Variable
Polarization	Slightly abnormal	Normal	Disordered	Disordered
Cytoplasm	Often vacuolated	Homogeneous	Variable, homogeneous to granular	Variable
N/C ratio	Normal or slightly increased	Normal or slightly increased	Slightly increased	Increased
Nuclei Size	Enlarged	Normal	Enlarged	Enlarged with variation in size
Borders	Regular/Smooth	Regular/Smooth	Notches/creases	Pleomorphic
Chromatin	Fine/dusty	Fine	Slight hyperchromasia	Coarse
Nucleoli	Large, single	Small/absent	Small	Large, often multiple
Mitotic figures	Variable	Absent	Rare, basal	Prominent
Umbrella cells	Present	Present	Present	May be present
Denudation	Variable	No	No	Variable
CK20 expression	Surface	Surface	Variable	Variable

(29a)

Urothelium shows a complex pattern of cytokeratin expression.

	cytokeratin 20	CD44s	p53
normal urothelium (10 cases)	umbrella cells only	membranous staining of the basal layer only	none to focal and very weak
reactive urothelium (15 cases)	umbrella cells only	membranous overstaining of the full thickness of the urothelium (9 cases) patchy positivity of basal and intermediate cells (6 cases).	none to patchy and weak, predominantly in the basal layer.
carcinoma in situ (21 cases)	cytoplasmic overexpression by more than 50% of	no staining except in basal layer	overexpression in 12 cases

٣- تنشوات الظهارة البولية الحليمية

(Papillary urothelial neoplasms) :

- الورم الحليمي في الظهارة البولية (papilloma) :

ورم حليمي خارجي التنبت مؤلف من لب ليفي وعائي مستور بظهارة بولية لا يمكن تقريبها عن الظهارة البولية الطبيعية .

حدوثه قليل ويشكل ١-٤% من أورام المثانة 'وأكثر ما يشاهد عند المرضى صغار السن والأطفال ،نادرا ماتنكس الأورام الحليمية .وأكثر توذعاتها شيوعا على الجدران الخلفية والجانبية حول الفوهات الحالية والاحليل ، العرض الرئيسي هو ببيلة دموية مجهرية أو عيانية .

عيانياً :تشكلات حليمية معزولة ذات سويقة .

مجهرياً : تتظاهر الآفة بشكل سعة نخيل حليمية منعزلة ، أو مع فروع في بعض الحالات لكن بدون التحام ،عبارة عن نمو خارجي التنبت سليم مؤلف من لب وعائي ليفي مستور بظهارة بولية سليمة المظهر ،أقل من ٧ طبقات في السماكة ،تحافظ خلايا الظهارة البولية على الاستقطاب ولا تبدي لانمطية خلوية ، وتكون الخلايا المظلية بارزة ،أما الانقسامات فهي نادرة أو غائبة،وموجودة في الطبقة القاعدية ولكنها ليست شاذة .

تبدي اللحمية وذمة مع خلايا التهابية لمفاوية مبعثرة .

الآفات غالبا صغيرة ،ويمكن ان تظهر احيانا نموذج نمو مقلوب مرافق .(30)

- الورم الحليمي المقلوب (inverted papilloma) :

هو ورم ظهارة بولية سليم ذو نموذج نمو مقلوب مؤلف من خلايا طبيعية إلى خلايا ورمية ذات لانموجية سيتولوجية خفيفة .

الآفات غالبا وحيدة ،ويشكل أقل من ١% من تنشوات الظهارة البولية ، ويصيب الذكور أكثر ب ٤ مرات من الإناث ،ويشاهد بكل الأعمار من ١٠-٩٤ سنة وأكثر مايشاهد في العقد السادس والسابع .

الآلية الإمراضية :الآلية الإمراضية للورم الحليمي المقلوب مجهولة ،ويعتبر فرط التنسج جزيريات فون براون والتهاب الظهارة البولية المزمن كأسباب محتملة .
٧٠% من الحالات تشاهد في المثانة والموضع الأكثر شيوعا هو المثلث المثاني ،أكثر الأعراض شيوعا هي الببيلة الدموية وأحيانا أعراض انسدادية في الآفات المتوضعة في عنق المثانة أو الحالب .

عيانياً :آفات سليلية لاطئة أو معنقة ذات سطح أملس ،معظمها أصغر من ٣ سم قطراً لكن في حالات نادرة يمكن أن تصل إلى ٨ سم .

نسيجياً :الورم الحليمي المقلوب له سطح أملس مستور بظهارة بولية سليمة نسيجياً وسيتولوجياً ، وهو عبارة عن أعشاش وحبال متفاغرة من ظهارة بولية متنبتة نحو الداخل ،تنغلف من سطح الظهارة البولية إلى تحت الصفيحة المخصوصة ولا تصل إلى جدار المثانة العضلي ،و بخلاف تنشوات الظهارة البولية الحليمية تكون الأجزاء

المركزية من الحبال تحوي خلايا ظهارة بولية والأجزاء المحيطية تحوي سياج من الخلايا القاعدية، و تكون اللحمية خارج أعشاش الظهارة قليلة وتختلف من منطقة إلى أخرى في الآفات، كما تشاهد غالباً بؤر من حوّل حرشفي غير تقرني . يوجد تحت أنماط من الورم الحليمي المقلوب تربيقي (يحوي مناطق كيسية) وغدي (تمايز غدي او غدي كاذب) أو تمايز غدي صماوي . خلايا الظهارة البولية سليمة لكن قد تشاهد درجة خفيفة من اللانمطية السيتولوجية، الأشكال الانقسامية نادرة أو غائبة . النكس في الورم الحليمي المقلوب نادر ،أما الاستحالة السرطانية فهي نادرة جدا . (31)

الباثولوجية الجزيئية: أظهرت الدراسات الجزيئية الحديثة أن الورم الحليمي المقلوب يمثل تكاثر نسيلي يترافق مع طفرات متعددة في FGFR3 (32). **مناعيًا:** تكاثر خلايا ورمية قليل جدا (ki-67) وتراكم نووي نادر (P53) .

- تنشؤ الظهارة البولية الحليمي ذو كمون منخفض الخباثة

(papillary neoplasm of low malignant potential):

هو ورم ظهارة بولية حلومي مشابه للورم الحليمي للظهارة البولية خارجي التنتب لكن مع زيادة بالتكاثر الخلوي الذي يزيد من سماكة الظهارة البولية . الجدران الجانبية والخلفية القريبة من الفوهات الحالبية هي الأماكن المفضلة لهذه الأورام ،تتظاهر عادة ببيلة دموية عيانية أو مجهرية ،التحليل السيتولوجي للبول سلبي ، الآفات باقطار من ١-٢ سم . **نسيجياً:** تكون الحليمات معزولة وليست ملتحمة، ومستورة بظهارة بولية متعددة الطبقات وأكثر سماكة من الظهارة البولية الطبيعية ، تبدي الحليمات شذوذات بنوية خفيفة ، الاستقطاب محافظ عليه ،وتبدي الخلايا لانمطية خفيفة ،النوى اكبر من الطبيعي ،الخلايا القاعدية تبدي مظهر السياج ،الخلايا المظلية متواجدة ،الانقسامات نادرة .

الإنذار جيد والنكس يشاهد في ٣٥ % من الحالات و٥% تتطور إلى درجة اعلى ،البقيا لعشرة سنوات ٩٥ % .

هذه الأورام ضعفانية (ثنائية الصبغيات) (33).

- سرطانة الظهارة البولية الحليمية غير الغازية منخفضة الدرجة

(noninvasive papillary carcinoma-low grade):

تنشؤ في الظهارة البولية حلومي ويبيدي تغيرات سهلة التمييز في الملامح البنيوية والسيتولوجية .

يحدث ٥ حالات جديدة في ١٠٠ الف شخص سنوياً ، يشاهد عند الذكور أكثر من الإناث ،العمر الوسطي ٦٩ سنة ، الجدران الجانبية والخلفية القريبة من الفوهات الحالبية هي أشيع الأماكن مشاهدة ٧٠% من الحالات ،يكون الورم وحيد في ٧٨% من الحالات أما في ٢٢% من الحالات فيكون هناك ورمان أو أكثر .

العرض الرئيسي هو البيلة الدموية العيانية أو المجهرية .
نسيجياً: يتألف الورم من سويقة حللمية ذات فروع متعددة وملتحمة بشكل خفيف ،مع تغيرات سهلة التمييز في الملامح البنيوية والسيولوجية،مثل تغيرات في استقطاب وشكل وحجم النوى (النوى متطاولة مع اختلاف خفيف بالشكل) وتغير في توزع الكروماتين ، النويات متواجدة لكن غير ملفتة للنظر ،الأشكال الانقسامية ليست كثيرة ولكن يمكن مشاهدتها في أي مستوى وخاصة قاعدياً .

يجب تقييم الحللميات عندما يكون القطع طولياً خلال اللب أو يعامد المحور الطولي للحللمية حتى لاتعطي انطباع كاذب بزيادة الخلوية أو فقدان الاستقطاب أو زيادة الفعالية الانقسامية .

قد تبدي بعض هذه الأورام منخفضة الدرجة بؤر من أورام عالية الدرجة عندئذ تصنف كأورام عالية الدرجة .

يشاهد النكس في ٤٨-٧١% من الحالات ، أما تقدم الورم (النكس كآفات عالية الدرجة)يشاهد بنسبة ١٠%،ومعدل الوفيات المتعلق بالورم (tumor-related mortality) ٥ % .

تعبير التلوينات المناعية ال ck20 ,CD 44,p53,P63 متوسط بين تنشؤ الظهارة البولية الحللمية ذو كمون منخفض الخباثة و سرطانة الظهارة البولية الحللمية غير الغازية عالية الدرجة.

هذه الأورام ضعفانية (ثنائية الصبغيات) (diploid) .
تشاهد الطفرات FGFR3 في سرطانة الظهارة البولية الحللمية غير الغازية منخفضة الدرجة بنفس النسبة كما في تنشؤ الظهارة البولية الحللمية ذو كمون منخفض الخباثة ، ويعتبر وجود طفرات FGFR3 يترافق مع انذار جيد .(33)

- سرطانة الظهارة البولية الحللمية غير الغازية عالية الدرجة (noninvasive papillary carcinoma-high grade):

تنشؤ في الظهارة البولية حللمية ويبدى تغيرات متوسطة إلى شديدة في الملامح البنيويةمع لانمطية سيولوجية .

العرض الرئيسي هو البيلة الدموية العيانية أو المجهرية.

عيانياً: آفات حللمية أو عقيدية أو لاطئة صلبة ،قد تكون آفة وحيدة أو متعددة .
نسيجياً : يتألف الورم من سويقة حللمية ذات فروع متعددةومتفرعة وملتحمة وقد تكون بعضها معزولة ، مع تغيرات سهلة التمييز في الملامح البنيوية والسيولوجية ،كشم مع تغيرات في استقطاب وشكل وحجم النوى (النوى تبدي تعدد أشكال مع تغير متوسط إلى شديد في حجمها) ومع توزع غير منتظم للكروماتين ، النويات بارزة بشكل واضح ،مع أشكال انقسامية متعددة وبعضها لانموذجي وتشاهد في أي مستوى وتصل حتى السطح .

تعبير التلوينات المناعية ال Ki-67,CD 44,p53,P63 ,ck20 في هذه السرطانة أكثر تكرار من سرطانة الظهارة البولية الحللمية غير الغازية منخفضة الدرجة .

تكون الطفرة Tp53 أكثر شيوعاً في الأورام عالية الدرجة وتترافق مع إنذار سيء .
تثلث الصبغي ٧ (Trisomy 7) وتشوهات في الصبغيات ١ و١١ هي من أكثر
الاضطرابات الجزيئية مشاهدة .

هذه الأورام تبدي اختلال بالصيغة الصبغية (aneuploidy) . (34)

وبائيات سرطانة المثانة :

تشكل سرطانة المثانة المرتبة السابعة عالمياً من بين أكثر السرطانات شيوعاً، حيث
يشكل حوالي ٣,٢% من كل السرطانات عالمياً، مع ٢٦٠ ألف حالة جديدة سنوياً عند
الذكور و ٧٦ ألف حالة عند الإناث، أكثر شيوعاً عند الذكور من الإناث بمعدل ٣,٥
إل ١ ، أكثر معدلات الحدوث عند كلا الجنسين تحدث في غرب أوروبا وشمال
أمريكا وأستراليا ، سرطانة المثانة أشيع ب ٦ أضعاف في البلدان المتطورة مقارنة
مع البلدان النامية .

أشيع انماط سرطانة المثانة هي سرطانة الظهارة البولية ، حيث تشكل حوالي ٨٤ %
من سرطانات المثانة عند الذكور و ٧٩ % من سرطانات المثانة عند الإناث ، أما
سرطانة الخلايا الحرشفية فتشكل ١,١ % عند الذكور و ٢,٨ % عند الإناث ، وتشكل
السرطانة الغدية ١,٥ % عند الذكور و ١,٩ % عند الإناث .

٧٠ - ٨٠ % من المرضى المشخص لهم سرطانة مثانة حديثاً يأتون بمراحل باكراً
غير غازية أو غازية باكراً (stage Ta-Tis or T1). (35)

عوامل الاختطار :

هناك العديد من عوامل الاختطار ولكن من أكثرها أهمية هي التدخين والتعرض
المهني للأمونيات العطرية .

• **التدخين** : من أهم عوامل الاختطار لسرطانة المثانة ، اختطار سرطانة المثانة
عند المدخنين ٢-٦ أضعاف عند غير المدخنين ، يزداد الاختطار بزيادة مدة
التدخين ، ويقدر اختطار سرطانة المثانة التي تنسب للتدخين ب ٦٦ % عند
الرجال و ٣٠ % عند الإناث ، ويتناقص اختطار سرطانة المثانة بإيقاف التدخين
(37,36).

• **التعرض المهني** : يتعلق سرطان المثانة بعدد من المهن والتعرض المهني ،
حيث لوحظ أن أعلى معدلات سرطان المثانة عند العاملين بصناعة صباغ
الانيلين ، وأن aromatic amines benzidine و 2-
naphthylamine مع 1-naphthylamine تعتبر من المسرطنات المثانية
حيث التعرض للمسرطنات المثانية يسبب ٢٥ % من أورام المثانة .

• **Phenacetin** : تشير العديد من الدراسات الوبائية الوصفية الإدمان المزمّن
للمسكنات الحاوية على Phenacetin يزيد من اختطار تطور سرطانة
ظهارة بولية في المثانة والحالب والحويضه .

- **الأدوية الطبية:** cyclophosphamide و chlornaphazine والتي تتراقق بزيادة اختطار لتطور سرطانة المثانة .
- **الإنتانات المزمنة:** تعتبر التهابات المثانة المزمنة التي تسببها البلهارسية الدموية كسبب مؤكد لسرطانة المثانة وخاصة سرطانة حرشفية الخلايا .
- **الزرنبيخ:** أظهرت عدة دراسات أن استعمال مياه الشرب المكلورة بمنتجات الزرنبيخ أو الملوثة بالزرنبيخ تزيد اختطار سرطانة المثانة. (38)

Aluminium production	منتجات الألمنيوم
4-Aminobiphenyl	٤ امين ثنائي الفينيل
Analgesic mixtures containing phenacetin	مزائج المسكنات الحاوية للفيناستين
Arsenic in drinking water	الزرنبيخ في مياه الشرب
Auramine manufacture	صناعات الأورامين
Benzidine	بنزيدين
Chlornaphazine	الكلورنافيزين
Coal gasification	غازات الفحم
Coal-tar pitch	طبقة قطران الفحم
Cyclophosphamide	سيكلوفوسفاميد
Magenta manufacture	صناعات المغنطة
2-Naphthylamine	٢- نفتيل امين
Rubber industry	صناعات المطاط
Schistosoma haematobium (infection)	انتان بالبهارسية الدموية
Tobacco smoke	التدخين

(38)

- **القهوة:** أظهرت بعض الدراسات الإحصائية ارتفاع الاختطار عند الذين يشربون القهوة مقارنة مع الذين لايشربونها ،وأظهرت دراسة حديثة زيادة اختطار سرطانة المثانة الناجم عن شرب القهوة فقط عند غير المدخنين بينما لم يلاحظ زيادة الاختطار عند المدخنين .

العلامات والأعراض :

يعتمد نمط وشدة العلامات السريرية والأعراض لسرطانة المثانة المرتشحة على امتداد وحجم الورم، حيث يأتي معظم المرضى بأورام المثانة ببيلة مجهرية، والعرض الأكثر شيوعاً لسرطانة المثانة هي ببيلة دموية عيانية غير مؤلمة والتي

تشاهد عند ٨٥% من المرضى، يمكن أن تشاهد خثرات لاحقة مع تبول مؤلم ، في أورام المثانة كبيرة الحجم يمكن أن تسبب تعدد بيلات وإذا توضع في عنق المثانة أو كانت تغطي مساحة كبيرة في المثانة ، يمكن أن تسبب أعراض تهيجية مثل عسرة تبول وإلحاح وتعدد بيلات .

الأورام التي ترتشح في الفوهات الحالبية يمكن أن تسبب موه الكلية ، نادراً ماتشاهد كتلة حوض مجسوسة أو وذمة في الأطراف السفلية ، وفي الحالات المتقدمة يشاهد نقص وزن مع الأم عظمية .

يمكن أن يشته بأورام المثانة بالتصوير الفائق الصدى أو بالتصوير المقطعي المحوسب ، لكن التشخيص يكون بتنظير المثانة والتشخيص النسيجي ، الذي يكون بتأمين قطع الورم عميقاً ضمن الطبقات العضلية لجدار المثانة . (39,40)
القصة المرضية :

القصة المرضية ضرورية في تفسير عينات المثانة ، حيث يؤثر وجود قصة حصيات أو تداخلات سابقة على الطريق البولي أو وجود عدوى أو انسداد أو أورام سابقة أو معالجات سابقة في تفسير خزعات المثانة ، كذلك تعطي الموجودات المشاهدة بتنظير المثانة معلومات مفيدة عن طبيعة وامتداد الآفات .

يجب في حال وجود أي تنشؤ ورمي مشخص سابقاً تحديد الموقع البدئي للورم والنمط النسيجي والدرجة النسيجية ووجود معالجة سابقة .

في حال وجود معالجة سابقة يجب أن توصف (معالجة جهازية كيميائية أو شعاعية أو مناعية أو معالجة بحقن الBCG داخل المثانة) . (41,42)

التصوير :

استخدمت عدة أنماط من التصوير ليس فقط للتشخيص بل من أجل تحديد المرحلة وارتشاح سرطانة الظهارة البولية ، وهي تشمل التصوير الفائق الصدى و التصوير الوريدي للجهاز البولي والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير الفائق الصدى عبر البطن .

لكن مضبوطة تصنيف المراحل (staging accuracy) هي أقل من ٧٠% لأورام المثانة المرتشحة، الحساسية تصل فقط إلى ٦٣% والنوعية ٩٩% مع معدل سلبية كاذبة عالي .

وتبقى الحساسية والنوعية للتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي محدودة بالنسبة لكشف النقائل إلى العقد اللمفاوية ، وبغض النظر عن ذلك فإن ضخامة العقد اللمفاوية هي منبئ عالي للنقائل .

استخدام خزعة بالابرة الموجهة بالتصوير المقطعي للعقد اللمفاوية لتسليخ العقد اللمفاوية الحوضية و العقد اللمفاوية حول انشعاب الأبهري .

إجراء صورة صدر وتصوير الكبد بالتصوير الفائق الصدى والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي لنفي النقائل إلى الرئة والكبد . وإجراء تصوير ومضاني للهيكل العظمي ، وضع تصنيف M ضروري عند مرضى T1 قبل استئصال المثانة . (43)

تتطلب إيجابية تحليل سيتولوجية البول بدون وجود آفات مرئية أخذ خزعات عشوائية متعددة من مناطق مختلفة من المثانة لتحديد وجود سرطانة لابتدة .

المقاطع الضرورية للتقييم المجهرى :

يتطلب إجراء خزعة قطع لأورام المثانة عبر الاحليل (Transurethral Resection of Bladder Tumor) في الآفات عميقاً إلى القاعدة من أجل التقييم الدقيق لعمق الغزو .
يجرى غالباً إعادة أخذ الخزعة بعد ١-٦ أسابيع من الاستئصال الأول في PTa وكل PT1

-في عينات خزعات قطع عبر الاحليل (TURB) : يجب أخذ مقطع لكل اسم من قطر الورم (حتى ١٠ كاسيتات) ، إذا كان الورم ضمن العينة الأولية غير غازي يجب أخذ عينات إضافية من النسيج (مع احتمال أخذ كامل النسيج) ضروري من أجل تشخيص أو نفي وجود الغزو ، أما إذا كان الورم ضمن العينة الأولية يغزو الصفيحة المخصصة فيجب أخذ عينات إضافية من النسيج (مع احتمال أخذ كامل النسيج) وهذا ضروري من أجل تشخيص أو نفي احتمال غزو العضلية المخصصة .

-في عينات الاستئصالات : يجب أخذ مقاطع ممثلة متعددة من الورم بما في ذلك أعماق منطقة نفاذ عيانياً ، مع أخذ مقاطع متعددة من المخاطية بعيدة عن السرطانة وخاصة في المناطق غير الطبيعية تشمل مقاطع من الجدران الجانبية والقبة والمثلث المثاني .

يجب أخذ مقطع من الحواف الحالية إلا إذا كانت مرسلة بشكل منفصل للدراسة في عينة المقطع التجميدي (Frozen Section) وأخذ مقاطع من الحواف الاحليلية .
إذا كانت قطعة الحالب طويلة يجب أخذ مقاطع إضافية من الأجزاء المتوسطة ، لأن سرطانة الظهارة البولية قد تكون متعددة البؤر .

-في عينات الاستئصالات الجذرية يجب أخذ مقاطع من الاحليل البروستاتي تشمل الحواف مع البرانشيم ، ومقاطع من المنطقة المركزية (central zone) والمنطقة المحيطة (peripheral zone) والحوصلات المنوية .

-يجب أخذ مقاطع من كل العقد اللمفاوية المجرفة ، أما إصابة حواف الاستئصال العميقة فهي تحدد حسب كون سطح الصفاق مصاب بالورم أو غير مصاب .
-في حالة السرطانة الغدية المريطانية في استئصالات المثانة الجزئية مع استئصال السبيل المريطاني يجب أخذ مقاطع من حواف السبيل المريطاني وحواف الجلد والنسيج الضام حول السرة .(44)

عيانياً :

تتظاهر السرطانات المرتشحة عياناً كأورام حللمية أو بوليبية أو عقيدية أو صلبة أو متقرحة أو منتشرة عبر الجدار ، يمكن أن تكون وحيدة أو متعددة ، باقي المخاطية يمكن أن تكون طبيعية أو متوذمة .

النمط النسيجي (Histologic Type) :

تشكل سرطانة الظهارة البولية أكثر من ٩٥% من سرطانات المثانة ، ويمكن أن تترافق أو تشتق من سرطانة الظهارة البولية النظامية أنماط مختلفة من سرطانات المثانة .

تملك سرطانة الظهارة البولية نزعة طبيعية لتمييزات أخرى ، وأكثرها شيوعاً هو التمايز الحرشفي ثم التمايز الغدي ، حيث تعتبر هذه التمايزات بمثابة سرطانة ظهارة بولية عالية الدرجة وعالية المرحلة ، و يعتبر التمايز صغير الخلايا ذو إنذار سيء وله خطة علاجية مختلفة ويعزز تشخيص سرطانة صغيرة الخلايا .

تضاف الأورام السلمية في التصنيف لأنه عند نفس المريض يمكن في المثانة مشاهدة طيف واسع من التمايزات من الأورام السلمية إلى الأورام الخبيثة سواء في نفس الوقت أو خلال السير السريري للمرض .

التمييز بين سرطانة الظهارة البولية ذات التمايز الزائغ الحرشفي أو الغدي والسرطانة حرشفية الخلايا البدئية والسرطانة الغدية البدئية اعتباراً ، حيث يحتاج وجود نمط نسيجي صافٍ لتشخيص السرطانة حرشفية الخلايا أو سرطانة غدية ، أما عند وجود مركبة ظهارة بولية سواء سرطانة حللمية أو غازية أو سرطانة لايدة منبسطة فتعتبر سرطانة ظهارة بولية مع تمايز زائغ . (45,46)

Infiltrating urothelial carcinoma

Histologic variants

with squamous differentiation
with glandular differentiation
with trophoblastic differentiation
with Neuroendocrine differentiation
Nested pattern (resembling von Brunn's nests)

Microcystic

Micropapillary

Inverted papilloma-like

Cytologic Variants

Lymphoepithelioma-like

Lymphoma-like

Plasmacytoid

Sarcomatoid

Giant cell

Clear cell (glycogen rich)

Lipid cell

Undifferentiated

Stromal response variants

Pseudosarcomatous stroma

Chondro-osseous metaplasia

(17,18,19)

نسيجياً:

تصنف سرطانة الظهارة البولية إلى منخفضة الدرجة أو عالية الدرجة اعتمادا على درجة الكشم الخلوي وبعض الشذوذات البنيوية .
أهم عنصر إنذاري في التقييم الباثولوجي لسرطانة الظهارة البولية هو تقييم وجود وامتداد الغزو .

في المراحل الباكرة لسرطانة الظهارة البولية الغازية PT1 بؤر الغزو تتظاهر كأعشاش أو حبال أو خلايا مفردة ضمن لب الحليمة أو الصفيحة المخصوصة ، ويعتبر عمق الغزو في الصفيحة المخصوصة بمثابة عامل إنذاري عند مرضى سرطانات PT1 .

معظم سرطانات الظهارة البولية الغازية PT1 هي حللمية منخفضة أو عالية الدرجة ، أما معظم سرطانات الظهارة البولية الغازية PT2-PT4 هي غير حللمية وعالية الدرجة .

يمكن أن تكون الأورام الحللمية غازية أو غير غازية ، وعندما تكون غازية يمكن أن تكون غازية بشكل دقيق مجهري (Microinvasive) حيث يكون الغزو إل عمق ٢ مم أو أقل ، أو أن تكون غازية بشكل صريح .

المعايير الشكلية في تقييم غزو الصفيحة المخصوصة تشمل وجود استجابة سدوية مكونة للنسيج الليفي مع مسافات منكمشة تحوي خلايا ورمية وتمايزات تناقضية وتواجد أعشاش غازية من خلايا ذات هيولى يوزينية وافرة في الحافة المتقدمة للارتشاح .

التعرف على الغزو قد يكون مشكلة بسبب القطع المماسي والأذية الميكانيكية والحرارية و تواجد رشاحة التهابية شديدة و النمو الأمامي المقلوب أو العريض .
يمكن أن تعيق الخادعة الحرارية تقييم غزو العضلية المخصوصة .

هستولوجيا سرطانة الظهارة البولية ليس لها ملامح نوعية ، وتتظاهر على شكل أعشاش ملتصقة ومرتشحة مؤلفة من خلايا ذات هيولى مزدوجة التلون ووافرة ، مع نوى كبيرة مفرطة الكروماتين ، نوى الخلايا في حواف الأعشاش تأخذ مظهر السياج ، تبدي النوى تعدد أشكال مع حواف مسننة غير منتظمة ، النويات متغايرة في العدد والمظهر ، قد تكون وحيدة أو متعددة ، قد تشاهد بؤر من خلايا ورمية متعددة النوى أو شاذة ، الأشكال الانقسامية شائعة وقد تكون بعضها شاذة .

تبدي الأعشاش الورمية المرتشحة استجابة سدوية مكونة للنسيج الليفي يمكن أن تشبه المركبة مغزلية الخلايا الخبيثة .

يحتوي السدى في معظم الحالات رشاحة التهابية لمفاوية بلاسمية خفيفة إلى متوسطة .

الشقوق المنكمشة المشاهدة حول أعشاش الخلايا السرطانية تعطي مظهر مشابه للغزو الوعائي لذلك يجب تمييزها عن الغزو الوعائي .

قد تتواجد بؤر من تمايزات حرشفية أو غدوية بشكل شائع .
تشاهد في الظهارة البولية المجاورة بؤر من تنشؤات داخل البشرة بما فيها السرطانة اللابدة . (47,48)

الدرجة النسيجية (Histologic Grade) :

تصنف الآفات المنبسطة داخل البشرة والآفات الحليلية والغازية بشكل منفصل ، حيث هناك جدل كبير حول تصنيف هذه الأورام .
تصنف الآفات المنبسطة إما إلى خلل تنسج خفيف ومتوسط وشديد وسرطانة لابتدة، أو إلى فرط تنسج لانمطي وسرطانة لابتدة ، أو إلى خلل تنسج وسرطانة لابتدة .
وتصنف الآفات الحليلية إما ورم حليمي (درجة ٠) (Grade 0) وسرطانة خلايا انتقالية (درجة ١,٢,٣) (Grade 1,2,3)، أو ورم حليمي وسرطانة خلايا بولية منخفضة الدرجة (low Grade) وسرطانة خلايا بولية عالية الدرجة (high Grade) .

نتيجة لأنظمة التصنيف المختلفة والحاجة لنظام جامعي موحد مقبول ، اقترحت منظمة الصحة العالمية (WHO) والتجمع العالمي للباثولوجيا البولية (ISUP) تصنيف متفق عليه ، وهذا النظام موافق لتصنيف (WHO 2004).
لاتزال تستخدم بعض الأنظمة الأخرى والتي استخدمت سابقا نتيجة تفضيلات مؤسسية .

لا يزال تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ١٩٧٣) يستخدم بشكل واسع .
حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ١٩٧٣) :

Grade 0 تماثل الورم الحليمي (papilloma).

Grade 1 حيث تعتبر معظم الحالات تنشؤ الظهارة البولية الحليمي ذو كمون منخفض الخباثة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) .

Grade 2 حيث تعتبر معظم الحالات سرطانة ظهارة بولية حليلية منخفضة الدرجة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) .

Grade 3 حيث تعتبر معظم الحالات سرطانة ظهارة بولية حليلية عالية الدرجة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) .

حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO/ISUP 2004) قديما
: (WHO/ISUP 1998)

- الورم الحليمي حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) يعادل Grade 0 حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ١٩٧٣) .

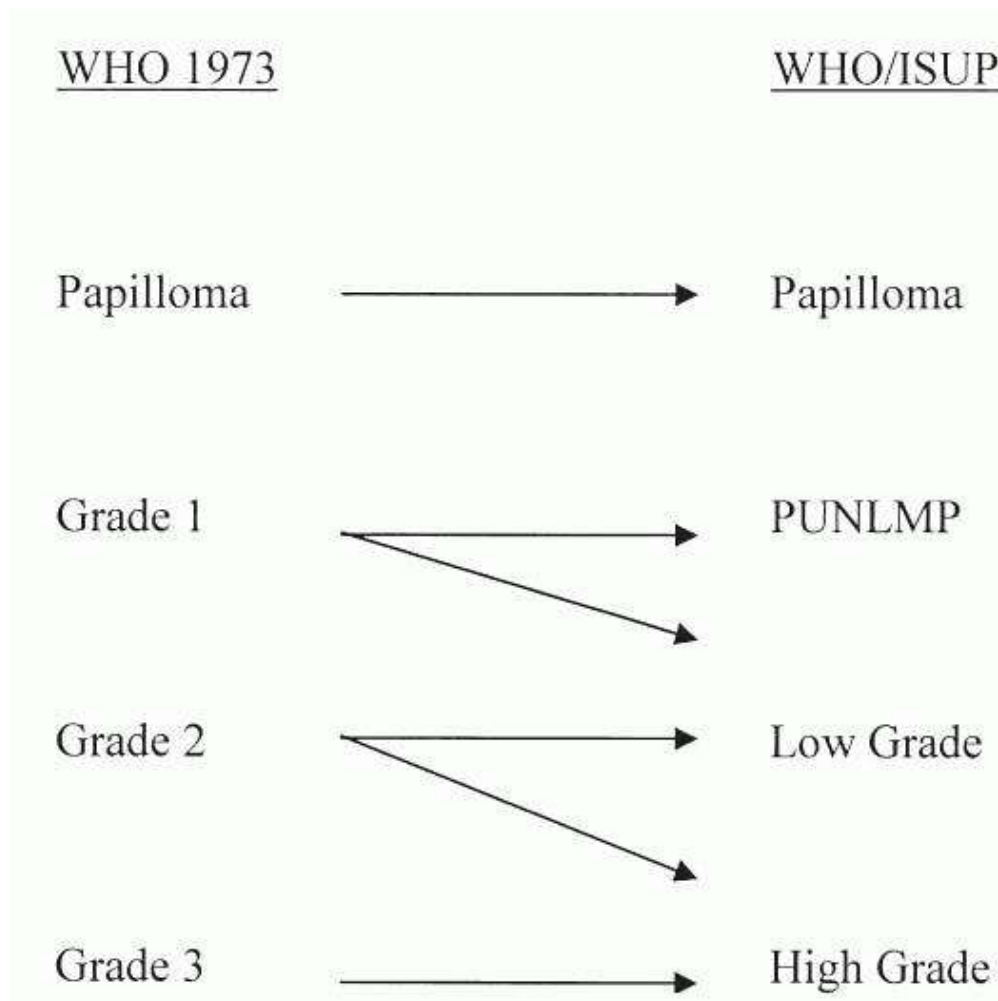
- تنشؤ الظهارة البولية الحليمي ذو كمون منخفض الخباثة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) تعادل Grade 1 حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ١٩٧٣) .

- سرطانة ظهارة بولية حليلية منخفضة الدرجة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) تعادل Grade 2 حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ١٩٧٣) .

- سرطانة ظهارة بولية حليلية عالية الدرجة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ٢٠٠٤) تعادل Grade 3 حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO ١٩٧٣) .

ينصح بتسجيل كلا التصنيفين ١٩٧٣ و 2004 .

تعتبر معظم السرطانات الغازية عالية الدرجة (49,50,51,5).

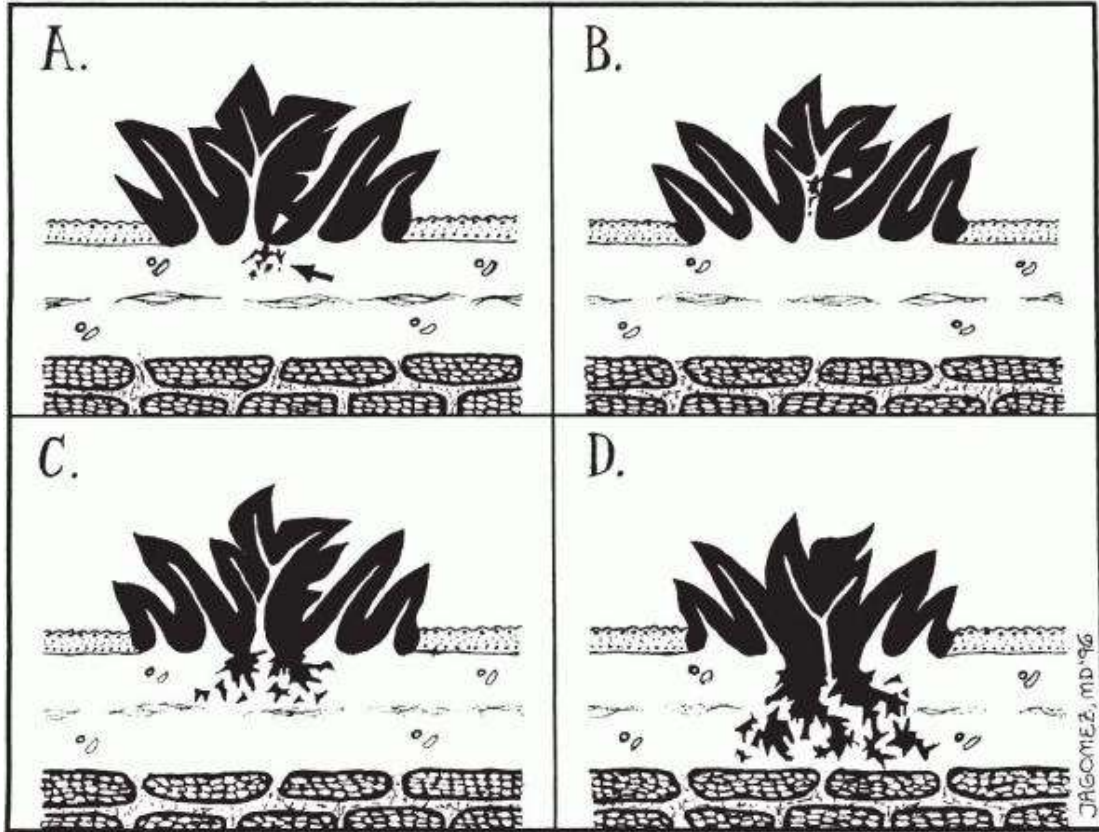


Relationship of WHO 1973 to WHO(2003)/ISUP classification of papillary urothelial tumors.

Morphologic Characteristics of Urothelial Papilloma and Grade 1–3 Urothelial Tumors				
<i>Characteristics</i>	<i>Papilloma</i>	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>
Cell layers	<7	>7	Variable	Variable
Umbrella cells	Present	Present	Usually present	May be absent
Polarization	Normal	Normal/slightly abnormal	Disordered	Disordered
Cytoplasm	Clear/homogenous	Clear/homogenous	Loss of homogeneity	Loss of homogeneity
N/C ratio	Normal	Normal or slightly increased	Slightly increased	Increased
Nuclei				
Size	Normal	Normal or slightly increased	Enlarged with variation in size	Enlarged with variation in size
Borders	Regular/smooth	Regular/smooth	Slight variation	Pleomorphic
Chromatin	Fine	Fine	Fine to granular	Coarse with hyperchromasia
Nucleoli	Absent	Small/absent	Small	Large
Necrosis	Absent	Absent	Absent	May be present
Mitotic figures	Absent	Rare/inconspicuous, at basal level	Present	Frequent and atypical

(53
امتداد الغزو :

الدور الحرج للمشرح المرضي هو تحديد عمق وامتداد الغزو ضمن النسيج تحت الظهارة أو الصفيحة المخصوصة أو تحت المخاطية (PT1)، وضمن العضلية المخصوصة (PT2)، وإلى خلف ذلك (PT3, PT4).
يحصل الغزو في الأورام الحليمية غالباً في قاعدة الورم وبشكل أقل في السويقة .
قد تكون الأورام الحليمية غازية بشكل مجهري دقيق Microinvasive عندما يكون عمق الغزو ٢ مم أو أقل ، وقد تكون الأورام الحليمية غازية بشكل صريح .



A: Papillary urothelial carcinoma with microinvasion. B: Papillary urothelial carcinoma with invasion into stalk. C: Papillary urothelial carcinoma with lamina propria invasion (up to muscularis mucosae). D: Papillary urothelial carcinoma with lamina propria invasion (beyond the muscularis mucosae). (51b)

يمكن أن تشخص الأورام المرتشحة ضمن الصفيحة المخصوصة (PT1) بشكل مبالغ أحيانا كغزو وعائي، لذلك يجب توخي الحذر في بعض الحالات ويفضل إجراء التلوينات المناعية النسيجية للمشعرات الظهارية. (51a)
على الرغم من محاولات تقسيم أورام المثانة (PT1) فإن لجنة منظمة الصحة العالمية (WHO/ISUP) تنصح بأنه ليس من الضروري تبنيها حالياً للممارسة .
يجب تقييم امتداد عمق الغزو ضمن الصفيحة المخصوصة إما بالميلترات أو بالمستوى (فوق أو تحت العضلية المخاطية) . (52)

ارتشاح الورم في الألياف العضلية لايعني بالضرورة غزو العضلية المخصوصة لأن الحزم العضلية الصغيرة النحيفة موجودة في الصفيحة المخصوصة (العضلية المخاطية). (54)

يجب عند الإشارة إلى غزو الورم للألياف العضلية أن يذكر ذلك بشكل واضح إما غزو للعضلية المخاطية (PT1) أو غزو للعضلية المخصوصة (PT2) ، وعندما يكون من غير الممكن تأكيد نمط الألياف العضلية التي يغزوها الورم ، إذا كانت عضلية مخاطية مفرطة التصنع أو عضلية مخصوصة ، يجب وصف ذلك بشكل واضح بأن هناك سرطانة ظهارة بولية مع غزو الألياف العضلية لكن نمط الغزو العضلي غير محدد. (55)

يجب عدم إجراء تقييم لعمق الغزو في العضلية المخصوصة وذلك في أورام عينات خزعات قطع عبر الاحليل (TURB) والتي تغزو العضلية المخصوصة ، وهذا التقييم يترك إلى وقت إجراء الاستئصالات الجذرية. (56)

في عينات خزعات قطع عبر الاحليل (TURB) عند وجود خلايا ورمية ضمن النسيج الشحمي ليس من الضروري أن يكون مشخص للانتشار خارج المثانة ، ذلك بسبب أن النسيج الشحمي موجود ضمن الصفيحة المخصوصة والعضلية المخصوصة ، لذلك يترك تقييم وجود غزو لخارج المثانة إلى وقت إجراء الاستئصالات الجذرية. (57)

تعتبر القياسات العينية المجهرية لعمق الغزو في أورام المثانة pT1 عامل إنذاري هام ، حيث كان معدل البقيا لمدة خمس سنوات خالياً من التقدم (progression-free survival rate) عند المرضى الذين عمق الغزو أكثر من ١,٥ مم هو 67% , وعند المرضى الذين عمق الغزو لديهم أقل من ١,٥ مم هو ٩٣%. (55)

يمكن أن يصاب الاحليل البروستاتي بسرطانة لابدة منبسطة أو سرطانة حلينية أو سرطانة غازية ،أما إصابة غدد البروستات (إصابة القنوات البروستاتية والعنبيات دون إصابة السدى البروستاتي) فتكون بسرطانة لابدة ،أما إصابة سدى البروستات فتكون من سرطانة ظهارة بولية بروستاتية أو سرطانة تمتد مباشرة عبر جدار المثانة أو سرطانة تصيب القنوات البروستاتية والعنبيات مع غزو للسدى. (58)

الغزو الوعائي اللمفاوي :

تغزو سرطانة الظهارة البولية الأوعية الدموية والأقنية اللمفاوية ، حيث يعتبر الغزو الوعائي اللمفاوي عامل مستقل للنكس وينقص من البقيا بشكل عام . يترافق وجود غزو وعائي لمفاوي في عينات TURB مع نسبة عالية للنقائل إلى العقد اللمفاوية .

يمكن في بعض الحالات المشكوك بها إجراء تلوينات مناعية نسيجية

(Factor VII-related Antigen ,CD31,CD34) .

التلوينات لن تحل المشكلة لتمييز الأوعية اللمفاوية عن الفراغات الصناعية التي تحوي خلايا ورمية. (59,60)

انتشار الورم وتصنيف المراحل TNM and Stage Groupings :

ينصح بنظام تصنيف TNM لسرطانات المثانة حسب الجمعية المشتركة الأمريكية للسرطان (AJCC) (American Joint Committee on Cancer) والاتحاد العالمي ضد السرطان International Union Against Cancer (UICC).

حيث تم الاتفاق بين ال (AJCC) و (UICC) على أن T تشير للورم البدئي الذي لم يعالج سابقا ، والرمز يشير إلى التصنيف الباثولوجي ل TNM وذلك مقابل التصنيف السريري cTNM والذي يعتمد على الفحص العياني والمجهري .
يقتضي ال pT قطع الورم البدئي أو الخزعة بشكل كاف لتقييم فئة (category) الأعلى .

تسمح TURBT بالتعرف على فئة PT₂ و PT₁ لكن الفئات النهائية تحتاج لفحص عينة استئصال المثانة .

يقتضي ال pN استئصال العقد بشكل كاف لإيضاح النقائل إلى العقد اللمفاوية ، ويستلزم ال pM فحص مجهري للآفات البعيدة .

ينجز الأطباء التصنيف السريري cTNM عادة قبل المعالجة وخلال التقييم الأولي للمريض أو عندما يكون التصنيف الباثولوجي غير ممكن .

يجرى تحديد المراحل الباثولوجي عادة بعد الاستئصال الجراحي للورم البدئي ، ويعتمد تحديد المراحل الباثولوجي على التوثيق الباثولوجي للامتداد التشريحي للورم وإذا ما كان الورم البدئي استؤصل بشكل كامل أو بشكل غير كامل .

عندما يكون الورم في الخزعات غير مستأصل بشكل كامل (لأي سبب من الأسباب

وكانت الفئات (T,N Category) T و N في المراحل الأعلى وكانت الفئة M

(M Category) من حيث وجود النقائل مثبتة مجهرياً ، وبالتالي فإن

المعايير للتصنيف الباثولوجي وتحديد المراحل يكون مقنع بدون استئصال كامل الورم البدئي . (54,61)

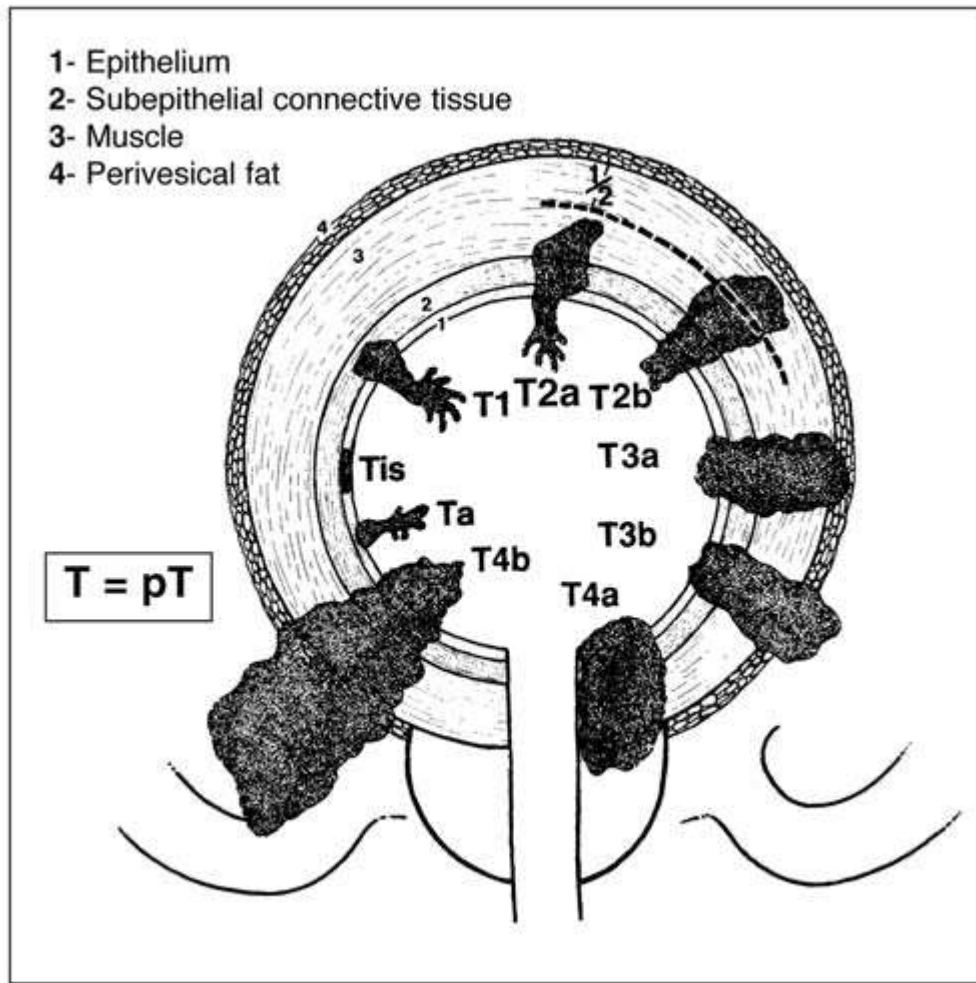
الورم البدئي :

Primary Tumor (pT)

- pTX Primary tumour cannot be assessed
- pT0 No evidence of primary tumour
- pTa Non-invasive papillary carcinoma
- pTis Carcinoma in situ: "flat tumour"
- pT1 Tumour invades subepithelial connective tissue
- pT2 Tumour invades muscle
- pT2a Tumour invades superficial muscle (inner half)
- pT2b Tumour invades deep muscle (outer half)
- pT3 Tumour invades perivesical tissue:
- pT3a Microscopically
- pT3b Macroscopically (extravesical mass)

- pT4 Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
pT4a Tumour invades prostate, uterus or vagina
pT4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall (62,63)

- يجب إضافة اللاحقة m(suffix) إلى الفئة T (category) المناسبة للإشارة لوجود أورام بدئية متعددة في نفس الموضع البدئي وتسجل هكذا pT(m)NM .
- يجب إضافة اللاحقة is (suffix) إلى اي فئة T (category) لتشير إلى وجود سرطانة لابتدة مرافقة .
- يجب إضافة البادئة y(prefix) لتشير إلى الحالات التي يتم فيها التصنيف خلال أو بعد المعالجة البدئية متعددة الأنماط (multimodality therapy) سواء معالجة كيميائية مضافة (neoadjuvant chemotherapy) أو معالجة شعاعية أو كليهما ،حيث تعرف الفئات cTNM و pTNM بواسطة البادئة y وتسجل ypTNM و ycTNM (64).



(65)

Regional Lymph Nodes (pN)

pNX: Lymph nodes cannot be assessed

pN0: No lymph node metastasis

pN1: Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac or presacral lymph node)

pN2: Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac or presacral lymph node metastasis)

pN3: Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes

Distant metastasis (pM)

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

تشير M0 إلى عدم وجود نقائل بعيدة .

Stage Grouping

Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a, b	N0	M0
Stage III	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IV	T4b	N0	M0
	Any T	N1, N2, N3	M0
	Any T	Any N	M1

(62,63)

- تشير البادئة (prefix) للورم الناكس وذلك بعد فترة خالية من المرض وتسجل rTNM .

- تصنف الأورام المتبقية في المريض بعد المعالجة بتدخل علاجي (استئصال جراحي علاجي) بنظام يدعى بتصنيف ال R

Residual Tumor (R)

RX Presence of residual tumor cannot be assessed

R0 No residual tumor

R1 Microscopic residual tumor

R2 Macroscopic residual tumor

تصنيف ال R مفيد بالنسبة للجراحين ليشير أن الاستئصال الجراحي كافٍ ، أما بالنسبة للمشرحين المرضيين فإن تصنيف R متعلق بحالة حواف عينة الاستئصال الجراحي ، لأن وجود إصابة الورم لحواف الاستئصال عند الفحص الباثولوجي يشير إلى وجود ورم متبقي عند المريض والتي يمكن أن تصنف عيانياً أو مجهرياً حسب الموجودات في حواف العينة . (62,63)

دراسة الأنماط النسيجية :

Infiltrating urothelial carcinoma

Histologic variants

with squamous differentiation
with glandular differentiation
with trophoblastic differentiation
with Neuroendocrine differentiation
Nested pattern (resembling von Brunn's nests)

Microcystic

Micropapillary

Inverted papilloma-like

Cytologic Variants

Lymphoepithelioma-like

Lymphoma-like

Plasmacytoid

Sarcomatoid

Giant cell

Clear cell (glycogen rich)

Lipid cell

Undifferentiated

Stromal response variants

Pseudosarcomatous stroma

Chondro-osseous metaplasia

(17,18,19)

سرطانة الظهارة البولية المرتشحة مع تميز حرشفي :

يحدد التمايز الحرشفي بوجود جسور بين الخلايا أو تقرن ، يشاهد في ٢١% من سرطانات الظهارة البولية في المثانة ، وجود التمايز حرشفي الخلايا يزيد من الدرجة والمرحلة .

تشخيص السرطانة حرشفية الخلايا يتطلب وجود آفات صافية بدون أية مركبة ظهارة بولية بما في ذلك سرطانة الظهارة البولية اللابدة ، حيث أن السرطانات مع مركبة ظهارة بولية محددة تصنف كسرطانة ظهارة بولية مع تميز حرشفي .
قد يظهر التمايز الحرشفي أحيانا مظاهر قاعدية أو رائقة الخلايا .

تعتبر ال ck14 و L1antigen كمشعرات مناعية نسيجية للتمايزات الحرفية وتعتبر مشعرات uroplakins في سرطانة الظهارة البولية وليس في التمايزات الحرفية .

سرطانة الظهارة البولية المرتشحة مع تمايز حشفي ذات استجابة قليلة للمعالجة الشعاعية والمعالجة الكيماوية الجهازية . (48,53,66,67)

سرطانة الظهارة البولية المرتشحة مع تمايز غدي :

التمايزات الغدية أقل شيوعاً من التمايزات الحرفية وتشاهد في ٦% من سرطانات الظهارة البولية .

تحدد التمايزات الغدية بوجود مسافات غدية حقيقية ضمن الورم يمكن أن تكون عدد أنبوبية أو معوية مع إفراز مخاطي .

يتميز النمط المخاطي الغرواني بوجود أعشاش من خلايا عائمة ضمن مخاط خارج خلوي مع تواجد خلايا من نمط فص الخاتم .

يجب ألا تعتبر المسافات الغدية الكاذبة المحدثة بسبب النخر أو الخادعة دليل على وجود تمايز غدي .

تشاهد الخلايا الحاوية على مخاط ضمن الهيولى في ١٤- ٦٣% من سرطانة الظهارة البولية النظامية ولا تعتبر أنها تمثل تمايز غدي .

تشخيص السرطانة الغدية يقتصر فقط على الأورام الصافية .

تصنف الأورام مع تمايز ظهاري بولي وغدي مشترك كسرطانة ظهارة بولية مع تمايز غدي ، ويجب تقدير نسبة المركبة الغدية فيها .

تعتبر ال Muc5ac-Apomuclin كمشعرات مناعية نسيجية لسرطانات الظهارة البولية مع تمايز غدي . (48,68,69)

نمط الأعشاش (Nested pattern) :

سرطانة الظهارة البولية من نمط الأعشاش هي تنشؤ عدواني ، نادرة أقل من ٥٠ حالة مسجلة حتى عام ٢٠٠١ ، مع أفضلية الحدوث عند الذكور .

٧٠% من المرضى يموتون خلال ٤-٤٠ شهر بعد التشخيص رغم المعالجة .

يوصف هذا النمط من سرطانة الظهارة البولية كورم ذو مظهر سليم خادع والذي يشبه أعشاش برون مرتشحة ضمن الصفيحة المخصوصة .

تملك بعض هذه الأعشاش لمعات انبوبية صغيرة ، النوى تبدي لانمطية خفيفة أو بدون لانمطية .

لكن قد يحتوي الورم بؤر من خلايا كشمية ذات نويات ضخمة مع كروماتين نووي خشن ، وتشاهد هذه الخلايا أكثر وضوحاً في الأجزاء العميقة من الورم .

الصفات التي تفيد في التعرف على خبث هذه الآفة هو الميل لزيادة الكشم الخلوي في الأجزاء العميقة والطبيعة الارتشاحية ووجود غزو للعضلية .

يدخل في التشخيص التفريقي مع سرطانة الظهارة البولية من نمط الأعشاش أعشاش فون برون والتهاب المثانة التكيسي والغداني والورم الحليمي المقلوب والحوول الكلوي المنشأ وأورام الكارسينويد وورم المستقمتات .
يعتبر وجود الغزو للعمق من أهم العوامل لتمييز هذا النمط عن التكاثرات السليمة وكذلك اللانمطية النووية تعتبر ذات قيمة (70)

نمط الكيسات الدقيقة (Microcystic) :

سرطانة الظهارة البولية تظهر أحياناً نموذج تكيسي ملفت للنظر ، الكيسات تتراوح من مجهرية إلى ١-٢ مم قطراً ،مدورة إلى بيضوية أو متطاولة تحوي مواد متخثرة أو إفرازات وردية شاحبة ، بعضها قد لا تكون مستورة بظهارة لكن بعضها مستور بظهارة مسطحة أو ظهارة بولية أو بخلايا مخاطية .
يدخل في التشخيص التفريقي مع سرطانة الظهارة البولية من نمط الكيسات الدقيقة سرطانة الظهارة البولية مع تمايز غدي والورم الغدي كلوي المنشأ .
هذا النمط ليس له علاقة بالسرطانة الغدية البدئية في المثانة (71,72).

نمط الحليمات الدقيقة (Micropapillary) :

سرطانة الظهارة البولية من نمط الحليمات الدقيقة هو نمط من سرطانة الظهارة البولية التي تتشابه مع الكارسينوما المصلية الحليمية في المبيض ، نادر أقل من ٦٠ حالة مسجلة حتى عام ٢٠٠٠ مع أفضلية للحدوث عند الذكور، العمر الوسطي ٦٦ سنة ، أشيع الأعراض البيلة الدموية .
نموذج نمو حليمي دقيق يترافق دائماً مع سرطانة الظهارة البولية الاعتيادية ونادراً مع سرطانة غدية .

له نمطان من الملامح المورفولوجية حيث يشاهد في الأجزاء السطحية من الورم استطالات خيطية الشكل وحليمات دقيقة نحيلة مع لب وعائي مركزي ، أما في الأجزاء العميقة من الورم تشاهد أعشاش دقيقة من خلايا أو حليمات نحيلة تتوضع ضمن مسافات منكمشة .

الخلايا الورمية في سرطانة الظهارة البولية نمط الحليمات الدقيقة تبدي نوى مع نويات بارزة وتوزع كروماتين غير منتظم ، وهيولى وافرة يوزينية أو رائقة ، وأشكال انقسامية قليلة إلى متعددة .

في معظم الحالات يتواجد غزو وعائي ولمفاوي، الأجسام الرملية ليست متعددة .
على الرغم من أن الدرجة النووية عالية لكن سرطانة الظهارة البولية من نمط الحليمات الدقيقة تظهر كمنخفضة الدرجة بشكل خادع .

مناعياً : إيجابية دوما ل Ck7 و Ck20 وEMA وأحياناً إيجابية ل CEA وإيجابية ل CA125 و B72,3 و Placental alkaline phosphatise في أقل من ثلث الحالات .

سرطانة الظهارة البولية من نمط الحليمات الدقيقة عالية الدرجة وعالية المرحلة مع نسبة عالية للنقائل ونسبة عالية للمراضة .

عند وجود المركبة السطحية لسرطانة الظهارة البولية من نمط الحليمات الدقيقة أو وجود غزو للصفحة المخصصة فقط دون غزو للعضلية المخصصة يتوجب إعادة الخزعة بسبب ترافق هذه السرطانة مع نسبة عالية من غزو العضلية المخصصة. (73)

السرطانة المشبهة بالورم الظهاري اللمفاوي (Lymphoepithelioma-like carcinoma):

تشبه نسيجياً الورم الظهاري اللمفاوي في البلعوم الأنفي ، وصف حديثاً أقل من ٤٠ حالة حتى عام ٢٠٠١ ، أشيع عند الذكور من الإناث ، العمر الوسطي ٦٩ سنة . معظم المرضى يأتون بمرحلة T2-T4 عند التشخيص . الآلية الإمراضية الباثولوجية غير معروفة ويمكن أن تنشأ من خلايا ظهارة بولية معدلة والتي تشتق من خلايا جذعية قاعدية . التهجين لفيروس Epstein – Barr سلبي . الورم وحيد غالباً لاطىء ويتوضع في القبة أو الجدران الخلفية أو المثلث المثاني . السرطانة المشبهة بالورم الظهاري اللمفاوي تكون صافية لكن أحياناً تتشارك مع بؤر من سرطانة ظهارة بولية نظامية أو سرطانة غدية أو سرطانة حرشفية . تتألف نسيجياً من أعشاش وصفائح وحبال من خلايا غير متميزة ذات نوى كبيرة متعددة الأشكال مع نويات بارزة ، الحواف الهيولية غير محددة بشكل واضح وتعطي انطباع مظهر مخلوي . الخلفية ذات سدى من خلايا لمفاوية بائية وتائية وبلاسميات ، نادراً ما تشاهد سرطانة لأبدة في أماكن أخرى من المثانة . الخلايا الظهارية للورم تظهر بالتلوينات المناعية إيجابية دائمة ب Ck7 ونادراً إيجابية ب Ck20 . يدخل في التشخيص التفريقي مع سرطانة الظهارة البولية قليلة التمايز مع سدى لمفاوي ، وسرطانة حرشفية الخلايا قليلة التمايز واللمفوما . وجود سرطانة الظهارة البولية أو سرطانة حرشفية الخلايا لا يلغي السرطانة المشبهة بالورم الظهاري اللمفاوي . التفريق عن اللمفوما صعب لكن وجود الخلايا الخبيثة الكبيرة ذات النموذج المخلوي مع خلفية لمفاوية متعددة الأشكال . السرطانة المشبهة بالورم الظهاري اللمفاوي الصافية أو المسيطرة ذات إنذار جيد ، أما عندما تكون السرطانة المشبهة بالورم الظهاري اللمفاوي بؤرية مع سرطانة ظهارة بولية نظامية انذارها مماثل لإنذار سرطانة ظهارة بولية نظامية . (74,75)

النمط البلازماوي الشكل والمشبه باللمفوما

(Lymphoma-like and plasmacytoid Variants)

سرطانة الظهارة البولية من نمط بلازماوي الشكل والمشبه باللمفوما مؤلف من خلايا خبيثة تشبه اللمفوما الخبيثة وورم البلازميات .
أقل من ١٠ حالات مسجلة حتى عام ٢٠٠١ .
تتألف من خلايا خبيثة مفردة ضمن سدى مخاطية الشكل أو مرهلة .
الخلايا الورمية ذات هيولى يوزينية أو رائقة ،ونوى مفرطة الكروماتين متطاولة متوضعة طرفيا مع نويات صغيرة .
إيجابية التلوينات المناعية ل Ck7 وبشكل أقل Ck20 مع سلبية التلوينات المناعية للمشعرات اللمفاوية .(76)

النمط الساركومي (Sarcomatoid variant)

سرطانة الظهارة البولية من نمط الساركوماي يطلق على التنشؤات الخبيثة ثنائية الطور التي تظهر مورفولوجياً ومناعياً ، تتألف من نمطين من تمايز ظهاري و متعلق باللحمة المتوسطة ، العمر الوسطي ٦٦ سنة ، أهم الأعراض بيئة دموية .
قصة سوابق لكارسينوما معالجة بالأشعة أو بال Cyclophosphamid .
عيانياً :كتلة بوليبيية ممتدة داخل اللمعة .
مجهرياً :تتألف من مركبة ظهارية بولية أو غدية أو صغيرة الخلايا بدرجات مختلفة من التمايز ، ومركبة متعلقة باللحمة المتوسطة مؤلفة من خلايا مغزلية عالية الدرجة غير متميزة .
أشيع العناصر الأخرى هي الساركومة العظمية ثم الساركومة الغضروفية ثم الساركومة العضلية المخططة ثم الساركومة العضلية الملساء ثم الساركومة الشحمية ثم الساركومة الوعائية .
مناعياً : المركبة الظهارية تتلون بال Ck والمركبة السدوية تتلون بال Vimentin .
النقائل إلى العقد اللمفاوية والنقائل البعيدة شائعة .
٧٠% من المرضى يموتون خلال ١١-٤٨ شهر .(77)

سرطانة الظهارة البولية ذات الخلايا العرطلة

(Urothelial carcinoma with giant cells)

سرطانة ظهارة بولية عالية الدرجة مؤلفة من خلايا عرطلة ورمية ظهارية ، قليلة المشاهدة .

سرطانة الظهارة البولية مع تمايز متعلق بالأرومة الغازية

(Urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation)

نادرة عالية الدرجة مناعياً إيجابية ال HCG ، يمكن أن تحوي خلايا عرطلة غازية مخلوية .

سرطانة الظهارة البولية رائقة الخلايا (Clear cell variant):
سرطانة ظهارة بولية ذات نمط رائق الخلايا تتميز بنموذج خلايا رائقة ذات هيولى غنية بالغليكوجين .
قد تكون بؤرية أو منتشرة .
يجب تمييزها عن السرطانة الغدية رائقة الخلايا والنقائل من سرطانات الكلية والبروستات .

نمط الخلايا الشحمية (Lipid-cell variant):
قليل المشاهدة ، سرطانة ظهارة بولية تحوي مواد شحمية وافرة ضمن الخلايا المتمددة والتي تشبه خلايا ذات فص الخاتم في السرطانة الغدية .

السرطانة اللامتمايزة (Undifferentiated carcinoma):
تشمل مجموعة من الأورام التي لاتصنف ضمن الأنواع السابقة .

الورم الحليمي حرشفي الخلايا (Squamous cell papilloma):
ورم سليم نادر ، هو آفة حرشفية الخلايا تكاثرية ، وتشاهد معظم الحالات عند النساء المتقدمات بالعمر ، ذو سير سليم بدون نكس ، أشيع الأعراض السريرية هي البيلة الدموية والأعراض التخريشبية .
الآلية الإمراضية غير واضحة ، إذا كان الورم الحليمي حرشفي الخلايا يمثل حوول حرشفي في الورم الحليمي في الظهارة البولية أو تكاثر حرشفي بدئي .
آفة مضاعفة الصيغة الصبغية (DNA-diploid) ولاتترافق مع انتان ب HPV (HPV-DNA negative) .
نسيجياً: الورم مؤلف من لب حليمي مستور بظهارة حرشفية الخلايا سليمة ، بدون لانمطية أو خلايا مقعرة .
مناعياً: التراكم النووي القاعدي وحول القاعدي أصغري أو غائب (p53).

السرطانة الحرشفية الخلايا (Squamous cell carcinoma):
تنشؤ خبيث ينشأ من الظهارة البولية ويظهر نسيجياً من نمط ظاهري حرشفي الخلايا .
تشكل ١,٣% من أورام المثانة عند الذكور و ٣,٤% عند الإناث ، وتشكل ٥% من أورام المثانة في أمريكا و ٧٥% في مصر ، ولها علاقة بالعرق (أكثر شيوعاً عند العرق الأسود) .
خليط من سرطانة الظهارة البولية مع سرطانة حرشفية الخلايا أكثر شيوعاً من سرطانة حرشفية الخلايا الصافية .
تتظاهر ببيلة دموية وأعراض بولية سفلية تخريشبية .

الآلية الامراضية :

التدخين: عامل اختطار هام للسرطانة حرشفية الخلايا في المثانة ، ونسبة الاختطار للمدخنين هو اكثر ب ٥ مرات من غير المدخنين ، وتزداد بزيادة مدة وشدة التدخين .

التعرض المهني: المعالجة طويلة الأمد ب cyclophosphamid .

البلهارسيا الدموية: خاصة في مصر والسودان ، تترافق مع سرطانة حرشفية الخلايا أكثر من سرطانة الظهارة البولية . (78)

التهاب المثانة المزمن: المترافق مع حؤول حرشفي الخلايا وانقلاب المثانة الخارجي وحصيات المثانة والمثانة العصبية والقناطر البولية طويلة الأمد .

عيانياً: كتل متعددة كبيرة الحجم نخرية صلبة بولية، غالباً تملأ معظم لمعة المثانة ، بعضها مسطح ذات حواف غير منتظمة ، منقرحة او مرتشحة ، مع تواجد المواد النخرية وحطام الكيراتين .

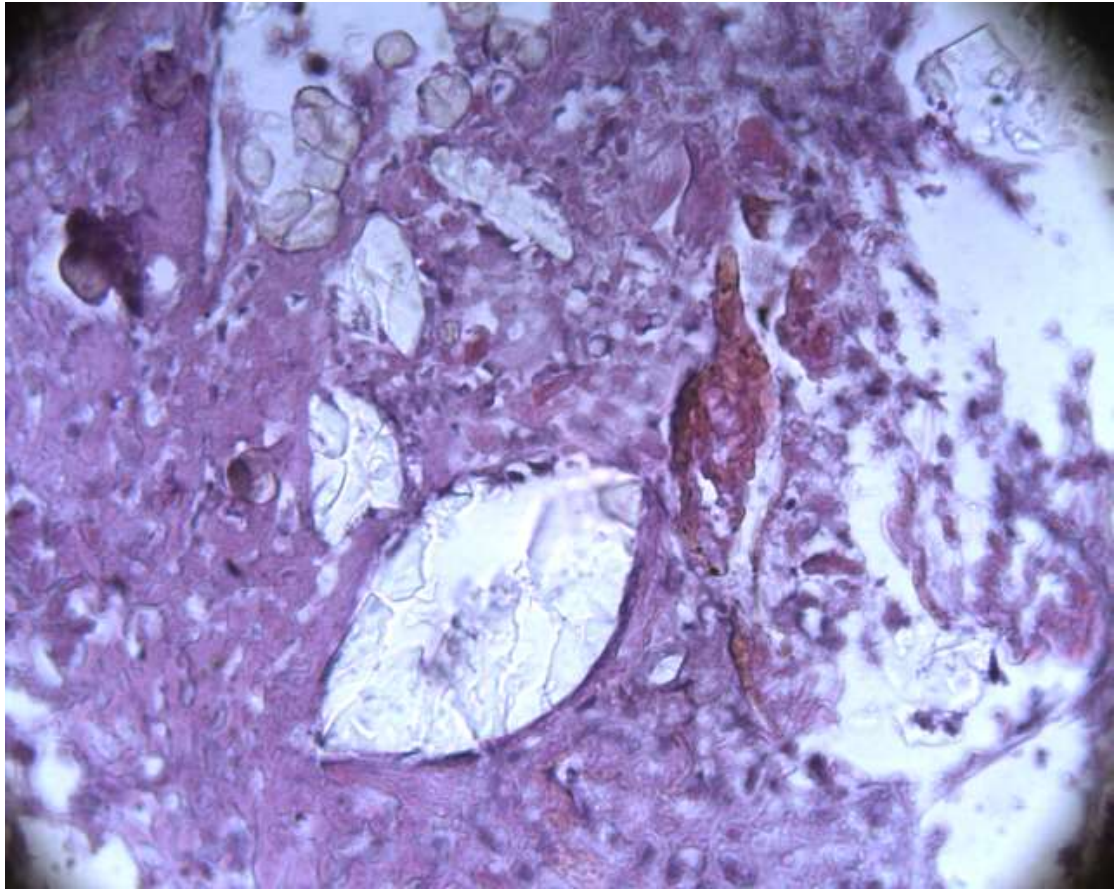
نسيجياً: تشخيص السرطانة حرشفية الخلايا مقتصر على الأورام الصافية فقط ، اما في حال أحد أجزاء السرطانة الحرشفية الخلايا تحوي مركبة ظهارة بولية بما فيها سرطانة ظهارة بولية لابدة تصنف كسرطانة ظهارة بولية مع تمايز حرشفي .

وجود حؤول حرشفي الخلايا متقرن في الظهارة المجاورة خاصة إذا كانت مترافقة مع خلل تنسج تدعم تشخيص سرطانة حرشفية الخلايا .

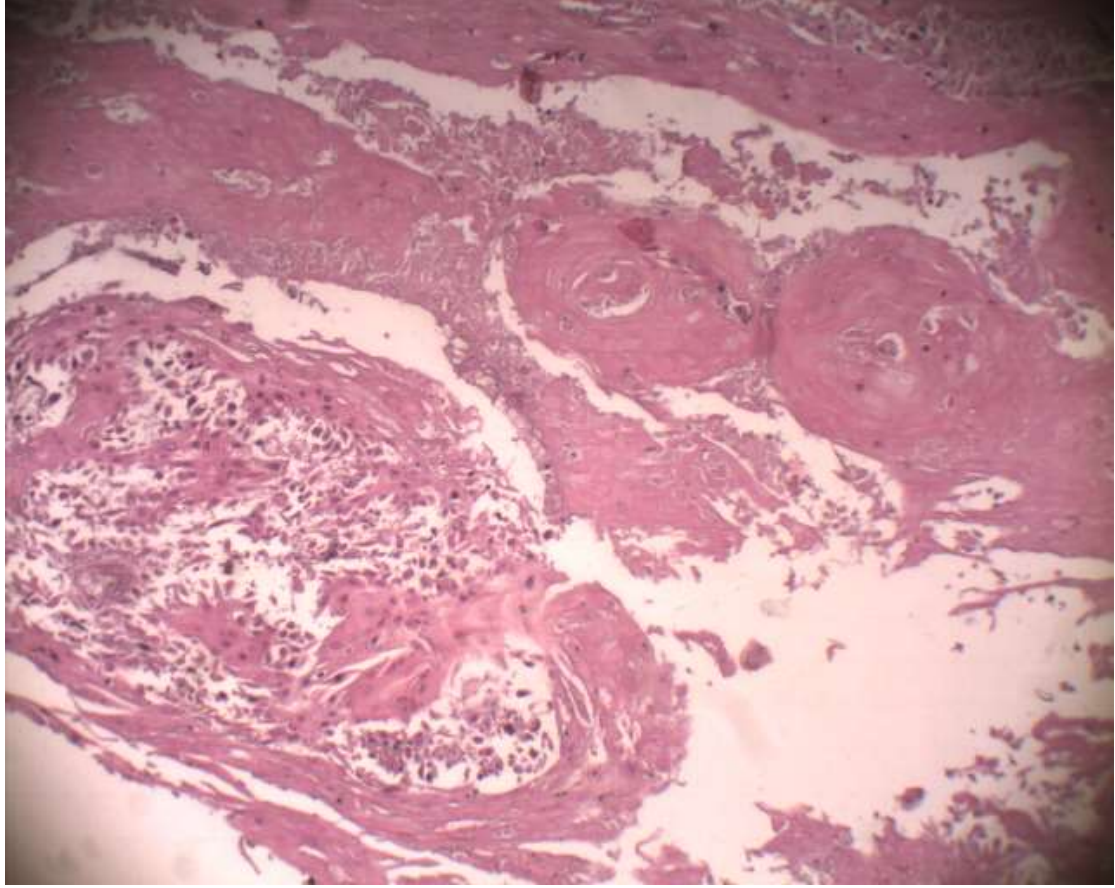
الأورام الغازية قد تكون جيدة التمايز مؤلفة من جزر جيدة التحدد من خلايا حرشفية مع تقران وجسور بين الخلايا بارزة مع تعدد أشكال نووية ، وقد تكون قليلة التمايز مع تعدد اشكال نووية شديدة .

نقائل إلى العقد اللمفاوية الناحية تشاهد في ١٠-٢٥% ، النقائل البعيدة إلى العظام والرئة ، البقية لخمس سنوات ٣٧% في (pt1 – pt2) و ١٣% في (pt3) .

الأنداز سيء ومعظم الحالات تبدي غزو للعضلية عند التشخيص . (79)



الحالة رقم ٤٥٧٤ عام ٢٠٠٨



الحالة رقم ٤٥٧٤ عام ٢٠٠٨

السرطانة حرشفية الخلايا الثؤلولية

: (Verrucous squamous cell carcinoma)

نمط غير شائع من السرطانة حرشفية الخلايا ، ٣-٦ ، ٤ % من سرطانات المثانة ، معظم الحالات تشاهد عند المرضى باننتان البلهارسيا الدموية ، وهناك حالات نادرة تشاهد في المناطق الغير متوطنة .
بطيء النمو وينتشر بالامتداد المباشر ، لايعطي نقائل ، ولكن يمكن أن تتطور بؤر من سرطانة حرشفية الخلايا الغازية .
نسيجياً : كتلة حليمية أو ثؤلولية منتبته للخارج مع شواك ظهاري ، ولانمطية نووية وبنوية مع أشكال انقسامية نادرة ، الحواف العميقة مدورة ومدفوعة .

السرطانة حرشفية الخلايا شبيه القاعدية

: (Basaloid squamous cell carcinoma)

نادرة ، نسيجياً أعشاش من خلايا شبيه القاعدية مع أشكال انقسامية متعددة ، مع مناطق من تمايز حرشفي الخلايا مع سرطانة حرشفية لابدة .

الورم الغدي الزغابي (Villous adenoma):

يشبه نسيجياً نظيره في الأمعاء ، نادر جداً (أقل من ٦٠ حالة مسجلة) ، يشاهد عند كبار السن ، العمر الوسطي ٦٥ سنة ، أكثر توابعاته في المريطاء والقبة والمثلث المثاني ، يتظاهر ببيلة دموية مع أعراض تخريشية .
عيانياً : ورم حليمي المظهر من الصعب تمييزه عيانياً عن سرطانة الظهارة البولية الحليمية .

نسيجياً:بنية حللمية مع لب ليفي وعائي مركزي مؤلف من امتدادات تشبه الأصابع مستورة بظهارة اسطوانية مطبقة كاذبة ، الخلايا الظهارية تبدي تطبق نووي مع ارتصاص نووي وفرط كروماتينية مع نويات بارزة .
يمكن أن تكون مجاورة لسرطانة غدية لابدة أو غازية ، لذلك يفضل أن تؤخذ كل العينة لنفي الأفة الغازية .

مناعياً : EMA -CEA -CK7-CK20إيجابية.

الإنداز جيد ، الاستحالة السرطانية نادرة .

السرطانة الغدية (Adenocarcinoma):

تنشؤ خبيث ينشأ من الظهارة البولية ويظهر نسيجياً من نمط ظاهري غدي .
تشكل ٢% من أورام المثانة الخبيثة ، أشيع عند الذكور من الإناث ، ذروة الوقوع في العقد السادس من العمر ، أشيع الأعراض البيلة الدموية .

معظم حالات السرطانة الغدية في المثانة تترافق مع حؤول معوي طويلة الأمد في الظهارة البولية الذي يعتبر من أهم عوامل الخطورة للسرطانة الغدية في المثانة ، أما التهاب المثانة الغدي والذي يترافق في ١٤-٦٧% من حالات السرطانة الغدية لكن دورها في الآلية الإمرضية ليس واضح .

يمكن أن تنشأ السرطانة الغدية بالاقتران مع الورم الغدي السليم والعدوى بالبلهارسيا الدموية والانتباز البطاني الرحمي في المثانة .

عيانياً : يمكن أن تكون متنبتة أو حللمية أو لاطئة أو متقرحة أو مرتشحة .

نسيجياً : السرطانة الغدية الصافية في المثانة تظهر عدة أنماط وهي

• Not otherwise specified (NOS)

• Enteric (colonic type)

• Signet ring cell

• Mucinous (colloid)

• Clear cell

• Hepatoid

• Mixed

أسوء الأنماط إنذار هو النمط Signet ring cell

(80)

مناعياً : ck7 متغاير (٠-٨٢%)

Ck20 إيجابي في معظم سرطانة

Villin إيجابي في النمط المعوي للسرطانة الغدية في المثانة .

Bcatenin يفيد في تمييز السرطانة الغدية البدئية في المثانة عن النقائل من

سرطانة غدية كولونية . (81)

	Adenocarcinoma		Urothelial carcinoma	
	primary of bladder	secondary from colorectum		
CK7	11/17	0/16	10/10	
CK20	9/17	15/16	4/10	
thrombomodulin	10/17	0/16	10/10	
β-catenin	nuclear	0/17	13/16	0/10
	membranous	15/17	16/16	10/10
	negative	2/17: both poorly differentiated signet ring cell carcinomas	0/16	0/10

(81)

البقيا لخمس سنوات ٢٠-٤٠%، المرحلة هي أهم العوامل الإنذارية في السرطانة الغدية ، الإنذار سيء لأن معظم حالات السرطانة الغدية تكتشف في مرحلة متقدمة مع غزو للعضلية .

السرطانة المريطائية (Urachal carcinoma):

تنشأ من البقايا المريطائية ،معظم حالات السرطانة المريطائية هي سرطانة غدية لكن سرطانة الظهارة البولية والسرطانة الحرشفية يمكن أن تحدث .
السرطانة الغدية المريطائية أقل شيوعاً من السرطانة الغدية غير المريطائية، و معظم حالات السرطانة المريطائية تشاهد في العقد الخامس والسادس من العمر ، والعمر الوسطي هو ٥٠ سنة وهو أقل ب ١٠ سنوات من العمر الوسطي في حالات السرطانة الغدية في المثانة .

أكثر ما تشاهد على حساب البقايا المريطائية في القمة والقبة والجدار الأمامي للمثانة ، العرض الأكثر شيوعاً هو البيلة الدموية .

عيانياً : المخاطية لاتكون مخربة في المراحل الباكرة لكن يمكن لها أن تنقرح ، عادة تصيب الجدار العضلي لقبة المثانة قد تكون الكتلة منعزلة أو قد تمتد من الحيز خلف العانة إلى الجدار الأمامي للبطن ، هذه الآفات ذات محتوى مخاطيني ويمكن لها ان تتكلس وتظهر بالصور الشعاعية .

نسيجياً : السرطانة المرطانية في المثانة تظهر عدة أنماط مشابهة لتلك في السرطانة الغدية وهي :

- Not otherwise specified (NOS)
- Enteric (colonic type)
- Signet ring cell
- Mucinous (colloid)
- Clear cell
- Hepatoid
- Mixed

Staging system of the urachal carcinoma

- I. Confined to urachal mucosa
- II. Invasive but confined to urachus
- III. Local extension to:
 - A. Bladder muscle
 - B. Abdominal wall
 - C. Peritoneum
 - D. Other viscera
- IV. Metastases to:
 - A. Regional lymph nodes
 - B. Distant sites

النكس شائع وخاصة في حال الاستئصال الجزئي ، والبقيا ل ٥ سنوات هي ٢٥-٦١% (82).

مناعياً : خلايا السرطانة الغدية المرطانية ايجابية ل CEA ،ومن الصعب تمييزها نسيجياً ومناعياً عن السرطانة الغدية .

السرطانة الغدية رائقة الخلايا (Clear cell adenocarcinom) :

نمط منفصل من سرطانات المثانة والتي تتشابه مع مثيلتها المولرية في الجهاز التناسلي الإنثوي ، يدعى أيضا بالسرطانة المتعلقة بالكلوة الجنينية . نادر جداً ويصيب الإناث والعمر الوسطي ٥٧ سنة ،العرض الرئيسي هو البيلة الدموية .

عيانياً :كتلة بوليبيبية أو حللمية .

نسيجياً :له مورفولوجيا مميزة ، يشاهد واحد أو أكثر من ثلاثة أنماط مورفولوجية وهي أنبوبي -كيسي ، حللمي ، منتشر .

أكثرها شيوعاً هو الأنبوبي الكيسي وهو ذو أحجام مختلفة ويحوي مفرزات يوزينية أو قاعدية .

الحللمية عادة صغيرة ولها لب وعائي ليفي ، ويمكن أن يتهلين .

المركبة المنشرة عادة تكون الأصغر .
الخلايا الورمية تتراوح من مسطحة إلى مكعبة أو اسطوانية ذات هيولى رائقة أو
يوزينية ، الخلايا المسمارية تشاهد بكثرة .
اللانمطية السيتولوجية متوسطة إلى شديدة ، وتترافق مع فعالية انقسامية نشيطة .
ترتشح في جدار المثانة وتنتقل إلى العقد اللمفاوية والأعضاء البعيدة بشكل مشابه
لسرطانة الظهارة البولية .
يمكن أن تترافق السرطانة رائقة الخلايا مع سرطانة ظهارة بولية أو سرطانة غدية
من نمط NOS

الإنداز سيء وغالباً يكون في مرحلة عالية عند التشخيص .(83)
مناعياً : إيجابية ل CK7-CK20-CEA-CA125 وسلبية PSA

الكارسينويد (Carcinoid) :

تنشؤ عصبي صماوي ذو كمون خبيث ينشأ من الظهارة البولية ومثابه نسيجياً
لأورام الكارسينويد في مواقع أخرى .
نادر، أشيع عند الذكور ، العمر الوسطي ٥٦ سنة ، البيلة الدموية هي العرض
الرئيسي مع أعراض تخريشية ، لكن لم يسجل ترافقها مع أعراض الكارسينويد .
عيانياً : عبارة عن كتلة بوليبيدية تتراوح من ٣م إلى ٣ سم، أكثر ما تتوضع في
المثالث المثاني .

نسيجياً : مثابه للكارسينويد في مواقع أخرى من الجسم
٢٥% من المرضى لديهم نقائل إلى العقد اللمفاوية أو نقائل بعيدة .
مناعياً : إيجابية ل NSE-Chromogranin- Synaptophysin

ورم المستقتمات (Paraganglioma) :

ورم ينشأ على حساب الخلايا المستقتمة في جدار المثانة ، وهو مثابه لأورام
المستقتمات في مواقع أخرى يدعى أيضاً ب Phaeochromocytoma .
ورم نادر فقط ٢٠٠ حالة مسجلة حتى عام ١٩٧٩ ، بعض الحالات عائلية ، أشيع
عند الإناث ، يترافق مع أعراض فرط توتر انتيابي مع بيلة دموية متقطعة مع نوبات
من صداع انفجاري وقلق وتعرق وتغيم رؤية وارتعاش وغشي ، مع ارتفاع مستوى
الكاتيכולامينات ومشتقاتها في المصل والبول .

عيانياً: يمكن أن تشاهد في أي مكان من المثانة وهي تتوضع في العضلية
المخصوصة ، معظمها محدودة وأقل من ٤ سم في الحجم .
نسيجياً : تصطف الخلايا في أعشاش معزولة مفصولة بشبكة وعائية ، الخلايا مدورة
مع هيولى رائقة أو حمضة أو مزدوجة التلون ، ونوى ببيضوية ونويات شاذة
وانقسامات نادرة ، في ١٠% من الحالات يوجد خلايا شبيهة بالأرومات العصبية .

مناعياً : إيجابية ل NSE-Chromogranin- Synaptophysin

سلبية للملونات الظهرية. (84)
معايير الخباثة هي النقائل ، الأورام الخبيثة تنتشر بشكل واسع في جدار المثانة .

السرطانة صغيرة الخلايا (Small cell carcinoma) :

تنشؤ خبيث عصبي صماوي تشتق من الظهارة البولية والذي يماثل نسيجياً السرطانة صغيرة الخلايا في الرئة .

أشيع الأعراض بيلة دموية مع أعراض بولية تخريشية .

٥٦% من المصابين يكون لديهم نقائل عند التشخيص ، أشيع المواضع التي ينتقل إليها هو العقد اللمفاوية في ٥٦% والعظام في ٤٤% والكبد ٣٣% والرئة ٢٠% .

يعتبر اعتلال الأعصاب المحيطية الحسية علامة سريرية للنقائل .

عيانياً: كتلة بوليبيية أو عقيدية أو معزولة أو صلبة كبيرة مع أو بدون تقرح ، أشيع أماكن توضعها هي الجدران الجانبية والقبة .

نسيجياً : كل الأورام غازية عند التشخيص ، مؤلفة من خلايا وحيدة النمط صغيرة مع نوى مقولبة تحوي كروماتين مرقط ونوية غير واضحة ، الأشكال الانقسامية متعددة ، مع نخر .

٥٠% من الحالات تترافق مع مناطق من سرطانة ظهارة بولية أو سرطانة حرشفية أو غدية ، ووجود هذه التمايزات لايتناقض مع تشخيص السرطانة صغيرة الخلايا .

مناعيماً: إيجابية ل NSE-Chromogranin- Synaptophysin .

يترافق هذا الورم مع غزو باكر للعضلية وللأوعية ، والبقيا ل ٥ سنوات أقل من ٨٠% . (85)

أورام اللحمية المتوسطة :

السااركومة العضلية المخططة (Rhabdomyosarcoma) :

تشكل أقل من ٠,٥% من أورام المثانة، غالباً عند الأطفال بين ٢-٦ سنوات ، ٧٥% عند الذكور .

أشيع أورام المثانة عند الأطفال واليافعين ،معظم السرطانات العضلية المخططة في المثانة هي من نمط السرطانة العضلية المخططة الجنينية ، أما نمط السرطانة العضلية المخططة السنخية نادر في المثانة .

نادر جدا عند البالغين، و عند البالغين هي عادة تكون من نمط السرطانة العضلية المخططة متعدد الأشكال .

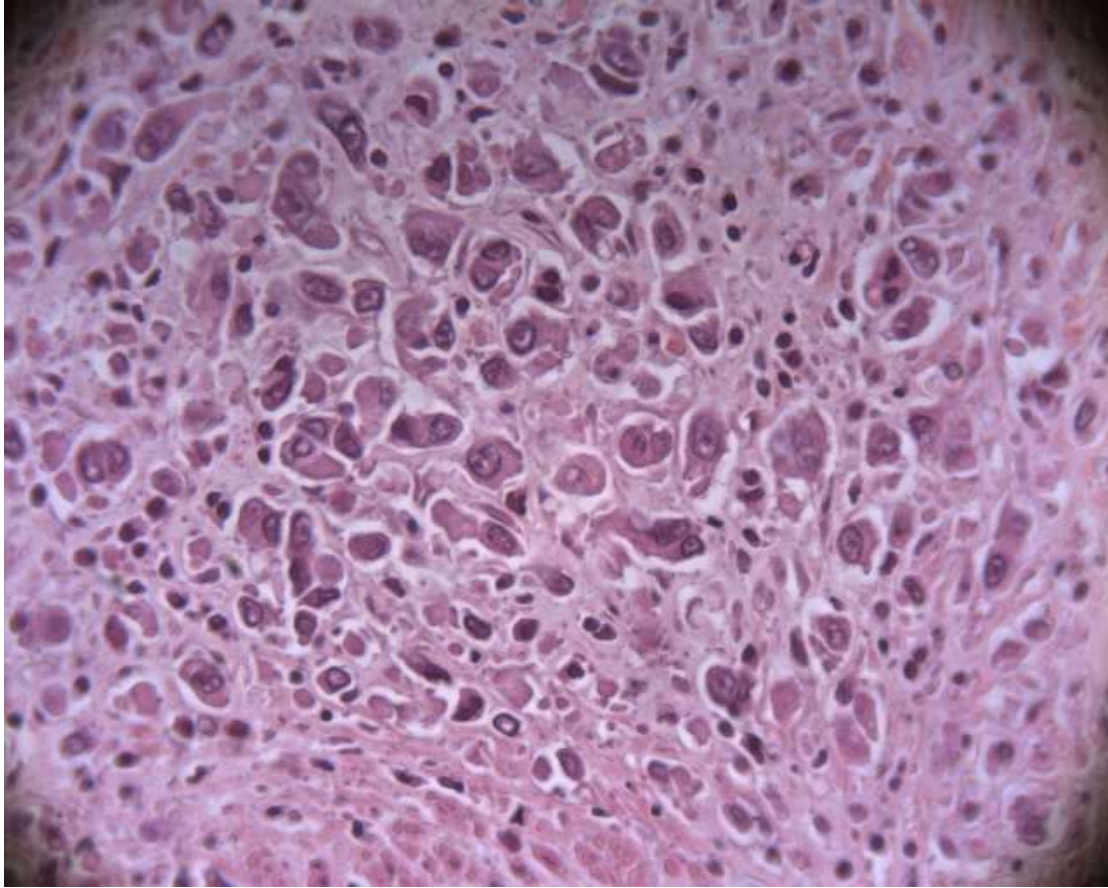
عيانياً : يوجد نمطان للنمو للسرطانة العضلية المخططة الجنينية في المثانة إما بوليبيية تمتد داخل اللحمية مترافقة مع إنذار أفضل وهي من نمط عنقودي ، أو أورام تنمو وتغزو عميقاً وتصيب كامل جدار المثانة والأعضاء المجاورة وذات إنذار سيء .

نسيجياً: الخلايا الورمية في السرطانة العضلية المخططة الجنينية هي عادة خلايا مدورة صغيرة زرقاء مبعثرة ضمن لحمة ميكزوثيودية ، بعض الخلايا لها مظهر أرومي عضلي مخطط ذات هيولى يوزينية وافرة مع تخطيطات عرضية .
في النميط العنقودي من السرطانة العضلية المخططة الجنينية تشكل الخلايا الورمية الكثيفة المتوضعة تحت الظهارة السطحية المغطية ما يدعى بالطبقة القلبية ، أما الأجزاء العميقة فهي تكون منخفضة الخلوية .
الأورام التي تنمو وتغزو عميقاً جدار المثانة تكون منخفضة درجة التمايز وتترافق مع إنذار سيء .
البقاء ١٠ سنوات هي ٩٠% .

مناعياً : إيجابية ال Myogenin – myod1 نوعية .
إيجابية ال Desmin – Actin ليست نوعية .
سلبية ال Myosin – Myoglobin (86).



الحالة ٣٣١٣ عام ٢٠٠٨ ولها تلوينات مناعية مثبتة .



الحالة ٣٣١٣ عام ٢٠٠٨

الساركومة العضلية الملساء (Leiomyosarcoma):

أشيع ساركومة في المثانة وتشكل أقل من ١ % من خباثات المثانة ، أشيع عند الذكور من الإناث و وتشاهد عند البالغين في العقد السادس والثامن من العمر .

حالات عديدة من الساركومة العضلية الملساء في المثانة تحصل بعد سنوات (٧ -

١٣ سنة) من المعالجة ب cyclophosphamide .

أهم الأعراض بيلة دموية أو كتلة في الحوض و ألم وانسداد في المثانة .

عيانياً : كتلة مرتشحة كبيرة الحجم وسطياً ٧ سم .

نسيجياً : تتألف من من حزم متشابكة ارتشاحية من خلايا مغزلية ، وتصنيف

الساركومة العضلية الملساء يعتمد على درجة اللانمطية الخلوية والأشكال الإنقسامية

، الساركومة العضلية الملساء منخفضة الدرجة تظهر لانمطية سيتولوجية خفيفة إلى

متوسطة مع فعالية انقسامية أقل من ٥ انقسامات في ١٠ ساحات بتكبير قوي ،

الساركومة العضلية الملساء عالية الدرجة تظهر لانمطية سيتولوجية شديدة مع فعالية

انقسامية أكثر من ٥ انقسامات في ١٠ ساحات بتكبير قوي .

مناعياً : إيجابية ال Actin –desmin-vimentin

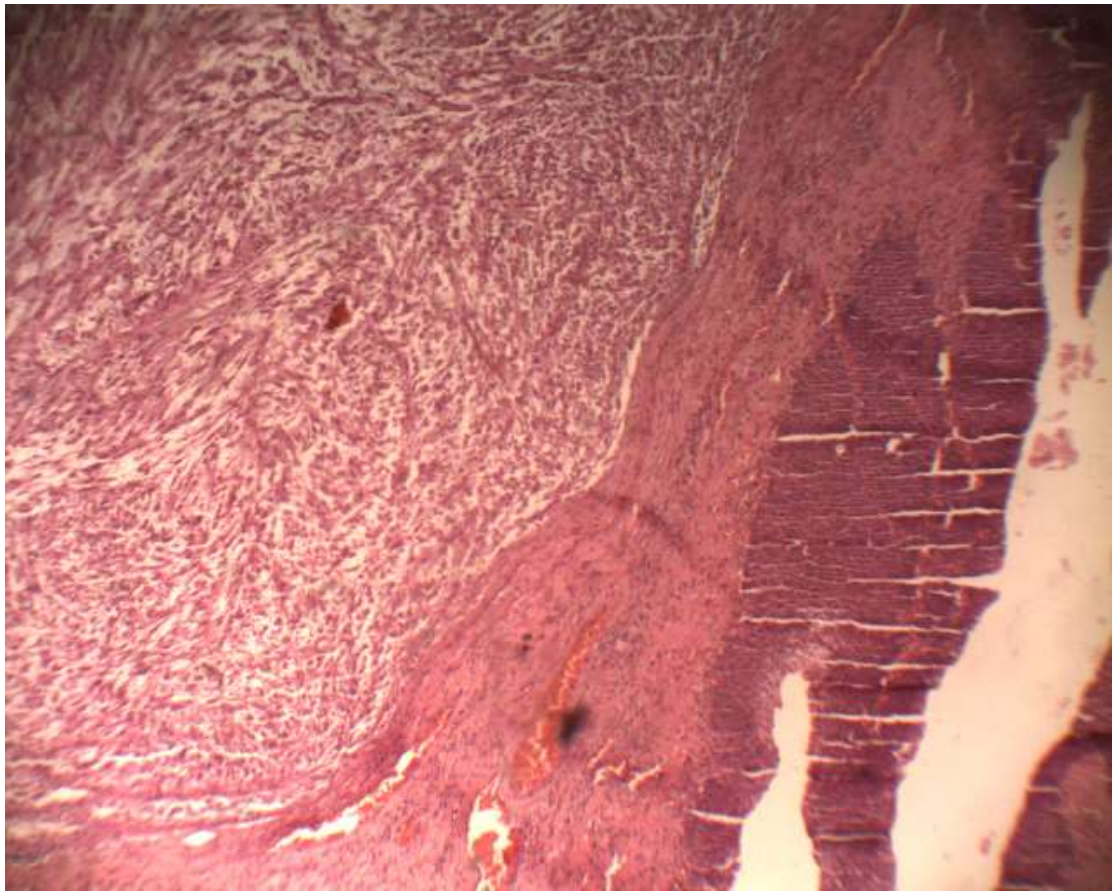
سلبية للملونات الظهارية .

البقيا ل ٥ سنوات تصل حتى ٧٠% ، وأكثر من ٦٠% لديهم نقائل ويموتون من المرض .

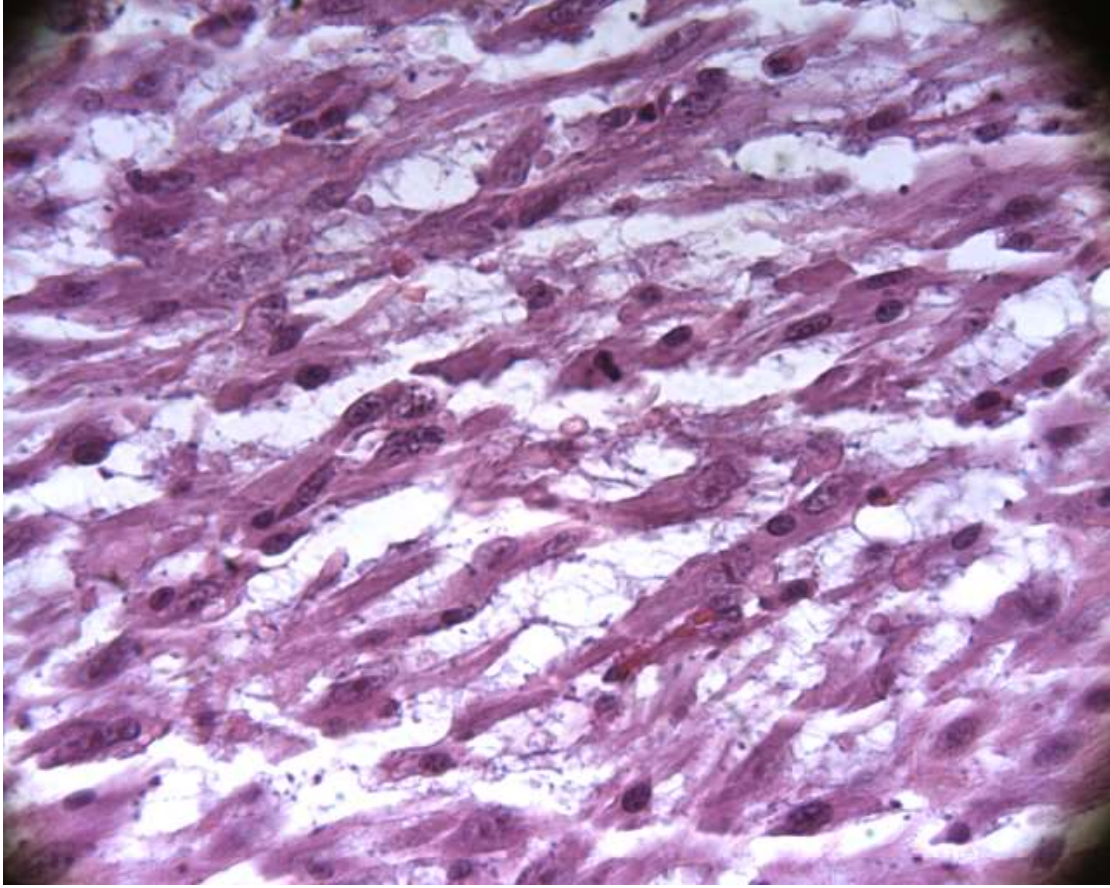
Immunohistochemical Profiles of Spindle Cell Lesions of the Bladder					
	CK	SMA/MSA/desmin	EMA	Vimentin	ALK-1
Postoperative spindle cell nodule	-/+	+/-	-	+	Not tested
Inflammatory myofibroblastic tumor	-/+	+/-	-	+	+
Malakoplakia and caruncle	-	-	-	+	-
Sarcomatoid carcinoma	+	+	+	+	-
Leiomyosarcoma	-	+	-	+	-
Lymphoepithelioma-like carcinoma	+	-	+	+	-

ALK1 anaplastic lymphoma kinase 1, CK cytokeratin, EMA epithelial membrane antigen, MSA muscle-specific actin, SMA smooth muscle actin

(87)



حالة ٩٧٠ عام ٢٠٠٩



حالة ٩٧٠ عام ٢٠٠٩

الساركومة الوعائية (Angiosarcoma):

نادرة جدا فقط ١٠ حالات مسجلة حتى عام ١٩٩٨ ، أشيع عند الذكور ، تشاهد عند البالغين العمر الوسطي ٥٥ سنة ، العرض الرئيسي هو البيلة الدموية ، ثلث الحالات تترافق مع قصة سوابق تشعيع حوض .

معظم الأورام تمتد موضعياً أو تعطي نقائل لحظة التشخيص ، الإنذار سيء ، ٧٠% من المرضى يموتون خلال ٢٤ شهر من التشخيص .
نسيجياً : تتألف من اقنية مملوءة بالدم متفاغرة مستورة بخلايا بطانية تبدي لانمطية خلوية .

مناعياً : إيجابية ال Cd34-Cd31

وسلبية ال Ck.(88)

الساركومة العظمية (Osteosarcoma):

معظم حالات الساركومة العظمية في المئانة عند الذكور (٨٠% عند الذكور) ، العمر الوسطي ٦٠-٦٥ سنة .

الآلية : حالة من الساركومة العظمية في المئانة حصلت بعد ٢٧ سنة من المعالجة الشعاعية ،

وعدة حالات تترافق مع البلهارسيا الدموية .
 أشيع الأعراض بيلة دموية وأعراض بولية سفلية وانتانات بولية سفلية .
عيانياً : تتظاهر كتلة نازفة غازية للعمق بوليبيية كبيرة مفردة ، الحجم من ٢-١٥ سم.
نسيجياً :صفائح عظمية متموجة متكلسة محاطة بخلايا خبيثة ذات لانمطية
 سيتولوجية واضحة ،وهي ساركومة منتجة للعظم عالية الدرجة ، يمكن مشاهدة
 مناطق من تمايز ساركومائي غضروفي أو مناطق من خلايا مغزلية .
 إنذار سيء ، معظم المرضى يكونوا في مرحلة متقدمة عند التشخيص (PT2)
 ويموتون خلال ٦ اشهر .
 النقائل عادة متأخرة وخاصة إلى الرئتين.(89)

ورم المنسجات الليفية الخبيثة (MFH)

(Malignant fibrous histiocytoma):

ثاني أشيع ساركومة في المثانة عند البالغين ، يصيب الذكور أكثر من الإناث ، أكثر
 ما يشاهد بين العقد الخامس إلى العقد الثامن من العمر .
 من الصعب تحديد نسبة حدوثها لأن كثير من الأورام المنسجات الليفية الخبيثة
 المشخصة سابقا هي سرطانة ظهارة بولية ساركومية .
عيانياً :أورام كبيرة الحجم .

نسيجياً : كل أنماط ورم المنسجات الليفية الخبيثة في المثانة هي مخاطي الشكل
 والالتهابي والحزمي العاصفي وعديد الأشكال .

يتألف من أرومات ليفية مع خلايا عديدة الأشكال ذات نموذج حصيري بارز .
 يجب أن يميز ورم المنسجات الليفية الخبيثة عن سرطانة ظهارة بولية ساركومية .

مناعياً : إيجابية alpha-1-antichymotrypsin, and CD68

سلبية ال Ck

(90)

الورم العضلي الأملس السليم (Leiomyoma):

أشيع أورام اللحمية المتوسطة السليمة في المثانة، ويعكس الساركومة العضلية
 الملساء فالورم العضلي السليم أشيع عند الإناث ، وأكثر مايشاهد في الأعمار
 المتوسطة .

غالباً تتظاهر بأعراض تخريشية وانسدادية ، وأحيانا ببيلة دموية .

عيانياً :معظم الأورام العضلية الملساء السليمة صغيرة الحجم ،أصغر من ٢ سم لكن
 يمكن أن تصل إلى ٢٥ سم ، محدودة مطاطية لاتحوي نخر .

نسيجياً :يكون الورم العضلي الأملس في المثانة عادة جيد التحدد وقليل الخلوية مع
 فعالية انقسامية قليلة وملامح سيتولوجية خفيفة .

الاستئصال الجراحي شافٍ في معظم الحالات .

الورم الوعائي السليم (Haemangioma):

يمكن أن يترافق مع KlipelTrenaunnay-Weber or Sturge-Weber syndromes

العمر الوسطي ٥٨ سنة وأشيع عند الذكور ، أهم الأعراض هو البيلة الدموية .
عيانياً : كتلة لاطئة زرقاء نازفة أكثر ماتتوضع على الجدران الجانبية والخلفية .
نسيجياً : الورم الوعائي الكهفي أشيع من الورم الوعائي الشعيري و الورم الوعائي الشرياني الوريدي .

الورم الليفي العصبي (Neurofibroma):

الورم الليفي العصبي غير شائع في المثانة ، أقل من ٦٠ حالة مسجلة حتى عام ١٩٩٩ ، يشاهد عند المرضى الشباب المصابين بداء الأورام الليفية العصبية النمط الأول ،متوسط العمر ١٧ سنة ، يصيب الذكور أشيع من الإناث .
المثانة أشيع مكان للأورام الليفية العصبية في الجهاز البولي التناسلي ، أهم الأعراض بيلة دموية وأعراض بولية سفلية وكتلة حوض .
نسيجياً : الأورام عادة من نمط الضفيري أو المنتشر ، يتألف من تكاثر خلايا مغزلية ذات نوى بيضوية أو متطاولة ضمن لحمة كولاجينية متغايرة .
الاستحالة الخبيثة في ٧% من الأورام .

ورم الخلايا الحبيبية (Granular cell tumour):

نادر في المثانة ، ١١ حالة مسجلة حتى عام ١٩٩٩ ، منها حالة وحيدة خبيثة .
ورم الخلايا الحبيبية جيد التحدد ويصل إلى ١٢ سم قطراً .
ورم جيد التحدد مؤلف من أعشاش من خلايا كبيرة ذات هيولى يوزينية حبيبية مع نويات حويصلية .(91)

الميلانوما الخبيثة (Malignant melanoma):

نادرة كورم بدئي ولكن أكثر شيوعا كورم انتقالي ،الميلانوما البدئية أقل من ٢٠ حالة مسجلة حتى عام ٢٠٠١ ،تصيب الذكور والإناث بنفس النسبة ،وكل الحالات عند البالغين .

أشيع الأعراض البيلة الدموية .

ثلثا الحالات يموتون خلال ٣ سنوات .

عيانياً : آفات مصطبغة غامقة تتراوح من ١-٨ سم .

نسيجياً : مشابهة للميلانوما في أماكن أخرى .

مناعياً : إيجابية ال S100 –HMB45 .(92)

اللمفوما (Lymphomas):

أقل من ١% من أورام المثانة ،اللمفوما الثانوية (secondary lymphoma) شائعة أما اللمفوما البدئية (primary lymphoma) في المثانة نادرة ،اللمفوما البدئية أشيع

عند الإناث ب ٥ مرات من الذكور ، العمر الوسطي ٥٦ سنة ، للمفوما الثانوية أشيع عند الذكور والعمر الوسطي ٥٠ سنة .
الأعراض السريرية هي البيلة الدموية والأعراض التخريشية .
البقيا الوسطي للمفوما البدئية هو ٩ سنوات وأما بالنسبة للمفوما الثانوية فهي ٦ أشهر .
أشيع مواضع الإصابة في المثانة هي القبة والمثلث المثاني .
أشيع أنماط للمفوما البدئية في المثانة هي للمفوما منخفضة الدرجة على حساب النسيج اللمفاوي المواقب للمخاطيات (MALT type) .
مجهرياً : لمفوما MALT مشابهة لتلك المشاهدة في مواقع أخرى ، وتشخص بخلايا تشبه الخلايا المركزية (centrocyte-like cells) ذات حواف نووية غير منتظمة وكروماتين متكتل ، وهيولى وافرة شاحبة إلى رائقة .
أشيع أنماط للمفوما الثانوية هي للمفوما البائية الكبيرة المنتشرة (Diffuse large B cell Lymphoma) . (93)

الأورام الانتقالية والامتداد الثانوي إلى المثانة :

أشيع أماكن تتوضع فيها النقائل إلى المثانة هي في عنق المثانة والمثلث المثاني .
أشيع النقائل إلى المثانة هي من الامتداد المباشر من السرطانة الكولونية ٢١% ومن البروستات ١٩% ومن المستقيم ١٢% وعنق الرحم ١١% .
وأقل الأورام التي تنتقل إلى المثانة هي من أورام المعدة والجلد والثدي والرئة .

تقرير عينات خزعات المثانة :

- ينصح أن يسجل الوزن الكلي للقطع النسيجية المستأصلة ، ويعتبر وزن ٦ غ أو ٣ كاسيتات هو الحد الأصغري المقبول في عينات ال (TURB) .
- في عينات ال (cold-cup) يجب تسجيل عدد القطع وأقطارها ووجود نمو حليمي .
- يجب إضافة النمط النسيجي الباثولوجي والدرجة النسيجية ووجود النمو الحليمي وأو المنبسط في الفحص المجهرى .
- يجب تحديد وجود أو عدم وجود العضلية المخصوصة .
- يجب تحديد مستوى الغزو سواء إلى الصفيحة المخصوصة أو العضلية المخصوصة ، وتحديد الأمتداد (أقل من ١,٥ مم أو أكثر من ١,٥ مم) .
- تكون مشاهدة العضلية المخاطية بشكل متغاير ، لذلك عند وجود إصابة في العضلية المخاطية يجب الإشارة لذلك .
- لاينصح بإجراء تقسيم لأورام ال pT2 لأنه لايمكن أن نعول على الغزو للأجزاء الداخلية أو الخارجية للعضلية المخصوصة في عينات خزعات المثانة ، لذلك قل استعمال تعبير غزو سطحي وعميق في عينات خزعات المثانة .
- يجب أن يذكر وجود الغزو الوعائي .

- يجب أن يذكر وجود أو غياب خلل التنسج في الظهارة البولية والسرطانة اللائدة .
- يجب أن تذكر وجود آفات أخرى مرافقة مثل الورم الغدي الكلوي المنشأ .
- بالنسبة للدراسات المعاونة مثل الصيغة الصبغية لل DNA (DNA ploidy) وحالة P53 ومشعرات الصبغيات (chromosome markers) فهي اختيارية في الوقت الحالي . (٩٤)

تقرير عينات استئصالات المثانة :

- يجب أن يذكر النمط النسجي الباثولوجي والدرجة النسيجية ووجود نمو حليمي أو منبسط .
- يجب أن يذكر الموضع التشريحي للورم وحجم الورم وتعدد البؤر .
- يجب ان يذكر الغزو وعمق الغزو (غزو للصفحة المخصصة وغزو للعضلية المخصصة) (غزو للنصف الداخلي أو للنصف الخارجي للعضلية المخصصة) .
- تحديد حالة الحواف الجراحية (الحواف الإحليلية والحواف الحالبية وحواف النسيج الضام حول المثانة) وتحديد وجود إصابة النسيج الضام حول المثانة .
- يجب أن يذكر وجود الغزو الوعائي .
- يجب أن يذكر وجود أو غياب خلل التنسج في الظهارة البولية والسرطانة اللائدة .
- يجب تحديد حالة العقد (تحديد المواضع التشريحية والعدد وتحديد عدد العقد الإيجابية وتحديد القطر الأعظمي للعقد الإيجابية وتحديد وجود امتداد الورم خارج العقد .
- يجب أن يذكر وجود آفات أخرى مرافقة مثل التهاب المثانة التكييسي والغداني .
- يجب تحديد وجود إصابة في الأعضاء المرافقة (البروستات والمهبل والحالب) ، وتحديد وجود إصابة في سدى البروستات .
- بالنسبة للدراسات المعاونة مثل الصيغة الصبغية لل DNA (DNA ploidy) وحالة P53 ومشعرات الصبغيات (chromosome markers) فهي اختيارية في الوقت الحالي .
- تحديد المرحلة الباثولوجية . (٩٤)

العوامل الإنذارية في عينات سرطانة المثانة :

- الدرجة النسيجية .
- امتداد الورم (المرحلة) .

- حجم الورم أكبر من ٣ سم .
- عمق الغزو أكثر من ١,٥ مم لأورام T1.
- عدد الأورام .
- خلل تنسج أو سرطانة لابدة مرافقة .
- نموذج نمو الورم .
- الغزو الوعائي اللمفاوي .
- إصابة العقد اللمفاوية .
- النكس خلال ٣ أشهر متابعة بتنظير المثانة .
- مشعرات مناعية و جزيئية مثل
(DNA ploidy , Ki-67/MIB1,p53,RB,cadherins,p63,cyclin D1 and D3)
(٩٥)

Current Prognostic Factors in Bladder Cancer Specimens
<ul style="list-style-type: none"> • Histological grade • Tumor extent (stage) • Cancer size > 3 cm in diameter • Depth of invasion (>1.5 mm) for T1 tumor • Number of tumors • Coexistent dysplasia or CIS • Tumor growth pattern • Vascular/lymphatic invasion • Lymph node involvement • Recurrence at 3-month followup cystoscopy • Molecular markers (DNA ploidy, Ki-67/MIB1, p53, RB, cadherins, p63, cyclin D1 and D3, etc.)

(٩٥)

**مخططات المعادلة لسرطانة المثانة
:(Bladder cancer Nomograms)**

تعريف ال Nomogram في القاموس :

هي مخططات تمثيلية مؤلفة من عدة خطوط محددة لميزان معين ومرتبنة بطريقة تستعمل مقياس معدل بحيث تصل القيم المعروفة على الخطين بقيم غير معروفة يمكن أن تقرأ عند تقاطع مع الخط الآخر .

مخططات المعادلة (Nomograms) حسب (The cancer prognostics and Health outcomes Unite of the University of Montreal)

هي وسائل تنبؤية تعطي تنبؤات شخصية اعتمادا على صفات لمريض وحيد ، حيث تستق تلك التنبؤات من مئات أو آلاف المرضى الذين يأتون بنفس الحالة . تعتبر التنبؤات الشخصية واحد من فوائد مخططات المعادلة ، حيث يقسم المرضى إلى مجموعات ذات اختطار اعتماد على صفات مرضية متماثلة ، وتمكن المرضى المهتمين بمعرفة الاختطار الشخصي وفهم مرضهم وتساعد الطبيب في أخذ قرارات في بعض الحالات الصعبة ، حيث تمكننا مخططات المعادلة من تقدير الاختطار على مقياس من ٠-١٠٠٪ .

بالمقارنة بين القيم التنبؤية المشتقة من مخططات المعادلة وتلك المأخوذة من خبرات الأطباء ، أثبت بشكل مقنع أفضلية تقدير الاختطار المعتمد على مخططات المعادلة . تستخدم مخططات المعادلة عند الأشخاص الذين لديهم اختطار لسرطانة المثانة وعند المرضى المشخص لديهم مسبقا سرطانة مثانة وذلك في مختلف المراحل . كما يمكن أن تستعمل في عدة أنواع من السرطانات سرطانة البروستات وسرطانة الكلية وعند مرضى زرع الكلية . (96)

-بعض نماذج مخططات المعادلة المستخدمة في (The cancer prognostics and Health outcomes Unite of the University of Montreal)

- ١- نموذج للتنبؤ عن احتمال اختطار سرطانة المثانة عند الأشخاص عالي الخطورة.
- ٢- نموذج للتنبؤ عن احتمال النكس عند مرضى سرطانة المثانة الذين ليس لديهم غزو إلى العضلات .
- ٣- نموذج للتنبؤ عن احتمال الامتداد خارج المثانة عند الاستئصال الجذري .
- ٤- نموذج للتنبؤ عن احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال الجذري .
- ٥- نموذج للتنبؤ عن احتمال نكس سرطانة المثانة بعد استئصال المثانة .
- ٦- نموذج للتنبؤ عن احتمال الموت من سرطانة المثانة بعد استئصال المثانة .
- ٧- نموذج للتنبؤ عن احتمال الموت بمختلف أسبابه بعد استئصال المثانة .

Available nomograms for prediction of Bladder Cancer..	
BCa diagnosis	To predict the risk of bladder cancer in high risk individuals
Non-muscular invasive BC	To predict the probability of recurrence in individuals with non-muscle
Advanced T-stage (pT3+)	To predict the probability of extra-vesical extension at radical cystectomy
Advanced N-stage (pN+)	To predict the probability of nodal metastases at cystectomy (pathologic stage N1-3)
BCa recurrence	To predict the probability of BCa recurrence after cystectomy
BCa-specific Mortality	To predict the probability of BCa death after cystectomy
All-cause Mortality	To predict the probability of all-cause death after cystectomy
Life expectancy	

(96)

مخططات المعادلة (Nomograms) حسب مركز

: (Memorial Sloan –Kettering cancer center)

هي وسائل يمكن أن تستخدم عند مرضى سرطانة المثانة لحساب احتمال أن سرطانة المثانة لن تعود وتتكس خلال ٥ سنوات بعد الاستئصال الجراحي للمثانة، صممت هذه الوسيلة لتقدير اختطار (risk) النكس لسرطانة المثانة عند المرضى، والتي تعتبر عامل هام في تحديد الحاجة للمعالجات الإضافية الثانوية المعطاة بعد الجراحة. يعتمد مخطط المعادلة (Nomogram) على معلومات واسعة مأخوذة من أكثر من ٩٠٠٠ مريض سرطانة مثانة، المعالجين باستئصال المثانة الجذري فقط، وذلك في ١٢ مركز تخصصي واسع الانتشار، وقدم مخطط المعادلة (Nomogram) صورة أكثر دقة لاختطار النكس خلال ٥ سنوات من الوسائل التقييمية القديمة. استخدام هذه الوسيلة يساعد في تقدير أفضل خطة معالجة بعد الجراحة، وتحديد الحاجة للمعالجة الإضافية، ويمكن أن تستخدم هذه الوسيلة التنبؤية بواسطة الباحثين لتساعد في تقييم التجارب السريرية.

تستخدم هذه الوسيلة في سرطانة المثانة اللايدة والغازية، سرطانة الظهارة البولية وأنماطها سرطانة الظهارة البولية مع حوول حرشفي أو حوول غدي وكذلك في السرطانة حرشفية الخلايا الصافية والسرطانة الغدية الصافية.

تستخدم هذه الوسيلة عند مرضى استئصال مثانة جذري مع استئصال عقد لمفاوية، ويمكن أن تستخدم عند المرضى الذين تلقوا معالجة داخل المثانة قبل الجراحة، لكن لا تستخدم في حال استخدام معالجة إضافية كيميائية أو شعاعية. (97)

الدراسة العمومية

أولاً : هدف الدراسة:

معرفة المشعرات الورمية الإنذارية النسيجية ضمن واقع سرطانات المثانة المشخصة في المشافي الجامعية في دمشق من اجل اخذ المعلومات وتطبيقها في سياق المقاربة العامة لسرطانة المثانة في بلدنا، ووضع الاسس لدراسات تخصصية مستقبلية أدق.

ثانياً : مواد وطرق الدراسة:

- مكان الدراسة: قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.
- طرق الدراسة: دراسة تحليلية للمعايير الإنذارية النسيجية .
- مواد الدراسة: عينات المثانة من الخزعات والمجروفات والاستئصالات المشخصة في مشفى الأسد الجامعي خلال عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ .
- عدد العينات: تشمل الدراسة ٣٧٣ عينة من مجروفات وخزعات واستئصالات تعود ل ٢٨٧ مريض (دراسة استعادية) من مرضى مشفى الأسد الجامعي .
- المدة الزمنية المتوقعة للدراسة :ثمانية أشهر إلى سنة.

خطة الدراسة:

١. الرجوع لأرشيف قسم التشريح المرضي بمستشفى الأسد الجامعي لدراسة التقارير والمعلومات السريرية والعيانية والمقاطع الهيستولوجية الملونة بتلوين هيماتوكسلين يوزين لجميع عينات المثانة من خزعات ومجروفات واستئصالات المشخصة خلال عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ .
٢. الرجوع إلى أرشيف مشفى الأسد الجامعي لاستكمال بعض المعلومات السريرية .
٣. دراسة تحليلية للنتائج الأولية لجميع عينات المثانة المشخصة خلال عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ .
٤. دراسة نتائج لعينات الاستئصالات المثانية التي لها خزعات أو مجروفات سابقة و المتوفرة لدينا، ومقارنتها بالنتائج الأولية لتلك الخزعات والمجروفات .
٥. تحضير جداول تتضمن المعايير الانذارية النسيجية لجمع المعلومات والنتائج بناء على النتائج الأولية.
٦. إجراء مقارنة للنتائج الأولية بين محصولات الاستئصالات المثانية وخزعاتها ومجروفاتها السابقة .
٧. محاولة تطبيق بعض مخططات التنبؤية (Nomogram) المتوفرة على المجروفات و الاستئصالات للتعرف على بعض المشعرات التنبؤية .
٨. استكمال واعداد تقييم النتائج وفق الواقع وحاجة الدراسة التحليلية .

٩. تقييم النتائج ومقارنتها ببعض الدراسات العالمية .
١٠. وضع التوصيات

ثالثاً : النتائج :

أولاً : الدراسة العامة لجميع العينات :

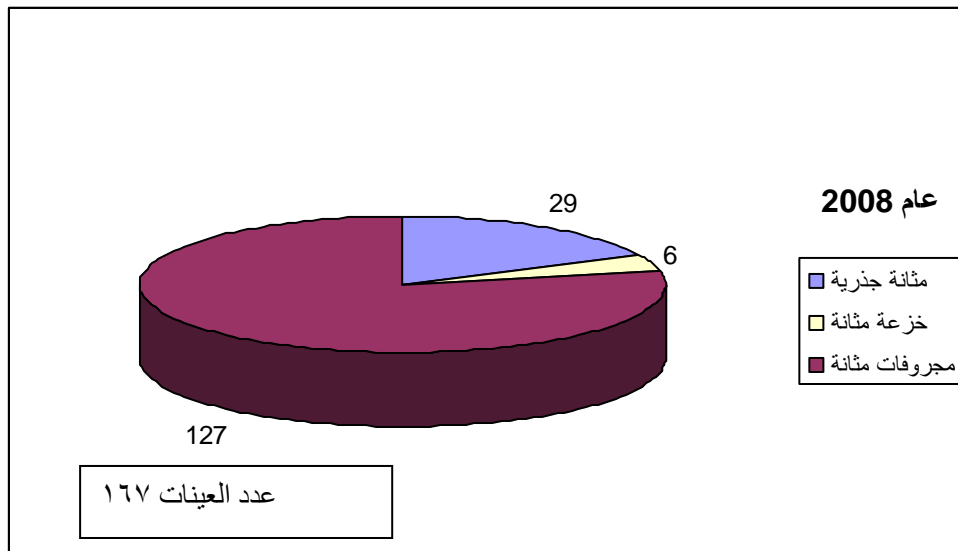
١-دراسة توزع عينات المثانة(خزعات ومجروفات واستئصالات) والمرضى في مشفى الأسد الجامعي بين عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩

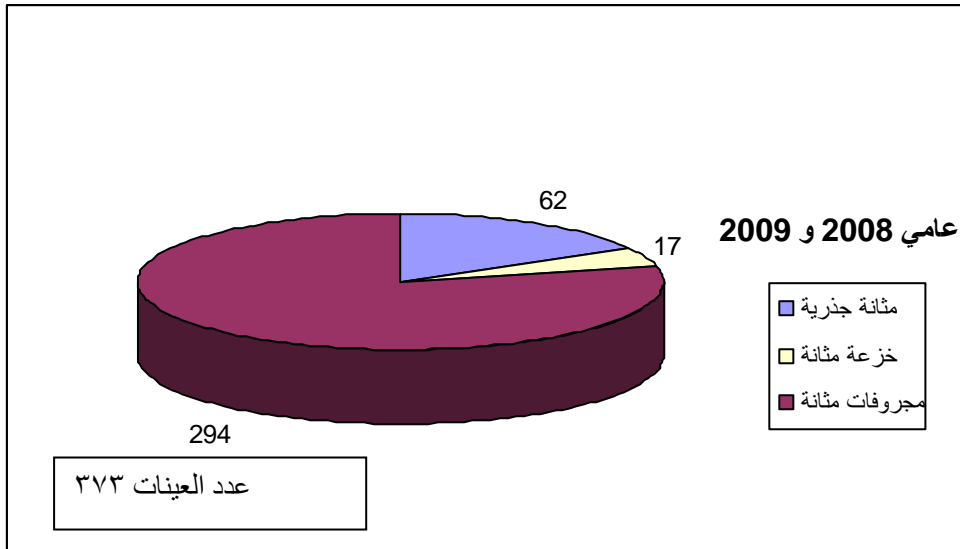
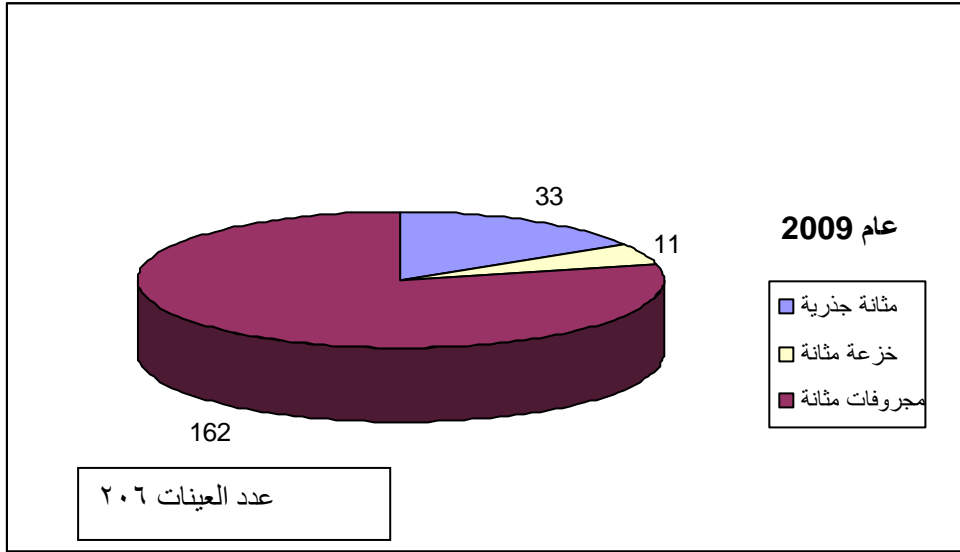
عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٨	
373	٢٠6	١٦7	عدد العينات
٢٨٧	١٦٠	١٣٩	عدد المرضى

حيث يوجد ١٢ مريض لديهم خزعات في كلا العامين ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ .

٢-دراسة توزع عينات المثانة بين خزعات ومجروفات واستئصالات بين عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ .

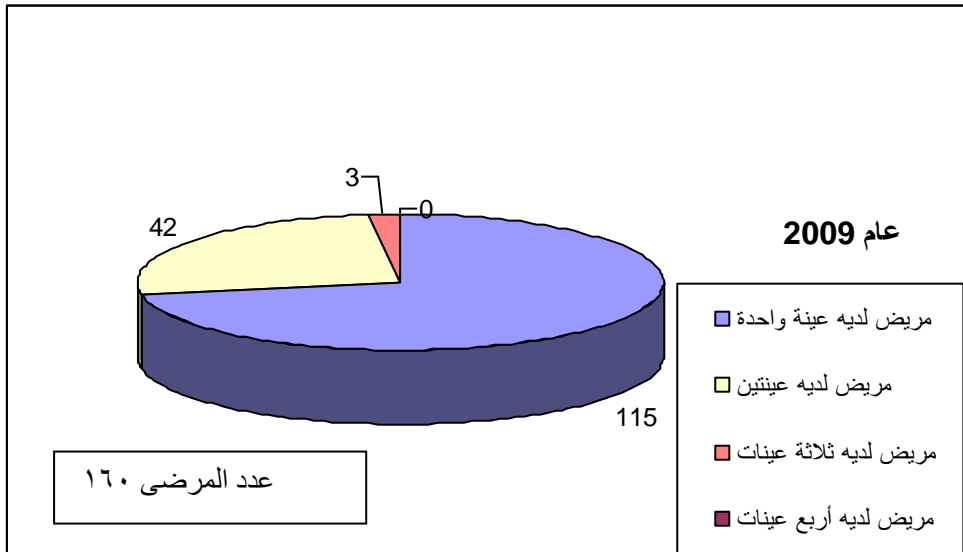
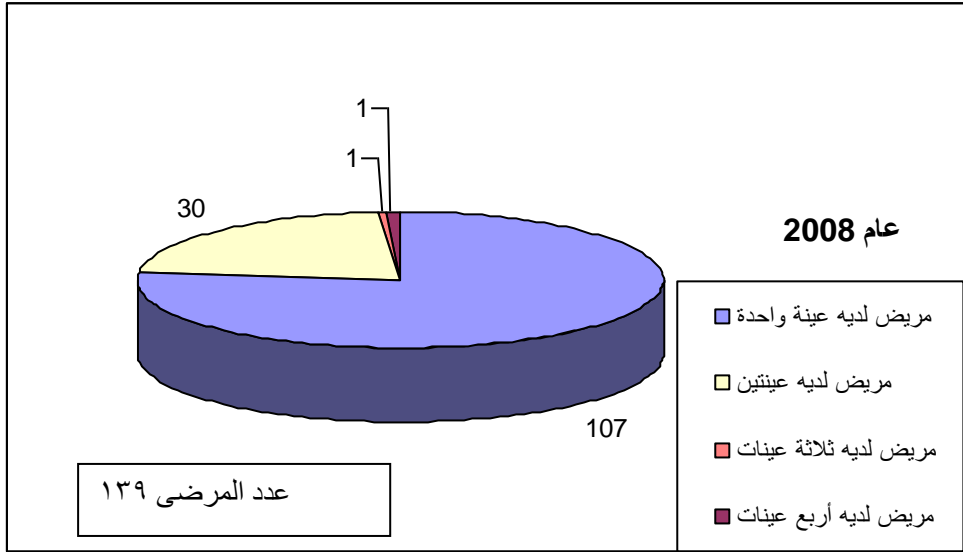
عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٨	
١٧	١١	٦	عدد عينات خزعات مثانة
294	162	132	عدد عينات مجروفات المثانة
٦٢	٣٣	٢٩	عدد عينات المثانة الجذرية
٣٧٣	٢٠٦	١٦٧	عدد العينات الكلي





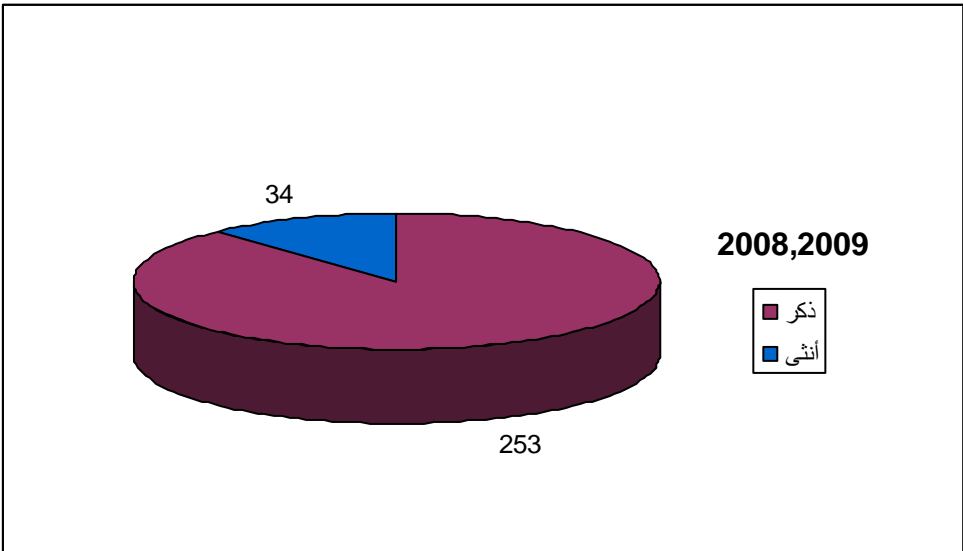
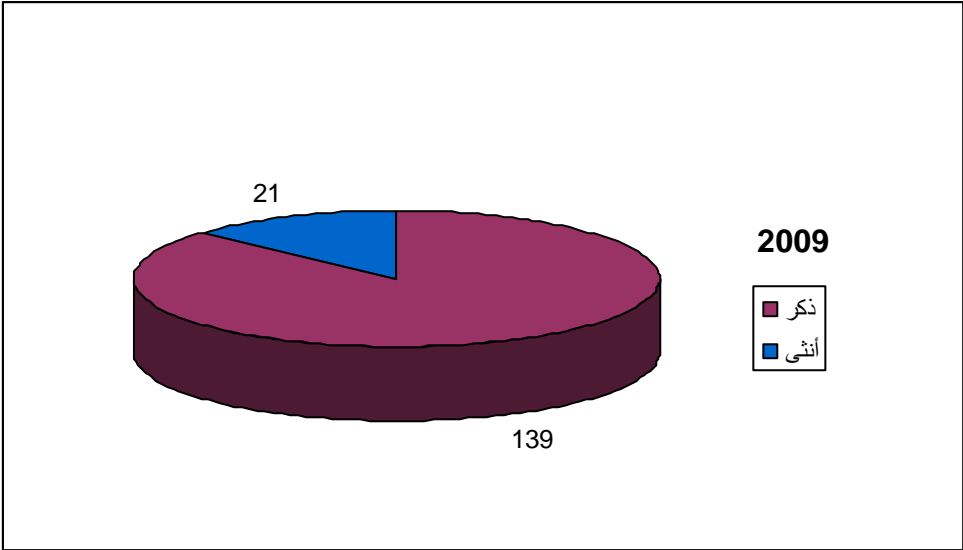
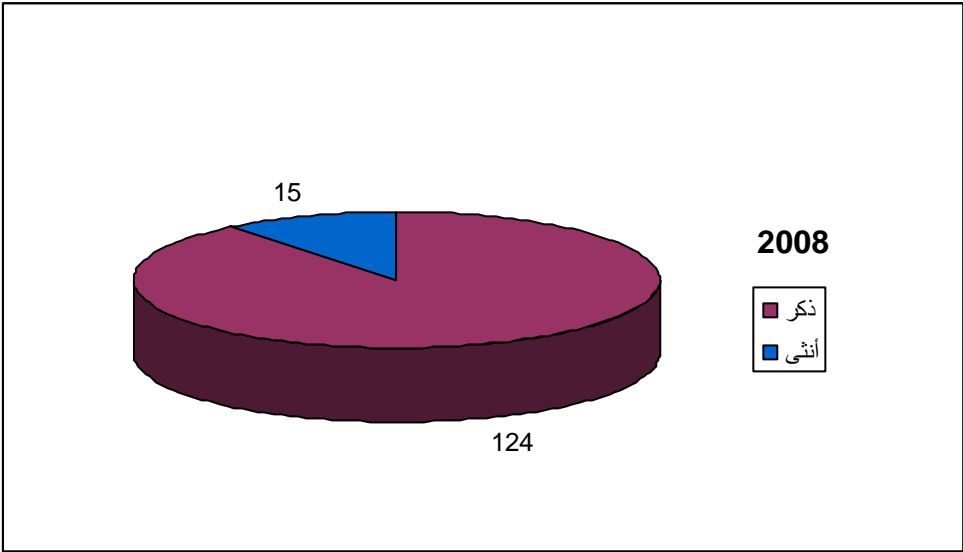
٣-دراسة توزيع عدد العينات بالنسبة للمرضى في عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ .

عام ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٨	
١١٥	١٠٧	مريض لديه عينة واحدة
٤٢	٣٠	مريض لديه عينتين
٣	١	مريض لديه ثلاثة عينات
٠	١	مريض لديه أربع عينات
١٦٠	١٣٩	عدد المرضى الكلي



٤-دراسة توزيع المرضى حسب الجنس :

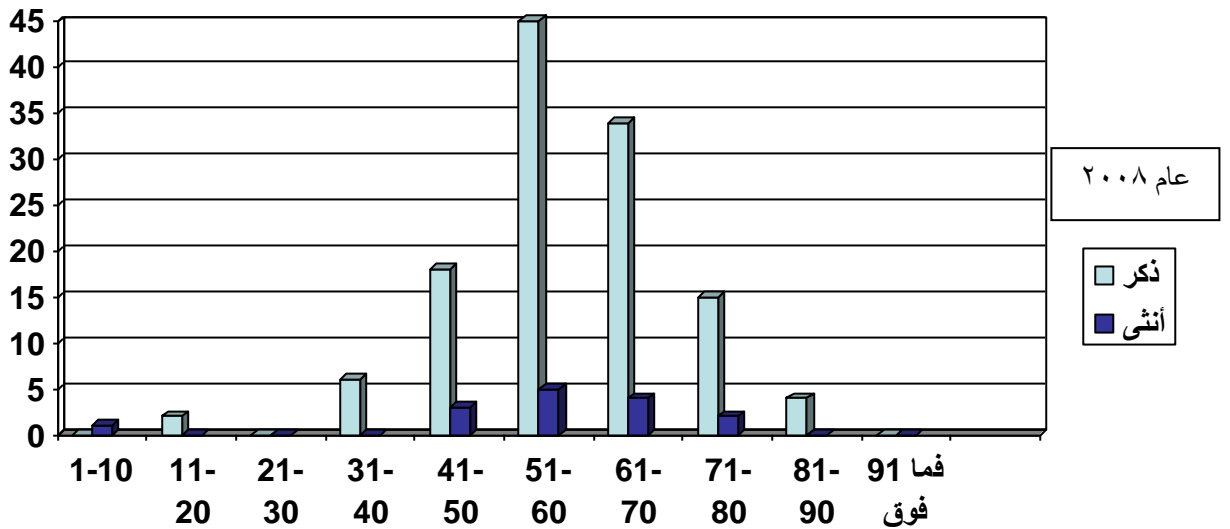
عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٩	عام ٢٠٠٨	
٢٥٣	١٣٩	١٢٤	ذكر
٣٤	٢١	١٥	أنثى

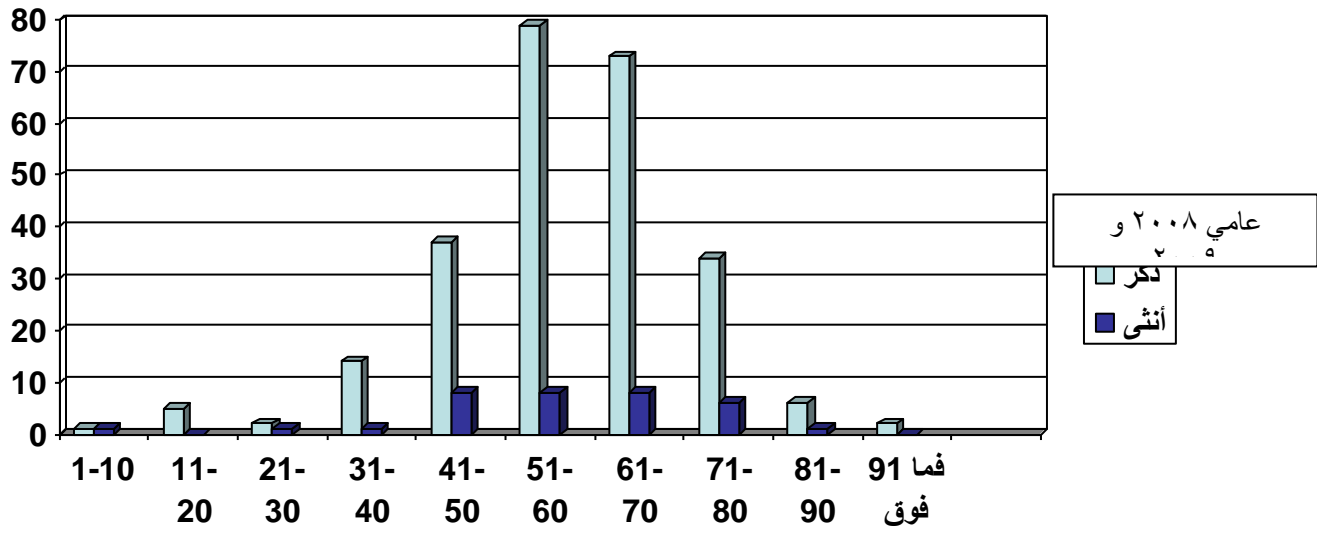
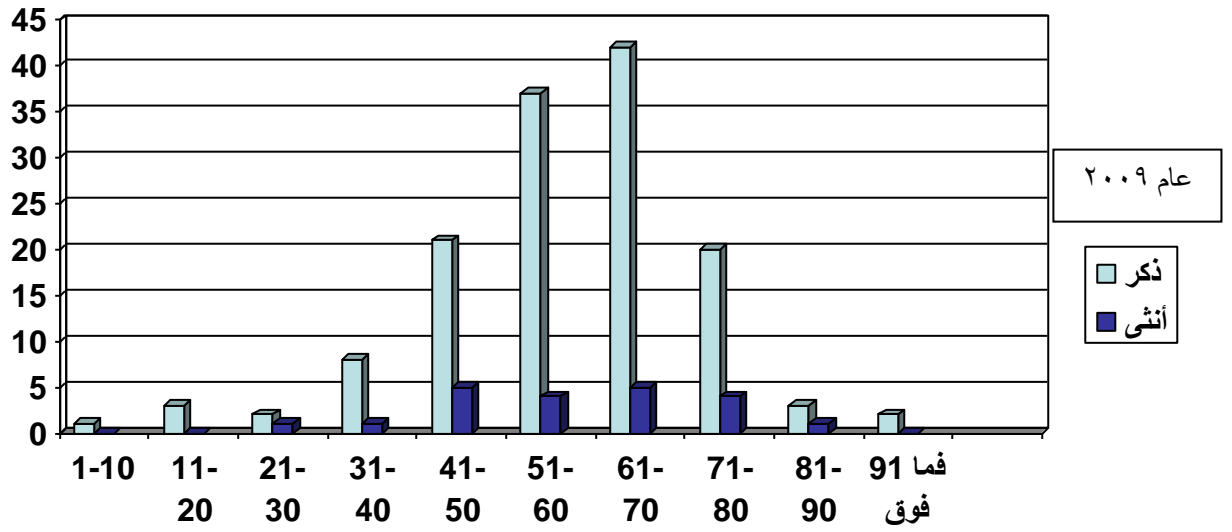


٥-دراسة توزيع المرضى حسب العمر :

العمر	عام ٢٠٠٨	عام ٢٠٠٩	عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩
١٠-١	٠	١	١
	١	٠	١
٢٠-١١	٢	٣	٥
	٠	٠	٠
٣٠-٢١	٠	٢	٢
	٠	١	١
٤٠-٣١	٦	٨	١٤
	٠	١	١
٥٠-٤١	١٨	٢١	٣٧
	٣	٥	٨
٦٠-٥١	٤٥	٣٧	٧٩
	٥	٤	٨
٧٠-٦١	٣٤	٤٢	٧٣
	٤	٥	٨
٨٠-٧١	١٥	٢٠	٣٤
	٢	٤	٦
٩٠-٨١	٤	٣	٦
	٠	١	١
٩١ فما فوق	٠	٢	٢
	٠	٠	٠

العمر الوسطي للمرضى عام ٢٠٠٨ هو ٥٨,٨٤
 العمر الوسطي للمرضى عام ٢٠٠٩ هو ٥٩,٢٤
 العمر الوسطي للمرضى عامي ٢٠٠٨ و ٢٠٠٩ هو ٥٨,٩٦





٦-دراسة عينات المئانة التي لاتحوي أورام :

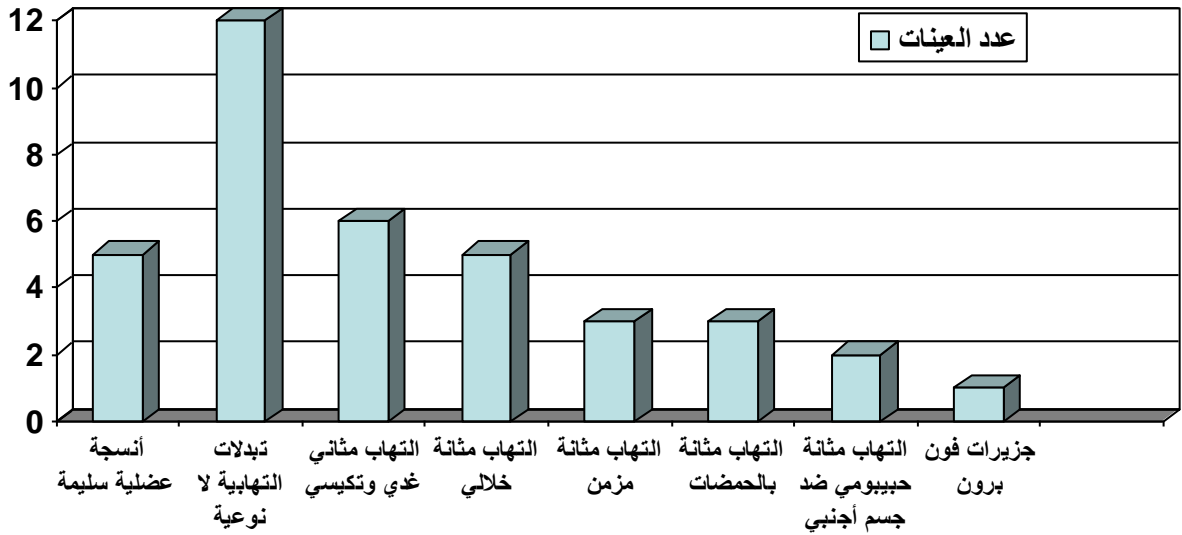
عدد العينات التي لاتحوي الورم	عدد العينات الكلي
٣٨	٣٧٣

توزع عينات المئانة التي لم يشاهد فيها ورم أو بقايا ورمية :

نوع العينة	حزعات مئانة	مجروفات	مئانة جذري
العدد	٨	٢٨	٢

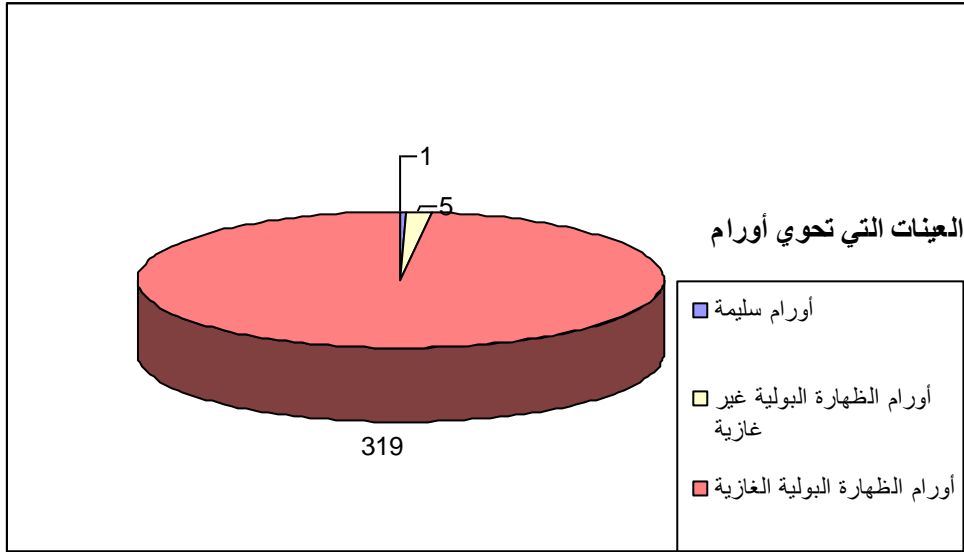
نتائج العينات التي لم يشاهد فيها ورم أو بقايا لنسيج ورمي :

التشخيص	العدد
أنسجة عضلية سليمة	٥ عينات
تبدلات التهابية لا نوعية	١٢ عينة
التهاب مثاني غدي وتكيسي	٦ عينات
التهاب مثانة خلالي	٥ عينات
التهاب مثانة مزمن	٣ عينات
التهاب مثانة بالحمضات	٣ عينات
التهاب مثانة حبيبي ضد جسم أجنبي	٢ عينة
جزيرات فون برون	١ عينة



٧-دراسة العينات التي تحوي أورام:

أورام الخبيثة	أورام الظهارة البولية غير غازية	أورام سليمة	العينات التي تحوي أورام
٣١٩	٥	١	٣٢٥



الأورام السليمة:

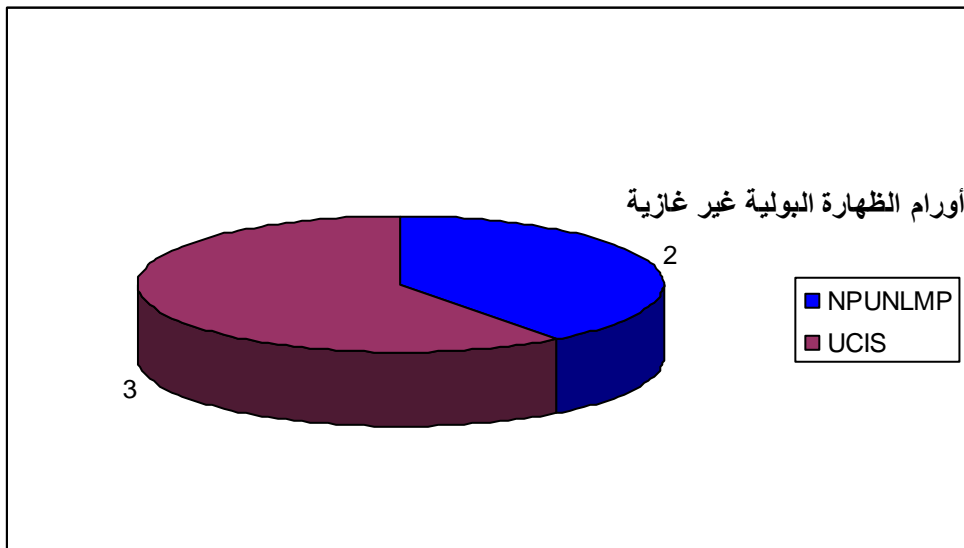
عدد العينات ١

التشخيص: Metanephric Adenoma

أورام الظهارة البولية غير غازية:

عدد العينات: ٥

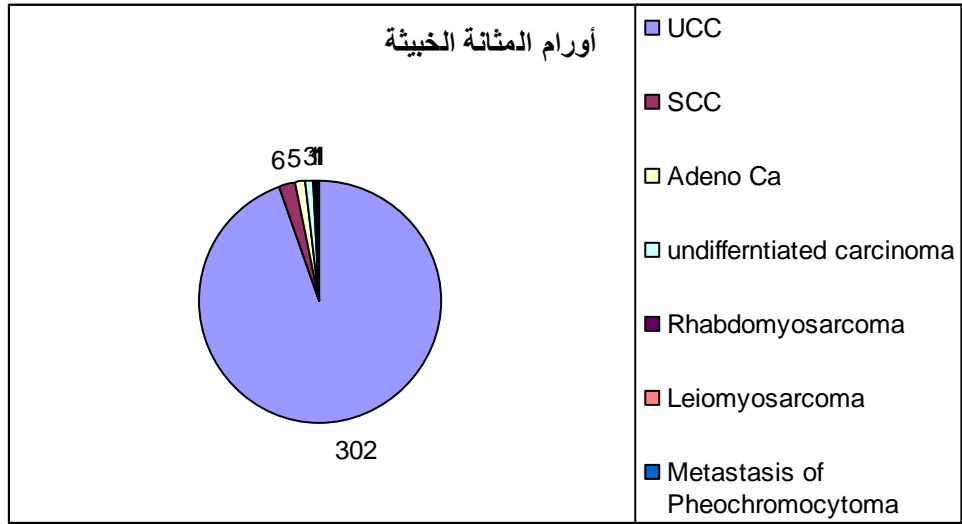
التشخيص	العدد
Urothelial carcinoma in situ	٣
Noninvasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	٢



أورام المثانة الخبيثة :

عدد العينات : ٣١٩

العدد	التشخيص
٣٠٢	UCC
٦	SCC
٥	Adenocarcinoma
٣	Undifferentiated Carcinoma
١	Rhabdomyosarcoma
١	Leiomyosarcoma
١	Metastasis of Pheochromocytoma

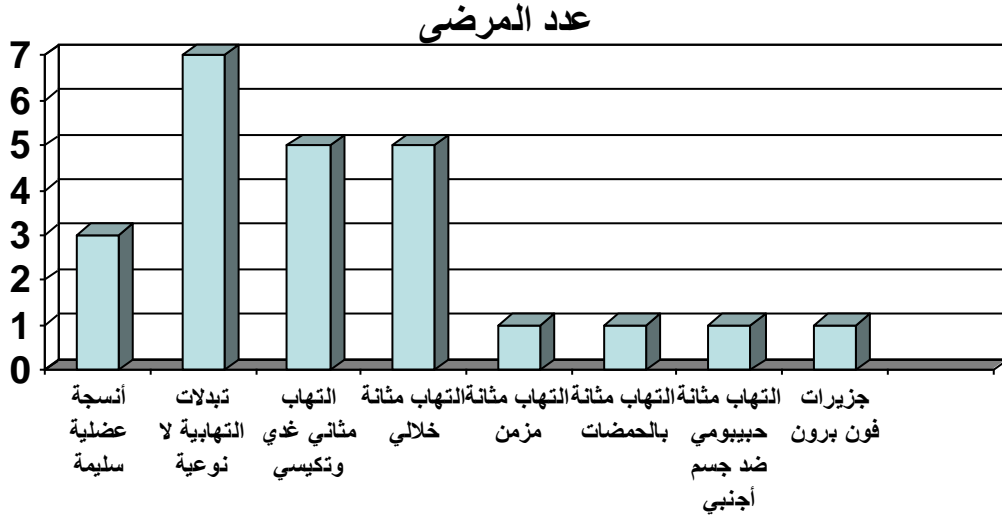


وجدنا أن سرطانة الظهارة البولية تشكل ٩٥% من الأورام الخبيثة في عينات المثانة وأن السرطانة حرشفية الخلايا تشكل ٢% والسرطانة الغدية ١,٨٥% من الأورام الخبيثة .

بالنسبة للمرضى :

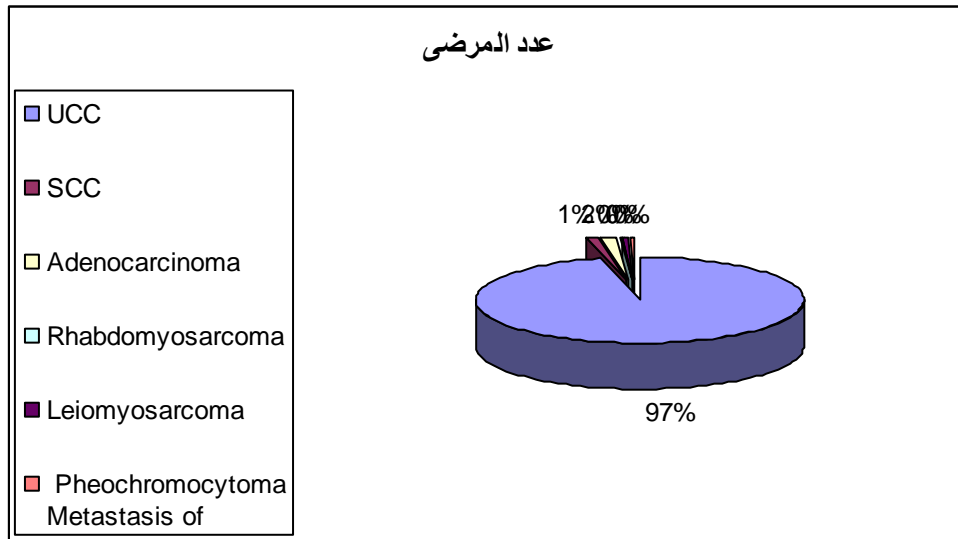
عدد المرضى الكلي ٢٨٧ مريض .
٢٠ مريض كانت لديهم آفات سليمة .

العدد	التشخيص
٣ مرضى	أنسجة عضلية سليمة
٧ مرضى	تبدلات التهابية لا نوعية
٥ مرضى	التهاب مثاني غدي وتكيسي
١ مريض	التهاب مثانة خلالي
١ مريض	التهاب مثانة مزمن
١ مريض	التهاب مثانة بالحمضات
١ مريض	التهاب مثانة حبيبيومي ضد جسم أجنبي
١ مريض	جزيرات فون برون



- ٢٦٧ مريض لديه أورام خبيثة :
حيث كان العمر الوسطي للمرضى الذين لديهم أورام خبيثة هو ٥٩,١٢ سنة .
وكان النمط النسيجي لها :

التشخيص	العدد
UCC	٢٥٧
SCC	٣
Adenocarcinoma	٤
Rhabdomyosarcoma	1
Leiomyosarcoma	1
Metastasis of Pheochromocytoma	1



نلاحظ أن سرطانة الظهارة البولية تشاهد عند ٩٧% من المرضى الذين لديهم أورام خبيثة في المثانة .

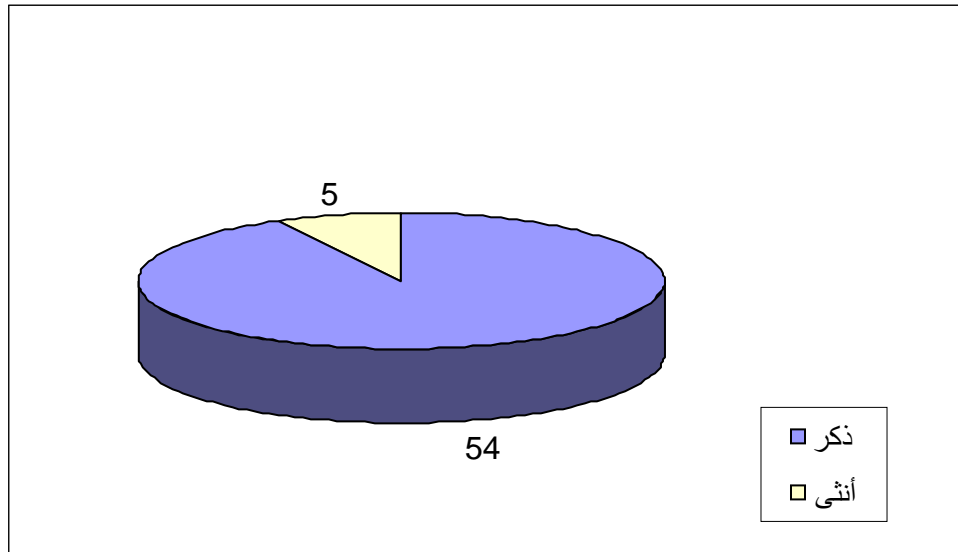
ثانيا : دراسة العوامل الإنذارية النسيجية لأورام المثانة في خزعات المثانة ومقارنتها بالاستئصالات المثانية التالية لتلك الخزعات :

١-دراسة توزع عينات الاستئصالات المثانية واختيار العينة المناسبة لدراستنا

عدد عينات الاستئصالات المثانية التي تحوي ورم ولها تجريف سابق	عدد عينات الاستئصالات المثانية التي تحوي ورم	عدد عينات الاستئصالات المثانية التي لاتحوي بقايا ورمية	عدد عينات الاستئصالات المثانية
٥٩	٦٠	٢	٦٢

قمنا بإجراء الدراسة على ٥٩ حالة من عينات الاستئصالات المثانية التي تحوي أورام والتي لها مجروفات سابقة متوفرة لدينا ،في البداية قمنا بدراسة العوامل الإنذارية النسيجية في المجروفات ثم دراسة العوامل الإنذارية النسيجية في الاستئصالات ، وأجرينا مقارنة بين تلك النتائج في المجروفات والاستئصالات ،وبعد ذلك حاولنا تطبيق بعض نماذج من مخططات المعادلة للتعرف على بعض العوامل الإنذارية التنبؤية .

٢-دراسة توزع المرضى في العينة حسب الجنس:

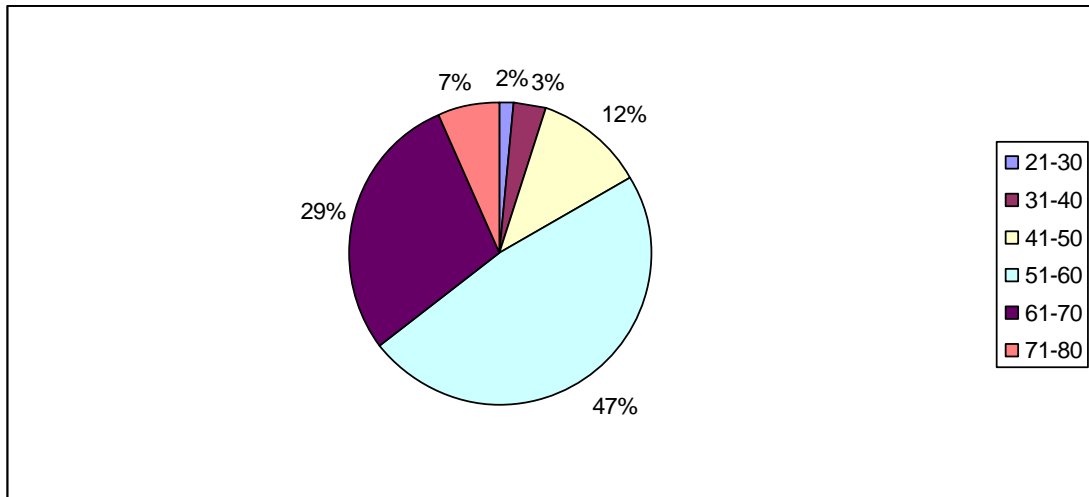
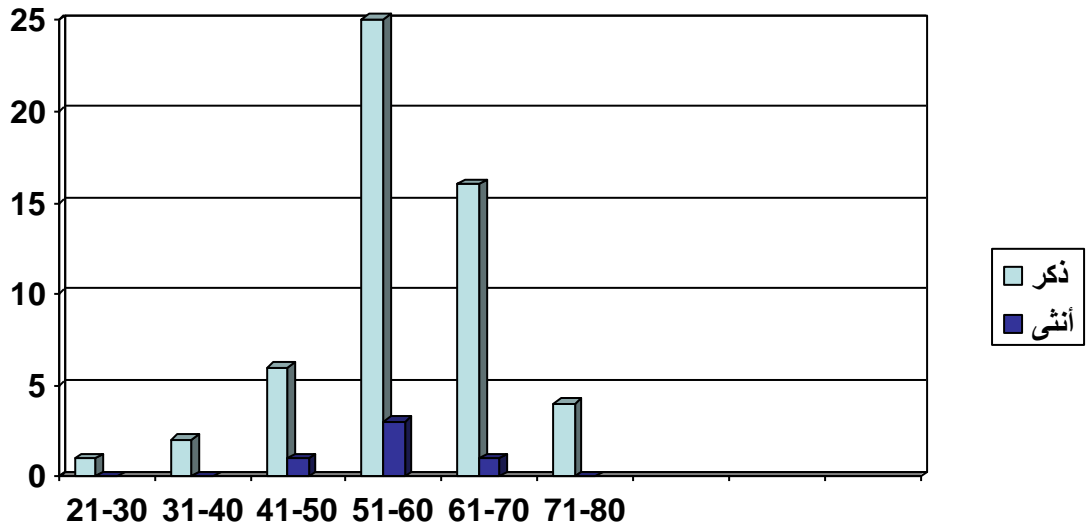


وجدنا أن ٩٢% من المرضى ذكور و٨% من المرضى إناث .

٣-دراسة توزيع المرضى في العينة حسب العمر

العمر	الجنس	عدد المرضى
٣٠-٢١	ذكر	1
	أنثى	٠
٤٠-٣١	ذكر	2
	أنثى	٠
٥٠-٤١	ذكر	6
	أنثى	1
٦٠-٥١	ذكر	25
	أنثى	3
٧٠-٦١	ذكر	16
	أنثى	1
٨٠-٧١	ذكر	4
	أنثى	0

العمر الوسطي للمرضى هو ٥٩,٤٤

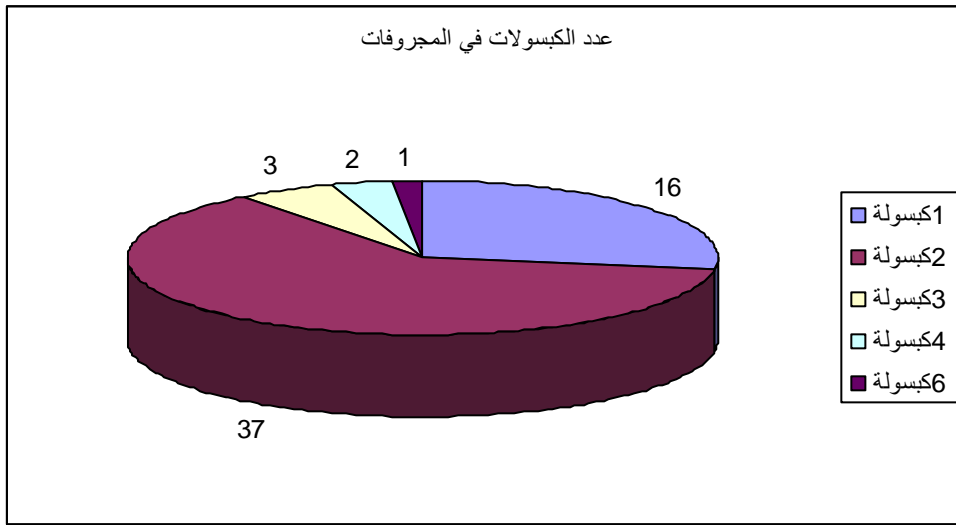


ولاحظنا ان ٤٧% من المرضى كانت أعمارهم بين ٦٠ - ٥١ سنة

دراسة العوامل الإندارية النسيجية لأورام المثانة في المجروفات :
١- حجم المجروفات :

قمنا بدراسة عدد الكبسولات لبيان حجم المجروفات وذلك بالرجوع إلى التقارير العيانية الموافقة .

عدد الكبسولات	١ كبسولة	٢ كبسولة	٣ كبسولة	٤كبسولة	٦ كبسولة
العدد	١٦	٣٧	٣	٢	١

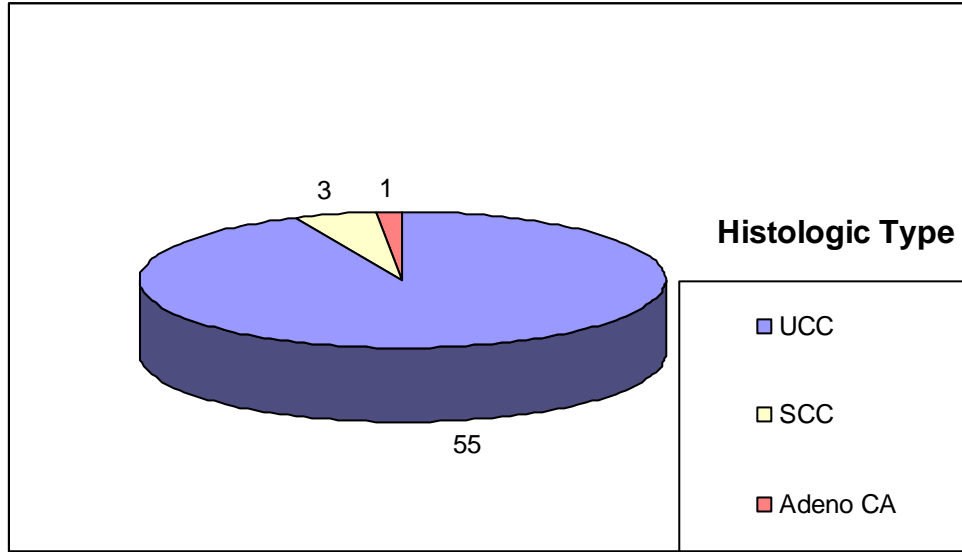


لوحظ أن ٦٣ % من الحالات كان حجم المجروفات هو ٢ كبسولة وفي ٢٧% كان حجم المجروفات هو ١ كبسولة وفي ٥% كان حجم المجروفات هو ٣ كبسولة وفي ٣% كان حجم المجروفات هو ٤ كبسولات وفي ٢% كان حجم المجروفات هو ٦ كبسولات .

علما أن الحد الأدنى المقبول للمجروفات من أجل التقييم هو ٦ غ أو ٣ كبسولات ، فنلاحظ أن ٩٠ % من الحالات كان حجم المجروفات أقل من ٣ كبسولات وهي غير مقبولة للتقييم ، اما فقط ١٠% من الحالات كان حجم المجروفات هو ٣ كبسولات أو أكثر وهي مقبولة للتقييم .

٢- النمط النسيجي (Histologic Type) :

النمط النسيجي	العدد
UCC	55
SCC	3
Adeno CA	1



وجدنا أن سرطانة الظهارة البولية تشكل ٩٣% من الحالات في المثانة وأن السرطانة حرشفية الخلايا تشكل ٥% والسرطانة الغدية ٢% من الحالات . أما بالنسبة لبعض التمايزات الخاصة لسرطانة الظهارة البولية فلو حظ النتائج التالية :

العدد	Histologic Type
3	UCC with squamous differentiation
0	UCC with glandular differentiation

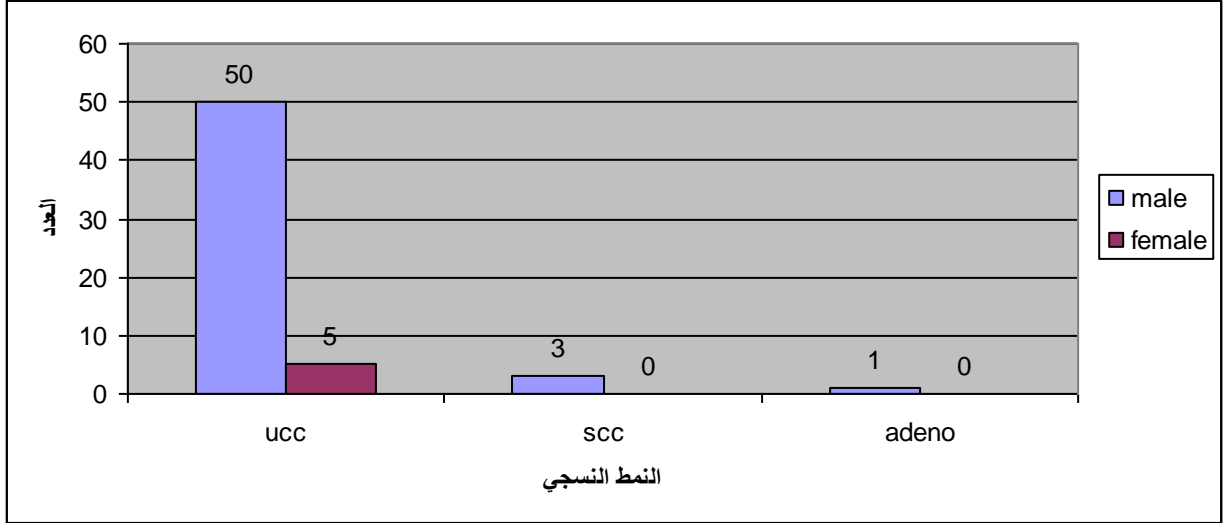
لاحظنا أن سرطانة المثانة ذات التمايز الحرشفي شوهدت في ٥% من حالات المجروفات، أما بالنسبة لسرطانة المثانة ذات التمايز الغدي فلم نشاهد أية حالة .

- ثم درسنا توزيع الأنماط النسيجية بالنسبة للجنس :

النمط النسيجي	العدد	نكر	أنثى
UCC	55	٥٠	٥
SCC	3	٣	٠
Adeno CA	1	١	٠

بالنسبة لسرطانة الظهارة البولية فكانت ٩١% من الحالات عند الذكور و ٩% عند الإناث .

بالنسبة للسرطانة الحرشفية والسرطانة الغدية كانت جميع الحالات المشاهدة عند الذكور فقط .

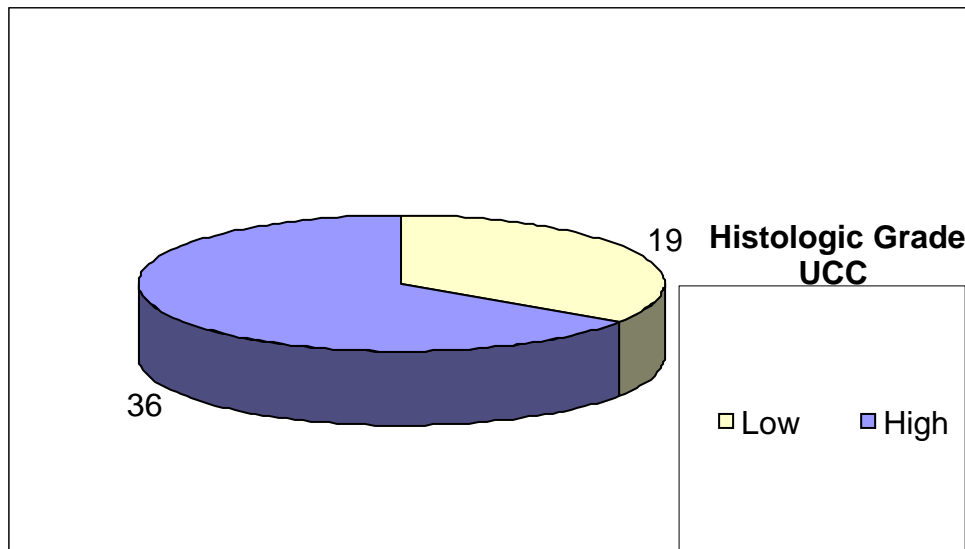


٣- الدرجة النسيجية (Histologic Grade) :

بالنسبة لسرطانة الظهارة البولية :

Histologic Grade		Histologic Type
High	Low	UCC
36	19	55

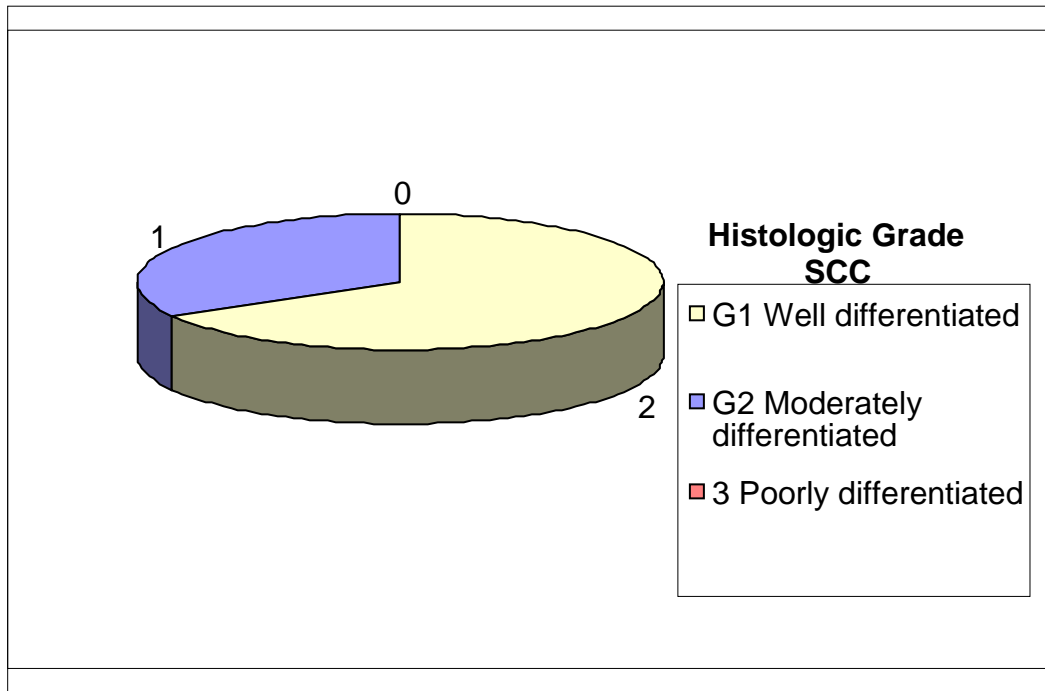
وجدنا أن منخفضة الدرجة تشكل ٣٥% من الحالات وعالية الدرجة تشكل ٦٥% من الحالات .



بالنسبة للسرطانة حرشفية الخلايا :

Histologic Grade			Histologic Type
G3 Poorly differentiated	G2 Moderately differentiated	G1 Well differentiated	SCC
0	2	1	3

تشكل الدرجة الأولى ٣٣% والدرجة الثانية ٦٧% من الحالات .



أما بالنسبة للسرطانة الغدية :

Histologic Grade			Histologic Type
G3 Poorly differentiated	G2 Moderately differentiated	G1 Well differentiated	Adeno CA
1	0	0	1

لوحظ حالة وحيدة هي درجة ثالثة سيئة التمايز .

٤ - الشكل العام للورم **Tumor Configuration**:

Indeterminate	Ulcerated	Flat	Solid/nodule	Papillary
٢٠	٤	٢٠	٢	13

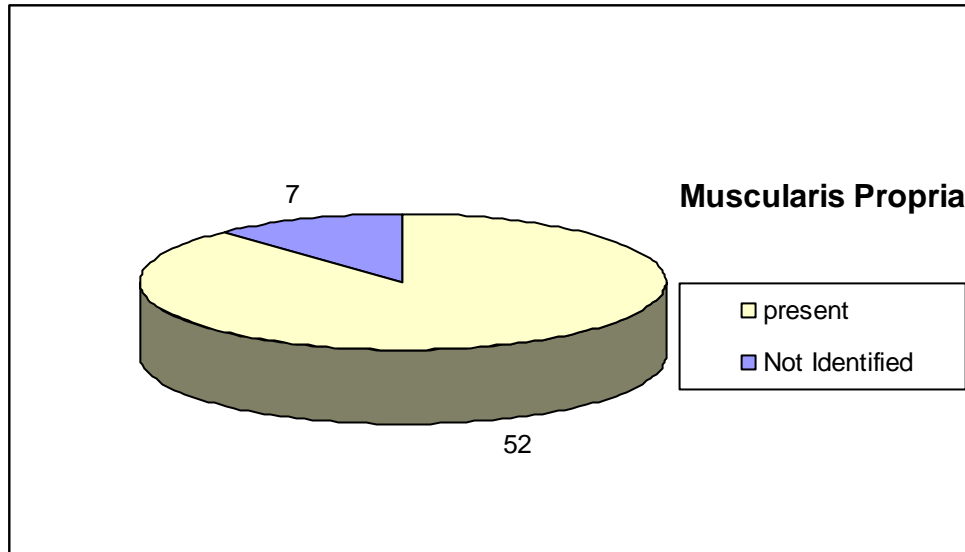
لاحظنا أن في ٢٢% من الحالات كان الشكل العام للورم حليمي وفي ٣٤% من الحالات كان الشكل العام منبسط .

٥ - تحديد امتداد الورم (**Tumor extent**):

-قمنا في البداية تحديد وجود العضلية المخصوصة ضمن المجروفات :

Not Identified	present	Muscularis Propria
7	52	

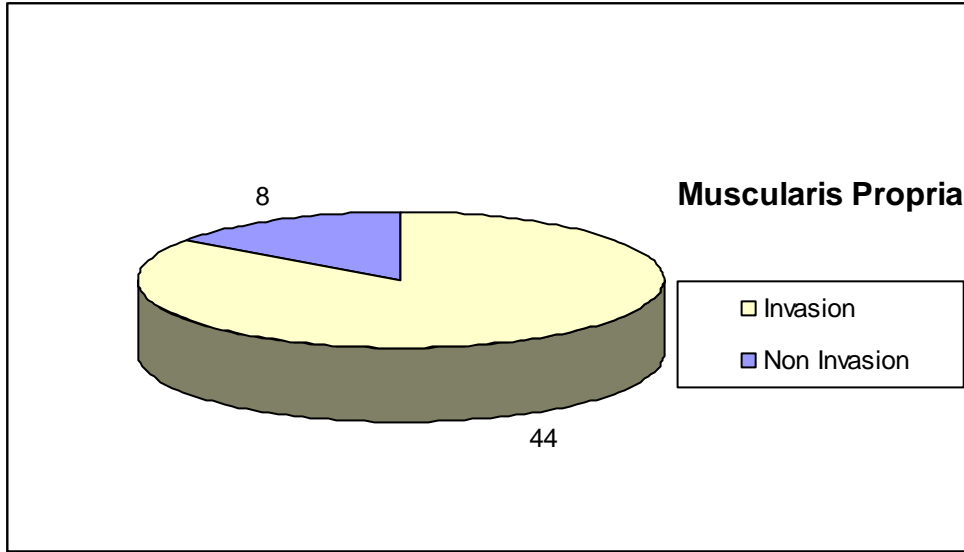
كانت العضلية المخصوصة موجودة في ٨٨% من الحالات ولم نستطع تحديدها في ١٢% من الحالات .



-ثم قمنا بتحديد الغزو في العضلية المخصوصة :

Non Invasion	Invasion	Muscularis Propria
8	44	العدد

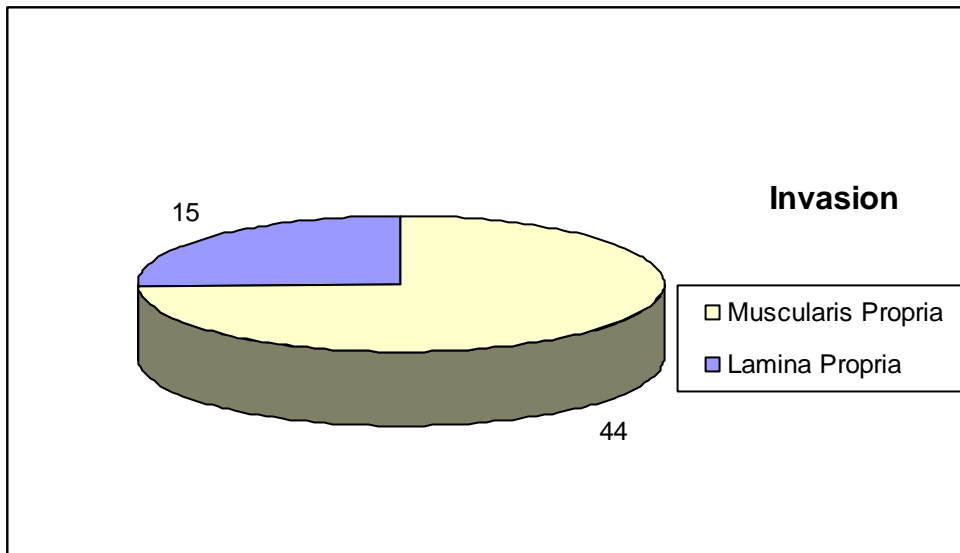
لاحظنا أن الغزو في العضلية المخصوصة كان في ٨٥% من الحالات التي كانت العضلية المخصوصة موجودة .



-دراسة امتداد الغزو في المجروفات :

Muscularis Propria	Lamina Propria
44	15

كان امتداد الغزو إلى الصفيحة المخصوصة في ٢٥% وإلى العضلية المخصوصة في ٧٥% .



-دراسة تحديد امتداد الغزو ضمن الصفيحة المخصوصة (حالات pT1) :

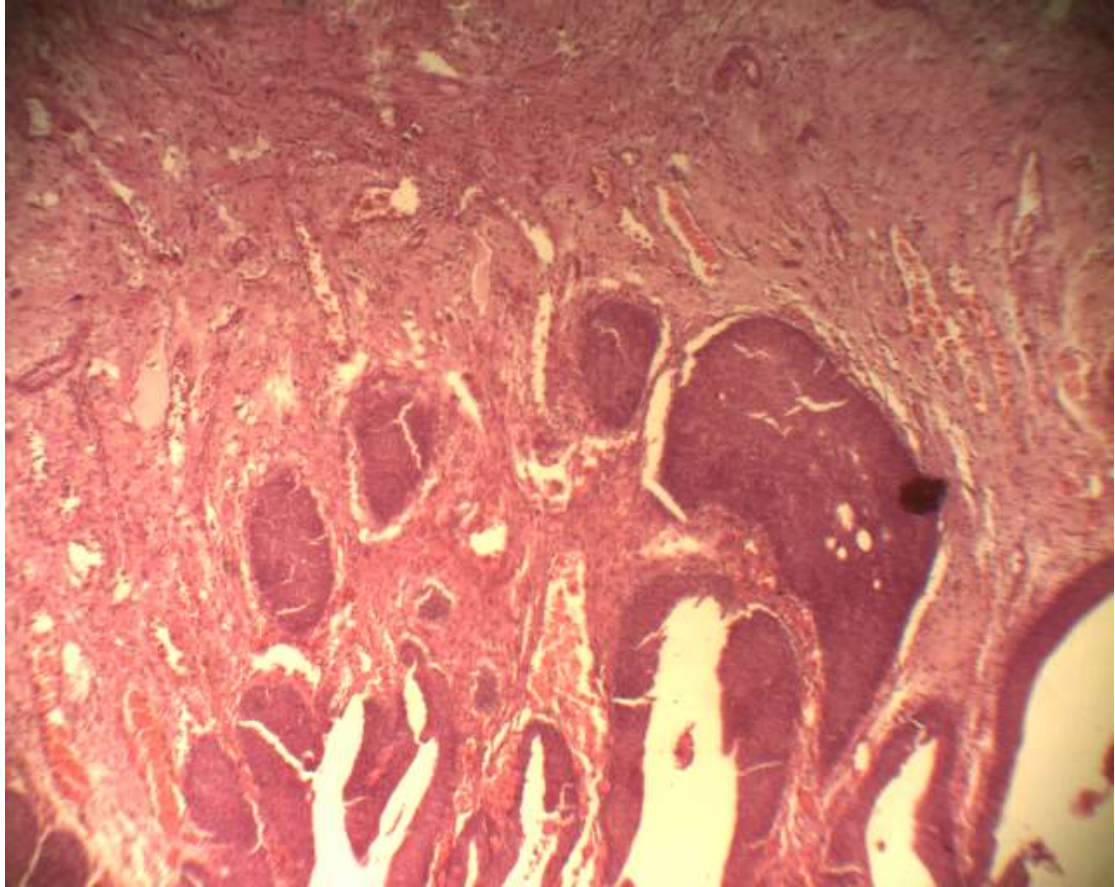
كان الغزو ضمن الصفيحة المخصوصة في ١٥ حالة ، فقمنا في البداية بتحديد الحالات التي تتواجد فيها العضلية المخاطية وتحديد وجود غزو للعضلية المخاطية .

كانت العضلية المخاطية موجودة في ٧ حالات وغير موجودة في ٨ .
وكانت العضلية المخاطية مصابة في ٣ حالات وغير مصابة في ٤ .

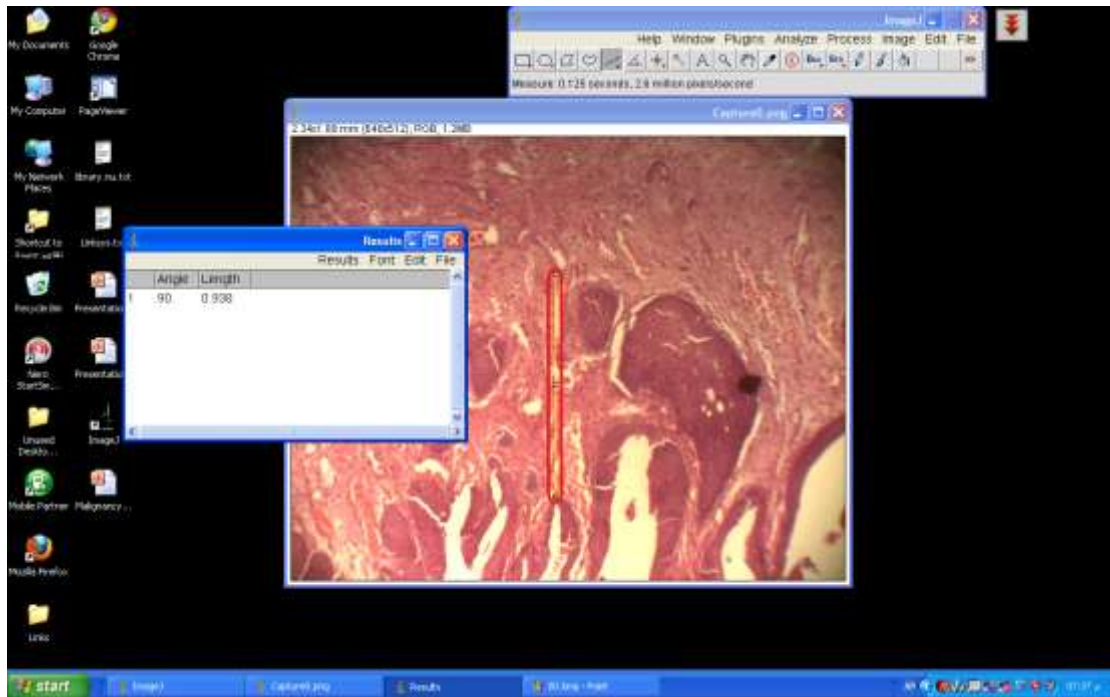
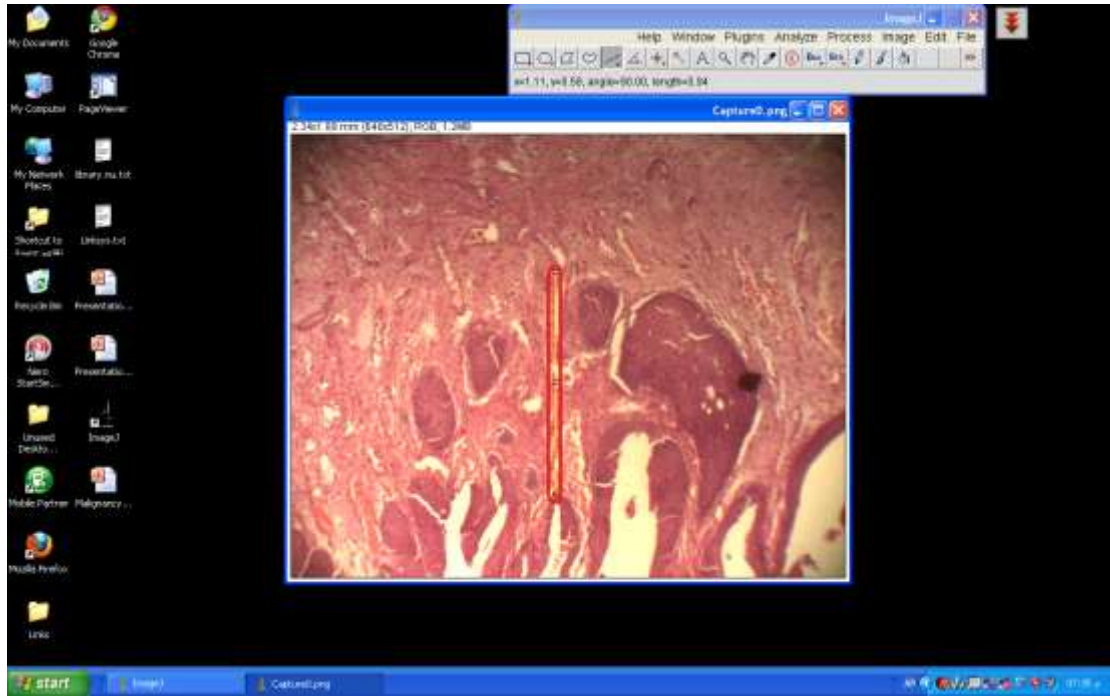
غير موجودة	موجودة		العضلية المخاطية في حالات pT1
٨	٧		
	غير مصابة	مصابة	
	٤	٣	

-ثم قمنا بتحديد عمق الغزو في أورام pT1 وذلك اعتماد على القياسات المونومترية بالاعتماد على برنامج (ImagJ) حيث (273 pixel =1mm) :
:(Depth of invasion(>1.5mm) for T1 tumor)

أكثر من ١,٥ مم	أقل من ١,٥ مم	عدد حالات pT1
٥	١٠	15



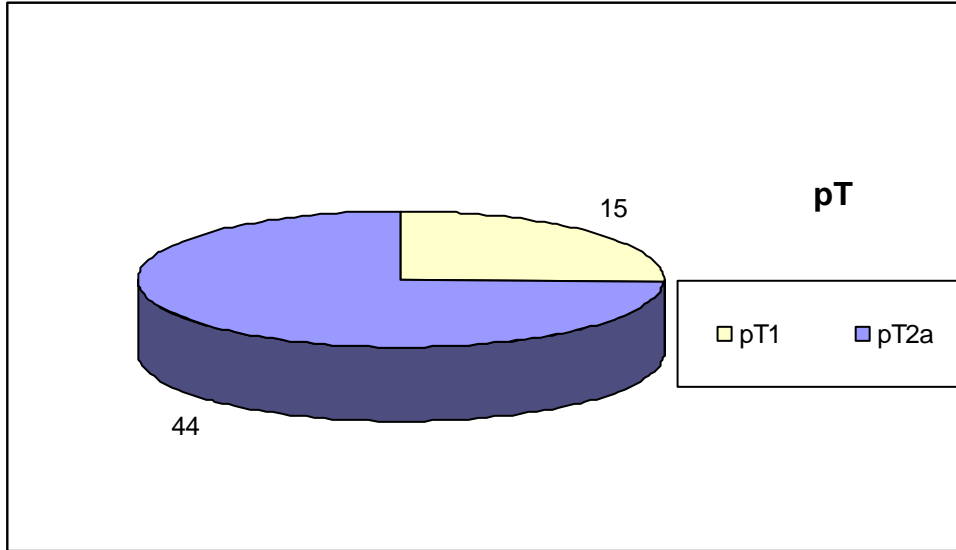
الحالة رقم ٦٩ عام ٢٠٠٩



حيث كان عمق الغزو في هذه الحالة ٠,٩٣٨ مم بزاوية ٩٠ .

٦- Primary Tumor (pT) :

pT2	pT1
44	15



لاحظنا أن في ٢٥% كان pT1 وفي ٧٥% كان pT2.

٧- الغزو الوعائي اللمفاوي (Vascular/lymphatic invasion) :
شاهد في ٨ حالات .

٨- سرطانة لابتدة مرافقة (Coexistent CIS) :
شاهد في ٩ حالات .

٩- موجودات باثولوجية إضافية (Additional Pathologic Finding) :

٦	Urothelial dysplasia
٣٠	Inflammation/regenerative changes
٦	Therapy-related changes
٧	Cautery artifact
٩	Cystitis cystica glandularis
٦	Keratinizing squamous metap;asia
0	Intestinal metaplasia

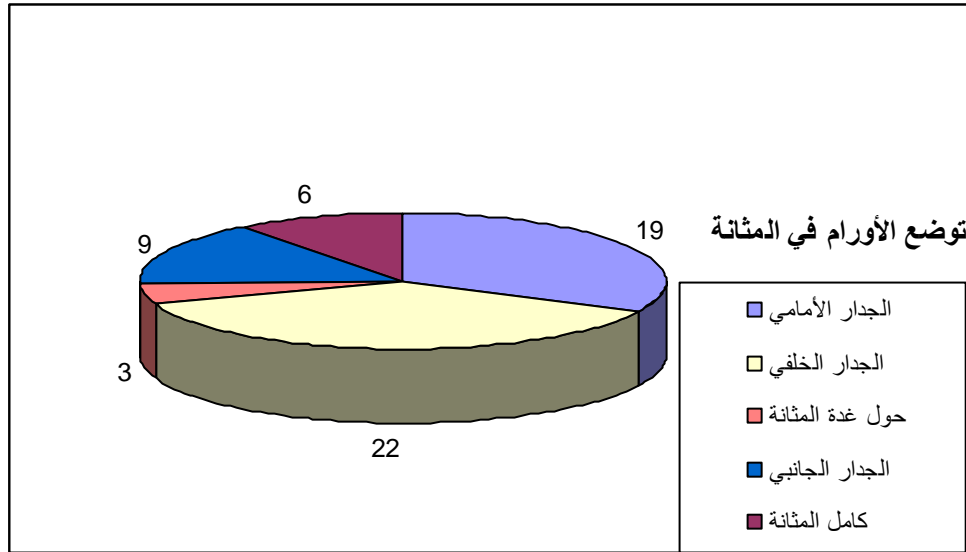
دراسة العوامل الإنذارية النسيجية لأورام المثانة في المحصولات الاستئنافية:

١- التوضع التشريحي للأورام :

قمنا بتحديد التوضع التشريحي للأورام وذلك بالرجوع إلى التقارير العيانية للمحصولات الاستئنافية .

العدد	توضع الأورام في المثانة
١٩	الجدار الأمامي
٢٢	الجدار الخلفي
٣	حول غدة المثانة
٩	الجدار الجانبي
٦	كامل المثانة

لاحظنا أن كان الأورام تتوضع في الجدار الأمامي للمثانة في ٣٢% من الحالات وفي الجدار الخلفي للمثانة في ٣٧% من الحالات ، أما حالات الأورام الكبيرة الحجم و التي تشمل كامل المثانة فهي تشكل ١٠% من الحالات .



٢- حجم الورم (Tumor size) :

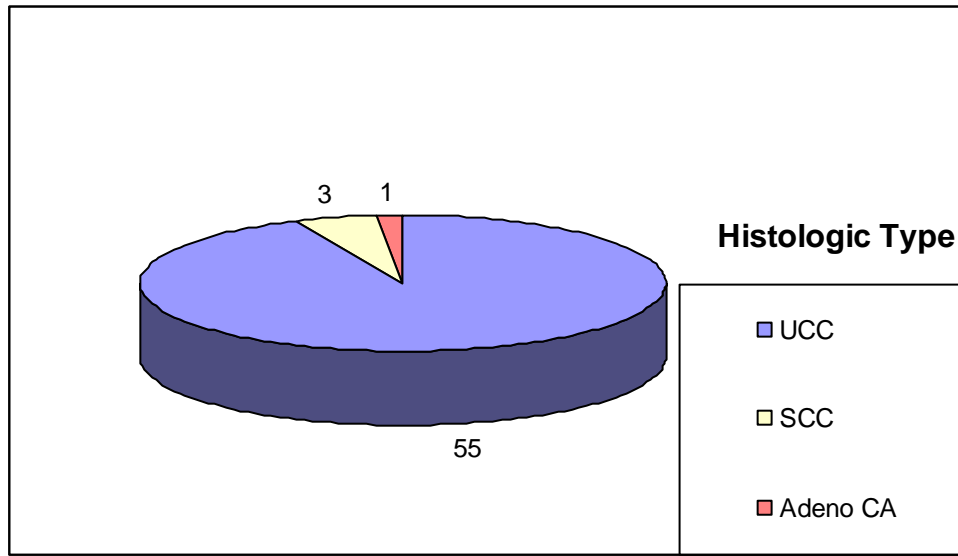
وذلك بالرجوع إلى التقارير العيانية للاستئصالات المثانية حيث قمنا بتوزيعها ضمن مجموعات .

العدد	حجم الورم
٢	أصغر من ١ سم
٢٩	من ١ - ٣ سم
١٦	من ٣ - ٥ سم
٧	من ٥ - ٨ سم
٥	من ٨ - ١١ سم

لاحظنا أن في ٥٣% من الحالات كان حجم الورم أقل من ٣ سم ، وفي ٤٧% من الحالات كان حجم الورم ٣ سم أو أكثر .

٣- النمط النسيجي (Histologic Type) :

النمط النسيجي	العدد
UCC	55
SCC	3
Adeno CA	1



وجدنا أن سرطانة الظهارة البولية تشكل ٩٣% من الحالات في المثانة وأن السرطانة حرشفية الخلايا تشكل ٥% والسرطانة الغدية ٢% من الحالات .

- أما بالنسبة لبعض التمايزات الخاصة لسرطانة الظهارة البولية فلنلاحظ النتائج التالية :

العدد	Histologic Type
١٥	UCC with squamous differentiation
0	UCC with glandular differentiation

لاحظنا أن سرطانة المثانة ذات التمايز الحرشفي شوهدت في ٢٥% من حالات الاستئصالات، أما بالنسبة لسرطانة المثانة ذات التمايز الغدي فلم نشاهد أية حالة .

- ثم درسنا توزع الأنماط النسيجية بالنسبة للجنس :

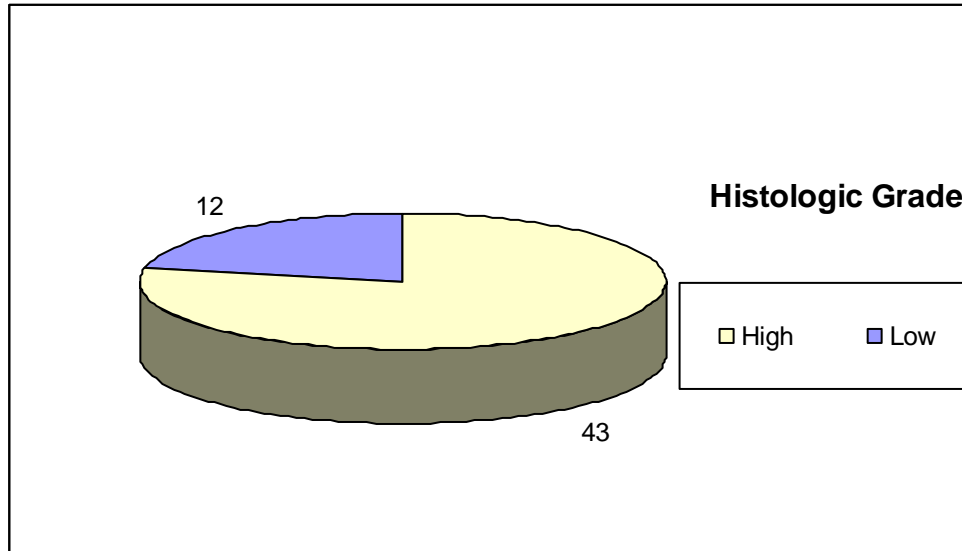
النمط النسيجي	العدد	ذكر	أنثى
UCC	55	50	5
SCC	3	3	0
Adeno CA	1	1	0

بالنسبة لسرطانة الظهارة البولية فكانت ٩١% من الحالات عند الذكور و ٩% عند الإناث .
بالنسبة لسرطانة الحرشفية والسرطانة الغدية كانت جميع الحالات المشاهدة عند الذكور فقط .

٤- الدرجة النسيجية (Histologic Grade) :
بالنسبة لسرطانة الظهارة البولية :

Histologic Grade		Histologic Type
High	Low	UCC
٤٣	١٢	55

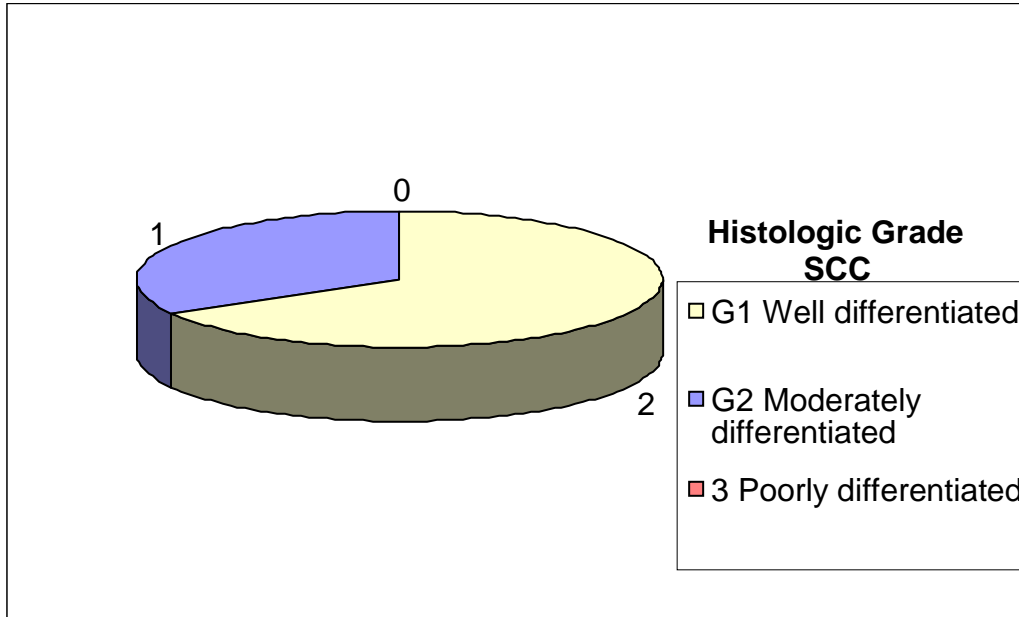
وجدنا أن منخفضة الدرجة تشكل ٢٢% من الحالات وعالية الدرجة تشكل ٧٨% من الحالات .



وبالنسبة لسرطانة الحرشفية الخلايا :

Histologic Grade			Histologic Type
G3 Poorly differentiated	G2 Moderately differentiated	G1 Well differentiated	SCC
0	2	1	3

تشكل الدرجة الأولى ٣٣% والدرجة الثانية ٦٧% من الحالات .



أما بالنسبة للسرطانة الغدية :

Histologic Grade			Histologic Type
G3 Poorly differentiated	G2 Moderately differentiated	G1 Well differentiated	Adeno CA
1	0	0	1

حالة وحيدة وكانت درجة ثالثة سيئة التمايز .

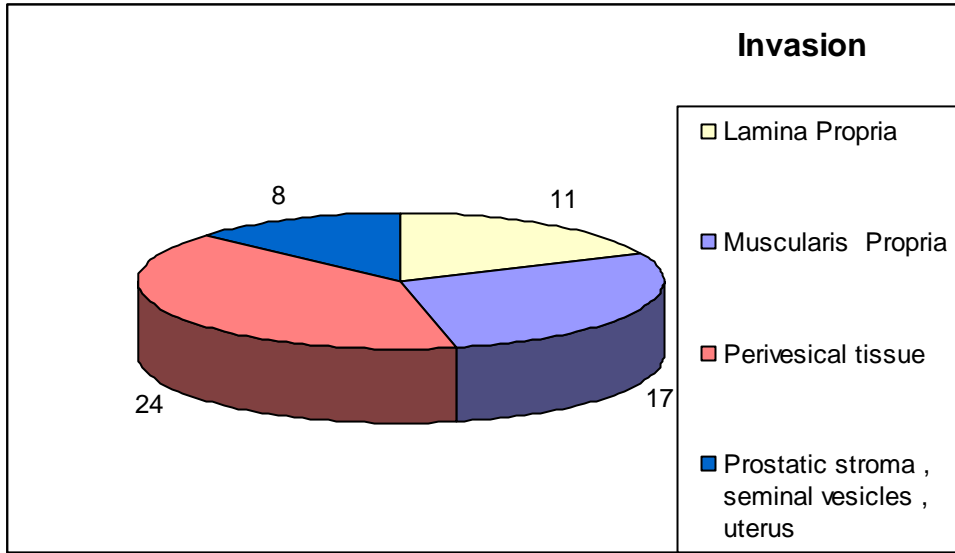
٥- الشكل العام للورم (Tumor Configuration):

Indeterminate	Ulcerated	Flat	Solid/nodule	Papillary
١٩	٧	٢٣	١	٩

لاحظنا أن في ١٥% من الحالات كان الشكل العام للورم حليمي وفي ٣٩% من الحالات كان الشكل العام منبسط .

6- تحديد امتداد الورم والغزو (Tumor extent):

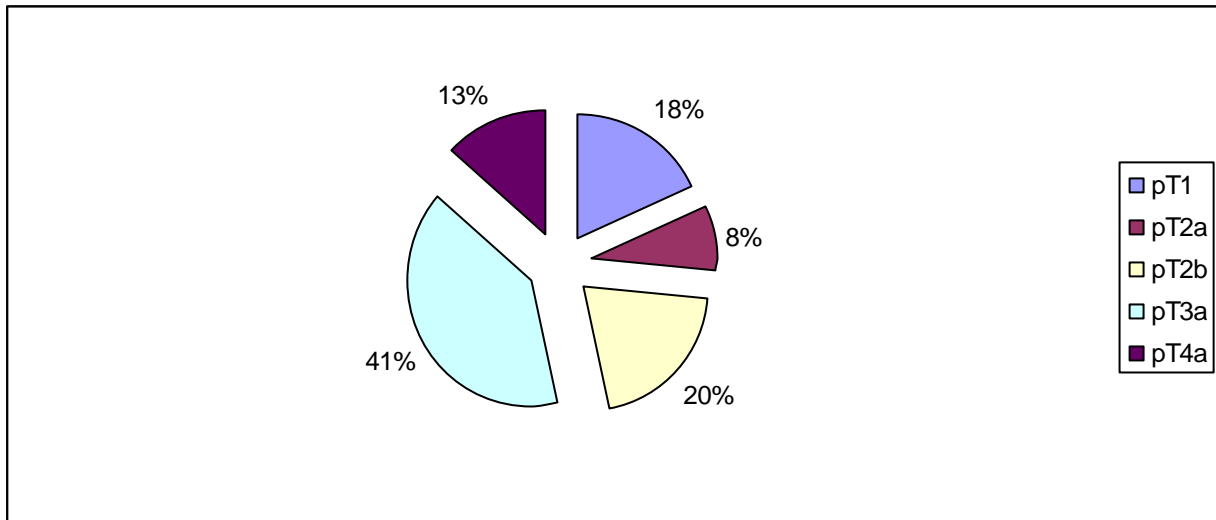
Prostatic stroma , seminal vesicles , uterus	Perivesical tissue	Muscularis Propria	Lamina Propria
8	24	17	11



لوحظ أن الغزو ضمن الصفيحة المخصوصة شوهد في ١٨% من الحالات ، وأن الغزو ضمن العضلية المخصوصة في ١٧% من الحالات ، وأن الغزو حول المثانة في ٤١% من الحالات ، وغزو ضمن سدى البروستات والحويصلات المنوية في ١٣% من الحالات .

٧- Primary Tumor (pT):

pT4b	pT4a	pT3b	pT3a	pT2b	pT2a	pT1
-	8	-	24	12	5	11



لاحظنا أن ١٨% من الحالات كانت pT1 و ٨% من الحالات كانت pT2a، و ٢٠% من الحالات كانت pT2b وكانت ٤١% من الحالات كانت pT3a، و ١٣% من الحالات كانت pt4a .

٨- عدد الأورام (Number of tumors) :

بالعودة إلى التقارير العيانية لم يذكر عدد الأورام بشكل واضح وكانت جميعها تعتبر وحيدة .

٩- الغزو الوعائي اللمفاوي (Vascular/lymphatic invasion) :

شوهدت في 21 حالات .

١٠- سرطانة لابدة مرافقة (Coexistent CIS) :

شوهدت في 24 حالات .

١١- موجودات باثولوجية إضافية (Additional Pathologic Finding) :

17	Urothelial dysplasia
39	Inflammation/regenerative changes
18	Therapy-related changes
24	Cautery artifact
7	Cystitis cystica glandularis
6	Keratinizing squamous metaplasia
0	Intestinal metaplasia

١٢- إصابة العقد اللمفاوية (Lymph node involvement) :

شوهدت إصابة العقد اللمفاوية في ٦ حالات من الاستئصالات وقمنا بتحديد النمط النسجي والدرجة النسجية وال pT في هذه الحالات :

الحالة	Histologic type	Histologic grade	pT
١	UCC	High	pT2
٢	UCC	High	pT3
٣	UCC	High	pT4
٤	UCC	high	pT4
٥	Adeno Ca	Poorly (G3)	pT4
٦	UCC	High	pT3

وكانت النقايل في خمس حالات من نمط سرطانة ظهارة بولية وكانت جميعها عالية الدرجة ، وكانت النقايل في حالة وحيدة من نمط سرطانة غدية وكانت سيئة التمايز درجة ثالثة، وكانت pT4 في ٥٠% من الحالات و PT3 في ٣٣% من الحالات و pT2 في ١٧% من الحالات .

مقارنة بعض العوامل الإنذارية النسيجية لأورام المثانة في المجروفات و المحصولات الاستئصالية:

١- الحجم (size) :

قمنا بإجراء مقارنة بين حجم الأورام في الاستئصالات وبين حجم المجروفات
الموافقة لها من خلال عدد الكبسولات :

الحجم في المجروفات					الحجم في الاستئصالات	
٦ كبسولة	٤ كبسولة	٣ كبسولة	٢ كبسولة	١ كبسولة		
		١	١		٢	أصغر من ١ سم
١		٢	٢٠	٦	٢٩	من ١-٣ سم
	٢		١٠	٤	١٦	من ٣-٥ سم
			٤	٣	٧	من ٥-٨ سم
			٢	٣	٥	من ٨-١١ سم

لاحظنا أن الأورام الكبيرة الحجم في الاستئصالات كان حجم المجروفات الموافقة لها
والمتوفرة أقل من ٣ كبسولات.

٢- النمط النسيجي (Histologic Type) :

النمط النسيجي	مجروفات	الاستئصالات
UCC	55	٥٥
SCC	3	٣
Adeno CA	1	١

لم نلاحظ تغير في النمط النسيجي بين المجروفات والاستئصالات ، حيث وجدنا أن
سرطانة الظهارة البولية تشكل ٩٣% من الحالات في المثانة وأن السرطانة حرشفية
الخلايا تشكل ٥% والسرطانة الغدية ٢% من الحالات .

أما بالنسبة لبعض التمايزات الخاصة لسرطانة الظهارة البولية فلو حظ النتائج التالية :

Histologic Type	مجروفات	الاستئصالات
UCC with squamous differentiation	٣	١٥
UCC with glandular differentiation	0	٠

لاحظنا زيادة واضحة في نسبة سرطانة المثانة ذات التمايز الحرشفي التي كانت
تشاهد في ٥% من حالات المجروفات ٢٥% من الاستئصالات ، أما بالنسبة
لسرطانة المثانة ذات التمايز الغدي فلم نشاهد أية حالة .

٣- الدرجة النسيجية (Histologic Grade) :

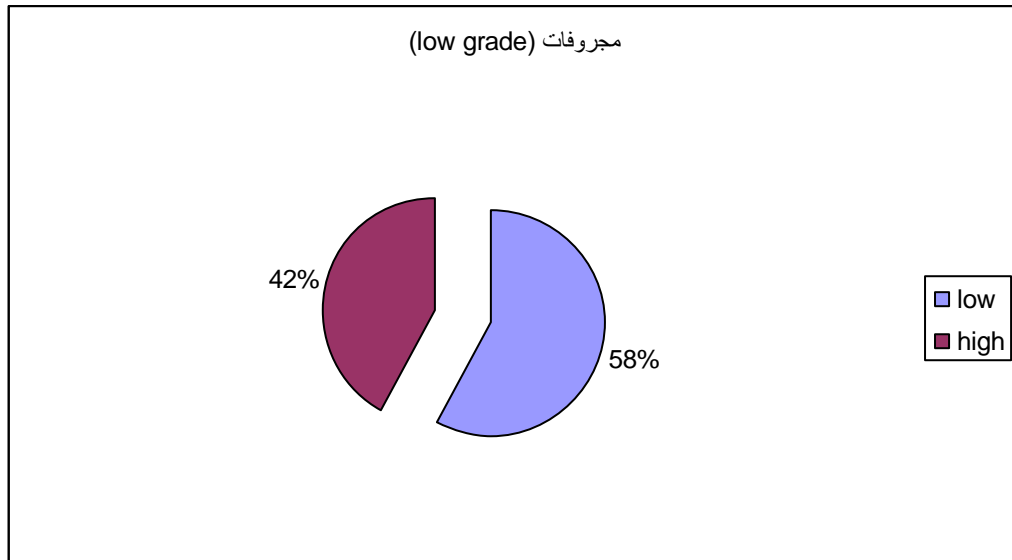
بالنسبة لسرطانة الظهارة البولية :

حيث كانت الدرجة النسيجية منخفضة الدرجة في ٣٥% من حالات عينات المجروفات و ٢٢% من حالات عينات الاستئصالات .

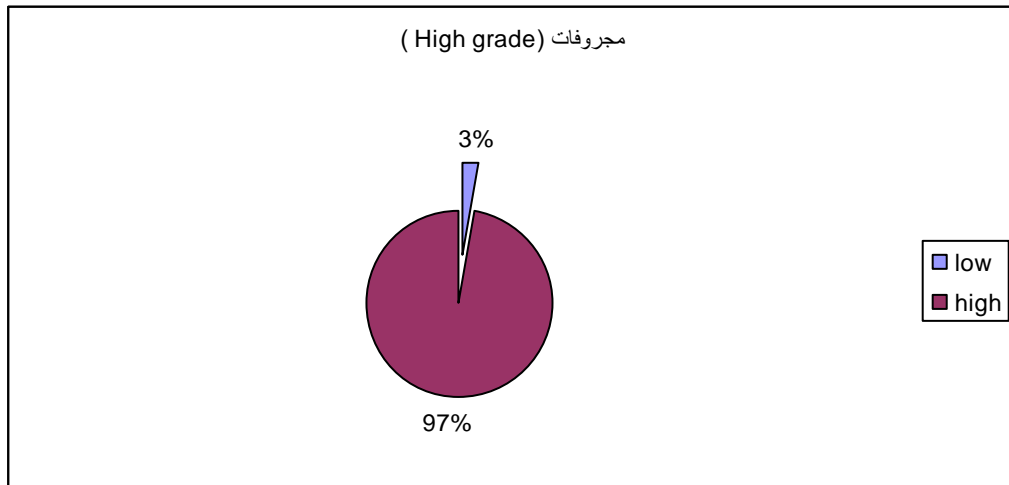
بينما كانت الدرجة النسيجية عالية الدرجة في ٦٥% من حالات عينات المجروفات و ٧٨% من حالات عينات الاستئصالات .

ثم أجرينا دراسة للتغيرات في الدرجة النسيجية بين حالات عينات المجروفات مع استئصالاتها .

الاستئصالات		مجروفات	
11	Low	19	Low
8	High		
1	low	36	High
35	High		



لاحظنا أن ٥٨% من الحالات التي كانت منخفضة الدرجة في المجروفات بقيت منخفضة الدرجة في الاستئصالات ، وأن ٤٢% أصبحت عالية الدرجة في الاستئصالات .



لاحظنا أن ٩٧% من الحالات التي كانت عالية الدرجة في المجروفات بقيت عالية الدرجة في الاستئصالات ، وأن ٣% أصبحت منخفضة الدرجة في الاستئصالات .

-بالنسبة للسرطانة حرشفية الخلايا :

Histologic Grade			Histologic Type	
G3 Poorly differentiated	G2 Moderately differentiated	G1 Well differentiated	SCC	
0	2	1	3	مجروفات
٠	٢	١	٣	استئصالات

لم نلاحظ اختلاف في الدرجة النسيجية حيث تشكل الدرجة الأولى ٣٣% والدرجة الثانية ٦٧% من الحالات في كل من المجروفات والاستئصالات .

-بالنسبة للسرطانة الغدية :

Histologic Grade			Histologic Type	
G3 Poorly differentiated	G2 Moderately differentiated	G1 Well differentiated	Adeno CA	
1	0	0	1	مجروفات
1	0	0	1	استئصالات

لم نلاحظ اختلاف في الدرجة النسيجية حيث كانت حالة وحيدة درجة ثلاثة سيئة التمايز في كل من المجروفات والاستئصالات .

٤- الشكل العام للورم (Tumor Configuration):

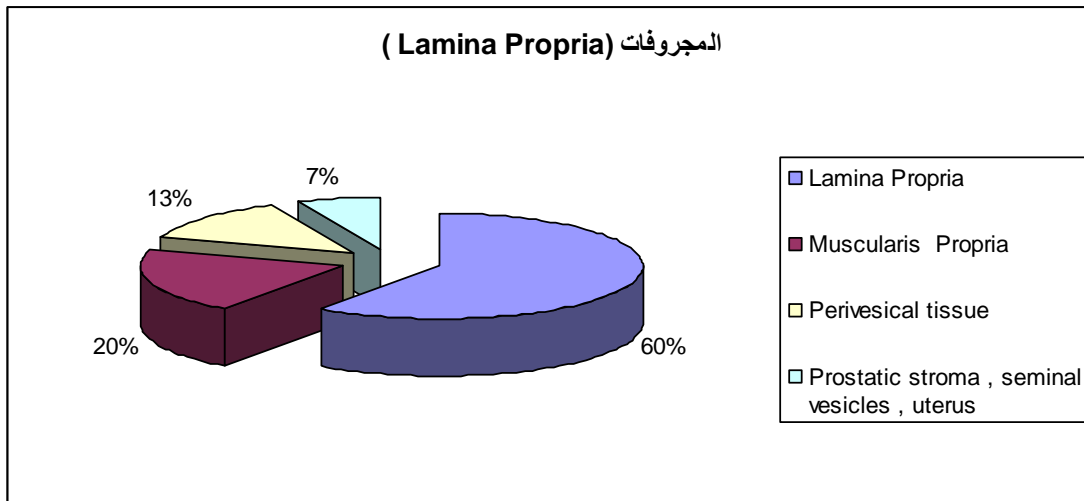
Indeterminate	Ulcerated	Flat	Solid/nodule	Papillary
٢٠	٤	٢٠	٢	١٣
١٩	٧	٢٣	١	٩

لاحظنا أن الشكل العام للورم كان حليمي في ٢٢% من حالات المجروفات و ١٥% من حالات الاستئصالات ، وكان منبسط في ٣٤% من حالات المجروفات و ٣٩% من حالات الاستئصالات ، وبالتالي كان هناك تناقص في نسبة الأورام الحليمية في الاستئصالات مقارنة بالمجروفات ، وزيادة في نسبة الأورام المنبسطة في الاستئصالات مقارنة بالمجروفات .

٥- تحديد امتداد الورم والغزو (Tumor extent) :

في البداية قمنا بدراسة التغيرات في امتداد الورم في حالات عينات المجروفات التي كان امتداد الورم فيها إلى الصفيحة المخصوصة ومقارنتها باستئصالاتها فحصلنا على النتائج التالية :

الاستئصالات		مجروفات	
9	Lamina Propria	15	Lamina Propria
3	Muscularis Propria		
2	Perivesical tissue		
1	Prostatic stroma , seminal vesicles , uterus		

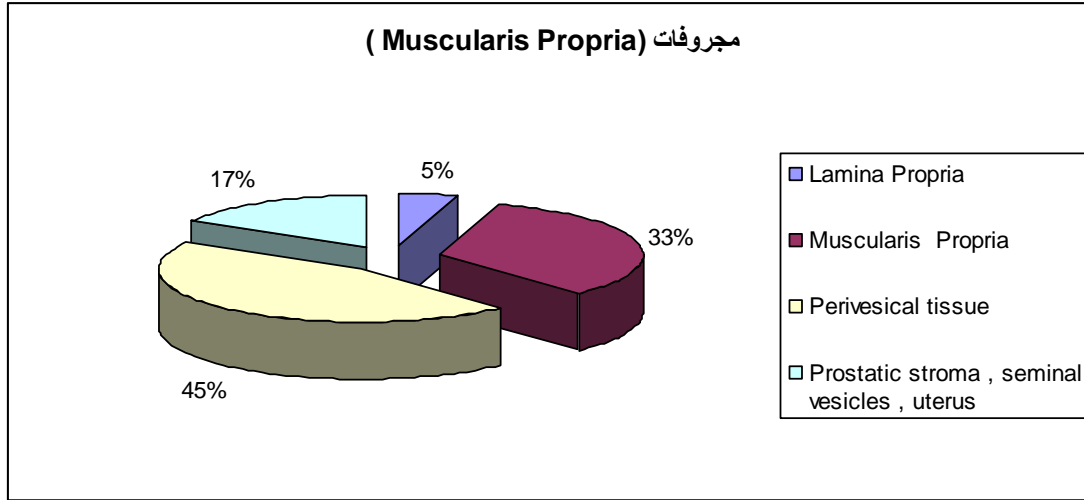


لاحظنا أن في ٦٠% من الحالات التي كان امتداد الورم في عينات المجروفات إلى الصفيحة المخصوصة بقي امتداد الورم إلى الصفيحة المخصوصة في عينات الاستئصالات، وأصبح في ٢٠% من الحالات إلى العضلية المخصوصة وفي ١٣% إلى النسيج حول المثانة وفي ٧% كان إلى سدَى البروستات والحويصلين المنويين .

ثم قمنا بدراسة التغيرات في امتداد الورم في حالات عينات المجروفات التي كان امتداد الورم فيها إلى العضلية المخصوصة ومقارنتها باستئصالاتها فحصلنا على النتائج التالية :

الاستئصالات		مجروفات	
2	Lamina Propria	٤4	Muscularis Propria
15	Muscularis Propria		
20	Perivesical tissue		

7	Prostatic stroma , seminal vesicles , uterus		
---	--	--	--



لاحظنا أن في ٥% من الحالات التي كان امتداد الورم في عينات المجروفات إلى العضلية المخصوصة أصبح امتداد الورم إلى الصفيحة المخصوصة في عينات الاستئصالات، وبقي في ٣٣% من الحالات إلى العضلية المخصوصة وأصبح في ٤٥% إلى النسيج حول المثانة وفي ١٧% إلى سدى البروستات والحوصلين المنويين .

ثم قمنا بدراسة امتداد الغزو ضمن الصفيحة المخصوصة (حالات pT1) في عينات المجروفات ومقارنته بامتداد الغزو في استئصالاتها:

الاستئصالات		مجروفات	
٤	الصفيحة المخصوصة	٨	العضلية المخاطية غير موجودة
٣	العضلية المخصوصة		
١	النسيج حول المثانة		
٠	سدى البروستات والحوصلين	٤	العضلية المخاطية غير مصابة
1	الصفيحة المخصوصة		
٢	العضلية المخصوصة		
١	النسيج حول المثانة		
٠	سدى البروستات والحوصلين	٣	العضلية المخاطية مصابة
٠	الصفيحة المخصوصة		
١	العضلية المخصوصة		
١	النسيج حول المثانة		
١	سدى البروستات والحوصلين		

لاحظنا أن في حالات (pT1) التي لم نشاهد فيها عضلية مخاطية كان امتداد الغزو في الاستئصالات الموافقة إلى الصفيحة المخصوصة في ٥٠% من الحالات وإلى

العضلية المخصصة في ٣٧% من الحالات وإلى النسيج حول المثانة في ١٣% من الحالات .

أما في حالات (pT1) التي كانت العضلية المخاطية موجودة ولكن غير مرتشحة كان امتداد الغزو في الاستئصالات الموافقة إلى الصفيحة المخصصة في ٢٥% من الحالات وإلى العضلية المخصصة في ٥٠% من الحالات وإلى النسيج حول المثانة في ٢٥% من الحالات .

أما في حالات (pT1) التي كانت العضلية المخاطية موجودة ومرتشحة كان امتداد الغزو في الاستئصالات الموافقة إلى العضلية المخصصة في ٣٣% من الحالات وإلى النسيج حول المثانة في ٣٣% من الحالات وإلى سدى البروستات والحوصلين في ٣٣% من الحالات .

- دراسة حالات (pT1) في المجروفات واستئصالاتها الموافقة:

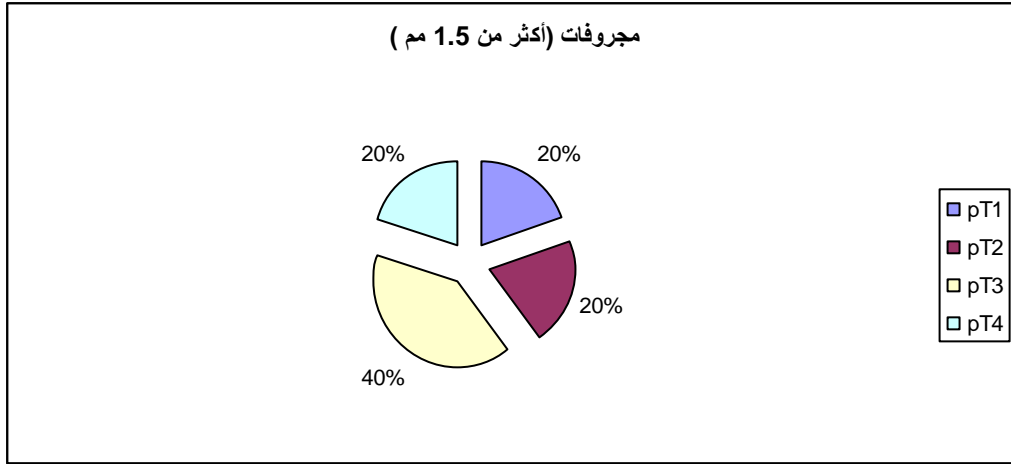
ففي حالات (pT1) التي امتداد الورم أقل من ١,٥ مم أجرينا حساب ال pT في الاستئصالات الموافقة :

الاستئصالات		مجروفات	
٤	pT1	١٠	أقل من ١,٥ مم
٥	pT2		
١	pT3		
0	pT4		



لاحظنا في حالات (pT1) في المجروفات التي كان امتداد الورم أقل من ١,٥ مم كان pT هو pT2 في ٥٠% من الاستئصالات الموافقة و pT1 في ٤٠% من الاستئصالات الموافقة و pT3 في ١٠% من الاستئصالات الموافقة .

الاستئصالات		مجروفات	
١	pT1	٥	أكثر من ١,٥ مم
١	pT2		
٢	pT3		
١	pT4		



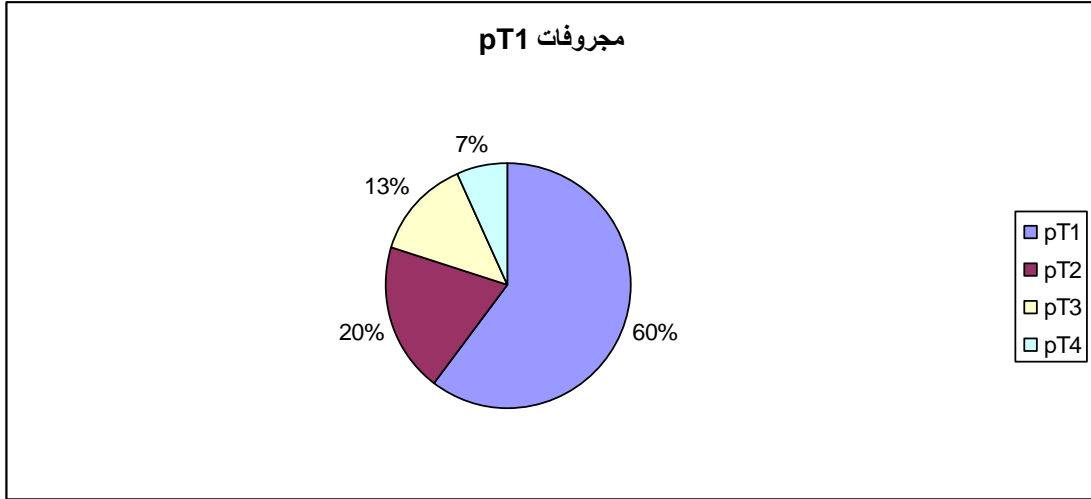
لاحظنا في حالات (pT1) في المجروفات التي كان امتداد الورم أكثر من ١,٥ مم كان PT هو pT3 في ٤٠% من الاستئصالات الموافقة و pT1 في ٢٠% من الاستئصالات الموافقة و pT2 في 20% من الاستئصالات الموافقة و pT1 في 20% من الحالات .

٦- Primary Tumor (pT):

قمنا بإجراء مقارنة بين المجروفات والاستئصالات

- حالات pT1 في المجروفات:

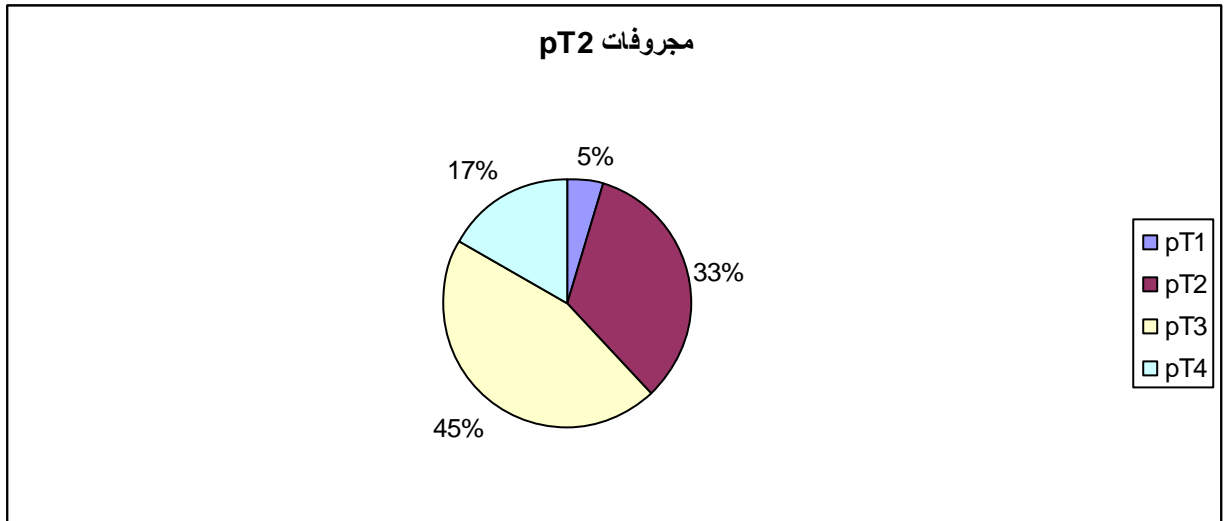
الاستئصالات		مجروفات	
٩	pT1	15	pT1
٣	pT2		
٢	pT3		
1	pT4		



لاحظنا في حالات (pT1) في المجروفات كان PT هو pT1 في 60% من الاستئصالات الموافقة و pT2 في 20% من الاستئصالات الموافقة و pT3 في 13% من الاستئصالات الموافقة و pT4 في 7% من الاستئصالات الموافقة .

- حالات pT2 في المجروفات :

الاستئصالات		مجروفات	
2	pT1	44	pT2
15	pT2		
20	pT3		
7	pT4		



لاحظنا في حالات (pT2) في المجروفات كان PT هو pT3 في ٤٥% من الاستئصالات الموافقة و pT2 في 33% من الاستئصالات الموافقة و pT4 في ١٧% من الاستئصالات الموافقة و pT1 في ٥% من الاستئصالات الموافقة .

٧- الغزو الوعائي اللمفاوي (Vascular/lymphatic invasion) :

مقارنة الغزو الوعائي اللمفاوي بين المجروفات والاستئصالات :

المجروفات	الاستئصالات
٨	21

٨- سرطانة لابدة مرافقة (Coexistent CIS) :

مقارنة وجود سرطانة لابدة بين المجروفات والاستئصالات :

المجروفات	الاستئصالات
٩	٢٤

٩- موجودات باثولوجية إضافية (Additional Pathologic Finding) :

مقارنة بعض الموجودات الباثولوجية بين المجروفات والاستئصالات :

17	٦	Urothelial dysplasia
39	٣٠	Inflammation/regenerative changes
18	٦	Therapy-related changes
24	٧	Cautery artifact
7	٩	Cystitis cystica glandularis
6	٦	Keratinizing squamous metap;asia
0	0	Intestinal metaplasia

١٠- إصابة العقد اللمفاوية (Lymph node involvement) :

شوهدت إصابة العقد اللمفاوية في ٦ حالات من الاستئصالات وقمنا بتحديد النمط النسجي والدرجة النسجية وال pT في هذه الاستئصالات ومقارنتها بالمجروفات الموافقة لها :

-النمط النسجي :

Histologic type (المجروفات)	Histologic type (الاستئصالات)	الحالة
UCC	UCC	١
UCC	UCC	٢
UCC	UCC	٣
UCC	UCC	٤
Adeno Ca	Adeno Ca	٥
UCC	UCC	٦

-الدرجة النسيجية :

Histologic grade (المجروفات)	Histologic grade (الاستئصالات)	الحالة
High	High	١
High	High	٢
High	High	٣
high	high	٤
Poorly (G3)	Poorly G3)	٥
low	High	٦

كانت في ٤ حالات سرطانة الظهارة البولية عالية الدرجة في كل من الاستئصالات والمجروفات الموافقة لها و كانت حالة وحيدة سرطانة الظهارة البولية عالية الدرجة بينما كانت منخفضة الدرجة في المجروفات الموافقة لها ، كانت حالة وحيدة سرطانة غدية درجة ثالثة في كل من الاستئصالات والمجروفات الموافقة لها .

: PT-

pT (المجروفات)	pT (الاستئصالات)	الحالة
pT2	pT2	١
pT2	pT3	٢
pT2	pT4	٣
pT2	pT4	٤
pT2	pT4	٥
pT1	pT3	٦

كان pT في ٣ حالات هو pT2 في المجروفات و pT4 في الاستئصالات الموافقة لها، وكان pT في حالة وحيدة هو pT2 في عينة المجروفات و pT3 في عينة الاستئصال الموافق لها، و كان pT في حالة وحيدة هو pT2 في عينة المجروفات و pT2 في عينة الاستئصال الموافق لها، و كان pT في حالة وحيدة هو pT1 في عينة المجروفات و pT3 في عينة الاستئصال الموافق لها .

تطبيق بعض نماذج مخططات المعادلة (Nomograms) :
حاولنا تطبيق بعض نماذج مخططات المعادلة للتعرف على بعض المشعرات التنبؤية في سرطانة المثانة .

١- نماذج مخططات المعادلة اعتمادا (The cancer prognostics and Health outcomes Unite of the University of Montreal)

- ١- نموذج للتنبؤ عن احتمال اختطار سرطانة المثانة عند الأشخاص عاليي الخطورة.
- ٢- نموذج للتنبؤ عن احتمال النكس عند مرضى سرطانة المثانة الذين ليس لديهم غزو إلى العضلات .
- ٣- نموذج للتنبؤ عن احتمال الامتداد خارج المثانة عند الاستئصال الجذري .
- ٤- نموذج للتنبؤ عن احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال الجذري .
- ٥- نموذج للتنبؤ عن احتمال نكس سرطانة المثانة بعد استئصال المثانة .
- ٦- نموذج للتنبؤ عن احتمال الموت من سرطانة المثانة بعد استئصال المثانة .
- ٧- نموذج للتنبؤ عن احتمال الموت بمختلف أسبابه بعد استئصال المثانة .

لكن بعض هذه النماذج لا يمكن أن نطبقها لحاجتها لمعلومات غير متوفرة لدينا عن أنماط المعالجات السابقة والحالية وبعض الدراسات الجزيئية ، بالنسبة للنماذج التي يمكن أن نطبقها فهي النموذج الثالث والرابع .

Available nomograms for prediction of Bladder Cancer..

BCa diagnosis	To predict the risk of bladder cancer in high risk individuals
Non-muscular invasive BC	To predict the probability of recurrence in individuals with non-muscle
Advanced T-stage (pT3+)	To predict the probability of extra-vesical extension at radical cystectomy
Advanced N-stage (pN+)	To predict the probability of nodal metastases at cystectomy (pathologic stage N1-3)
BCa recurrence	To predict the probability of BCa recurrence after cystectomy
BCa-specific Mortality	To predict the probability of BCa death after cystectomy
All-cause Mortality	To predict the probability of all-cause death after cystectomy
Life expectancy	

a-نموذج للتنبؤ عن احتمال الامتداد خارج المثانة عند الاستئصال الجذري:
حيث يمكننا من التنبؤ عن احتمال الامتداد خارج المثانة عند الاستئصال وذلك
اعتمادا على معايير العمر والمرحلة النسجية والدرجة النسجية ووجود سرطانة
لابدة مرافقة في المجروفات :
بتطبيق مخططات المعادلة في هذا النموذج على المجروفات

To predict the probability of extra-vesical extension at radical cystectomy pathologic stage T3 or higher

Age Your current age

TUR Stage

TUR Grade

Pre-operative CIS Enter 'Yes', if your latest TUR demonstrated presence of

Calculate

Back



Reference: Karakiewicz et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *European Urology* (2006) vol. 50 (6) pp. 1254-60; discussion 1261-2

وهذه بعض النتائج التي حصلنا عليها :

To predict the probability of extra-vesical extension at radical cystectomy pathologic stage T3 or higher

Age

TUR Stage

TUR Grade

Pre-operative CIS

Result

The probability of BCa extension beyond the muscle layer (muscularis propria) and into the fat (pT3) or adjacent organs (pT4) is:

50.3%

Please discuss this probability with your physician. This percentage needs to be interpreted in context of your age, general health and several other considerations.

Reference: Karakiewicz et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *European Urology* (2006) vol. 50 (6) pp. 1254-60; discussion 1261-2

To predict the probability of extra-vesical extension at radical cystectomy pathologic stage T3 or higher

Age

TUR Stage

TUR Grade

Pre-operative CIS

Result

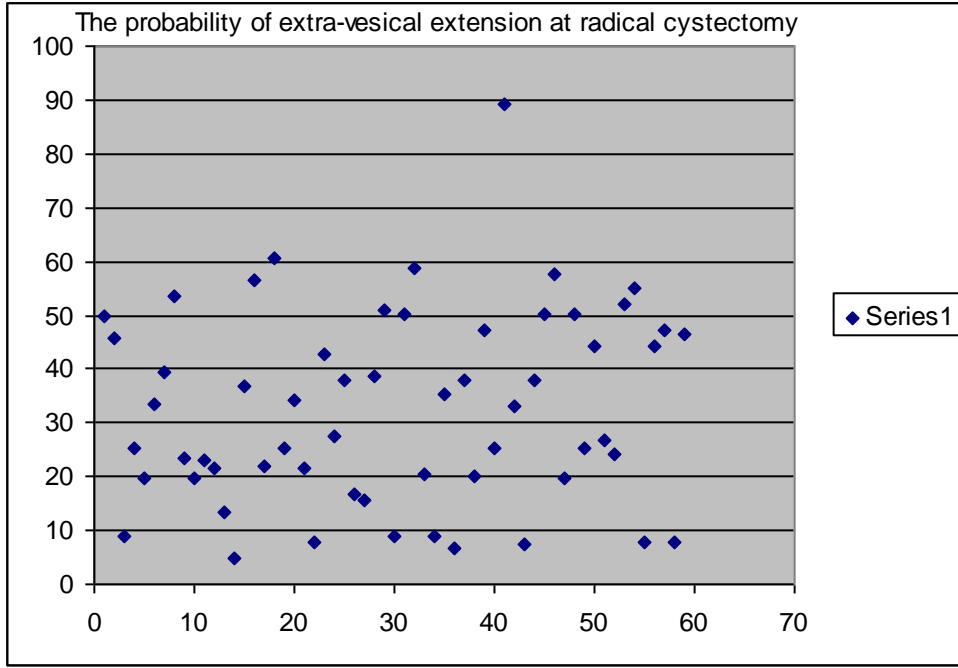
The probability of BCa extension beyond the muscle layer (muscularis propria) and into the fat (pT3) or adjacent organs (pT4) is:

8.2%

Please discuss this probability with your physician. This percentage needs to be interpreted in context of your age, general health and several other considerations.

Reference: Karakiewicz et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *European Urology* (2006) vol. 50 (6) pp. 1254-60; discussion 1261-2

وهذه النتائج الكاملة :



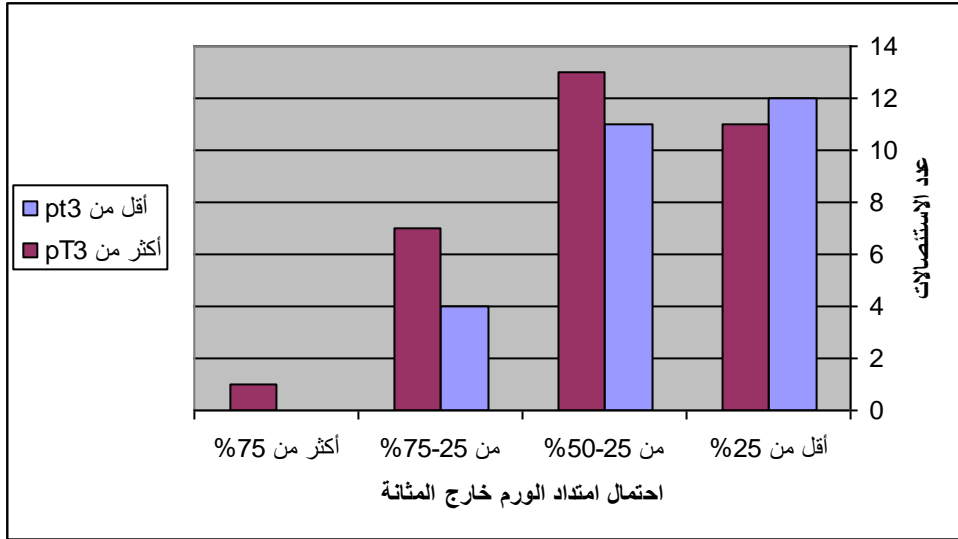
حيث كانت أعلى قيمة ٨٩,٢ وأدنى قيمة ٤,٨ والقيمة المتوسطة ٣٢,٥٩ .

-ثم قمنا بجمع النتائج وتوزيعها إلى أربع مجموعات :

العدد	The probability of extra-vesical extension at radical cystectomy
٢٣	أقل من ٢٥%
٢٤	من ٢٥-٥٠%
١١	من ٥٠-٧٥%
١	أكثر من ٧٥%

ثم أجرينا مقارنة بين النتائج التي حصلنا عليها من تطبيق مخططات المعادلة على المجروفات بنتائج ال pT في الاستئصالات المثانية الموافقة لها :

عدد الاستئصالات الموافقة (pT4 أو pT3)	عدد الاستئصالات الموافقة (pT2 أو pT1)	عدد المجروفات	The probability of extra-vesical extension at radical cystectomy (في المجروفات)
11	12	٢٣	أقل من ٢٥%
13	11	٢٤	من ٢٥-٥٠%
7	4	١١	من ٥٠-٧٥%
1	0	١	أكثر من ٧٥%



في حالات المجروفات التي كان احتمال امتداد الورم خارج المثانة عند الاستئصال أقل من 25% كانت نسبة الاستنصالات الموافقة التي pT3 أو pT4 48% ونسبة الاستنصالات الموافقة التي pT1 أو pT2 هي 52% .

أما حالات المجروفات التي كان احتمال امتداد الورم خارج المثانة عند الاستئصال من 25-50% كانت نسبة الاستنصالات الموافقة التي pT3 أو pT4 54% ونسبة الاستنصالات الموافقة التي pT1 أو pT2 هي 46% .

و حالات المجروفات التي كان احتمال امتداد الورم خارج المثانة عند الاستئصال من 50-75% كانت نسبة الاستنصالات الموافقة التي pT3 أو pT4 64% ونسبة الاستنصالات الموافقة التي pT1 أو pT2 هي 36% .


أما الحالة التي كان احتمال امتداد الورم خارج المثانة عند الاستئصال أكثر من 75% كان الاستئصال الموافق هو pT4 .

b- نموذج للتنبؤ عن احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال :
 حيث يمكننا من التنبؤ عن احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال ، وذلك اعتمادا على معايير المرحلة النسجية والدرجة النسجية في المجروفات .
 حيث قمنا بإجراء تطبيق مخططات المعادلة على المجروفات وحصلنا على النتائج التالية :

To predict the probability of nodal metastases at cystectomy (pathologic stage N1-3)

TUR Stage

TUR Grade

 **Reference:** Karakiewicz et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *European Urology* (2006) vol. 50 (6) pp. 1254-60; discussion 1261-2

وهذه بعض النتائج التي حصلنا عليها :

To predict the probability of nodal metastases at cystectomy (pathologic stage N1-3)

TUR Stage


TUR Grade

Result

The probability of invasion of lymph nodes metastases (pN1-3) at radical cystectomy is:

5.6%

Please discuss this probability with your physician. This percentage needs to be interpreted in context of your age, general health and several other considerations.

 **Reference:** Karakiewicz et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *European Urology* (2006) vol. 50 (6) pp. 1254-60; discussion 1261-2

To predict the probability of nodal metastases at cystectomy (pathologic stage N1-3)

TUR Stage:


TUR Grade:

Result

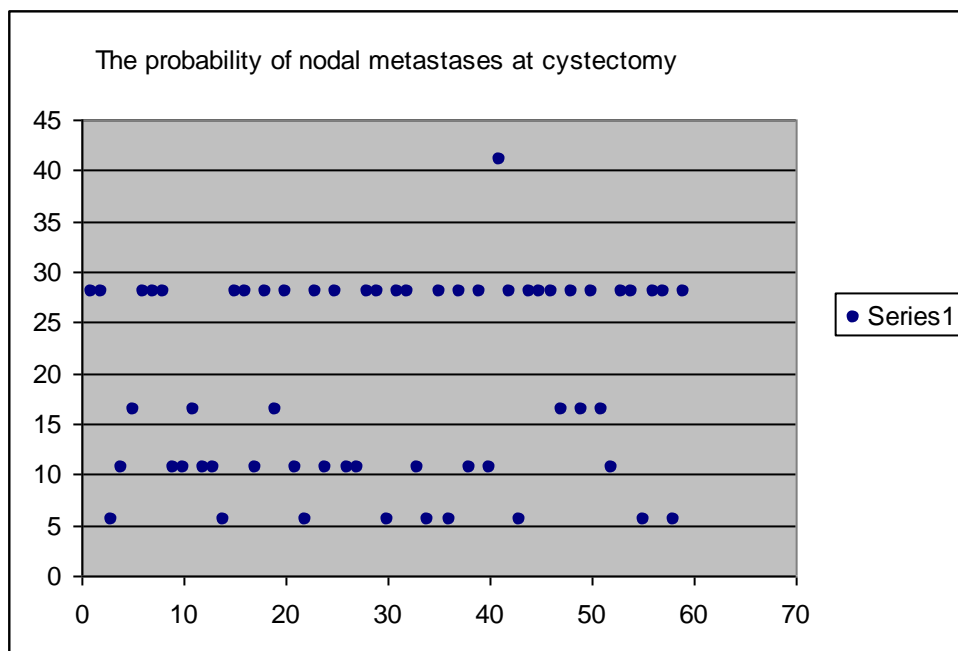
The probability of invasion of lymph nodes metastases (pN1-3) at radical cystectomy is:

28.1%

Please discuss this probability with your physician. This percentage needs to be interpreted in context of your age, general health and several other considerations.

 **Reference:** Karakiewicz et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *European Urology* (2006) vol. 50 (6) pp.1254-60; discussion 1261-2

وهذه كامل النتائج التي حصلنا عليها :

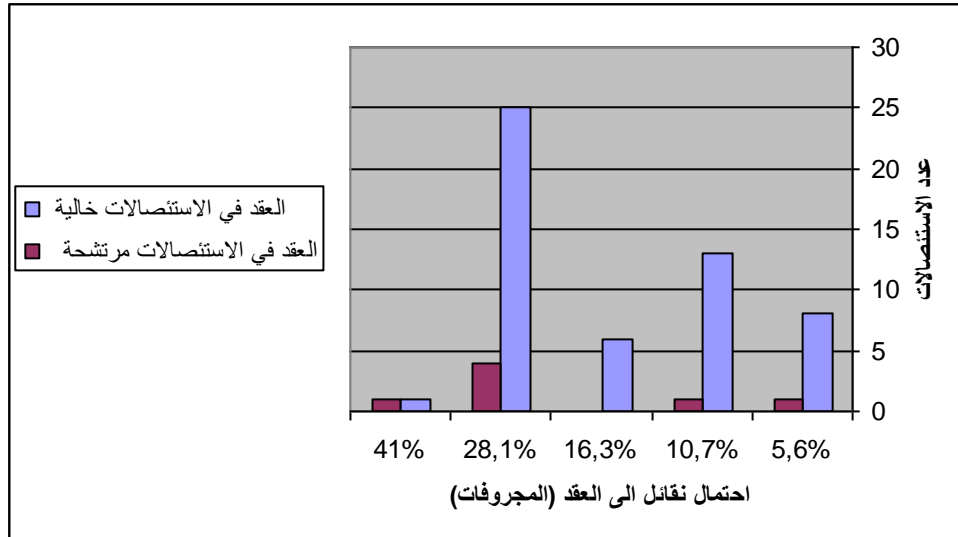


حيث حصلنا على خمس نتائج :

العدد	The probability of nodal metastases at cystectomy
9	5.6%
14	10.7%
6	16.3%
29	28.1%
1	41%

ثم قارنا النتائج بالاستئصالات الموافقة :

العقد للمفاوية في الاستئصالات مرتشحة	العقد للمفاوية في الاستئصالات خالية	عدد المجروفات	The probability of nodal metastases at cystectomy
١	٨	9	5.6%
١	١٣	14	10.7%
٠	٦	6	16.3%
٤	٢٥	29	28.1%
٠	١	1	41%



في حالات المجروفات التي كان احتمال النقائل إلى العقد للمفاوية عند الاستئصال ٥,٦% كانت نسبة النقائل إلى العقد للمفاوية في الاستئصالات الموافقة هي ١١% .

وفي حالات المجروفات التي كان احتمال النقائل إلى العقد للمفاوية عند الاستئصال ١٠,٧% كانت نسبة النقائل إلى العقد للمفاوية في الاستئصالات الموافقة هي ٧% .

أما في حالات المجروفات التي كان احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال ١٦,٣% كانت النقائل إلى العقد اللمفاوية في جميع الاستئصالات الموافقة.

وفي حالات المجروفات التي كان احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال ٢٨,١% كانت نسبة النقائل إلى العقد اللمفاوية في الاستئصالات الموافقة هي ١٤% .

وفي حالات المجروفات التي كان احتمال النقائل إلى العقد اللمفاوية عند الاستئصال ٤١% كانت نسبة النقائل إلى العقد اللمفاوية في الاستئصالات الموافقة هي ٥٠% .

لاحظنا فرق واضح بين القيم التنبؤية للمجروفات مع الموجودات المشاهدة في الاستئصالات .

٢- نماذج مخططات المعادلة اعتمادا على (Memorial Sloan –Kettering cancer center) :

يمكننا من التنبؤ عن احتمال أن يكون المريض خال من الورم خلال ٥ سنوات من استئصال المثانة والتي تعتمد على معايير الجنس والعمر والفترة الزمنية الفاصلة بين التشخيص والاستئصال والمرحلة النسجية والنمط النسجي والدرجة النسجية ووجود نقائل إلى العقد اللمفاوية .

The screenshot shows a web application for bladder cancer prognosis. The interface is split into two main sections: "Enter Your Information" and "Your Results".

Enter Your Information:

- Gender:** Select a sex (dropdown menu)
- Age:** Enter age at the time of surgery (radical cystectomy). (text input, 20 to 95 years old)
- Days From Diagnosis To Cystectomy:** Enter number of days from diagnosis to radical cystectomy (surgery for bladder cancer). (text input, 0 to 1000 days)
- 1997 Pathology Tumor Stage:** Select current clinical stage as defined by the 1997 UICC clinical staging system. (dropdown menu)
- Histology:** Select the type of bladder cancer diagnosed. (dropdown menu)
- Node Result:** Whether or not cancer has spread to the lymph nodes in the pelvis surrounding the bladder. (dropdown menu)
- Grade:** A description of how the cancer cells appear under a microscope. (dropdown menu)

Buttons: Clear, Calculate +

Your Results:


- Learn more about your results below.
- Probability of Remaining Disease Free at 5 Years After Cystectomy (displayed area)
- Print These Results (button)

Make An Appointment:


- Call us to schedule an appointment or contact us online.
- contact us + (button)

بتطبيق ذلك على الاستئصالات حصلنا على النتائج التالية :

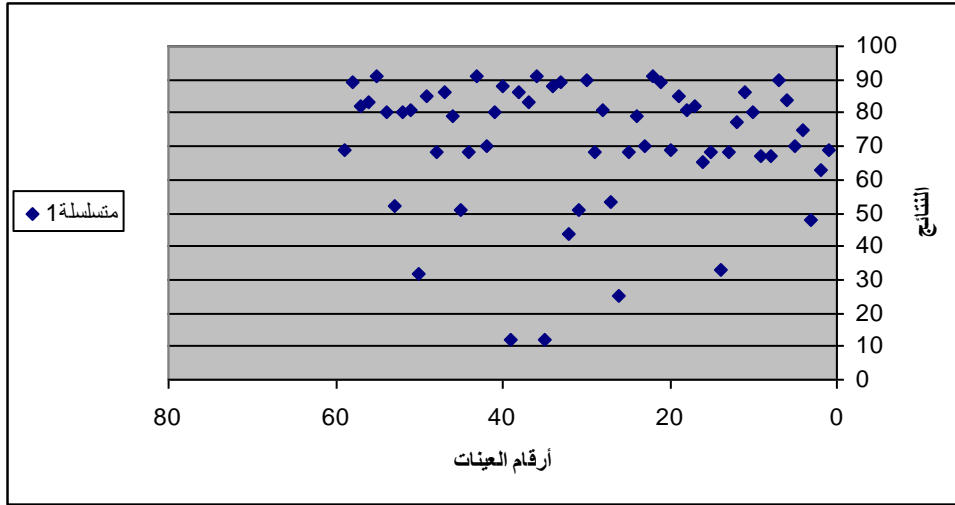
Enter Your Information		Clear	Calculate
Gender	Male		
Age Enter age at the time of surgery (radical cystectomy).	58 years old (20 to 95)		
Days From Diagnosis To Cystectomy Enter number of days from diagnosis to radical cystectomy (surgery for bladder cancer).	90 days (0 to 1000)		
1997 Pathology Tumor Stage Select current clinical stage as defined by the 1997 UICC clinical staging system .	pT2		
Histology Select the type of bladder cancer diagnosed.	TCC - Transitional cell carcinoma		
Node Result Whether or not cancer has spread to the lymph nodes in the pelvis surrounding the bladder.	Negative - No spread		
Grade A description of how the cancer cells appear under a microscope.	High		
		Clear	Calculate

Your Results	
Learn more about your results below.	
Probability of Remaining Disease Free at 5 Years After Cystectomy	81%
Print These Results	
Make An Appointment	
Call us to schedule an appointment or contact us online	
contact us	

Enter Your Information		Clear	Calculate
Gender	Female		
Age Enter age at the time of surgery (radical cystectomy).	63 years old (20 to 95)		
Days From Diagnosis To Cystectomy Enter number of days from diagnosis to radical cystectomy (surgery for bladder cancer).	90 days (0 to 1000)		
1997 Pathology Tumor Stage Select current clinical stage as defined by the 1997 UICC clinical staging system .	pT3		
Histology Select the type of bladder cancer diagnosed.	TCC - Transitional cell carcinoma		
Node Result Whether or not cancer has spread to the lymph nodes in the pelvis surrounding the bladder.	Positive - Spread has occurred		
Grade A description of how the cancer cells appear under a microscope.	High		
		Clear	Calculate

Your Results	
Learn more about your results below.	
Probability of Remaining Disease Free at 5 Years After Cystectomy	27%
Print These Results	
Make An Appointment	
Call us to schedule an appointment or contact us online	
contact us	

وهذه هي النتائج الكاملة:



حيث كانت أعلى قيمة ٩١% وأخفض قيمة ١٢% والقيمة المتوسطة هي ٧١,٢٢%

رابعاً : المناقشة والنتائج :

هذه الدراسة هي الأولى في مشافينا التي حاولت إجراء مقارنة للمعايير الإنذارية النسجية لأورام المثانة في خزعات المثانة والاستئصالات المثانية الموافقة لها . حيث تمت هذه الدراسة على ٣٧٣ عينة من مجرورات وخزعات واستئصالات تعود ل ٢٨٧ مريض ، ثم اخترنا منهم ٥٩ مريض لديهم استئصالات مثانية ومجروفات سابقة موافقة .

لاحظنا أن العمر الوسطي ل ٢٨٧ مريض الذين لديهم عينات كان ٥٨,٩٦ سنة ، بالنسبة للعينات التي لم يشاهد فيها أورام أو بقايا ورمية كانت معظمها تبدي تبدلات التهابية لانوعية .

أما بالنسبة للعينات التي تبدي وجود أورام خبيثة فهي ٣١٩ عينة تعود ل ٢٦٧ مريض ، حيث كان العمر الوسطي لهؤلاء المرضى ٥٩,١٢ بينما كان العمر الوسطي لتشخيص أورام المثانة الخبيثة هو ٧٣ سنة حسب (National Cancer Institute) ، حيث شكلت سرطانة الظهارة البولية ٩٧% من الأورام الخبيثة في المثانة بينما تشكل حسب بروتوكول (AJCC/UICC , 7th Ed October 2009) ٩٥% من أورام المثانة الخبيثة .

- ثم بدراسة ٥٩ مريض لديهم استئصالات مثانية ومجروفات سابقة موافقة كان العمر الوسطي للمرضى هو ٥٩,٤٤ سنة ، وكان ٩٢% من المرضى ذكور و ٨% إناث (ذكر/ أنثى ١١,٥ / ١) ، وهو يتوافق من حيث كون نسبة الذكور أشيع من الإناث لكن النسبة كانت (ذكر/ أنثى ٣,٥ / ١) . (98)

- بدراسة حجم العينات وجدنا أن حجم المجروفات في ٩٠% من الحالات أقل من ٣ كبسولات (أقل من ٦ غرام) وهو الحد الأدنى المقبول ليعتبر حجم المجروفات مقبول للتقييم المجهرى، وهذا أدى إلى افتراق بعض النتائج التي حصلنا عليها عن القيم التنبؤية المتوقعة.

- بالنسبة للنمط النسجي لاحظنا تطابق بين المجروفات والاستئصالات ، وكانت سرطانة الظهارة البولية تشكل ٩٣% من الحالات بينما تشكل حسب بروتوكول (AJCC/UICC , 7th Ed October 2009) ٩٥% من أورام المثانة الخبيثة، وكانت ٩١% من الحالات عند الذكور و ٩% فقط عند الإناث (ذكر/ أنثى ١٠ / ١) بينما النسبة هي (ذكر/ أنثى ٣,٥ / ١) . (٩٨)

وأما السرطانة حرشفية الخلايا تشكل ٥% من الحالات وجميعها كانت عند الذكور بينما تشكل ١,٣% من أورام المثانة عند الذكور و ٣,٤% عند الإناث (٩٨) . أما السرطانة الغدية تشكل ٢% من الحالات وشوهدت عند الذكور فقط بينما تشكل أقل من ٢% من أورام المثانة الخبيثة . (٩٨)

- وكانت الدرجة النسجية متطابقة في المجروفات والاستئصالات الموافقة في ٥٨% من الحالات منخفضة الدرجة و ٩٧% من الحالات عالية الدرجة ، بينما كانت النسبة حسب دراسة هندية ٥٤% في الحالات منخفضة الدرجة ٨٩% من الحالات عالية الدرجة . (٩٩)

وكان التوافق في الدرجة النسجية بين المجروفات والاستئصالات في ١٠٠% من حالات السرطانة حرشفية الخلايا والسرطانة الغدية .

- بالنسبة للشكل العام للورم كان هناك توافق في الشكل العام للأورام الحليمية في ٦٩% من الحالات بينما كان التوافق ٩٠,٥% في دراسة يابانية . (١٠٠)

- بالنسبة للتوافق في امتداد الورم بين المجروفات والاستئصالات الموافقة فكان في ٦٠% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى الصفيحة المخصوصة في المجروفات وفي ٣٣% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى العضلية المخصوصة في المجروفات .

وكان الاختلاف في امتداد الورم بين المجروفات والاستئصالات الموافقة في ٤٠% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى الصفيحة المخصوصة في المجروفات ، بينما كان هناك زيادة في امتداد الورم في الاستئصالات في ٦٢% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى العضلية المخصوصة في المجروفات .

كما لاحظنا تناقص في امتداد الورم في الاستئصالات في ٥% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى العضلية المخصوصة في المجروفات ، وهذا يعود لعدم القدرة على تمييز العضلية بالخاصة عن العضلية المخاطية ، مما يؤكد على أهمية الانتباه في التمييز بين العضلية بالخاصة عن العضلية المخاطية وعندما لانستطيع يمكن أن نذكر للجراح وجود غزو لألياف عضلية لكن لم نستطع أن نحددها وننصح بإعادة الخزعات إن أمكن .

- في عينات المجروفات التي أبدت مراحل باكرا (pT1) لم تكن العضلية المخاطية موجودة في أكثر من ٥٠% من الحالات لذا نؤكد أن تكون الخزعات عميقة قدر الإمكان .

وبقياس امتداد الورم في هذه الحالات الباكرا (pT1) في المجروفات عن طريق القياسات المونومترية كان ٦٧% من الحالات أقل من ١,٥ مم ، وفي ٦٠% من هذه الحالات التي كان امتداد الورم أقل من ١,٥ مم أصبح pT في الاستئصالات الموافقة أكثر من pT1 ، أما في حالات المجروفات pT1 التي كان امتداد الورم أكثر من ١,٥ مم أصبح pT في الاستئصالات أعلى من pT1 في ٨٠% من الحالات ، وهذا الاختلاف يؤكد على أهمية إجراء القياسات لامتداد الورم في الحالات الباكرا pT1 .

- كان يوجد توافق في المرحلة pT بين المجروفات والاستئصالات في ٦٠% من حالات pT1 في المجروفات وفي ٣٣% من حالات pT2 في المجروفات ، وبالمقارنة مع الدراسة الهندية فقد كان يوجد توافق في المرحلة pT بين المجروفات والاستئصالات في ٢٢% من حالات pT1 في المجروفات وفي ٤٣,٨% من حالات pT2 في المجروفات.

بينما كان هناك زيادة في pT بين المجروفات والاستئصالات في ٤٠% من حالات pT1 في المجروفات و ٦٢% من حالات pT2 في المجروفات ، وبالمقارنة مع الدراسة الهندية كان هناك زيادة في ٧٨% من حالات pT1 في المجروفات و ٤٦,٢% من حالات pT2 .

وهذا يدل على الحاجة لتحسين نظام ال Staging بالنسبة للمجروفات وخاصة تلك التي تغزو الصفيحة المخصوصة دون غزو العضلية المخصوصة .

- بالنسبة للغزو الوعائي اللمفاوي كان يوجد توافق بين المجروفات والاستئصالات في ٣٨% من الحالات بينما كان التوافق في الغزو الوعائي اللمفاوي حسب الدراسة اليابانية في ٧٤,٤% .

- لاحظنا وجود نقائل إلى العقد اللمفاوية في ٦ حالات (١٠% من الحالات) ، وكانت النقائل من نمط سرطانة ظهارة بولية في ٥ حالات (٨٣% من حالات النقائل) ، بينما كانت الدرجة النسجية عالية في ٤ حالات (٨٠% من حالات النقائل من سرطانة الظهارة البولية) ومنخفضة الدرجة في حالة وحيدة (٢٠% من حالات النقائل من سرطانة الظهارة البولية) ، وقد كانت النقائل من سرطانة غدية درجة ثالثة في حالة وحيدة (١٧% من حالات النقائل) .

كانت المرحلة في ٥٠% من حالات النقائل هي pT4 في الاستئصالات و pT2 في المجروفات الموافقة ، بينما كانت المرحلة في ١٧% من حالات النقائل هي pT3 في الاستئصالات و pT2 في المجروفات الموافقة ، وكانت في ١٧% من حالات النقائل هي pT3 في الاستئصالات و pT1 في المجروفات الموافقة ، وكانت في ١٧% من حالات النقائل هي pT2 في الاستئصالات و pT2 في المجروفات الموافقة .

- ثم أجرينا تطبيق بعض نماذج مخططات المعادلة (Nomograms) على المجروفات :

١- نموذج التنبؤ عن احتمال امتداد الورم خارج المثانة عند الاستئصال : أجرينا مقارنة بين القيم التنبؤية اعتماداً على المعايير النسجية في المجروفات والقيم الموجودة في عينات الاستئصالات المثانية الموافقة .

حيث لاحظنا أن في الحالات التي كانت القيم التنبؤية (لامتداد الورم خارج المثانة عند الاستئصال) في المجروفات أقل من ٢٥% كانت الموجودات في الاستئصالات الموافقة ٤٨% ، وفي الحالات التي كانت القيم التنبؤية في المجروفات بين ٢٥-٥٠% كانت الموجودات في الاستئصالات الموافقة ٥٤% وفي الحالات التي كانت القيم التنبؤية بين ٥٠-٧٥% كانت الموجودات في الاستئصالات الموافقة ٦٤% .

وفي الحالات التي كانت القيم التنبؤية في المجروفات بين ٧٥-١٠٠% كانت الموجودات في الاستئصالات الموافقة ١٠٠% (حالة وحيدة).

- نلاحظ افتراق في بعض النتائج بين القيم التنبؤية لامتداد الورم خارج المثانة والموضوعة اعتماداً على المجروفات والموجودات المشاهدة في الاستئصالات المثانية، يمكن أن يفسر ذلك بكون عينات المجروفات كانت بالإجمال بكمية أقل من الحد الأدنى المنصوح به (أقل من ٣ كبسولات) مما يوحي بأن العينة تكفي لوضع استطباب بالنسبة للجراحين ولكنها غير كافية لوضع تنبؤ إنذاري.

٢- نموذج احتمال النقائل إلى العقد للمفاوية عند الاستئصال :
بالمقارنة بين القيم التنبؤية للنقائل إلى العقد للمفاوية اعتماداً على المجروفات وبين
الموجودات المشاهدة في عينات الاستئصالات المثانية لاحظنا افتراق بين القيم
التنبؤية والموجودات المشاهدة في الاستئصالات.

٣- نموذج احتمال أن يكون المريض خالٍ من الورم خلال ٥ سنوات من المرض
اعتماداً على المعايير الإنذارية النسجية في عينات الاستئصالات المثانية حيث كانت
القيمة الوسطية هي ٧١,٢٢%.

خامسا : النتائج :

حجم المجروفات في ٩٠% من الحالات أقل من الحد الأدنى المقبول ليعتبر حجم المجروفات مقبول للتقييم المجهري، وهذا يفسر افتراق بعض النتائج التي حصلنا عليها عن القيم التنبؤية المتوقعة.

- بالنسبة للنمط النسجي لاحظنا تطابق بين المجروفات والاستئصالات في جميع الحالات بينما كان التطابق في الدرجة النسجية بين المجروفات والاستئصالات الموافقة في ٥٨% من الحالات منخفضة الدرجة و٩٧% من الحالات عالية الدرجة بالنسبة لسرطانة الظهارة البولية .

- وكان التوافق تام في الدرجة النسجية بين المجروفات والاستئصالات في ١٠٠% من حالات السرطانة حرشفية الخلايا والسرطانة الغدية .

- بالنسبة للشكل العام للورم كان هناك توافق في الشكل العام للأورام الحليمية في ٦٩% من الحالات .

- افتراق في امتداد الورم بين المجروفات والاستئصالات الموافقة فكان في ٤٠% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى الصفيحة المخصصة في المجروفات .

-تناقص في امتداد الورم في الاستئصالات في ٥% من الحالات التي كان الورم يمتد إلى العضلية المخصصة في المجروفات وهذا يعود إما لصعوبة على تمييز العضلية بالخاصة عن العضلية المخاطية في بعض العينات أو لعدم وجود بقايا ورمية في مستوى العضلية المخصصة، مما يؤكد على أهمية الانتباه في التمييز بين العضلية بالخاصة عن العضلية المخاطية وعندما لانستطيع يمكن أن يذكر وجود غزو لألياف عضلية لكن لم نستطع أن نحددها.

-افتراق في امتداد الورم في الحالات الباكرا (pT1) في المجروفات التي كان امتداد الورم أقل من ١,٥ مم بالقياسات المونوفومترية عن الاستئصالات الموافقة حيث أصبح pT في ٦٠% من الحالات أكثر من pT1 ، أما في حالات المجروفات pT1 التي كان امتداد الورم أكثر من ١,٥ مم أصبح pT في الاستئصالات أعلى من pT1 في ٨٠% من الحالات .

-افتراق في المرحلة pT بين المجروفات والاستئصالات في ٤٠% من حالات pT1 في المجروفات وفي ٦٧% من حالات pT2 في المجروفات .

-افتراق في بعض النتائج بين القيم التنبؤية لامتداد الورم خارج المثانة والموضوعة اعتماداً على المجروفات والموجودات المشاهدة في الاستئصالات المثانية، يمكن أن يفسر ذلك بكون عينات المجروفات كانت بالإجمال بكمية أقل من الحد الأدنى المنصوح به (أقل من ٣ كبسولات) مما يوحي بأن العينة كانت تبرر استطباب الاستئصال بالنسبة للجراحين ولكنها غير كافية لوضع تنبؤ إنذاري.

-افتراق بين القيم التنبؤية للنقائل إلى العقد اللمفاوية اعتماداً على المجروفات وبين الموجودات المشاهدة في عينات الاستئصالات المثانية .

سادساً : التوصيات :

١-التأكيد على الجراحين بإرسال كامل العينة وكامل الورم وعدم تقسيمها مع ضرورة أخذ حجوم كافية من التجاريف وأن تكون الخزعات عميقة بشكل كاف من أجل وضع تنبؤ انذاري أدق مايمكن .

٢-التأكيد على المشرحين المرضيين إدماج الحد الأدنى المطلوب وفق المعايير وذلك من أجل وضع تنبؤ إنذاري أدق ما يمكن .

٣- إرفاق العينات بالمعلومات السريرية الكاملة والتقارير الباثولوجية السابقة بالنسبة للعينات المجراة خارج المشفى ومعلومات عن المعالجات السابقة .

٤- ضرورة إدخال تقنيات التوثيق والأرشفة الحديثة بمافيها الدخول عبر الشبكات المحلية ضمن المشفى أو بين المشافي من أجل إدخال العينات وأخذ المعلومات عن كل مريض (ضمن الأسس المتبعة عالميا من حيث الأمان والخصوصية)مما يسهل وضع تنبؤ صحيح للمرض وتسهيل الدراسات المستقبلية والمتابعة لكل مريض ، بمافي ذلك إعطاء المعلومات للسجل الوطني للأورام والمشافي التخصصية .

٥-اتباع أحد البروتوكولات العالمية الشاملة المتبعة من أجل تغطية كامل المعايير الإنذارية النسجية .

٦- استخدام المعايير الإنذارية المناعية مثل (Ki-67/MIBI,p53, cadherins,p63,cyclin D1and D3) .

٧- استخدام تقنيات البيولوجيا الجزيئية من أجل المعايير الإنذارية وتحديد الطفرات لعزل الأورام الخاصة في بلدنا .

٨-إدخال آليات تشخيصية تسمح بالقياسات بسهولة من أجل الحالات الباكرة .

المراجع

- 1- Murphy: Tumors of the Kidney Bladder and Related Urinary Structures (AFIP Atlas of Tumor Pathology, 4th Series, Vol 1); 2004
- 2- Sternberg: Histology for Pathologists (2nd edition), 1997
- 3- Sternberg, S: Diagnostic Surgical Pathology (4th Ed); Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 4- Woodburne RT. Anatomy of the bladder and bladder outlet. J Urol. 1968;100:474.
- 5- Weaver MG, Abdul-Karim FW. The prevalence and character of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. Histopathology 1990;17:563
- ٦- American Journal of Surgical Pathology (AJSP), March 1977 to April 2005
- 7- Southgate, J., Harnden, P., Trejdosiewicz, L. K. Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: a review of the biological and diagnostic implications. Histol Histopathol 1999;14:657-664.
- 8- Campbell MF. Embryology and anomalies of the urogenital tract. In: Campbell MF, Harrison JH, eds. Urology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1970.
- ٩- AJSP 1996;20:1462 (florid cases resembling adenocarcinoma), Archives 1988;112:734
- ١٠- Essentials of Anatomic Pathology, 3rd Ed 2011
- ١١- Brownstein PK, Mannes H, Bogaev JH. Sarcoidosis and malakoplakia. Urology 1975;6:249.
- 12- Human Pathology (Hum Path), March 1970 to March 2005
- 13- Modern Pathology (Mod Path), January 1988 to April 2005

14- American Journal of Clinical Pathology (AJCP), January 1975 to April 2005

15-Biyani CS, Sharma N, Nicol A, et al. Postoperative spindle cell nodule of the bladder: A diagnostic problem. *Urol Int.* 1996;56:119.

16-Wick MR, Bradley BA, Young RH, et al. Spindle cell proliferations of the urinary tract: An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:379.

17- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S (2000). International Classification of Diseases for Oncology. 3rd Edition. WHO: Geneva

18-Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the urinary bladder. In: *Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4.* Washington, DC: American Registry of Pathology; 2004.

19.-Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1435-1448.

20. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. In: *Atlas of Tumor Pathology.* 3rd series. Fascicle 11.

21- Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, Montironi R, Cheng L. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathological and molecular features. *Hum Pathol* 2010;41:155–162.

22- Taylor DC, Bhagavan BS, Larsen MP, Cox JA, Epstein JI (1996). Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms. *Am J Surg Pathol* 20: 1481-1488.

23- Swierczynski SL, Epstein JI (2002). Prognostic significance of atypical papillary urothelial hyperplasia. *Hum Pathol* 33:512-517

24- Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG (2000). Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer* 88:625-631.

- 25- Czerniak B, Li L, Chaturvedi V, Ro JY, Johnston DA, Hodges S, Benedict WF (2000). Genetic modeling of human urinary bladder carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 27: 392-402
- 26- Orozco RE, vander Zwaag R, Murphy WM (1993). The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ. *Hum Pathol* 24: 1199-1202.
- 27- Elliott GB, Moloney PJ, Anderson GH (1973). "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. *Arch Pathol* 96: 91-94.
- 28- Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, Willsey LW, Dinney CP, Grossman HB, Fritsche HA, McDougal WS (1998). Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 159: 394-398.
- 29a- *Essentials of Anatomic Pathology*, P1538 3rd Ed 2011
- 29b- McKenney, J. K., Desai, S., Cohen, C., Amin, M. B. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1074-1078.
- 30- Cina SJ, Lancaster-Weiss KJ, Lecksel K, Epstein JI (2001). Correlation of Ki-67 and p53 with the new World Health Organization /International Society of Urological Pathology Classification System for Urothelial Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 125: 646-651
- 31- Kunze E, Schauer A, Schmitt M (1983). Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer* 51: 348-358.
- 32- Kunimi K, Uchibayashi T, Hasegawa T, Lee SW, Ohkawa M (1994). Nuclear deoxyribonucleic acid content in inverted papilloma of the urothelium. *Eur Urol* 26: 149-152
- 33- Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R (2001). Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 25: 1528-1533
- 34- Renshaw AA, Maurici D, Fletcher JA (1997). Cytologic and fluorescence in situ hybridization (FISH) examination of metanephric adenoma. *Diagn Cytopathol* 16: 107-111.

- 35- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (2003). *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publications No155. IARC Press: Lyon
- 36- Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jockel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Ogevinas M, Boffetta P (2000). Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86: 289
- 37- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press: Lyon (in press).
- 38- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. IARC Press: Lyon (in press).
- 39- Messing EM, Vaillancourt A (1990). Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med* 32: 838-845.
- 40- Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH, Murphy GP (1974). Superficial bladder tumor. Aspects of clinical progression. *Urology* 4: 414-420
- 41- Murphy WM. Diseases of the urinary bladder, urethra, ureters and renal pelvis. In: Murphy WM, ed. *Urological Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1997.
- 42- Grignon DJ. Neoplasms of the urinary bladder. In: Bostwick DG, Eble JN, eds. *Urologic Surgical Pathology*. St. Louis, MO: Mosby Year Book, Inc; 1997.
- 43- Sohn M, Neuerburg J, Teufl F, Bohndorf K (1990). Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in the staging of urinary bladder neoplasms. *Urol Int* 45: 142-147
- 44- 2009 College of American Pathologists (CAP).
- 45- Amin MB, Murphy WM, Reuter VE, et al. Controversies in the pathology of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Part I, Chapter 1. In: Rosen PP, Fechner RE, eds. *Reviews of Pathology*. Vol. 1. Chicago, IL: ASCP Press; 1996.

46- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1435-1448.

47- Przybojewska B, Jagiello A, Jalmuzna P (2000). H-RAS, K-RAS, and NRAS gene activation in human bladder cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 121: 73-77

48- Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Enjoji M (1992). Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 21:

49- Amin MB, Murphy WM, Reuter VE, et al. Controversies in the pathology of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Part I, Chapter 1. In: Rosen PP, Fechner RE, eds. *Reviews of Pathology*. Vol. 1. Chicago, IL: ASCP Press; 1996.

50- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histologic typing of urinary bladder tumors. In: *World Health Organization International Histologic Classification of Tumours*. 2nd ed. Heidelberg, Germany: SpringerVerlag, Berlin; 1999.

51- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumors of the urinary system. In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2004

51b- (From Amin MB, Gomez JA, Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1057-1068, with permission.)

52- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1435-1448.

53 - Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Urothelial tumors: infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. *World Health Organization Classification of Tumours*.

Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004.

54- Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.

55- Jimenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB. pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. *Adv Anat Pathol*. 2000;7(1):13-25.

56- Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder: importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol*. 1983;136:265-271.

57- Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1286-1290.

58- Mahadevia PS, Koss LG, Tar IJ. Prostatic involvement in bladder cancer. *Cancer*. 1986;58:2096-2102.

59- Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23:6533-6539.

60- Kunju LP, You L, Zhang Y, Daignault S, Montie JE, Lee CT. Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical cystectomy specimens. *J Urol*. 2008;18:1928-1932.

61- Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; in press.

62-Greene LF, Page DL, Fleming D, Firtz A, Batch M, Haller DG, Morrow M (2002). American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 6th Edition. Springer-Verlag: New York.

63- UICC (2002). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition. Wiley & Sons: New York.

- 64-Schematic depiction of pathologic stage (TNM, 1997; TNM, 2002; and TNM, 2009) for carcinomas of the urinary bladder
- 65- Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C, eds. *UICC TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors*. 4th ed. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 1997. Reproduced with permission.
- 66-Reuter VE (1999). Bladder. Risk and prognostic factors—a pathologist’s perspective. *Urol Clin North Am* 26: 481-492
- 67-Wu RL, Osman I, Wu XR, Lu ML, Zhang ZF, Liang FX, Hamza R, Scher H, Cordon-Cardo C, Sun TT (1998). Uroplakin II gene is expressed in transitional cell carcinoma but not in bilharzial bladder squamous cell carcinoma: alternative pathways of bladder epithelial differentiation and tumor formation. *Cancer Res* 58: 1291-1297.
- 68-Grace DA, Winter CC (1968). Mixed differentiation of primary carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 21: 1239-1243
- 69-Kunze E, Francksen B, Schulz H (2001). Expression of MUC5AC apomucin in transitional cell carcinomas of the urinary bladder and its possible role in the development of mucus-secreting adenocarcinomas. *Virchows Arch* 439: 609-615.
- 70-Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM (1996). The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* 9: 989-994.
- 71-Eble JN, Young RH (1997). Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 14: 98-108
- 72-Leroy X, Leteurtre E, de La Taille A, Augusto D, Biserte J, Gosselin B (2002). Microcystic transitional cell carcinoma: a report of 2 cases arising in the renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* 126: 859-861
- 73-Amin MB, Ro JY, el Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, Ordonez NG, Ayala AG (1994). Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 18:1224-1232
- 74-Holmang S, Borghede G, Johansson SL (1998). Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *J Urol* 159: 779-782.

75-Lopez-Beltran A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R (2001). Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch* 438: 552-557

76-Manousakas T, Kyroudi A, Dimopoulos MA, Moraitis E, Mitropoulos D (2000). Plasmacytoid transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 86: 910

77-Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG (1998). Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* 159: 1497-1503.

78-Cheever AW (1978). Schistosomiasis and neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 61: 13-18.

79-IARC (1994). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori. IARC Press: Lyon

80-Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordonez NG (1991). Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 67:2165-2172.

81-Tamboli P, Mohsin SK, Hailemariam S, Amin MB (2002). Colonic adenocarcinoma metastatic to the urinary tract versus primary tumors of the urinary tract with glandular differentiation: a report of 7 cases and investigation using a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med* 126: 1057-1063.

82-Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE (1984). Malignant urachal lesions. *J Urol* 131: 1-8.

83-Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J (1998). Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 29: 1451-1456

84-Kato H, Suzuki M, Mukai M, Aizawa S (1999). Clinicopathological study of pheochromocytoma of the urinary bladder: immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural findings with review of the literature. *Pathol Int* 49: 1093-1099

- 85-Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, Villavicencio H, GarciaDel Muro X (2001). Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 39: 85-90.
- 86-Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M (2000). Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffinembedded tissues. *Mod Pathol* 13: 988-993.
- 87-Lundgren L, Aldenborg F, Angervall L, Kindblom LG (1994). Pseudomalignant spindle cell proliferations of the urinary bladder. *Hum Pathol* 25: 181-191
- 88-Schindler S, de Frias DV, Yu GH (1999). Primary angiosarcoma of the bladder: cytomorphology and differential diagnosis. *Cytopathology* 10: 137-143
- 89-Perret L, Chaubert P, Hessler D, Guillou L (1998). Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of eight cases and a review of the literature. *Cancer* 82: 1535-1549.
- 90-Oesterling JE, Epstein JI, Brendler CB (1990). Myxoid malignant fibrous histiocytoma of the bladder. *Cancer* 66: 1836-1842.
- 91-Park SH, Kim TJ, Chi JG (1991). Congenital granular cell tumor with systemic involvement. Immunohistochemical and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 115: 934-938
- 92-Kerley SW, Blute ML, Keeney GL (1991). Multifocal malignant melanoma arising in vesicovaginal melanosis. *Arch Pathol Lab Med* 115: 950-952.
- 93-Kuhara H, Tamura Z, Suchi T, Hattori R, Kinukawa T (1990). Primary malignant lymphoma of the urinary bladder. A case report. *Acta Pathol Jpn* 40: 764-769.
- 94-Essentials of Anatomic Pathology, P 1551 3rd Ed 2011.
- 95-Essentials of Anatomic Pathology, P 1544 3rd Ed 2011.

96- <http://www.nomogram.org>

97-<http://www.mskcc.org>

98-Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999).Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 80:827-841.

99-From the 1Department of Pathology and Urology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, and the 2Department of Pathology, the 3Section of Biostatistics, and the 4Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

100- Hinyokika Kyo. 1989 Oct;35(10):1687-91