



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

الجامعة التقنية الوسطى

المعهد التقني - الكوت

قسم صحة المجتمع

سرطان المثانة

بحث مقدم إلى قسم صحة مجتمع /المعهد التقني الطبي الكوت /الجامعة
التقنية الوسطى كجزء من متطلبات نيل شهادة الدبلوم في صحة مجتمع

اعداد الطلبة

قاسم ناصر، كرار احمد رزاق

قدس حيدر ، فيحاء حكيم

أشرف الست

نور كامل حسين

الاية الكريمة

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

((مَنْ عَمِلَ صَالِحًا مِنْ ذَكَرٍ أَوْ أَنْتَى وَهُوَ
مُؤْمِنٌ فَلَنُحْيِيَنَّهٗ حَيَاةً طَيِّبَةً))

صدق الله العظيم

سورة النحل - الآية 97

الاهداء

الى رسول الانسانية وشفيع خلق الله يوم الحشر
محمد بن عبد الله صلى الله عليه وعلى اليه وسلم

من احس بأنفاسه.... همساته يده الرحيمة على جبيني.
تشد ازري ... تعضدني في كل المحن ...
والذي نبع الحنان والمحبة ... اطال الله في عمره

الشمعة التي لولاها لما امسكت أناملي قلما
الى من ملكت قلبي وكل مشاعري والدتي واخوتي حبا
واعترازاً

الشكر والتقدير

حمد الله الذي جعل الحمد مفتاحا لذكره وخلق الاشياء ناطقة بحمده وشكره ،
الذي قصرت الالسن عن بلوغ ثنائه كما يليق بجلاله ، وعجزت العقول عن
ادراك كنه جماله وانحسرت الابصار دون النظر الى سبحات وجهه ، والصلاة
والسلام على نبيه المشتق اسمه من اسم المحمود هادي الامة وملهمها
وعلى اله الطاهرين واصحابه الغر المنتجبين.

يطيب لنا أن نختم جهدنا العلمي المتواضع هذا ان نتقدم بوافر الشكر والتقدير
والاعتراف بالعرفان الى ست نور كامل حسين لتفضلها بقبول الاشراف على
هذا البحث، ولما بذلت من جهد صادق في الاشراف والتوجيه العلمي السديد
، ولما شملتنا به من خلق كريم ودعم معنوي ، مما كان له الأثر الكبير في
انجاز هذا البحث بالشكل الذي هو عليه ، داعين لها من العلي التقدير
بالتوفيق والعمر المديد ، كما نتقدم بشكر والتقدير الى أساتذتنا وزملائنا في
قسم صحة مجتمع لما قدموا لنا من مساعدة في انجاز بحثنا هذا.

الخلاصة

يتكون جسم الانسان من تريليونات الخلايا التي تنمو وتنقسم بشكل طبيعي على مدار الحياة حسب الحاجة. وتموت بعد انقضاء حياتها ولاكن في حال حدوث خلل في هذه العملية واستمرار الجسم في تكوين خلايا جديدة مع بقاء الخلايا القديمة أو الغير طبيعية هنا يحدث السرطان وتكون الخلايا خارج نطاق السيطرة .وحدوث السرطان داخل الجسم يعتبر من الأمراض الخطيرة التي تشكل تهديدا على حياه الفرد حيث يعد سرطان المثانة سادس أكثر أنواع السرطان تشخيصاً في الولايات المتحدة، ويمثل 3% من جميع أنواع السرطان المسجلة في جميع أنحاء العالم ومرض السرطان مرض سريع الانتشار وقد يصيب مناطق مختلفة من الجسم منها المثانة التي تعتبر من سرطانات الخلايا الانتقالية، والتي تنشأ من الخلايا البولية المبطنة للجزء الداخلي من المثانة ويعد تدخين التبغ عامل الخطر الرئيسي لتشخيص سرطان المثانة، لأنه يزيد من خطر الإصابة بمقدار مرتين إلى أربعة أضعاف بالمقارنة مع غير المدخنين

،اضافة إلى عوامل أخرى متعلقة بلعمر والتاريخ العائلي والتعرض للمواد الكيميائية والاشعاع . ويتم تشخيص سرطان المثانة من خلال الأعراض التي تظهر على المريض والتي من أهمها وجود دم في البول (وهو ما يجعل البول يبدو بلون الصدا أو أحمر غامق)وهذا يعتبر تشخيص اولي يجب بعد ذلك على المريض أخذ عينة من الادرار وإجراء الفحوصات في المختبر إضافة إلى ذلك استئصال عينة من النسيج باستخدام منظار المثانة. ثم يقوم أخصائي علم الأمراض بفحص هذا النسيج تحت المجهر . بعد أن تم تشخيص حالت المريض على أنها إصابة بسرطان المثانة، فإنه يتعين معرفة مدى الإصابة بالمرض أو مرحلة المرض يساعد ذلك على اختيار أفضل علاج. كما يعد تصنيف مراحل المرض محاولة لمعرفة ما إذا كان الورم قد هاجم الطبقة العضلية للمثانة أو هاجم الأنسجة القريبة ولمعرفة ما إذا كان السرطان قد انتشر، وإذا كان الأمر كذلك، فلأي أجزاء من الجسم يتضمن علاج مرضى سرطان المثانة التدخل الجراحي (Surgery)، أو العلاج الكيميائي (Chemotherapy)، أو العلاج البيولوجي (Biological) (therapy)، أو العلاج الإشعاعي (Radio therapy). وأغلب الظن أنك سوف تتلقى أكثر من نوع من العلاج.اضافة لذلك يخضع المريض بعد العلاج إلى المراقبة والمراجعة المتكررة لأنه قد تتكرر الإصابة بسرطان المثانة، حتى بعد الخضوع لعلاج ناجح. لهذا السبب، يحتاج الأشخاص المصابون بسرطان المثانة إلى إجراء فحوصات للمتابعة تستمر لسنوات بعد الخضوع لعلاج ناجح. تعتمد الفحوصات التي ستخضع لها وعدد مرات إجرائها على نوع سرطان المثانة والطريقة التي تم بها علاجه، من بين عوامل أخرى.

المقدمة

هي مجموعة من الأمراض التي تتميز خلاياها بالغزو والتكاثر (وهو نمو وانقسام الخلايا غير المحدود). هذه الخلايا المنقسمة لديها القدرة على غزو وتدمير الأنسجة المجاورة، والانتقال إلى الأنسجة البعيدة في عملية تسمى ورم خبيث [1]. نحن نتكون من تريليونات الخلايا التي تنمو وتنقسم بشكل طبيعي على مدار الحياة حسب الحاجة. عندما تكون الخلايا غير طبيعية أو تتقدم في السن، فإنها عادة ما تموت. يبدأ السرطان عندما يحدث خطأ ما في هذه العملية، وتستمر خلاياك في إنتاج خلايا جديدة، ولا تموت الخلايا القديمة أو غير الطبيعية في الوقت المناسب. عندما تنمو الخلايا السرطانية خارج نطاق السيطرة، فإنها يمكن أن تترافق مع الخلايا الطبيعية. وهذا يجعل من الصعب على جسمك أن يعمل كما ينبغي [2]. السرطان هو السبب الرئيسي الثاني للوفاة في العالم. حيث يعد سرطان المثانة سادس أكثر أنواع السرطان تشخيصًا في الولايات المتحدة، ويمثل 3% من جميع أنواع السرطان المسجلة في جميع أنحاء العالم في عام 2020 [3].

تمثل سرطانات الخلايا الانتقالية، والتي تنشأ من الخلايا البولية المبطنة للجزء الداخلي من المثانة، حوالي 95% من سرطانات المثانة تشمل الأنواع الفرعية النسيجية الأخرى الأقل شيوعًا سرطان الخلايا الحرشفية (1-2%)، والأورام السرطانية الغدية (1%)، وسرطان الخلايا الصغيرة (>1%)، والأورام اللحمية (نادرة جدًا) تؤثر هذه الأورام الخبيثة عادة على كبار السن، حيث يتم إجراء 90% من التشخيصات لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 55 عامًا، ويبلغ متوسط عمر تشخيص هذا المرض 73 عامًا [4].

يظل تدخين التبغ عامل الخطر الرئيسي لتشخيص سرطان المثانة، لأنه يزيد من خطر الإصابة بمقدار مرتين إلى أربعة أضعاف بالمقارنة مع غير المدخنين. هذه الزيادة النسبية في المخاطر بعد استهلاك التبغ تأتي في المرتبة الثانية بعد سرطان الرئة. وتشمل عوامل الخطر الأخرى العمر، وعلم الوراثة، والتعرض المهني للأمينات العطرية والهيدروكربونات، والإشعاعات المؤينة، والكلور، والتعرض للزرنيخ في مياه الشرب، وكذلك الأدوية مثل سيكلوفوسفاميد والعامل المضاد لمرض السكر بيوجليتازون يعد معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات لسرطان المثانة عند تضمين جميع المراحل مناسبًا نسبيًا بنسبة 77%، ومع ذلك فإن 5% فقط من المرضى الذين يعانون من ورم خبيث يبقون على قيد الحياة بعد فترة 5 سنوات علاوة على ذلك، فإن معدلات الإصابة بسرطان المثانة آخذة في الارتفاع في مناطق معينة من العالم، وخاصة أوروبا ومن المتوقع أن تستمر هذه المعدلات في الزيادة في كل من العالمين المتقدم والنامي. في حين أن ارتفاع معدل الإصابة بسرطان المثانة في الأول قد يعزى إلى النمو السكاني والشيخوخة، فإن ارتفاع معدل الإصابة الأخير يبدو ثانويًا لانتشار تدخين السجائر بالإضافة إلى ذلك، من المتوقع أن تزداد التكاليف المرهقة الحالية الناجمة عن المرض مع ارتفاع المعدلات [5].

تظل أبحاث الأورام أحد محركات الاكتشافات العلمية في جميع أنحاء العالم، حيث يتم إنفاق أكثر من 14 مليار دولار سنويًا لدعمها سيتمحور الهدف في علم الأورام دائمًا حول تقليل حالات الإصابة والأمراض والوفيات المرتبطة بالسرطان. و من خلال هذا البحث سوف يتم التعرف على مراحل الإصابة بسرطان المثانة وطريقة تشخيص المرض وانواعه والأعراض الناتجة عن الإصابة وماهية اهم طرق الوقاية و الأسباب التي تؤدي إلى حدوث المرض .

المثانة

المثانة هي عضو (Organ) مفرغ يقع في الجزء السفلي من البطن، وهو يعمل على تخزين البول (Urine) والفضلات السائلة التي تنتج عن الكليتين (Kidneys) والمثانة جزء من الجهاز البولي (Urinary tract). ويمر البول من كل كلية إلى المثانة عبر أنبوب طويل يسمى الحالب (Ureter) ويغادر البول المثانة عبر أنبوب أقصر (الإحليل - مجرى البول (Urethra) [6].

ويتكون جدار المثانة من ثلاث طبقات من الأنسجة (Tissue):

- الطبقة الداخلية تسمى الطبقة الداخلية من النسيج أيضا البطانة. ومع امتلاء المثانة بالبول، تتمدد الخلايا الانتقالية الموجودة على السطح. وعندما تفرغ المثانة، تتقلص هذه الخلايا.
- الطبقة الوسطى الطبقة الوسطى هي نسيج عضلي، وعندما تفرغ المثانة، تعصر الطبقة العضلية الموجودة في المثانة البول لتطرده خارج الجسم.
- الطبقة الخارجية تغطي الطبقة الخارجية المثانة. وهي تحتوي على نسيج دهني (ليفي) (Fibrous) ، وأوعية دموية [7].

الخلايا السرطانية

يبدأ السرطان في الخلايا وهي الوحدات البنائية للأنسجة، والأنسجة هي التي تشكل المثانة وباقي أعضاء الجسم. تنمو الخلايا الطبيعية وتنقسم لتكون خلايا جديدة وفقا لحاجة الجسم إليها. وعندما تشيخ الخلايا أو تتعرض للتلف فإنها تموت، وتحل محلها خلايا جديدة. وفي بعض الأحيان يختل سير هذه العملية، فتتكون خلايا جديدة رغم عدم حاجة الجسم إليها، ولا تموت الخلايا القديمة كما ينبغي لها. وهذه الخلايا الزائدة تشكل كتلة من النسيج تسمى بالورم (Tumor). وأي ورم ينمو في المثانة قد يكون حميداً (Benign) أو خبيثاً (Malignant) والأورام الحميدة ليست مضرّة مثل الأورام الخبيثة [8].

• الأورام الحميدة

1. نادرا ما تشكل تهديدا على الحياة.
2. يمكن استئصال معظمها بسهولة،
3. ولا تعاود النمو عادة.
4. لا تصيب الأنسجة المحيطة بها
5. لا تنتشر إلى بقية أجزاء الجسم.

• أما الأورام الخبيثة

1. فقد تمثل تهديدا على الحياة
2. فأحيانا يتم استئصالها ولكنها قد تنمو مرة أخرى
3. تصيب الأنسجة والأعضاء القريبة منها (مثل البروستاتا (Prostate) لدى الذكور، أو الرحم (Uterus) أو المهبل (Vagina) عند الإناث).
4. تنتشر لأجزاء أخرى من الجسم [9].

قد ينتشر سرطان المثانة من خلال انفصاله عن الورم الأصلي، وقد ينتشر عبر الأوعية الدموية (Blood vessels) إلى الكبد والرئتين والعظام. كما أن خلايا سرطان المثانة قد تنتشر عبر الأوعية الليمفاوية (Lymph vessels) إلى العقد الليمفاوية (lymph nodes) القريبة منها. وبعد انتشارها، قد ترتبط الخلايا السرطانية بأنسجة أخرى وتنمو لتكون أورامًا جديدة قد تتلف هذه الأنسجة. انظر الجزء الخاص بمراحل المرض لمعرفة معلومات عن سرطان المثانة الذي ينتشر [10].

عوامل الخطورة

عندما يتم تشخيص حالتك وتعرف أنك مصاب بسرطان المثانة من الطبيعي أن تتساءل عما تسبب في إصابتك بالمرض. ولا يمكن للأطباء دوما تفسير سبب إصابة شخص ما بسرطان المثانة دون إصابة شخص آخر به. إلا أننا نعرف أن الأشخاص الذين لديهم عوامل خطورة (Risk factors) معينة يرتفع خطر إصابتهم بسرطان المثانة مقارنة بغيرهم. وعامل الخطر هو أي شيء قد يزيد فرص الإصابة بأي مرض.

أثبتت الدراسات أن عوامل الخطر التالية تسبب الإصابة بسرطان المثانة

- **التدخين :** يعد تدخين التبغ أهم عامل خطر وراء الإصابة بسرطان المثانة فالتدخين يسبب أغلب حالات الإصابة بسرطان المثانة، والأشخاص الذين يدخنون سنوات عديدة يرتفع خطر إصابتهم مقارنة بغيرهم من غير المدخنين أو بمن يدخنون وقتنا أقصر.
- **المواد الكيميائية الموجودة في مكان العمل:** يرتفع خطر إصابة بعض الناس بسرطان المثانة بسبب المواد الكيميائية الموجودة في مكان عملهم، فالعاملون في صناعات الأصباغ والمطاط، والمواد الكيميائية والمعادن، والأنسجة، والجلود يرتفع خطر إصابتهم بسرطان المثانة. كما أن مصففي الشعر، والميكانيكيين، وعاملي الطباعة والدهانات وقائدي الشاحنات معرضون لخطر الإصابة بهذا المرض.
- **بعض أنواع معالجة السرطان:** فمرضى السرطان الذين تم علاجهم بعقاقير معينة (مثل سيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)) قد يرتفع خطر إصابتهم بسرطان المثانة.

كما أن الأشخاص الذي تلقوا علاجاً إشعاعياً (Radiation therapy)، في منطقة البطن أو الحوض قد يرتفع خطر إصابتهم بسرطان المثانة.

- **الزرنيخ (Arsenic):** الزرنيخ هو سم يزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة. وفي بعض دول العالم، يتواجد الزرنيخ بنسبة مرتفعة في مياه الشرب، ولكن الكثير من الدول لديها معايير الأمان التي تحد من نسبة الزرنيخ في مياه الشرب.
- **تاريخ العائلة مع سرطان المثانة:** فالأشخاص الذين لديهم أقارب مصابون بسرطان المثانة يرتفع خطر إصابتهم بنسبة بسيطة بهذا المرض. كثير من الناس الذين يصابون بسرطان المثانة ليس لديهم أي من عوامل الخطر السابقة، كما أن كثيراً من الناس المعرضين لهذه العوامل لا يصابون بهذا المرض [11].

الإعراض

قد يسبب سرطان المثانة الأعراض الشائعة التالية:

- وجود دم في البول (وهو ما يجعل البول يبدو بلون الصداً أو أحمر غامق)
- الشعور بحاجة ملحة لإفراغ المثانة
- الشعور بالرغبة في إفراغ المثانة بصورة أكبر مما اعتدته
- الشعور بالرغبة في إفراغ المثانة دون التبول
- بذل جهد شديد شد عضلات البطن عند تفريغ المثانة
- الشعور بالألم عند تفريغ المثانة [12].

قد تحدث هذه الأعراض نتيجة الإصابة بسرطان المثانة أو أية مشكلات صحية أخرى مثل الإصابة بأي عدوى. ويجب على كل من يعاني هذه الأعراض أن يطلع طبيبه بهذه الأعراض حتى يتسنى له تشخيص المشكلة وعلاجها في وقت مبكر قدر الإمكان [13].

التشخيص

إذا كنت تعاني أعراضاً تشير لاحتمال إصابتك بسرطان المثانة، فسوف يحاول الطبيب أن يكتشف سبب مشكلاتك. من الممكن أن تخضع لفحص بدني. كما أنك قد تقوم بواحد أو أكثر من الاختبارات التالية:

- تحاليل البول يتأكد المعمل من خلو بولك من أي دم، أو خلايا سرطانية أو أية علامات أخرى تدل على وجود المرض.

- تنظير المثانة (Cystoscopy): يستخدم الطبيب أنبوباً رفيعاً مزوداً بضوء (منظار المثانة (Cystoscope) لينظر إلى مثانتك مباشرة. ومن الممكن إجراء هذا الاختبار في عيادة الطبيب. وقد يكون هذا الاختبار غير مريح لأن
- الطبيب سوف يدخل منظار المثانة إلى المثانة عبر مجرى البول. ومن ثم قد تحتاج إلى مخدر موضعي (local anesthesia) عند إجراء هذا الاختبار.
- أخذ عينة (Biopsy): يمكن للطبيب أن يستأصل عينة من النسيج باستخدام منظار المثانة. ثم يقوم أخصائي علم الأمراض (Pathologist) بفحص هذا النسيج تحت المجهر [١٤].

وتسمى عملية استئصال نسيج للبحث عن الخلايا السرطانية أخذ عينة أو خزعة. وفي أغلب الحالات، يكون أخذ عينة هو الطريقة الوحيدة المضمونة للتأكد من الإصابة بالسرطان. بالنسبة لعدد قليل من المرضى يستأصل الطبيب المنطقة التي تحتوي على السرطان بالكامل عند أخذ عينة وبالنسبة لهؤلاء المرضى، يتم تشخيص إصابتهم بسرطان المثانة وعلاجه في الوقت نفسه [١٥].

تصنيف الأورام

إذا وجدت خلايا سرطانية في نسيج العينة التي تم استئصالها من المثانة فإن أخصائي علم الأمراض يفحص العينة تحت المجهر ليحدد تصنيف الورم. ويوضح التصنيف لأي مدى يختلف نسيج الورم عن أنسجة المثانة الطبيعية، وقد يشير تصنيف الورم إلى مدى السرعة التي من المحتمل أن ينمو الورم خلالها. تميل الأورام ذات التصنيف المتقدم إلى أن تنمو بسرعة أكبر مقارنة بالأورام ذات التصنيف المنخفض. كما أنها تميل للانتشار بسرعة أكبر. ويستخدم الأطباء تصنيف الورم إلى جانب بعض الحقائق الأخرى لتحديد خيارات العلاج المتاحة [١٦].

مراحل المرض

إذا تم تشخيص حالتك المرضية على أنها إصابة بسرطان المثانة، فإنه يتعين على طبيبك معرفة مدى إصابتك بالمرض (أو مرحلة المرض) ليساعدك على اختيار أفضل علاج. ويعد تصنيف مراحل المرض محاولة لمعرفة ما يلي:

- ما إذا كان الورم قد هاجم الطبقة العضلية للمثانة
- ما إذا كان الورم هاجم الأنسجة القريبة
- ما إذا كان السرطان قد انتشر، وإذا كان الأمر كذلك، فلأي أجزاء من الجسم

وقد يطلب منك الطبيب عمل الاختبارات التالية:-

- **فحوصات الدم:** ففحوصات الدم بإمكانها أن توضح لأي مدى تعمل الكبد والكليتان بكفاءة.
- **تصوير الصدر بالأشعة السينية (Chest X-Ray):** قد تظهر الأشعة السينية وجود ورم في الرئة.
- **صورة الحوضية الوريدية (IVP):** صبغة تظهر على الأشعة السينية يتم حقنها في وعائك الدموي. وتتجمع الصبغة في البول، وهو ما يجعل المثانة وباقي الجهاز البولي يظهر على الأشعة السينية [١٧].
- **التصوير المقطعي بالحاسوب (CT scan):** يلتقط جهاز الأشعة السينية الموصل بالحاسوب سلسلة من الصور التفصيلية للبطن. وقد تتلقى حقنة صبغية (Contrast Material) ليظهر جهازك البولي والعقد الليمفاوية بوضوح في الصور. وقد يظهر التصوير المقطعي بالحاسوب وجود سرطان في المثانة أو العقد الليمفاوية أو أي مكان آخر في منطقة البطن
- **التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):** يتم استخدام جهاز ضخ مزود بمغناطيس قوي موصل بحاسوب لالتقاط صورة تفصيلية لجهازك البولي والعقد الليمفاوية، وقد تتلقى حقنة صبغية، وقد يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي وجود سرطان في المثانة أو العقد الليمفاوية أو أية أنسجة أخرى بالبطن.
- **الفحص بالموجات فوق الصوتية (Ultrasound):** يصدر جهاز الموجات فوق الصوتية موجات صوتية لا يستطيع الإنسان سماعها، وتنتج عن الموجات الصوتية نمطا للأصداة عند اصطدامها بالأعضاء الداخلية للجسم، فيكون صدى الصوت صورة للكليتين والأعضاء الأخرى الموجودة في البطن، وقد تظهر الصورة وجود ورم أو انسداد في الجهاز البولي

عندما ينتشر السرطان من موضعه الأصلي إلى أجزاء أخرى من الجسم. يحتوي الورم الجديد على نوع الخلايا المعتلة نفسه، ويطلق عليه الاسم ذاته الذي يطلق على الورم الأصلي على سبيل المثال، إذا انتقل سرطان المثانة إلى الكبد، فإن الخلايا السرطانية الموجودة في الكبد هي في الحقيقة خلايا سرطان المثانة. وهذا المرض هو سرطان المثانة النقيلي (Metastatic) وليس سرطان الكبد. وفي بعض الأحيان، يسمى الأطباء الورم الجديد بالسرطان " الثانوي أو المنتشر" [١٨].

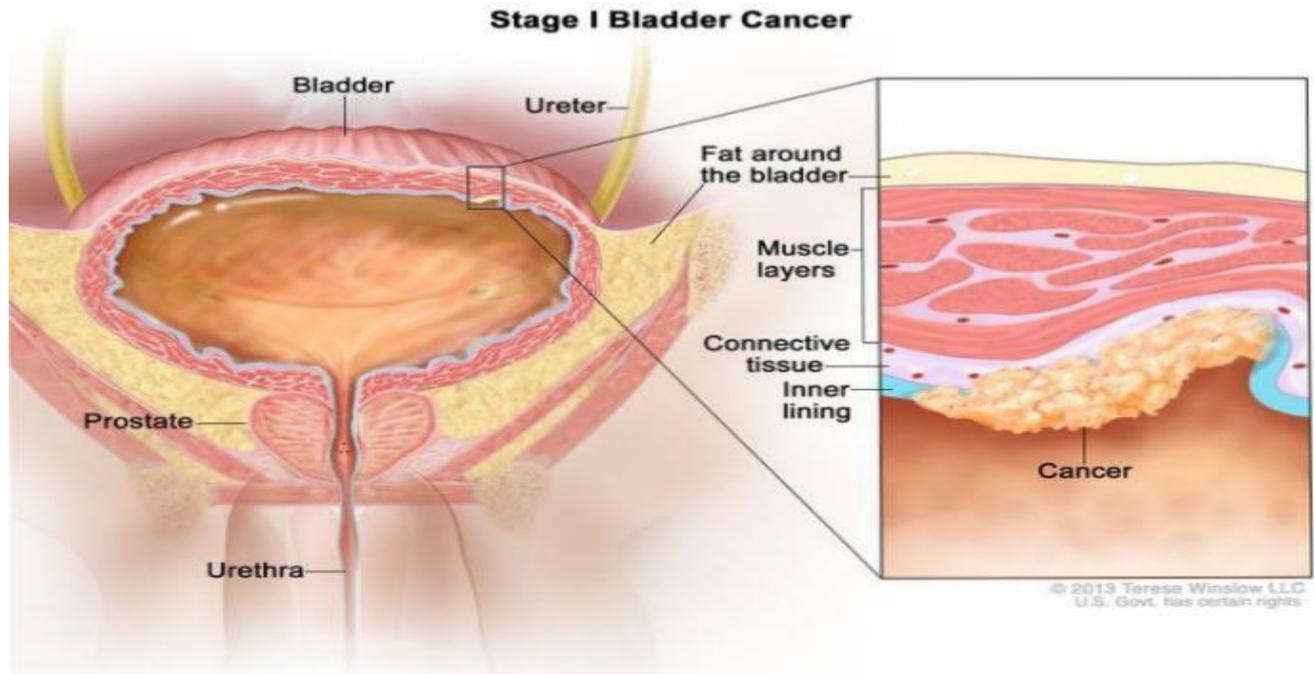
وهذه هي مراحل سرطان المثانة

مراحل سرطان المثانة: تصف مرحلة السرطان مدى انتشار السرطان في الجسم، مثل حجم الورم، وما إذا كان قد انتشر، ومدى انتشاره من حيث تشكل لأول مرة. من المهم معرفة مرحلة سرطان المثانة لتخطيط العلاج.

هناك العديد من أنظمة التدرج المختلفة للسرطان. عادة ما يتم تنظيم سرطان المثانة باستخدام نظام التدرج TNM. يمكن وصف السرطان الذي تعاني منه من خلال نظام التدرج هذا في تقرير علم الأمراض الخاص بك. بناءً على نتائج TNM، يتم تحديد مرحلة لسرطانك، مثل المرحلة الأولى أو المرحلة الثانية أو المرحلة الثالثة أو المرحلة الرابعة يمكن أيضًا كتابتها على أنها المرحلة 1 أو المرحلة 2 أو المرحلة 3 أو المرحلة 4 (عند التحدث معك عن مرض السرطان، قد يصفه طبيبك بأنه إحدى هذه المراحل) [١٩].

المرحلة الأولى من سرطان المثانة

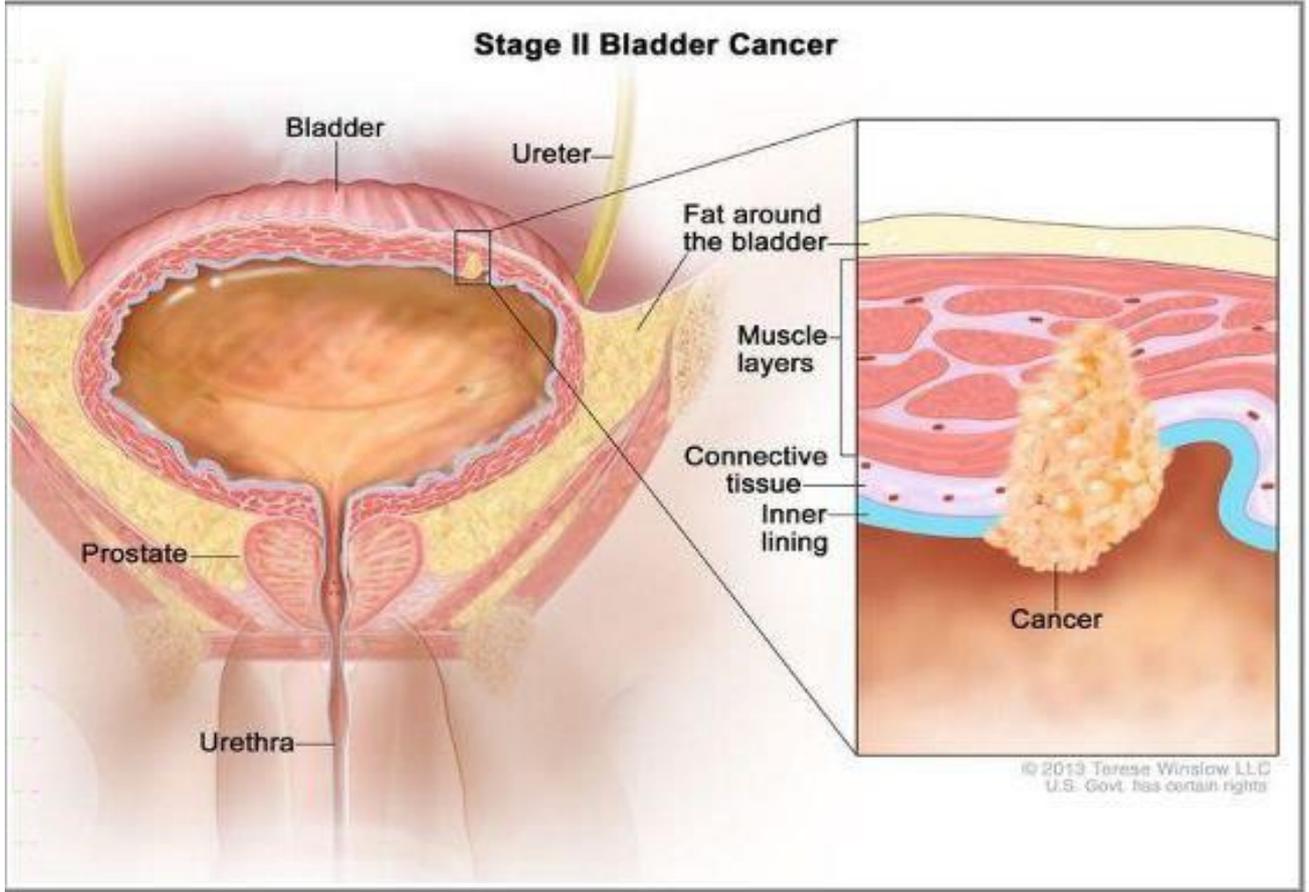
المرحلة الأولى هي شكل من أشكال سرطان المثانة غير الغازي للعضلات والذي ينتشر في النسيج الضام ولكنه لم يصل إلى طبقات العضلات في المثانة.



صورة (١) المرحلة الأولى لسرطان المثانة [١٩]

المرحلة الثانية من سرطان المثانة

يمكن أيضاً وصف المرحلة الثانية بأنها سرطان المثانة الغازي للعضلات. في المرحلة الثانية، ينتشر السرطان عبر النسيج الضام إلى طبقات العضلات في المثانة [٢٠].



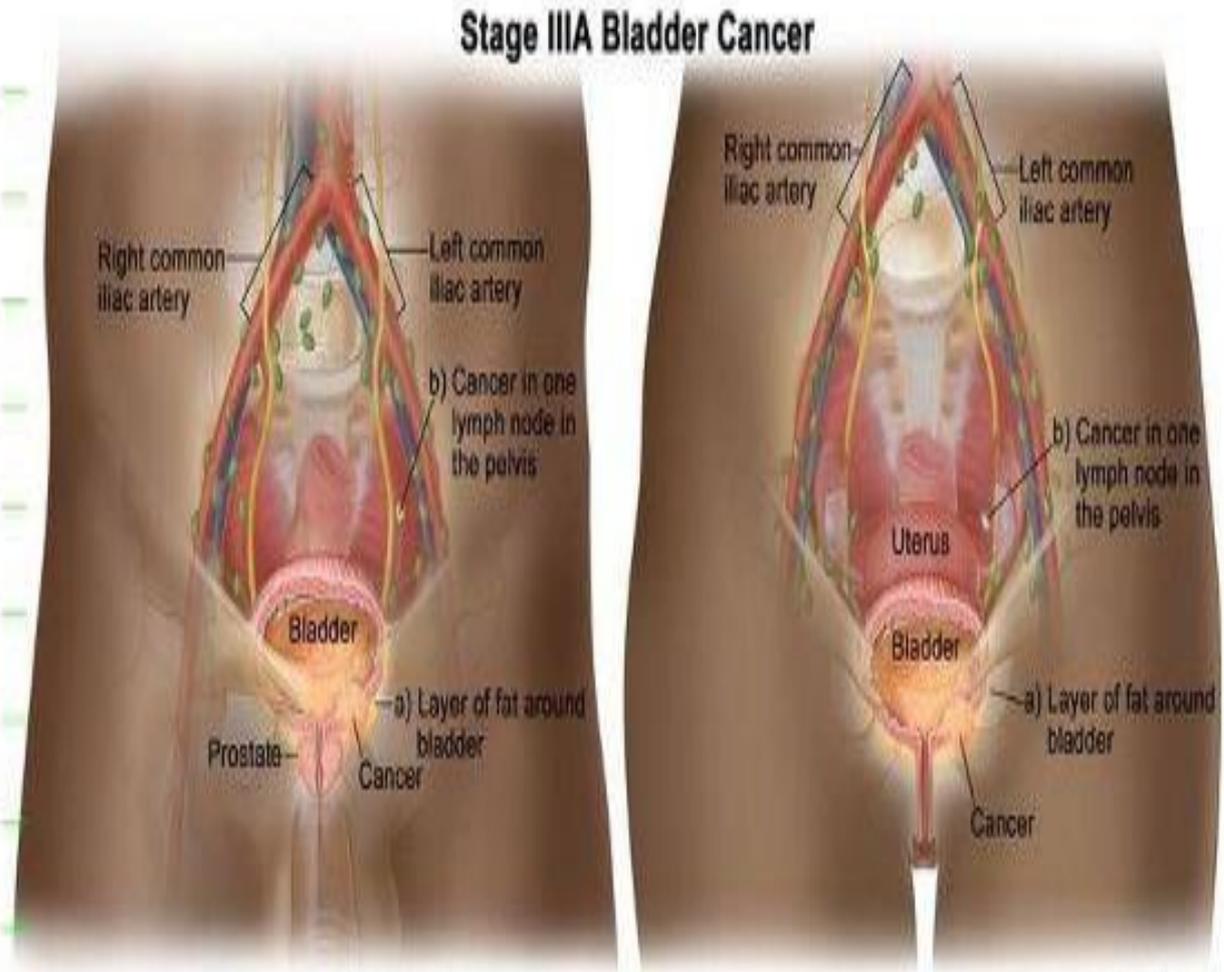
صورة (٢) المرحلة الثانية من سرطان المثانة [٢٠]

المرحلة الثالثة من سرطان المثانة

يمكن أيضاً وصف المرحلة الثالثة بأنها سرطان المثانة المتقدم محلياً. وتنقسم المرحلة الثالثة إلى مراحل IIIA و IIIB.

في المرحلة IIIA نما السرطان على طول الطريق من خلال عضلات المثانة وجدار المثانة إلى طبقة الدهون المحيطة بالمثانة وربما انتشر إلى الأعضاء التناسلية البروستاتا أو الحويصلات المنوية أو الرحم أو المهبل ولكنه لم ينتشر إلى العقد الليمفاوية. أو انتشر السرطان إلى عقدة ليمفاوية واحدة في الحوض ليست قريبة من الشرايين الرئيسية في الحوض، والتي تسمى الشرايين الحرقفية المشتركة [٢١].

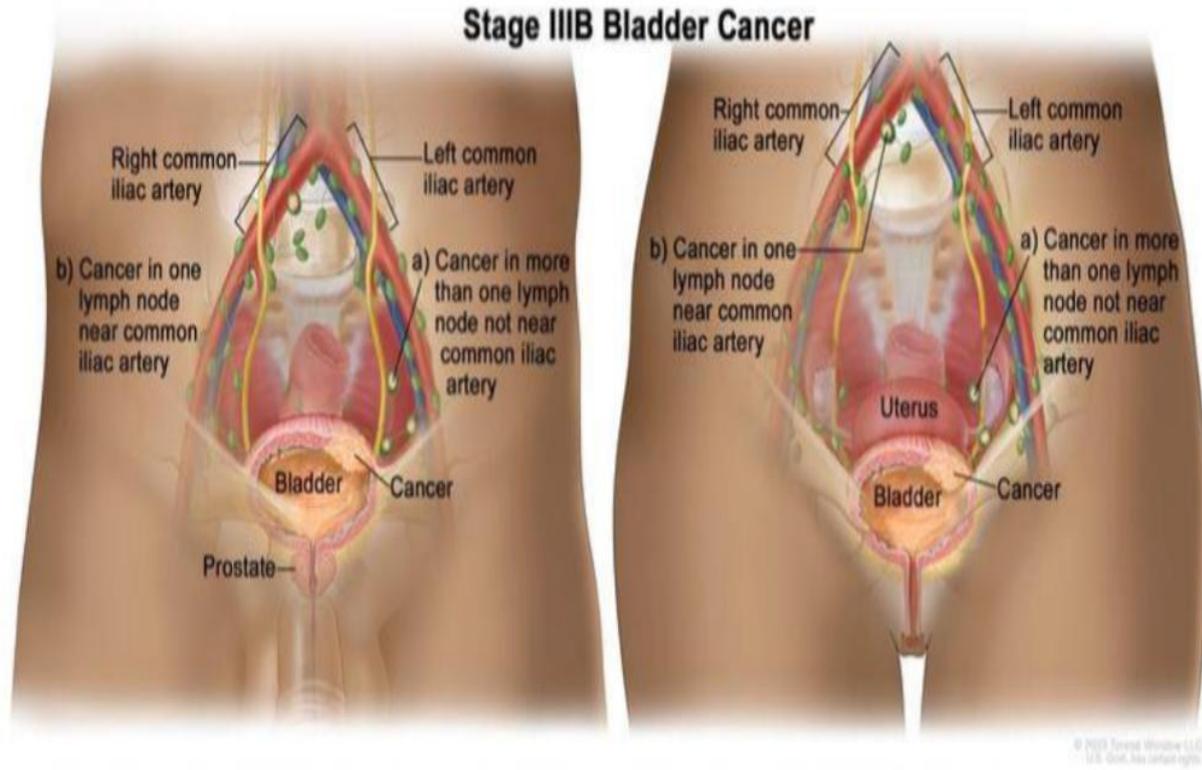
تكبير رسم من لوحتين يظهر المرحلة IIIA من سرطان المثانة لدى ذكر اللوحة اليسرى وأنثى اللوحة اليمنى يظهر كلا اللوحين وجود سرطان في المثانة وفي (أ) طبقة الدهون حول المثانة و(ب) عقدة ليمفاوية واحدة في الحوض. تظهر أيضاً الشرايين الحرقفية المشتركة اليمنى واليسرى، والبروستاتا اللوحة اليسرى والرحم اللوحة اليمنى [٢٢].



صورة (٣) المرحلة الثالثة من سرطان المثانة [٢٣]

المرحلة IIIA من سرطان المثانة. السرطان (أ) قد نما على طول الطريق من خلال عضلات المثانة وجدار المثانة إلى طبقة الدهون حول المثانة وربما انتشر إلى البروستاتا و/أو الحويصلات المنوية لدى الرجال أو الرحم و/أو المهبل لدى النساء ولكنه لم ينتشر بعد ينتشر إلى الغدد الليمفاوية. أو(ب) انتشر إلى عقدة ليمفاوية واحدة في الحوض ليست قريبة من الشرايين الحرقفية المشتركة [٢٤].

في المرحلة IIIB، انتشر السرطان إلى أكثر من عقدة ليمفاوية واحدة في الحوض ليست قريبة من الشرايين الحرقفية الأصلية أو إلى عقدة ليمفاوية واحدة على الأقل قريبة من الشرايين الحرقفية الأصلية [٢٥].



صورة (٤) المرحلة الثالثة من سرطان المثانة [٢٦].

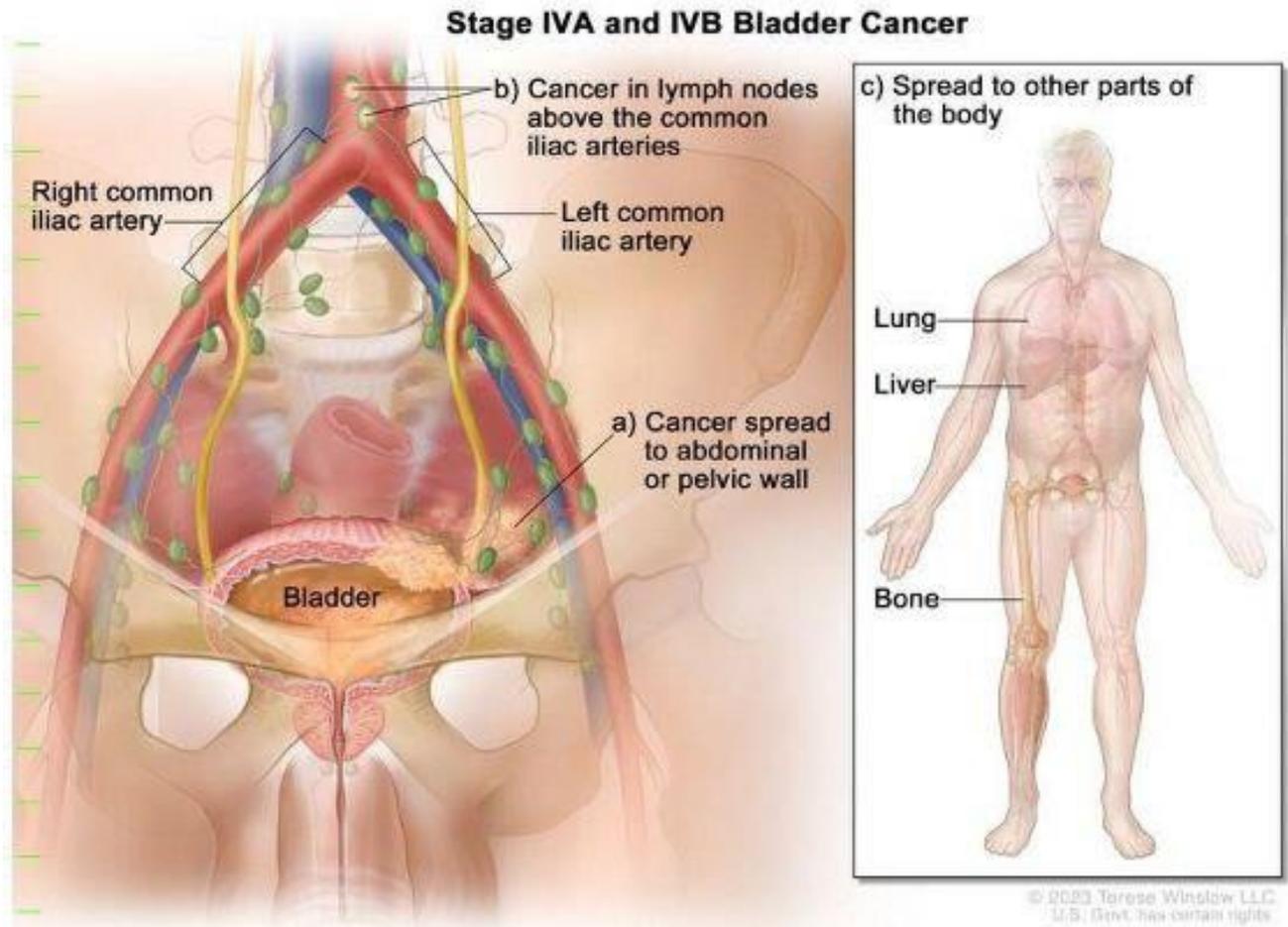
المرحلة IIIB من سرطان المثانة. انتشر السرطان إلى (أ) أكثر من عقدة ليمفاوية في الحوض غير قريبة من الشرايين الحرقفية المشتركة؛ أو (ب) عقدة ليمفاوية واحدة على الأقل قريبة من الشرايين الحرقفية المشتركة [٢٧].

المرحلة الرابعة من سرطان المثانة

وتنقسم المرحلة الرابعة إلى مراحل IVA و IVB.

في المرحلة IVA

انتشر السرطان إلى جدار البطن أو جدار الحوض. أو انتشر السرطان إلى العقد الليمفاوية الموجودة فوق الشرايين الرئيسية في الحوض، والتي تسمى الشرايين الحرقفية المشتركة.



في المرحلة **IVB**، انتشر السرطان إلى أجزاء أخرى من الجسم، مثل الرئة أو العظام أو الكبد.

المرحلة **IVA** و **IVB** من سرطان المثانة. في المرحلة **IVA**، انتشر السرطان إلى (أ) جدار البطن أو الحوض؛ أو (ب) العقد الليمفاوية فوق الشرايين الحرقفية المشتركة. في المرحلة **IVB**، انتشر السرطان إلى (ج) أجزاء أخرى من الجسم، مثل الرئة أو الكبد أو العظام [٢٨].

ويسمى سرطان المثانة في المرحلة الرابعة أيضًا بسرطان المثانة النقيلي. يحدث السرطان النقيلي عندما تنتقل الخلايا السرطانية عبر الجهاز اللمفاوي أو الدم وتشكل أورامًا في أجزاء أخرى من الجسم الورم النقيلي هو نفس نوع السرطان مثل الورم الرئيسي. على سبيل المثال، إذا انتشر سرطان المثانة إلى الرئة، فإن الخلايا السرطانية الموجودة في الرئة هي في الواقع خلايا سرطان المثانة. ويسمى هذا المرض بسرطان المثانة النقيلي، وليس سرطان الرئة [٢٩].

العلاج

يتضمن علاج مرضى سرطان المثانة التدخل الجراحي (Surgery)، أو العلاج الكيميائي (Chemotherapy)، أو العلاج البيولوجي (Biological therapy)، أو العلاج الإشعاعي (Radio therapy). وأغلب الظن أنك سوف تتلقى أكثر من نوع من العلاج.

يتوقف نوع العلاج الذي يناسبك أساسا على ما يلي:

- مكان الورم في المثانة
- ما إذا كان الورم قد هاجم الطبقة العضلية للمثانة أو الأنسجة الموجودة خارجها
- ما إذا كان الورم قد انتقل إلى أجزاء أخرى من الجسم
- تصنيف الورم
- السن والحالة الصحية العامة [٣٠].

قد يكون لديك فريق من الأخصائيين لمساعدتك على وضع خطة العلاج. وقد يحيلك طبيبك إلى أخصائي، أو بإمكانك أن تطلب منه ذلك، وقد تحتاج للذهاب إلى طبيب مسالك بولية وتناسلية (Urologist) أو جراح (Surgeon) متخصص في علاج مشكلات الجهاز البولي، ومن بين المتخصصين في علاج سرطان المثانة طبيب متخصص في أورام الجهاز البولي و جراح متخصص في أورام الجهاز البولي وأخصائي علاج الأورام بالعقاقير (Medical Oncologist) وأخصائي علاج الأورام بالإشعاع (Radiation Oncologist) [٣١]

كما قد يتضمن الفريق الطبي القائم على رعايتك ممرضة متخصصة في علاج الاورام وأخصائي تغذية معتمد . وإذا تضمن علاجك جراحة لاستئصال المثانة، فقد يكون من أعضاء الفريق الطبي القائم على رعايتك ممرضة جراحات تحويل مجرى البول وسلس البول [٣٢] .

قد يشرح لك الفريق الطبي القائم على رعايتك خيارات العلاج المتاحة لديك، والنتائج المتوقعة لكل منها، وأيضا الآثار الجانبية (Side effects) المحتملة، ونظرا لأن علاج السرطان كثيرا ما يتلف الخلايا والأنسجة السليمة فمن الشائع أن تكون له أعراض جانبية، وهذه الآثار الجانبية تتوقف على عوامل عدة، تتضمن نوع والعلاج وجرعته. وقد تختلف الآثار الجانبية من شخص لآخر، بل إنها قد تختلف من جلسة لأخرى قبل البدء في العلاج، سل الفريق الطبي القائم على رعايتك عن الآثار الجانبية المحتملة، وكيفية الوقاية من هذه الأعراض أو تقليلها، وكيف يمكن للعلاج أن يغير أنشطتك المعتادة، ويمكنك بالتعاون مع الفريق الطبي القائم على رعايتك أن تعملوا معا بحيث تضمن خطة العلاج تلبية احتياجاتك [٣٣].

في أية مرحلة من مراحل المرض من الممكن تقديم الرعاية الداعمة (Supportive care) للسيطرة على الألم وغيره من الأعراض، وأيضًا لتخفيف الآثار الجانبية للعلاج، فضلًا عن تخفيف مخاوفك العاطفية [٣٤].

الجراحة

تعد العمليات الجراحية خيارًا متاحًا بالنسبة لأغلب مرضى سرطان المثانة. يمكنك أن تتحدث مع جراحك عن أنواع الجراحات وأيهما الأنسب لك:

استئصال الورم من خلال مجرى البول (TUR): يستخدم الطبيب منظار المثانة لعلاج سرطان المثانة في مراحله المبكرة (المرحلة الصفيرية أو الأولى)، ولا تحتاج هذه الجراحة إلى عمل أي شق (جرح) (Incision) في الجسم، كل ما تحتاج إليه هو مخدر كلي (General anesthesia) أو تخدير نخاعي يدخل الطبيب منظار المثانة في المثانة من خلال مجرى البول، ويتم إدخال أداة الاستئصال عبر منظار المثانة وتقوم العروة السلكية الموجودة في نهاية الأداة باستئصال السرطان، ثم يتم تفنيت الخلايا السرطانية المتبقية بواسطة تيار كهربائي قد تكون هناك حاجة لتكرار جراحة الاستئصال عن طريق مجرى البول، كما أن المريض قد يتلقى علاجًا كيميائيًا أو بيولوجيًا بعد خضوعه لهذا النوع من الجراحات. طوال أيام قليلة بعد جراحة الاستئصال عن طريق مجرى البول، قد يلاحظ المريض وجود دم في البول، ويشعر بصعوبة أو ألم عند إخراج البول. ولكن فيما عدا ذلك، فإن هذه الجراحة تسبب مشكلات قليلة [٣٥].

جراحة مفتوحة يقوم الجراح بعمل شق في جسم المريض لاستئصال السرطان من المثانة. جزء من المثانة استئصال المثانة الجزئي بالنسبة لبعض المرضى يتواجد ورم صغير في المثانة، فلا يحتاج الجراح إلى استئصال المثانة بالكامل، فيستأصل الورم والجزء الموجود فيه من المثانة، وأيضًا العقد الليمفاوية القريبة منه. بعدما يتم استئصال جزء من المثانة، قد لا تكون قادرًا على تخزين قدر البول نفسه في مثانتك مثلما كنت تفعل قبل الجراحة. ومن ثم فإنك تحتاج إلى تفريغ مثانتك أكثر من ذي قبل، ولكن هذه المشكلة عادة ما تتحسن مع الوقت [٣٦].

الاستئصال الكامل للمثانة استئصال المثانة الكلي : بالنسبة لسرطان المثانة الذي يهاجم الطبقة العضلية منها (المرحلة الثانية أو المرحلة الثالثة في بعض الأحيان، يصبح استئصال المثانة الكلي أكثر الجراحات شيوعًا. ويستأصل الجراح المثانة بالكامل، والعقد الليمفاوية القريبة منها، وجزئًا من مجرى البول. كما أن الجراح يستأصل في العادة البروستاتا لدى الذكر وقد يستأصل الرحم لدى الإناث، فضلًا عن أنه يتم استئصال الأنسجة الأخرى القريبة منها. عندما يتم استئصال المثانة بالكامل، يصنع الجراح طريقة أخرى يتم من خلالها جمع البول من الكليتين وتخزينهما، فقد ترتدي كيسًا مسطحًا خارج الجسم تحت ملابسك، أو قد يستخدم الجراح جزءًا من الأمعاء (Intestine) ليصنع منها جيبًا صغيرًا داخل الجسم. والتعافي بعد الخضوع للجراحة يحتاج إلى بعض الوقت،

كما أن الوقت اللازم للتعافي يختلف من شخص لآخر، ولكن من الشائع أن تشعر بالضعف أو التعب [٣٧].

كما أنك قد تشعر بالألم أو بعدم راحة في الأيام الأولى القليلة، وقد تساعد العقاقير على التحكم في إحساسك بالألم. وقبل الجراحة، يجب أن تناقش خطة تخفيف الألم عنك مع الفريق القائم على رعايتك، وبعد الجراحة، يمكنهم تعديل الخطة إذا احتجت إلى تخفيف الألم أكثر [٣٨].

بعد الخضوع لجراحة استئصال الورم من خلال مجرى البول أو استئصال جزء من المثانة، يحتاج مجرى البول إلى بعض الوقت حتى يتماثل للشفاء. كما أنك سوف تحتاج إلى استخدام قسطرة (Catheter). والقسطرة هي أنبوب يدخل في مجرى البول ومنه إلى المثانة لصرف البول، وسوف تحتاج إلى استخدام القسطرة من خمسة أيام إلى ثلاثة أسابيع، وسوف يشرح لك الطبيب أو الممرضة كيفية الاعتناء بها [٣٩].

المعالجة الكيميائية

يستخدم العلاج الكيميائي الأدوية لقتل الخلايا السرطانية. عادةً ما يتضمن العلاج الكيميائي لسرطان المثانة اثنين أو أكثر من أدوية العلاج الكيميائي التي يتم استخدامها معًا.

يمكن إعطاء أدوية العلاج الكيميائي:

عن طريق الوريد (من خلال الوريد). كثيرًا ما يستخدم العلاج الكيميائي من خلال الوريد قبل جراحة إزالة المثانة لزيادة فرص علاج السرطان. يمكن أيضًا استخدام العلاج الكيميائي لقتل الخلايا السرطانية التي قد تبقى بعد الجراحة. في حالات معينة، يمكن الجمع بين العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي [٤٠].

مباشرة في المثانة (العلاج داخل المثانة). أثناء العلاج الكيميائي داخل المثانة، يتم تمرير أنبوب عبر مجرى البول مباشرة إلى المثانة. يوضع العلاج الكيميائي في المثانة لفترة زمنية محددة قبل تصريفه. ويمكن استخدامه كعلاج أساسي لسرطان المثانة السطحي، حيث تؤثر الخلايا السرطانية فقط على بطانة المثانة وليس الأنسجة العضلية العميقة [٤١].

العلاج الإشعاعي

يستخدم العلاج الإشعاعي حزمًا عالية الطاقة، مثل الأشعة السينية والبروتونات للقضاء على الخلايا السرطانية. يجري العلاج الإشعاعي لسرطان المثانة من جهاز يتحرك حول جسمك لتوجيه أشعة الطاقة إلى نقاط محددة بدقة. يُجمع في بعض الأحيان بين العلاج الإشعاعي والعلاج

الكيميائي لعلاج سرطان المثانة في حالات معينة، مثل الحالات التي لا تكون فيها الجراحة خيارًا ممكنًا أو مرغوبًا [٤٢].

العلاج المناعي

العلاج المناعي هو علاج دوائي يساعد جهازك المناعي على محاربة السرطان.

يمكن إعطاء العلاج المناعي كما يلي:

مباشرة في المثانة (العلاج داخل المثانة). قد يُوصى بالعلاج المناعي داخل المثانة بعد الخضوع لعملية قطع ورم المثانة عبر الإحليل (TURBT) لعلاج سرطانات المثانة الصغيرة التي لم تصل إلى الطبقات العضلية العميقة من المثانة. ويستخدم هذا العلاج عصية كالميت غيران (BCG)، وهو لقاح تم تطويره للوقاية من مرض السل. تُسبب عصية كالميت غيران (BCG) تفاعلًا في الجهاز المناعي يوجّه الخلايا المقاومة للجراثيم إلى المثانة [٤٣].

عن طريق الوريد (من خلال الوريد). يمكن إعطاء العلاج المناعي عن طريق الوريد لعلاج سرطان المثانة المتقدم أو الذي يعود بعد العلاج الأولي. تتوفر العديد من أدوية العلاج المناعي. وتساعد هذه الأدوية جهاز المناعة في اكتشاف الخلايا السرطانية ومقاومتها [٤٤].

العلاج الموجّه

تركز عقاقير العلاج الاستهدافي على نقاط الضعف المحددة الموجودة داخل الخلايا السرطانية. ومن خلال استهداف نقاط الضعف تلك، يمكن أن تتسبب العلاجات الدوائية الاستهدافية في قتل الخلايا السرطانية. قد تُفحص الخلايا السرطانية لديك لمعرفة ما إذا كان من المرجح أن يكون العلاج الاستهدافي فعالاً. قد يكون العلاج الاستهدافي خيارًا لعلاج سرطان المثانة المتقدم إذا لم تجد العلاجات الأخرى نفعًا [٤٥].

الحفاظ على المثانة

وفي حالات معينة، قد يفكر الأشخاص المصابون بسرطان المثانة المنتشر إلى العضلات والذين لا يرغبون في الخضوع لعملية جراحية لإزالة المثانة، في تجربة توليفة من العلاجات بدلاً من ذلك. يجمع هذا النهج، المعروف باسم العلاج الثلاثي بين قطع ورم المثانة عبر الإحليل (TURBT) والمعالجة الكيميائية والمعالجة الإشعاعية [٤٦].

أولاً، يقوم الجراح بإجراء قطع ورم المثانة عبر الإحليل لإزالة أكبر قدر ممكن من السرطان الموجود في المثانة مع الحفاظ على وظيفة المثانة. بعد قطع ورم المثانة عبر الإحليل، ستخضع لنظام من المعالجة الكيميائية إلى جانب المعالجة الإشعاعية. إذا لم يختفِ السرطان بالكامل بعد

تجربة العلاج الثلاثي أو إذا تكررت الإصابة بالسرطان المنتشر إلى العضلات، فقد يُوصي طبيبك بإجراء استئصال جذري للمثانة [٤٧].

بعد علاج سرطان المثانة

قد تتكرر الإصابة بسرطان المثانة، حتى بعد الخضوع لعلاج ناجح. لهذا السبب، يحتاج الأشخاص المصابون بسرطان المثانة إلى إجراء فحوصات للمتابعة تستمر لسنوات بعد الخضوع لعلاج ناجح. تعتمد الفحوصات التي ستخضع لها وعدد مرات إجرائها على نوع سرطان المثانة والطريقة التي تم بها علاجه، من بين عوامل أخرى [٤٨].

بشكل عام، يوصي الأطباء بإجراء اختبار لفحص المنطقة الداخلية لمجرى البول والمثانة (تنظير المثانة) كل ثلاثة إلى ستة أشهر خلال السنوات القليلة الأولى بعد علاج سرطان المثانة. بعد بضع سنوات من الملاحظة دون الكشف عن تكرار الإصابة بالسرطان، قد تحتاج إلى فحص تنظير المثانة مرة واحدة فقط في العام. قد يوصي طبيبك بإجراء فحوصات أخرى على فترات منتظمة أيضاً. قد يخضع الأشخاص المصابون بأمراض السرطان الفتاكة إلى فحوصات متكررة باستمرار. قد يخضع مرضى السرطان الأقل فتكاً إلى الفحوصات على نحو أقل تكراراً [٤٩]

1. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of bladder Cancer. *Medical Sciences*, 8(1), 15. <https://doi.org/10.3390/medsci8010015>
2. Anisimov, V. N., Sikora, E., & Pawelec, G. (2009). Relationships between cancer and aging: a multilevel approach. *Biogerontology*, 10(4), 323–338. <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9209-8>
3. What is cancer? (2021, October 11). National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
4. Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H. W., Karakiewicz, P. I., Kassouf, W., Kiemenev, L. A., La Vecchia, C., Shariat, S. F., & Lotan, Y. (2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European Urology*, 63(2), 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
5. Wong, M. C. S., Fung, F., Leung, C., Cheung, W. W., Goggins, W. B., & Ng, C. F. (2018). The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19199-z>
6. Redondo-González, E., De Castro, L. N., Sierra, J. M., De Las Casas, M. L. M., Vera-González, V., Ferrari, D. G., & Corchado, J. M. (2015). Bladder Carcinoma Data with Clinical Risk Factors and Molecular Markers: A Cluster Analysis. *BioMed Research International*, 2015, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2015/168682>

7. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer J Clin*, 68 (2018), pp. 394-424
8. J.W.F. Catto, K. Gordon, M. Collinson, et al. Radical cystectomy against intravesical BCG for high-risk high-grade nonmuscle invasive bladder cancer: results from the randomized controlled BRAVO-feasibility study *J Clin Oncol*, 39 (2021), pp. 202-214
9. J.A. Witjes, H.M. Bruins, R. Cathomas, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines *Eur Urol*, 79 (2021), pp. 82-104
10. D. Ramirez, A. Gupta, D. Canter, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer *BJU Int*, 117 (2016), pp. 783-786
11. E. Comperat, M.B. Amin, R. Cathomas, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments *Lancet*, 400 (2022), pp. 1712-1721
12. F. Islami, M. Stoklosa, J. Drope, A. Jemal Global and regional patterns of tobacco smoking and tobacco control policies *Eur Urol Focus*, 1 (2015), pp. 3-16
13. C. Zhang, S. Liu, L. Peng, et al. Does inflammatory bowel disease increase the risk of lower urinary tract tumors: a meta-analysis *Transl Androl Urol*, 10 (2021), pp. 164-173

14. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010;127(12):2893-2917
15. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: From tumor development to patient's death. *World Journal of Urology*. 2007;25(3):285-295
16. Nordentoft I, Lamy P, Birkenkamp-Demtröder K, Shumansky K, Vang S, Hornshøj H, et al. Mutational context and diverse clonal development in early and late bladder cancer. *Cell Reports*. 2014;7(5):1649-1663
17. Netto GJ. Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: Are we there yet? *Nature Reviews Urology*. 2012;9(1):41
18. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: Relationship to urothelial neoplasms. *Pathology*. 2010;42(4):360-363
19. Nordentoft I, Lamy P, Birkenkamp-Demtröder K, Shumansky K, Vang S, Hornshøj H, et al. Mutational context and diverse clonal development in early and late bladder cancer. *Cell Reports*. 2014;7(5):1649-1663
20. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis*. 2006;27(3):361-373
21. Shariat SF, Lotan Y, Vickers A, Karakiewicz PI, Schmitz-Dräger BJ, Goebell PJ, Malats N. Statistical consideration for clinical biomarker research in bladder cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2010 28, 4, pp. 389-400. Elsevier.
22. Schmitz-Dräger BJ, Droller M, Lokeshwar VB, Lotan Y, M'Liss AH, Van Rhijn BW, et al. Molecular markers for bladder

- cancer screening, early diagnosis, and surveillance: The WHO/ICUD consensus. *Urologia Internationalis*. 2015;94(1):1-24
23. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, Granig T, Mikuz G, Bartsch G, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU International*. 2008;102(3):291-296
24. Frigerio S, Padberg BC, Strebelt RT, Lenggenhager DM, Messthaler A, Abdou MT, et al. Improved detection of bladder carcinoma cells in voided urine by standardized microsatellite analysis. *International Journal of Cancer*. 2007;121(2):329-338
25. Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;107(9):2173-2179
26. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology*. 1995;45(3):387-397
27. Zuiverloon TC, de Jong FC, Theodorescu D. Clinical decision making in surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer: The evolving roles of urinary cytology and molecular markers. *Oncology*. 2017;31(12):855-862
28. Masuda N, Ogawa O, Park M, Liu AY, Goodison S, Dai Y, et al. Meta-analysis of a 10-plex urine-based biomarker assay for the detection of bladder cancer. *Oncotarget*. 2018;9(6):7101
29. Soukup V, Kalousová M, Capoun O, Sobotka R, Breytl Z, Pešl M, et al. Panel of urinary diagnostic markers for non-invasive detection of primary and recurrent urothelial urinary bladder carcinoma. *Urologia Internationalis*. 2015;95(1):56-64
30. Shabayek MI, Sayed OM, Attaia HA, Awida HA, Abozeed H. Diagnostic evaluation of urinary angiogenin (ANG) and

clusterin (CLU) as biomarker for bladder cancer. *Pathology & Oncology Research*. 2014;20(4):859-866

31. Salomo K, Huebner D, Boehme MU, Herr A, Brabetz W, Heberling U, et al. Urinary transcript quantitation of CK20 and IGF2 for the non-invasive bladder cancer detection. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017;143(9):1757-1769

32. Snell KI, Ward DG, Gordon NS, Goldsmith JC, Sutton AJ, Patel P, et al. Exploring the roles of urinary HAI-1, EpCAM & EGFR in bladder cancer prognosis & risk stratification. *Oncotarget*. 2018;9(38):25244

33. Yang Y, Xu J, Zhang Q. Detection of urinary survivin using a magnetic particles-based chemiluminescence immunoassay for the preliminary diagnosis of bladder cancer and renal cell carcinoma combined with LAPTM4B. *Oncology Letters*. 2018;15(5):7923-7933

34. Santi R, Cai T, Nobili S, Galli IC, Amorosi A, Comperat E, et al. Snail immunohistochemical overexpression correlates to recurrence risk in non-muscle invasive bladder cancer: Results from a longitudinal cohort study. *Virchows Archiv*. 2018;472(4):605-613

35. Azevedo R, Soares J, Gaiteiro C, Peixoto A, Lima L, Ferreira D, et al. Glycan affinity magnetic nanoplatfoms for urinary glyco-biomarkers discovery in bladder cancer. *Talanta*. 2018;184:347-355

36. Shao CH, Chen CL, Lin JY, Chen CJ, Fu SH, Chen YT, et al. Metabolite marker discovery for the detection of bladder cancer by comparative metabolomics. *Oncotarget*. 2017;8(24):38802

37. Liu X, Cheng X, Liu X, He L, Zhang W, Wang Y, et al. Investigation of the urinary metabolic variations and the application in bladder cancer biomarker discovery. *International Journal of Cancer*. 2018;143(2):408-418

38. Ward DG, Bryan RT. Liquid biopsies for bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*. 2017;6(2):331

39. Wald C. Diagnostics: A flow of information. *Nature*. 2017;551:S48-S50
40. Piao XM, Byun YJ, Kim WJ, Kim J. Unmasking molecular profiles of bladder cancer. *Investigative and Clinical Urology*. 2018;59(2):72-82
41. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World Journal of Urology*. 2018;36(12):1981-1995
42. Vanti WB, Nguyen T, Cheng R, Lynch KR, George SR, O'Dowd BF. Novel human G-protein-coupled receptors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;305(1):67-71
43. Łazarczyk M, Matyja E, Lipkowski A. Substance P and its receptors—a potential target for novel medicines in malignant brain tumor therapies (mini-review). *Folia Neuropathologica*. 2007;45(3):99-107
44. Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002;3(9):639-650
45. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2009;459(7245):356-363
46. Yoshida M, Miyazato M, Kangawa K. Orphan GPCRs and methods for identifying their ligands. In *Methods in Enzymology* 2012 Vol. 514, pp. 33-44. Academic Press.
47. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell*. 2008;135(3):561-571
48. Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(2):79-94