

## ارزیابی بررسی انواع واریانت‌های کارسینوم اوروتلیال و ارتباط آن با تهاجم به موسکولاریس پروپریا

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۶/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۸/۰۱

**زمینه و هدف:** تعیین نوع مورفولوژیک کارسینوم اوروتلیال تهاجمی و رفتار تهاجمی آنها به بافت‌های اطراف ضروری است. مطالعه حاضر با هدف بررسی انواع واریانت‌های کارسینوم اوروتلیال و ارتباط آن با تهاجم به موسکولاریس پروپریا انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی جمعیت مورد مطالعه شامل: کلیه بیماران مبتلا به کارسینوم اوروتلیال و سایر بدخیمی‌های مثانه با سابقه بستری در بیمارستان‌های لبافی‌نژاد و مدرس در فروردین ۱۴۰۱ لغایت اسفند ۱۳۹۸ بودند. جهت جمع‌آوری داده‌ها پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه، از بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان‌های لبافی‌نژاد و مدرس پرونده‌های بیماران مبتلا به کارسینوم اوروتلیال و سایر بدخیمی‌های مثانه استخراج شدند. اطلاعات زمینه‌ای، خصوصیات بالینی، داده‌های آزمایشگاهی و پاتولوژیک بیماران از طریق بازبینی پرونده بایگانی آنها گردآوری و ثبت شد. ارزیابی تمایز دایورجنت و مورفولوژی واریانت‌های گوناگون کارسینوم‌های وارد شده به مطالعه انجام گردید و درصد هریک از آنها تعیین شد. همچنین، موارد با تهاجم موسکولاریس پروپریا مشخص شده و فراوانی‌های هر نوع تهاجم در انواع واریانت‌ها تعیین گردید.

**یافته‌ها:** در مجموع ۱۲۴۳ بیمار در این مطالعه شرکت کردند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران به ترتیب: ۶۵/۲ و ۱۱/۲ سال بود. ۱۵۲ نفر (۱۲/۳٪) زن و ۱۰۹۱ نفر (۸۷/۷٪) مرد بودند. بیماران دارای مرحله PT1 بیش از ۵۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. بیماران مرحله PT4 تنها ۲/۷٪ از موارد را تشکیل می‌دهند. بیشترین فراوانی در کارسینوم اوروتلیال پایلاری گرید پایین مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد، کمتر از ۳۰٪ بیماران دارای تهاجم ماسکولاریس پروپریا بوده‌اند. در کارسینوم اوروتلیال تهاجمی با گرید بالا در مقایسه با سایر انواع هیستولوژیک در نسبت بیشتری از بیماران تهاجم موسکولاریس پروپریا مشاهده شده است و در کارسینوم اوروتلیال تهاجمی با گرید پایین کمترین نسبت تهاجم موسکولاریس پروپریا دیده شده است.

**کلمات کلیدی:** موسکولاریس پروپریا، کارسینوم یوروتلیال، واریانت.

آتوسا قریب<sup>۱</sup>، سحر یزدان‌پرست<sup>۱\*</sup>،  
پیمان محمدی تربتی<sup>۲</sup>

۱- گروه پاتولوژی، مرکز گسترش پژوهش‌های بالینی، بیمارستان آموزشی شهید مدرس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
۲- گروه پاتولوژی، بیمارستان لبافی‌نژاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه یادگار امام (ره)، تقاطع سعادت‌آباد، بیمارستان مدرس، واحد توسعه پژوهش‌های بالینی.

تلفن: ۰۲۱-۲۳۳۶۰۶۳۵

E-mail:  
saharyazdanparast88@gmail.com

### مقدمه

آن در سراسر جهان به‌ویژه در کشورهای توسعه یافته به‌طور پیوسته در حال افزایش است.<sup>۱</sup> میزان مرگ‌ومیر ناشی از کارسینوم یوروتلیال دارای تنوع منطقه‌ای در سراسر جهان است.<sup>۳</sup> مطالعات انجام شده در

سرطان مثانه، دهمین سرطان شایع در جهان است و میزان بروز

سیستوسکوپی به‌همراه بیوپسی ممکن است برای برداشتن موارد خاص استفاده شود. درمان سیتوتوکسیک داخل وزیکولار ممکن است برای موارد پرخطر اضافه شود. در همین حال، برای ۳۰٪ از بیمارانی که با سرطان مثانه مهاجم عضلانی (Muscle invasive bladder cancer, MIBC) مراجعه می‌کنند، شیمی‌درمانی ادجونت یا نیوادجونت یا جونت به عنوان استاندارد برای کاهش خطر عود در نظر گرفته می‌شود. سیستمی رادیکال درمان اصلی جراحی است. ممکن است از پرتوهای خارجی نیز استفاده شود. برای درمان بیماری متاستاتیک (که در حال حاضر تنها دارای نرخ بقای پنج ساله است)، شیمی‌درمانی پلاتین استاندارد باقی می‌ماند. اگرچه ایمونوتراپی‌های جدید، یعنی بازدارنده‌های نقاط کنترل، به‌عنوان گزینه‌های درمانی در خط اول و فراتر از آن در حال گسترش و محبوبیت هستند. در حالی که میزان بقا با تشخیص زودهنگام، تکنیک‌های جراحی رباتیک و معرفی ایمونوتراپی بهبود یافته است، سرطان مثانه همچنان یکی از عوامل مهم و در حال افزایش بار سرطان در سراسر جهان، به‌ویژه در کشورهای توسعه‌یافته است.<sup>۱۷</sup>

کارسینوم اوروتلیال تهاجمی با انواع مورفولوژی‌ها همراه است. سازمان جهانی بهداشت در طبقه‌بندی اخیر از این نوع کارسینوم براساس انواع مختلف رفتارهای مورفولوژیک و واریانت‌های پاتولوژیک اقدام به تعریف زیرطبقه‌های این نوع سرطان نموده است.<sup>۱۸</sup> بر این اساس، کارسینوم اوروتلیال به انواع فرم‌های هیستوپاتولوژیک (شامل: اسکواموس، گلانولار و تروفوبلاستیک) و الگوهای مختلف مورفولوژیک (شامل: نوع لانه گزیده، میکروپاپیلاری، میکروسیتیک، لنفوی تلیوما، پلاسماستیتوئید، سارکوماتوئید، ژیان سل، غنی از لیپید، غنی از گلیکوژن و تمایز نیافته) طبقه بندی شده است.<sup>۱۹، ۲۰</sup> براساس گزارشات منتشر شده، درصدی از واریانت‌ها شامل میکروپاپیلاری و پلاسماستیتوئید با پیش‌آگهی بیماری نیز در رابطه هستند و بر این اساس، دستورالعمل‌های بین‌المللی چنین توصیه می‌کنند که رابطه بین انواع مورفولوژیک این تومورها با رفتارهای تهاجمی تومور و همچنین بقای بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد.<sup>۲۱، ۲۲</sup> با این حال، براساس گزارشات موجود، در حدود ۴۴٪ کل مورفولوژی‌ها ممکن است تشخیص داده نشده باقی بمانند که واریانت‌های: لنفوی تلیال، پلاسماستیتوئید، میکروپاپیلاری از این دسته هستند.<sup>۲۳</sup> از طرفی این

منطقه آسیا نشان داده‌اند که بروز سرطان مثانه در مردان ۶۰ تا ۶۵ سال بسیار شایع است و شایعترین نوع سرطان مثانه از نظر هیستولوژی سرطان یوروتلیال است.<sup>۶-۴</sup>

مهمترین عوامل سرطان‌های مثانه در معرض قرارداشتن با مواد شیمیایی محیطی و شغلی است که مهمترین آنها دود تنباکو است. مواجه بیشتر مردان با دود تنباکو و موقعیت‌های بیشتر در مشاغل که با مواد سرطان‌زا تماس دارند را می‌توان مهمترین توضیح برای اختلاف جنسیتی چهار برابری در بروز سرطان مثانه در مردان نسبت به زنان دانست.<sup>۱</sup> خطر نسبی سرطان مثانه به‌دنبال مصرف دخانیات پس از سرطان ریه در رتبه دوم قرار دارد.<sup>۷</sup>

سرطان مثانه از نظر بالینی به سه نوع تقسیم می‌شود: غیرتهاجمی عضلانی، تهاجمی عضلانی و متاستاتیک که هر کدام از نظر بیولوژی تومور، فنوتیپ بالینی، مدیریت و پیش‌آگهی متفاوت هستند. علاوه بر ویژگی‌های بالینی، سرطان مثانه انواع بافت‌شناسی متعددی را شامل می‌شود که بینش‌های مهمی را در مورد بیولوژی، فنوتیپ، درمان و پیش‌آگهی ارائه می‌دهد.<sup>۸</sup> انواع واریانت‌های هیستولوژیک به‌عنوان فنوتیپ‌های هیستومورفولوژیک متفاوت یک نئوپلاسم خاص تعریف می‌شوند.<sup>۹</sup> علاوه بر تنوع هیستومورفولوژیک، حجم وسیعی از مطالب در مورد انواع مختلف مولکولی سرطان مثانه در حال تکامل است.<sup>۱۰-۱۵</sup>

<sup>۱۰</sup> برخی از انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال در مقایسه با کارسینوم اوروتلیال معمولی، با پیش‌آگهی ضعیف همراه هستند که ممکن است به بیماری بیولوژیکی تهاجمی‌تر یا پاسخ ضعیف‌تر به درمان مرتبط باشد. کار اولیه بر روی زیرگروه‌های مولکولی نشان می‌دهد که زیرگروه‌های پایه با افزایش پاسخ به شیمی‌درمانی نیوادجوانت مبتنی بر سیس پلاتین (Cisplatin-based neoadjuvant) مرتبط هستند.<sup>۱۶</sup> در دسترس بودن بافت‌شناسی واریانت می‌تواند بر تشخیص، درمان و پیش‌آگهی یک بیمار معین تأثیر بگذارد. بنابراین، لازم است که هر گونه بافت‌شناسی به‌طور دقیق تشخیص داده شده و گزارش شود.

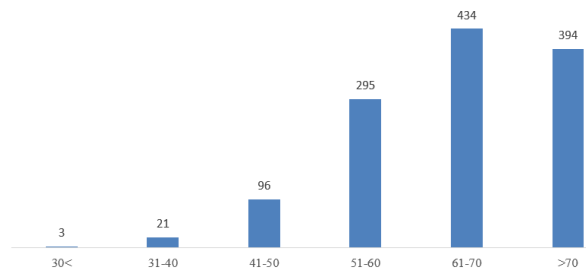
از هر ۱۰ مورد سرطان مثانه، هفت مورد در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شود، بنابراین امکان برداشتن بافت سرطانی و بهبود بقا فراهم می‌شود. سرطان‌های مثانه غیرتهاجمی عضلانی (Non-muscle invasive bladder cancers, NMIBC) معمولاً از طریق مجرای ادرار (Transurethral resection) برداشته می‌شوند.

پروپریا مشخص شده و فراوانی‌های هر نوع تهاجم در انواع واریانت‌ها تعیین گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از SPSS software, version 23 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده شد. آنالیز در دو بخش توصیفی و تحلیلی انجام شد. آنالیز توصیفی برای متغیرهای کمی با استفاده از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی و برای داده‌های رتبه‌ای و طبقه‌ای با استفاده از فراوانی مطلق و نسبی صورت گرفت. در آنالیز تحلیلی برای تعیین ارتباط بین متغیرهای کمی از آنالیز واریانس و متغیرهای کیفی از Chi-square test و Fisher's exact test استفاده شد. بررسی لازم از نظر مخدوش‌کنندگی یا تداخل اثر متغیرها با استفاده از رگرسیون لجستیک (Logistic regression) به عمل آمد، سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۱۲۴۳ بیمار در این مطالعه شرکت کردند. ۱۰۲۳ نفر (۸۲/۳٪) از بیمارستان لبافی‌نژاد و ۲۲۰ نفر (۱۷/۷٪) از بیمارستان مدرس وارد مطالعه شدند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران به ترتیب: ۶۵/۲ و ۱۱/۲ سال بود. ۱۵۲ نفر (۱۲/۳٪) زن و ۱۰۹۱ نفر (۸۷/۷٪) مرد بودند. نمودار ۴-۱ فراوانی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه را بر حسب گروه سنی آنها نشان می‌دهد. این نمودار بیانگر



نمودار ۱: فراوانی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بر حسب گروه سنی

مورفولوژی‌ها در تعیین بهترین روش درمانی به‌ویژه روش‌های جراحی بسیار مهم هستند. به‌عنوان مثال، سیستم‌تومی اولیه برای تومورهای T1 با مورفولوژی‌های میکروپاپیلاری، پلاسماستیتوئید، لانه گزیده، سارکوماتوئید، انواع واریانت‌های میکروسیتیک مدنظر قرار می‌گیرد. در مقابل در چنین اقدامات جراحی، انواع اسکواموس و گلانولار با پیش‌آگهی بدتر به‌دنبال جراحی خواهند بود.<sup>۲۵،۲۶</sup> مطالعه حاضر با هدف تعیین نوع مورفولوژیک کارسینوم اوروتلیال تهاجمی و رفتار تهاجمی آنها به بافت‌های اطراف ضروری است. آنچه در مطالعه حاضر بدان خواهیم پرداخت، بررسی انواع واریانت‌های کارسینوم اوروتلیال و ارتباط آن با تهاجم به موسکولاریس پروپریا خواهد بود.

## روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مقطعی و با رویکرد توصیفی و تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۸ لغایت ۱۴۰۱ در بیمارستان‌های لبافی‌نژاد و مدرس تهران انجام شد. کلیه بیماران مبتلا به کارسینوم اوروتلیال (Urothelial carcinoma) و سایر بدخیمی‌های مثانه با سابقه بستری در بیمارستان‌های لبافی‌نژاد و مدرس بودند. روش نمونه‌گیری به‌صورت نمونه‌گیری در دسترس (Convenience sampling) بود. حجم نمونه مورد نیاز برای انجام مطالعه براساس شیوع انواع تمایز دایورجنت و مورفولوژی واریانت‌های مربوط به کارسینوم اوروتلیال در جوامع تحت بررسی براساس مطالعات گذشته می‌باشد، با استفاده از داده‌های مطالعه Santana و همکاران، ۰/۵۱، ضریب سطح اطمینان ۱/۹۶ و مقدار خطای برآورد برابر ۰/۱۰ حدود ۱۰۰ نفر تعیین شد.<sup>۲۶</sup> جهت جمع‌آوری داده‌ها پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه (IR.SBMU.RETECH.REC.1403.713)، از بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان‌های لبافی‌نژاد و مدرس پرونده‌های بیماران مبتلا به کارسینوم اوروتلیال و سایر بدخیمی‌های مثانه استخراج شدند. اطلاعات زمینه‌ای، خصوصیات بالینی، داده‌های آزمایشگاهی و پاتولوژیک بیماران از طریق بازبینی پرونده بایگانی آنها گردآوری و ثبت شد. ارزیابی تمایز دایورجنت و مورفولوژی واریانت‌های گوناگون کارسینوم‌های وارد شده به مطالعه انجام گردید و درصد هریک از آنها تعیین شد. همچنین، موارد با تهاجم موسکولاریس

آن است که بیشترین فراوانی در گروه سنی ۵۱ الی ۷۰ سال و کمترین فراوانی در گروه سنی زیر ۳۰ سال دیده می‌شود.

جدول ۱ توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه را بر حسب Stage بیماری آنها نشان می‌دهد. این نمودار بیانگر آن است که بیماران دارای مرحله PT1 بیش از ۵۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. بیماران مرحله PT4 تنها ۲/۷٪ از موارد را تشکیل می‌دهند.

جدول ۲ توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه را بر حسب واریانت‌های هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه را بر حسب

Stage بیماری	تعداد(درصد)
PT1	۷۰۶(۵۶٫۷)
PT2	۲۲۹(۱۸٫۴)
PT3	۵۳(۴٫۳)
PT4	۳۳(۲٫۷)
PTa	۱۸۴(۱۴٫۸)
نامشخص	۳۸(۳٫۱)
مجموع	۱۲۴۳(۱۰۰)

جدول ۲: فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد مطالعه بر حسب واریانت‌های هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال

ردیف	واریانت‌های هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال	تعداد(درصد)
۱	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا	۴۳۴(۳۴٫۹)
۲	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید پایین	۴۴۳(۳۵٫۷)
۳	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا	۱۹۶(۱۵٫۸)
۴	نوع سارکوماتونید یا کارسینوم سارکوماتونید	۶(۰٫۵)
۵	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و تمایز سنگفرشی	۴۹(۳٫۹)
۶	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و تمایز سنگفرشی و واریانت غده‌ای	۲(۰٫۱۶)
۷	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا و تمایز سنگفرشی	۳۲(۲٫۵)
۸	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید پایین و تمایز سنگفرشی	۲(۰٫۱۶)
۹	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت غده‌ای	۱(۰٫۱)
۱۰	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا و واریانت غده‌ای	۷(۰٫۵)
۱۱	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت غده‌ای	۱(۰٫۱)
۱۲	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت میکروپاپیلاری	۶(۰٫۵)
۱۳	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا و واریانت میکروپاپیلاری	۳(۰٫۲)
۱۴	کم کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید یک و واریانت میکروپاپیلاری	۵(۰٫۴)
۱۵	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا و واریانت میکروپاپیلاری و واریانت مشابه لنفوایپتلیوما	۱(۰٫۱)
۱۶	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا و واریانت مشابه لنفوایپتلیوما	۱(۰٫۱)
۱۷	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت مشابه لنفوایپتلیوما	۳(۰٫۲)
۱۸	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت نورواندوکراین	۵(۰٫۴)
۱۹	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا	۱(۰٫۱)

اندکی در مردان بیشتر از زنان مشاهده شده است. Chi-square test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.

جدول ۵ ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و سن در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که توزیع اینها در گروه‌های سنی اختلاف چندانی ندارد. تقریباً در همه انواع بیماران دارای سنین بالاتر نسبت بیشتری از بیماران را تشکیل می‌دهند. Chi-square test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.

جدول ۶ ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و Stage در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است

آنها نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که بیشترین فراوانی کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید پایین و کمترین فراوانی در واریانت های کارسینوم سلول کوچک، پلاسماسیتوئید، رابدومیوسارکوم و تومور میوفیبروبلاستیک التهابی دیده می‌شود.

جدول ۳ توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه را بر حسب تهاجم تهاجم به موسکولاریس پروپریا نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که حدود ۲۷٪ بیماران دارای تهاجم به موسکولاریس پروپریا بوده‌اند.

جدول ۴ ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و جنس در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که تنها کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید پایین نسبت به سایرین

جدول ۲: فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد مطالعه بر حسب واریانت‌های هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال (ادامه)

ردیف	واریانت‌های هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال	تعداد(درصد)
۲۰	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت نورواندوکراین و نوع سارکوماتوئید یا کارسینوم سارکوماتوئید	۱(۰/۱)
۲۱	کارسینوم یوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت سارکوماتوئید یا کارسینوم سارکوماتوئید	۱(۰/۱)
۲۲	کارسینوم یوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت پلاسماسیتوئید	۱(۰/۱)
۲۳	کارسینوم یوروتلیال تهاجمی گرید بالا و واریانت غده‌ای و نوع میکروپاپیلاری	۱(۰/۱)
۲۴	کارسینوم سلول کوچک	۱(۰/۱)
	رابدومیوسارکوم	۱(۰/۱)
	کارسینوم تمایز نیافته و با تمایز کم	۴(۰/۳)
	کارسینوم سلول سنگفرشی	۱۶(۱/۳)
	آدنوکارسینوم مثانه	۶(۰/۵)
	تومور میوفیبروبلاستیک التهابی	۱(۰/۱)
	پاراگانگلیوما	۲(۰/۲)
	آدنوکارسینوم پروستات	۶(۰/۵)
	آدنوکارسینوم رکتوم (متاستاتیک یا دارای گسترش مستقیم)	۱(۰/۱)
	لیومیوسارکوم	۲(۰/۱۶)
	کارسینوم سلول شفاف رحم یا دهانه رحم	۱(۰/۱)
	مجموع	۱۲۴۳(۱۰۰)

سالنامه علمی پژوهشی شماره ۴۰، زمستان ۱۳۹۸

اما در Low grade papillary UC نسبت بیماران مرحله PT2 و PT2 در مقایسه با بقیه بسیار کمتر و نسبت بیماران دارای PTa در مقایسه با بقیه بسیار بیشتر است. Chi-square test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار می‌باشد. همچنین Chi-square test برای روند نشان داد، روند تغییرات تعداد بیماران Stage های مختلف در انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال از نظر آماری معنادار است. جدول ۷ ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و تهاجم موسکولاریس پروپریا در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که در High grade invasive UC در مقایسه با بقیه در نسبت بیشتری از بیماران تهاجم موسکولاریس پروپریا مشاهده شده است و در Low grade papillary UC کمترین نسبت

جدول ۳: فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد مطالعه بر حسب تهاجم به موسکولاریس پروپریا

تعداد(درصد)	تهاجم Muscularis Propria
۳۳۲(۲۶/۸)	بله
۵۶۹(۴۵/۸)	خیر
۳۳۴۱(۲۴/۴)	نامشخص
۱۲۴۳(۱۰۰)	مجموع

که توزیع آنها در گروه‌های مختلف از نظر Stage بیماری متفاوت است. در همه آنها بیشترین نسبت بیماران در مرحله PT1 قرار دارند.

جدول ۴: ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و جنس در بیماران مورد مطالعه

جنس	نوع سرطان	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید پایین	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا	سایر واریانت‌ها	مجموع
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
زن		۵۶(۱۲/۹)	۵۰(۱۱/۱)	۲۵(۱۲/۸)	۲۱(۱۲/۷)	۱۵۲(۱۲/۳)
مرد		۳۷۷(۸۷/۱)	۳۹۹(۸۸/۹)	۱۷۱(۸۷/۲)	۱۴۴(۸۷/۳)	۱۰۹۱(۸۷/۸)
مجموع		۴۳۳(۱۰۰)	۴۴۹(۱۰۰)	۱۹۶(۱۰۰)	۱۶۵(۱۰۰)	۱۲۴۳(۱۰۰)
P				۰/۸۵		

جدول ۵: ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و سن در بیماران مورد مطالعه

سن	نوع سرطان	کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید پایین	کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا	سایر واریانت‌ها	مجموع
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
کمتر از ۴۰ سال		۵(۱/۲)	۱۱(۲/۴)	۵(۲/۶)	۳(۱/۸)	۲۴(۱/۹)
۴۱ الی ۵۰ سال		۳۱(۷/۲)	۴۳(۹/۶)	۱۴(۶/۶)	۸(۴/۸)	۹۵(۷/۶)
۵۱ الی ۶۰ سال		۹۶(۲۱/۹)	۱۱۲(۲۴/۹)	۴۹(۲۵/۰)	۳۸(۲۳/۰)	۲۹۴(۲۳/۷)
۶۱ الی ۷۰ سال		۱۶۱(۳۷/۲)	۱۵۷(۳۵/۰)	۶۳(۳۲/۱)	۵۵(۳۳/۳)	۴۳۶(۳۵/۱)
بالتر از ۷۰ سال		۱۴۱(۳۲/۶)	۱۲۶(۲۸/۱)	۶۶(۳۳/۷)	۶۱(۳۷/۰)	۳۹۴(۳۱/۷)
مجموع		۴۳۳(۱۰۰)	۴۴۹(۱۰۰)	۱۹۶(۱۰۰)	۱۶۵(۱۰۰)	۱۲۴۳(۱۰۰)
P				۰/۴۰		

جدول 6: ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و Stage در بیماران مورد مطالعه

Stage	نوع سرطان		کارسینوم اوروتلیال	کارسینوم اوروتلیال	سایر واریانت‌ها	مجموع
	پاپیلاری گرید بالا	کارسینوم اوروتلیال	تهاجمی گرید پایین	کارسینوم اوروتلیال	تهاجمی گرید بالا	
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
PT1	283(76.4)	287(63.9)	76(37.8)	60(35.4)	706(56.8)	
PT2	96(22.2)	2(0.4)	73(37.2)	56(33.9)	227(18.3)	
PT3	15(3.5)	2(0.4)	19(9.7)	17(10.3)	53(4.3)	
PT4	6(1.4)	0(0)	19(9.7)	8(4.8)	33(2.7)	
PTa	30(6.9)	149(33.2)	4(2.0)	1(0.6)	184(14.8)	
نامشخص	3(0.7)	9(2.0)	5(2.6)	23(13.9)	40(3.2)	
مجموع	433(100)	449(100)	196(100)	165(100)	1243(100)	
P			0.0001			

جدول 7: ارتباط انواع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال و تهاجم موسکولاریس پروپریا در بیماران مورد مطالعه

نوع سرطان	تهاجم موسکولاریس پروپریا		کارسینوم اوروتلیال	کارسینوم اوروتلیال	سایر واریانت‌ها	مجموع
	پاپیلاری گرید بالا	کارسینوم اوروتلیال	تهاجمی گرید پایین	کارسینوم اوروتلیال	تهاجمی گرید بالا	
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
بله	120(27.7)	9(2.0)	117(59.7)	84(50.9)	330(26.5)	
خیر	226(52.2)	270(60.1)	41(20.9)	32(19.4)	569(45.8)	
نامشخص	87(20.1)	170(37.9)	38(19.4)	49(29.7)	344(27.7)	
مجموع	433(100)	449(100)	196(100)	165(100)	1243(100)	
P			0.0001			

جدول 8: مدل نهایی ارتباط تهاجم موسکولاریس پروپریا و متغیرهای زمینه‌ای بیماران مورد مطالعه

متغیر	سطح مبنا		P	OR	سایر سطوح	
	حد بالا	حد پایین			CI 95% OR	حد بالا
سن (سال)			0.329	1.00	1.02	0.99
جنس	مرد		0.049	1/88	3/55	1/00
Stage			0.000	2/06	2/51	1/69
نوع واریانت	کارسینوم اوروتلیال		0.000	0/01	0/04	0/01
هیستولوژیک	پاپیلاری گرید بالا		0.000	4/61	1/23	2/94
ثابت مدل			0.000	0/04		

قرار گرفتن با مواد سرطان زا نیاز دارد.<sup>۲۹،۳۸</sup> در این مطالعه افزایش سن با تهاجم موسکولاریس پروپریا ارتباط معناداری نداشت درحالی‌که در مطالعه Jue و همکاران سن یکی از عوامل پیش‌بینی‌کننده پیش‌آگهی بد بیماری بود.<sup>۳۰</sup>

این مطالعه نشان داد که نوع هیستولوژیک کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید بالا، کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید پایین و کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا بیش از ۸۵٪ از موارد مورد مطالعه را تشکیل می‌دهند و کمترین فراوانی در واریانت کارسینوم سلول کوچک، پلاسماستئوئید و تومورهای رابدومیوسارکوم و تومور میوفیبروبلاستیک التهابی دیده می‌شود. در مطالعه حاضر در مجموع ۷۰٪ از بیماران دارای انواع هیستولوژی پاپیلاری گرید بالا و پایین بودند. درحالی‌که در برخی از دیگر مطالعات انجام شده نسبت کمتری از بیماران دارای واریانت پاپیلاری بودند.<sup>۳۶</sup> در مطالعه ما ۱۱۲۳ بیمار (۹۰/۲٪) هیستولوژی تک واریانته داشتند. Shah و همکاران نیز نتایج مشابهی را به دست آوردند به طوری که در کل ۹۰٪ بیماران هیستولوژی تک واریانته داشتند.<sup>۱۹</sup>

در مطالعه حاضر تنها یک بیمار دارای واریانت کارسینوم سلول کوچک و پلاسماستئوئید بود. ۴۹ بیمار (۳/۹٪) دارای واریانت تمایز سنگفرشی به همراه کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا بودند، ۳۲ بیمار (۲/۵٪) دارای واریانت تمایز سنگفرشی به همراه کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید بالا بودند. در مقایسه با این نسبت‌ها در مطالعه Santana و همکاران موارد دارای واریانت اسکواموس ۳۹٪ از بیماران را تشکیل داده‌اند.<sup>۳۶</sup> در مطالعه Shah و همکاران تمایز اسکواموس با شیوع ۳۲٪ بیشترین واریانت هیستولوژیک بود.<sup>۱۹</sup> در مطالعه Xylinas و همکاران موارد دارای واریانت اسکواموس ۱۱/۴٪ بیماران را تشکیل دادند.<sup>۳۱</sup>

مطالعه حاضر نشان داد، حدود ۲۷٪ بیماران دارای تهاجم Muscularis propria بوده‌اند. در مقایسه با مطالعه ما، Hassan و همکاران نشان داد، موارد دارای تهاجم muscularis propria ۶۹٪ از بیماران با تشخیص کارسینوم اوروتلیال تهاجمی را شامل شده‌اند.<sup>۳۲</sup> سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۶، طبقه‌بندی سرطان اوروتلیال مهاجم و تومورهای تشخیص داده شده را با تمایز متفاوت و مورفولوژی متغیر به‌روزرسانی کرد. مورفولوژی کارسینوم اوروتلیال دارای انعطاف وسیعی است. مورفولوژی برخی از واریانت‌ها نادر

تهاجم موسکولاریس پروپریا دیده شده است. Chi-square test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار می‌باشد. جدول ۸ مدل نهایی ارتباط تهاجم موسکولاریس پروپریا و متغیرهای زمینه‌ای آنها را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که متغیرهای سن، جنس، Stage بیماری و نوع واریانت هیستولوژیک در مدل نهایی قرار گرفته‌اند. در این میان ارتباط جنس، Stage بیماری و نوع واریانت هیستولوژیک با تهاجم موسکولاریس پروپریا معنادار می‌باشد.

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد، اکثر کارسینوم‌های اوروتلیال مورد بررسی در مردان تشخیص داده شده است و بیش از ۸۷٪ از موارد را تشکیل داده‌اند. به‌طور کلی میزان بروز سرطان مثانه در مردان چند برابر زنان است. مواجه بیشتر مردان با دود تنباکو و موقعیت‌های بیشتر در مشاغلی که با مواد سرطان‌زا تماس دارند را می‌توان مهم‌ترین توضیح برای اختلاف جنسیتی چهار برابری در بروز سرطان مثانه در مردان نسبت به زنان دانست.<sup>۱</sup> کارسینوم اوروتلیال پاپیلاری گرید پایین نسبت به بقیه اندکی در مردان بیشتر مشاهده شده است. اما اختلاف مردان و زنان از نظر آماری معنادار نمی‌باشد. در مقایسه با مطالعه ما Scheller و همکاران نشان دادند، زنان میزان قابل‌توجهی بالاتری از سرطان مثانه مهاجم عضلانی را تجربه می‌کنند ( $P=0/04$ ). کارسینوم درجا (Carcinoma in situ, CIS) به‌طور معناداری در بین مردان شایعتر است ( $P=0/01$ ). اما میزان عود و پیشرفت تفاوت جنسیتی معناداری را نشان نداد.<sup>۳۷</sup>

بیشترین فراوانی در گروه سنی ۵۱ الی ۷۰ و کمترین فراوانی در گروه سنی زیر ۳۰ سال دیده می‌شود. توزیع انواع واریانت‌ها در گروه‌های سنی اختلاف چندانی ندارد. تقریباً در همه واریانت‌ها بیماران دارای سنین بالاتر نسبت بیشتری از بیماران را تشکیل می‌دهند. مطالعات انجام شده در منطقه آسیا نیز نشان داده‌اند که بروز سرطان مثانه در مردان ۶۰ تا ۶۵ سال بسیار شایع است.<sup>۶-۴</sup> از طرفی برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تقریباً ۸۰٪ از موارد سرطان مثانه در بزرگسالان ۶۵ ساله یا بالاتر تشخیص داده می‌شوند که منعکس‌کننده یک دوره بیماری است که به چندین دهه در معرض

پلاسماسیتوئیدی به دلیل پیامدهای بالقوه در پیش‌آگهی، حتی در تومورهای تهاجمی سطحی (Tumor invades subepithelial connective tissue (lamina propria), PT1) مهم هستند.<sup>۳۹-۴۲</sup>

علاوه بر این، گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد این گونه‌ها معمولاً در برنامه‌های روزانه نادیده گرفته می‌شوند که نشان می‌دهد تأثیری بر مراقبت‌های مرتبط با بررسی آسیب‌شناسی مرکزی دارد. به‌طور کلی، ۲۰٪ از کارسینوم‌های اوروتلیال مهاجم، مورفولوژی متفاوت/متغیر را نشان می‌دهند و ۴۴٪ از آن‌ها عمدتاً شناسایی نشده‌اند.<sup>۱۹</sup>

تشخیص نوع میکروپاپیلاری ممکن است دشوار باشد زیرا با کارسینوم‌های مهاجم معمولی از نظر فضاهای فضاها لاکونار (Lacunar spaces) با رشد اپیتلیال در درون آنها شباهت دارد. میکروپاپیلاهای واقعی یک فرآیند رشته‌ای ظریف بدون هسته فیبروواسکلر واقعی هستند که در فضاهای لاکونار قرار گرفته‌اند. ویژگی‌هایی که برای نوع میکروپاپیلاری متمایز می‌شوند، لانه‌های اپیتلیال متعدد در یک حلقه اپیتلیال منفرد هستند.<sup>۳۶</sup>

مورفولوژی میکروپاپیلاری با پیش‌آگهی ضعیف همراه بوده و درصد مورفولوژی میکروپاپیلاری در رزکسیون‌های ترانس پیش‌براه برای پیش‌بینی مرحله بالاتر و مرگ به دلیل سرطان شناخته شده است.<sup>۳۹،۴۳،۴۴</sup>

این یافته‌ها دلیل اصلی گزارش نمودن حضور و درصد مورفولوژی میکروپاپیلاری در گزارش‌های پاتولوژی هستند. ارتباط با پیامد ضعیف‌تر باعث شد که برخی از نویسندگان سیستم‌تومی اولیه را حتی در تومورهای PT1 پیشنهاد کنند.<sup>۴۵</sup>

از آنجایی که برخی از موارد درمان شده با سیستم‌تومی اولیه هنوز مرحله پیشرفته و مناسب‌تری را نشان می‌دهند، در نظر گرفتن شیمی‌درمانی نئوادجوانت پیشنهاد شده است.<sup>۴۱</sup> درحالی‌که یک مطالعه مزایای شیمی‌درمانی قبلی را فقط در بیماری تهاجمی عضلانی پیشنهاد می‌کند.<sup>۴۶</sup> به‌تازگی یک متاآنالیز نشان داد که اگرچه کارسینوم یوروتلیال میکروپاپیلاری با بیماری پیشرفته‌تر در تشخیص همراه است اما با نتایج ضعیف‌تر پس از درمان جراحی همراه نیست.<sup>۳۳</sup>

واریانت پلاسماسیتوئید معمولاً بقای ضعیف با مرحله پیشرفته و تشخیص دیر هنگام همراه است.<sup>۴۷</sup> در یک کارآزمایی کارسینوم اوروتلیال مهاجم عضلانی، که با سیستم‌تومی رادیکال و شیمی‌درمانی

هستند و تعداد کم این واریانت‌ها ارزیابی اثرات بالینی آنها را محدود می‌کند. واریانت‌های سنگفرشی و غده‌ای رایج‌ترین تمایزهای واگرا هستند. سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۶ الگوهای میکروپاپیلاری، پلاسماسیتوئیدی، سارکوماتوئیدی و با تمایز ضعیف را به‌عنوان گونه‌های تهاجمی‌تر شناسایی کرد اعلام کرد که درصد هر یک از واریته‌ها باید گزارش شود.<sup>۳۳،۳۴</sup>

کمیته مشترک سرطان آمریکا (AJCC) در کتابچه راهنمای مرحله‌بندی کنونی خود، بیان می‌کند که تأثیر پیش‌آگهی زیرگروه‌های کارسینوم اوروتلیال یک موضوع تحقیقاتی فعال است، با این حال تأیید می‌کند که مورفولوژی‌های کارسینوم سلول کوچک، پلاسماسیتوئید و سارکوماتوئید با کاهش بقا مرتبط هستند.<sup>۳۵</sup>

تشخیص واریانت‌های دارای مورفولوژی واگرا/متغیر با رفتارهای بالینی متفاوت اهمیت دارد. زیرا به‌طور پیش‌فرض، تقریباً تمام ناحیه سرطان اوروتلیال مهاجم به‌عنوان درجه بالا دسته‌بندی شده است.<sup>۳۶</sup>

مجموعه داده‌های انجمن بین‌المللی گزارش سرطان (ICCR) توصیه می‌کند که برای گزارش موارد سرطان همه مورفولوژی‌های متفاوت/متغیر در کارسینوم اوروتلیال باید به‌صورت درصدی از حجم کل تومور توصیف و اندازه‌گیری شود.<sup>۳۷</sup>

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بیماران دارای مرحله PT1 بیش از ۵۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. بیماران مرحله PT4 تنها ۲/۷٪ از موارد را تشکیل می‌دهند. توزیع انواع هیستولوژیک در گروه‌های مختلف از نظر Stage بیماری متفاوت است. در همه انواع بیشترین نسبت بیماران در مرحله PT1 قرار دارند. اما در کارسینوم اوروتلیال تهاجمی گرید پایین نسبت بیماران مرحله PT2 و PT2 در مقایسه با بقیه بسیار کمتر و نسبت بیماران دارای واریانت PTa در مقایسه با بقیه انواع بسیار بیشتر است. اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار می‌باشد.

Yasui و همکاران نشان دادند، میزان تهاجم سرطان مثانه و مرگ‌ومیر آن در مراحل مختلف بیماری متفاوت است. میزان تهاجم در بیماران مرحله PT1a ۵/۱٪، در بیماران مرحله PT1b ۶/۷٪ و در بیماران مرحله PT1c ۳۷/۵٪ بوده است. میزان مرگ بیماران در مراحل ذکر شده به‌ترتیب: ۲/۶، صفر و ۱۸/۸٪ بود. بیماران مبتلا به سرطان pT1a یا pT1b پیش‌آگهی بهتری نسبت به بیماران مبتلا به سرطان pT1c داشتند.<sup>۳۸</sup> براساس مطالعات انجام شده انواع میکروپاپیلاری و

بازسازی مجدد رزکسیون از طریق مجرای پیشابراه در عرض ۶-۴ هفته زمانی که رویکرد کاهش مthane در نظر گرفته می‌شود، یا در نظر گرفتن سیستم‌تومی زودهنگام به دلیل خطر بالای آپستینگ (براساس نظر کارشناس) است.<sup>۶۰</sup>

دستورالعمل‌های انجمن اورولوژی اروپا (European Association of Urology, EAU) در مورد سرطان مthane غیر تهاجمی عضلانی، مورفولوژی‌های میکروپاپیلاری، تودرتو، پلاسماسیتوئید، سارکوماتوئید، میکروکیستیک، سنگفرشی و آدنو واگرا/متغیر را که با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط هستند، بیان می‌کند.<sup>۶۱</sup>

براساس دستورالعمل انجمن اورولوژی اروپا شیمی‌درمانی نئوادجوانت ممکن است برای بیماران مبتلا به انواع میکروپاپیلاری، پلاسماسیتوئید، سارکوماتوئید و مختلط و به‌ویژه برای بیماران مبتلا به تومورهای نورواندوکراین مفید باشد.<sup>۶۲</sup> چندین گزارش تمایز سنگفرشی را با بیماری در مراحل پیشرفته‌تر در هنگام ارائه مرتبط دانسته‌اند.<sup>۶۳-۶۴</sup> با این حال، اگر چنین مورفولوژی یک پیش‌بینی‌کننده مستقل پیش‌آگهی ضعیف باشد، بحث‌برانگیز است.<sup>۳۴</sup> آگاهی از طبقه‌بندی بافت‌شناسی واریانت احتمالاً اهمیت بیشتری پیدا خواهد کرد. زیرا مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مورفولوژی‌های سنگفرشی و لنفوپاتیلوم ممکن است پاسخ پاتولوژیک ایمونوتراپی anti-PD-1 نئوادجوانت را پیش‌بینی کنند.<sup>۶۵</sup> مطالعه حاضر نشان داد، کمتر از ۳۰٪ بیماران دارای تهاجم Muscularis Propria بوده‌اند. بیماران دارای هیستولوژی High grade invasive UC در مقایسه با بیماران مبتلا به سایر انواع بیشتر در معرض تهاجم به موسکولاریس پروپریا هستند و بیماران دارای هیستولوژی Low grade papillary UC در این زمینه در معرض خطر کمتری هستند. جنس، Stage بیماری و نوع واریانت هیستولوژیک به عنوان متغیرهایی شناخته شدند که با تهاجم به موسکولاریس پروپریا به‌طور معناداری ارتباط دارند.

سیاسگزاری: نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید مدرس و لبافی نژاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، جهت پشتیبانی و همکاری در طول دوره مطالعه اعلام می‌دارند. این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی انواع واریانت‌های کارسینوم اوروتلیال و ارتباط آن با تهاجم به موسکولاریس پروپریا در سال ۱۴۰۲-۱۳۹۸" در مقطع دکترای تخصصی پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است.

کمکی مبتنی بر سیس پلاتین درمان شد، نشان داده شد که مورفولوژی پلاسماسیتوئید در مقایسه با سرطان اوروتلیال معمولی و انواع میکروپاپیلاری، یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای بقای ضعیف است.<sup>۴۸</sup> به‌عبارت دیگر، مطالعات اخیر تأثیر مورفولوژی پلاسماسیتوئید را بر پیامد بیماری نشان ندادند.<sup>۴۹</sup> یک ویژگی بالینی متمایز در این بیماران، نرخ بالای عود با گسترش صفاقی است.<sup>۵۰-۵۱</sup> یک مشکل بالقوه در سیستم‌سکوپی این است که تومور ممکن است بدون تومور مخاطی قابل شناسایی، به عضله پروپریا حمله کند.<sup>۵۰</sup> برخی از نویسندگان با بازتاب بحث در مورد سیستم‌تومی اولیه برای درمان نوع میکروپاپیلاری، درمان تهاجمی را در بیماری PT1 با مورفولوژی پلاسماسیتوئید پیشنهاد می‌کنند.<sup>۴۱</sup> هر دو نوع میکروپاپیلاری و پلاسماسیتوئیدی معمولاً تغییرات انکوژن HER2 از جمله تقویت و جهش را نشان می‌دهند و بنابراین ممکن است در آینده مستعد درمان هدف باشند.<sup>۵۳-۵۶</sup> نقش مستقیم مورفولوژی واگرا/متغیر در تصمیم‌گیری درمان بحث‌برانگیز است. برخی از نویسندگان یک الگوریتم درمانی با سیستم‌تومی زودرس در سرطان مthane غیرتهاجمی عضلانی (T1) با مورفولوژی میکروپاپیلاری، پلاسماسیتوئید و سارکوماتوئید پیشنهاد می‌کنند.<sup>۵۶</sup> اگرچه درمان جراحی اولیه به صراحت در الگوریتم عملی MD Anderson توصیه نمی‌شود، بیماران مبتلا به انواع میکروپاپیلاری و سارکوماتوئید ممکن است به‌عنوان تومورهای T2 پیگیری شوند. سیستم‌تومی اولیه باید در مورفولوژی‌های مختلف در نظر گرفته شود که سرطان همزمان را در محل نشان می‌دهند.<sup>۵۸</sup> دستورالعمل شبکه ملی جامع سرطان (National comprehensive cancer network, NCCN) بیان می‌کند که سرطان مthane غیرتهاجمی عضلانی با مورفولوژی‌های میکروپاپیلاری، پلاسماسیتوئیدی و سارکوماتوئیدی در معرض خطر بیشتری برای پیشرفت بیماری است و لازم است رویکرد تهاجمی‌تری برای مقابله با آن در نظر گرفته شود.<sup>۵۹</sup> انجمن اورولوژی آمریکا (AUA) و انجمن انکولوژی اورولوژیک (SUO) اشاره می‌کنند که یک آسیب‌شناس مجرب دستگاه تناسلی باید هرگونه تردید را در مورد واریانت مشکوک و هیستولوژی آن (مانند میکروپاپیلاری، تودرتو، پلاسماسیتوئید، نورواندوکراین و سارکوماتوئید)، تمایز گسترده سنگفرشی یا غده‌ای، یا وجود/عدم وجود تهاجم آنژیولنفاتیک بررسی کند. وجود بافت‌شناسی واریانت نیازمند

## References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
- Greene F. American Joint Committee on Cancer. *American Cancer Society AJCC Cancer Staging Manual*. 2002.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6):474-81.
- Gupta P, Jain M, Kapoor R, Muruganandham K, Srivastava A, Mandhani A. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2009;25(2):207.
- Kong C, Singam P, Hong GE, Cheok LB, Azrif M, Tamil AM, et al. Clinicopathological features of bladder tumours in a single institution in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):149-52.
- Matalka I, Bani-Hani K, Shotar A, Bani Hani O, Bani-Hani I. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological study. *Singapore medical journal*. 2008;49(10):790.
- Wong MC, Fung FD, Leung C, Cheung WW, Goggins WB, Ng C. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Scientific reports*. 2018;8(1):1129.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *European urology*. 2016;70(1):106-19.
- Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern Pathology*. 2009;22:S96-S118.
- Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer cell*. 2014;25(2):152-65.
- Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2014;111(8):3110-5.
- Mo Q, Nikolas F, Chen F, Tramel Z, Lee Y-C, Hayashi K, et al. Prognostic power of a tumor differentiation gene signature for bladder urothelial carcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(5):448-59.
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell*. 2017;171(3):540-56. e25.
- Rebouissou S, Bernard-Pierrot I, de Reyniès A, Lepage M-L, Krucker C, Chapeaublanc E, et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Science translational medicine*. 2014;6(244):244ra91-ra91.
- Marzouka N-a-d, Eriksson P, Rovira C, Liedberg F, Sjö Dahl G, Höglund M. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Scientific reports*. 2018;8(1):3737.
- Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BW, Winters B, Douglas J, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *European urology*. 2017;72(4):544-54.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Medical sciences*. 2020;8(1):15.
- Luchey AM, Manimala NJ, Dickinson S, Dhillon J, Agarwal G, Lockhart JL, et al. Change in management based on pathologic second opinion among bladder cancer patients presenting to a comprehensive cancer center: implications for clinical practice. *Urology*. 2016;93:130-4.
- Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP, editors. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2013: Elsevier.
- Linder BJ, Boorjian SA, Chevillet JC, Sukov WR, Thapa P, Tarrell RF, et al. The impact of histological reclassification during pathology re-review-evidence of a Will Rogers effect in bladder cancer? *The Journal of urology*. 2013;190(5):1692-7.
- Cai T, Tiscione D, Verze P, Pomara G, Racioppi M, Nesi G, et al. Concordance and clinical significance of uncommon variants of bladder urothelial carcinoma in transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Urology*. 2014;84(5):1141-6.
- Abufaraj M, Shariat SF, Foerster B, Pozo C, Moschini M, D'Andrea D, et al. Accuracy and prognostic value of variant histology and lymphovascular invasion at transurethral resection of bladder. *World Journal of Urology*. 2018;36(2):231-240.
- Warrick JI, Sjö Dahl G, Kaag M, Raman JD, Merrill S, Shuman L, et al. Intratumoral heterogeneity of bladder cancer by molecular subtypes and histologic variants. *European urology*. 2019;75(1):18-22.
- Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(12):1777-87.
- Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordóñez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer*. 1991;67(8):2165-72.
- Santana SC, de Souza MF, Amaral MEP, Athanazio DA. Divergent differentiation and variant morphology in invasive urothelial carcinomas—association with muscle-invasive disease. *Surgical and Experimental Pathology*. 2020;3:1-6.
- Scheller T, Hofmann R, Hegele A. Sex-related differences in urothelial cell carcinoma of the bladder in Germany. *Cancer Management and Research*. 2018:309-16.
- Mushtaq J, Thurairaja R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(9):529-37.
- Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesseliuss A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2016;31:811-51.
- Jue JS, Koru-Sengul T, Moore KJ, Miao F, Alameddine M, Nahar B, et al. Sociodemographic and survival disparities for histologic variants of bladder cancer. *The Canadian Journal of Urology*. 2018;25(1):9179-85.
- Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, et al. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *European Journal of Cancer*. 2013;49(8):1889-97.
- Hassan O, Murati Amador B, Lombardo KA, Salles D, Cuello F, Marwaha AS, et al. Clinical significance of urothelial carcinoma ambiguous for muscularis propria invasion on initial transurethral resection of bladder tumor. *World journal of urology*. 2020;38:389-95.
- Abufaraj M, Foerster B, Schernhammer E, Moschini M, Kimura S, Hassler MR, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis of disease characteristics and treatment outcomes. *European urology*. 2019;75(4):649-658.
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright T, Reuter V. Tumours of the urinary tract. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition) *IARC*, Lyon: pp77-pp134. 2016.
- Bochner BH, Hansel DE, Efstathiou JA, Konety B, Lee CT, McKiernan JM et al (n.d.) *AJCC Cancer staging manual*, 8th edn. Springer, Chicago, pp 757–765.
- Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Modern pathology*. 2015;28(5):612-30.

37. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (n.d.) - Carcinoma of the Bladder Histopathology Reporting Guide Cystectomy, Cystoprostatectomy and Diverticulectomy Specimen. <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Urinary-Male-Genital/Carcinoma-of-the-Bladder-Cystectomy-Cystoprostatect/ICCR-Urinary-Tract-Bladder-bookmarked-guide.pdf> Accessed 1 Jan 2024.
38. Yasui M, Ohta J-i, Aoki S, Tajirika H, Terao H, Funahashi M, et al. Prognosis of patients with T1 bladder cancer after en bloc transurethral resection of bladder tumor stratified by invasion to the level of the muscularis mucosa. *International Urology and Nephrology*. 2021;53:1105-9.
39. Gaya JM, Palou J, Algaba F, Arce J, Rodriguez-Faba O, Villavicencio H. The case for conservative management in the treatment of patients with non-muscle-invasive micropapillary bladder carcinoma without carcinoma in situ. *The Canadian journal of urology*. 2010;17(5):5370-6.
40. Ghoneim IA, Miocinovic R, Stephenson AJ, Garcia JA, Gong MC, Campbell SC, et al. Neoadjuvant systemic therapy or early cystectomy? Single-center analysis of outcomes after therapy for patients with clinically localized micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2011;77(4):867-70.
41. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cary KC, Pedrosa JA, Rice K, Masterson TA, et al., editors. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
42. Spaliviero M, Dalbagni G, Bochner BH, Poon BY, Huang H, Al-Ahmadie HA, et al. Clinical outcome of patients with T1 micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 2014;192(3):702-7.
43. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2004;45(1):55-64.
44. Compérat E, Roupert M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*. 2010;42(7):650-4.
45. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(3):881-5.
46. Fernández MI, Williams SB, Willis DL, Slack RS, Dickstein RJ, Parikh S, et al. Clinical risk stratification in patients with surgically resectable micropapillary bladder cancer. *BJU international*. 2017;119(5):684-91.
47. Fox MD, Xiao L, Zhang M, Kamat AM, Siefker-Radtke A, Zhang L, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 49 cases. *American journal of clinical pathology*. 2017;147(5):500-6.
48. Keck B, Wach S, Stoehr R, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, et al. Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC cancer*. 2013;13(1):1-8.
49. Li Q, Assel M, Benfante NE, Pietzak EJ, Herr HW, Donat M, et al. The impact of plasmacytoid variant histology on the survival of patients with urothelial carcinoma of bladder after radical cystectomy. *European urology focus*. 2019;5(1):104-8.
50. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1656-61.
51. Ricardo-Gonzalez RR, Nguyen M, Gokden N, Sangoi AR, Presti Jr JC, McKenney JK. Plasmacytoid carcinoma of the bladder: a urothelial carcinoma variant with a predilection for intraperitoneal spread. *The Journal of urology*. 2012;187(3):852-5.
52. Fritsche H, Burger M, Denzinger S, Legal W, Goebell P, Hartmann A. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *The Journal of urology*. 2008;180(5):1923-7.
53. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, et al. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Modern Pathology*. 2011;24(8):1111-9.
54. Ross JS, Wang K, Gay LM, Al-Rohil RN, Nazeer T, Sheehan CE, et al. A high frequency of activating extracellular domain ERBB2 (HER2) mutation in micropapillary urothelial carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(1):68-75.
55. Schneider SA, Sukov WR, Frank I, Boorjian SA, Costello BA, Tarrell RF, et al. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: ERBB2 (HER2) amplification identifies patients with poor outcome. *Modern Pathology*. 2014;27(5):758-64.
56. Kim B, Kim G, Song B, Lee C, Park JH, Moon KC (2016) HER2 Protein Overexpression and Gene Amplification in Plasmacytoid Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. *Disease Markers*. 2016;2016(1):8463731.
57. Willis D, Kamat AM. Nonurothelial bladder cancer and rare variant histologies. *Hematology/Oncology Clinics*. 2015;29(2):237-52.
58. MD Anderson Cancer Center (n.d.) Urothelial Carcinoma of Bladder and Upper Tract [<https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-bladder-web-algorithm.pdf>]. Accessed 1 Jan 2024.
59. National Comprehensive Cancer Network Clinical (NCCN) (n.d.) Practice Guidelines in Oncology - Bladder Cancer [[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)]. Accessed 28 Feb 2018.
60. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1021-9.
61. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *European urology*. 2017;71(3):447-61.
62. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European association of urology muscle invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review. *European urology oncology*. 2019;2(6):625-42.
63. Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, Niemierko A, Wu C-L, Wu S, et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *European Urology*. 2017;72(1):54-60.
64. Gofrit ON, Yutkin V, Shapiro A, Pizov G, Zorn KC, Hidas G, et al. The response of variant histology bladder cancer to intravesical immunotherapy compared to conventional cancer. *Frontiers in oncology*. 2016;6:43.
65. Liu Y, Bui MM, Xu B. Urothelial carcinoma with squamous differentiation is associated with high tumor stage and pelvic lymph-node metastasis. *SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*; 2017.
66. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Luciano R, et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies. *European urology*. 2020;77(4):439-46.

## Evaluation of urothelial carcinoma variants and its relationship with invasion of muscularis propria

Atoosa Gharib M.D.<sup>1</sup>  
Sahar Yazdanparast M.D.<sup>1\*</sup>  
Peyman Mohammadi Torbati  
M.D.<sup>2</sup>

1- Department of Pathology,  
Clinical Research Development  
Center, Shahid Modarres  
Educational Hospital, Faculty of  
Medicine, Shahid Beheshti  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

2- Department of Pathology,  
Labafinezhad Hospital, Faculty of  
Medicine, Shahid Beheshti  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Clinical  
Research Development Unit, Yadegar  
Imam Highway (RA), Saadat Abad  
Intersection, Modares Hospital, Tehran,  
Iran.  
Tel: +98-21-22360635  
E-mail:  
saharyazdanparast88@gmail.com

### Abstract

Received: 24 Aug. 2024 Revised: 29 Aug. 2024 Accepted: 14 Oct. 2024 Available online: 22 Oct. 2024

**Background:** It is necessary to determine the morphological type of invasive urothelial carcinoma and their invasive behavior to surrounding tissues. What we will discuss in the present study will be the examination of the types of urothelial carcinoma variants and its relationship with the invasion of the muscularis propria.

**Methods:** In this descriptive study, the study population included: all patients with ureteral carcinoma and other bladder malignancies with a history of hospitalization in Labafinezhad and Modares hospitals from April 2019 to March 2023. To collect data, after approval by the university ethics committee, files of patients with ureteral carcinoma and other bladder malignancies were extracted from the pathology department archives of Labafinezhad and Modares hospitals. Background information, clinical characteristics, laboratory and pathological data of the patients were collected and recorded by reviewing their archive files. Divergent differentiation and morphology of various variants of carcinomas included in the study were evaluated and the percentage of each was determined. Also, cases with muscularis propria invasion were identified and the frequencies of each type of invasion in different variants were determined.

**Results:** A total of 1243 patients participated in this study. The mean and standard deviation of the age of the patients were 65.2 and 11.2 years, respectively. 152 people (12.3%) were women and 1091 people (87.7%) were men. Patients with PT1 stage constitute more than 50% of cases. PT4 stage patients account for only 2.7% of cases. The highest frequency is in low grade papillary urothelial carcinoma.

**Conclusion:** The present study showed that about 27% of patients had Muscularis Propria invasion. In the high grade invasive urothelial carcinoma variant compared to other variants, muscularis propria invasion has been observed in a higher proportion of patients, and in the low grade papillary urothelial carcinoma variant, the lowest proportion of muscularis propria invasion has been seen.

**Keywords:** muscularis propria, urothelial carcinoma, variant.

