

## سرطان مثانه

دکتر ناصر شخص سلیم

سرطان مثانه انواع مختلفی دارد. کارسینوم یوروتلیال شایع‌ترین نوع سرطان مثانه است که از یوروتلیوم منشاء می‌گیرد و به نام ترانزیشنال سل کارسینوما معروف است. در کشورهای صنعتی، این عامل، مسئول ۹۳-۹۵٪ سرطان‌های مثانه است (۱). سایر انواع بافتی شامل کارسینوم سلول سنگ‌فرشی و آدنوکارسینوما هستند (۱). در نواحی مختلف دنیا، شیوع کارسینوم سلول سنگ‌فرشی متفاوت است. به طوری که در کشورهای غربی (۲، ۳) بین ۷٪-۱۰٪ در مصر ۷۵٪ سرطان‌های مثانه را شامل می‌شود (۴). علت شیوع بالای آن در مصر عفونت مزمن با شیسیتوزوما هماتوبیوم است.

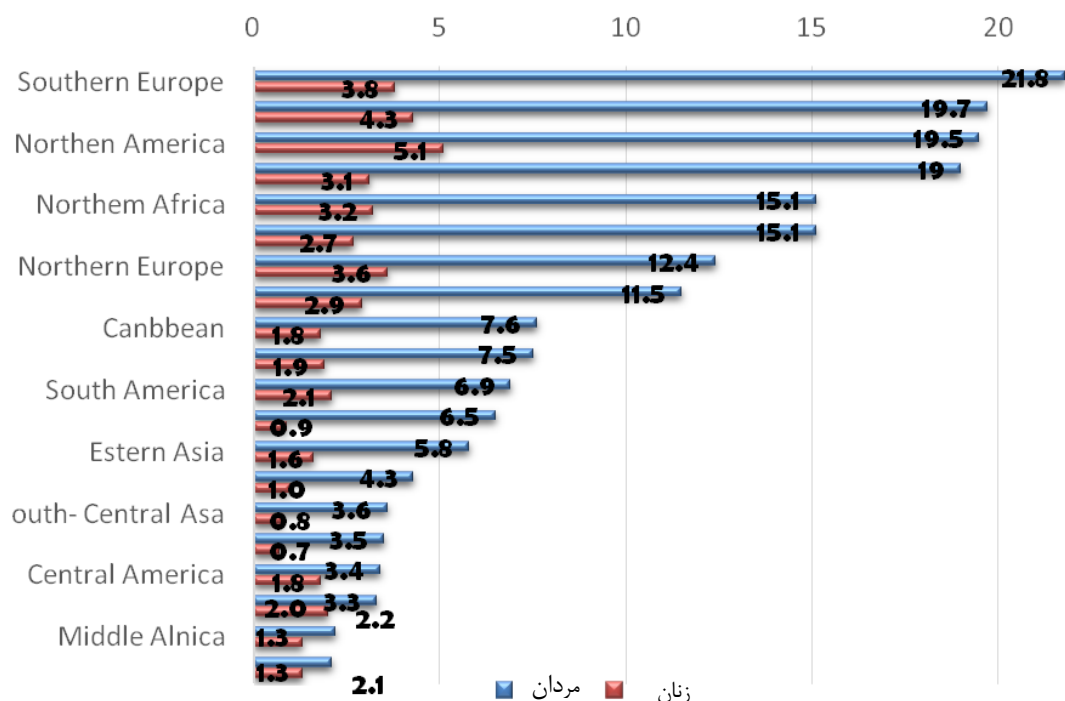
از نظر بالینی، کانسر یوروتلیال به انواع ۱- غیرتهاجمی به عضله دترسور و ۲- تهاجمی به عضله تقسیم می‌شود. زیرا تهاجم به عضله مثانه تعیین‌کننده مهم نوع درمان است که در صورت تهاجم نیاز به انجام رادیکال سیستکتومی است. بقای نسبی ۵ ساله در بین مردان بیشتر از زنان است (۸۴٪ در مقابل ۷۵٪). اکثر بیماران نیاز به پیگیری دارند و کانسر مثانه پر هزینه‌ترین نوع سرطان براساس هر بیمار است (۵). ۷۵٪ موارد کارسینوم یوروتلیال مثانه، غیرتهاجمی به عضله است که علی‌رغم درمان‌های موضعی، میزان بالای عود و پیشرفت دارد. ۲۵٪ موارد کارسینوم یوروتلیال مثانه، تهاجم به عضله دترسور دارد و نیاز به درمان جراحی رادیکال یا رادیوتراپی و شیمی‌درمانی دارد. علی‌رغم اینها نتیجه بقای بیماری پایین است. (۶، ۷). بار بهداشتی این سرطان در آینده در سطح جهانی، رو به افزایش است. علت افزایش، میزان بروز در کشورهای در حال پیشرفت خصوصاً چین است که می‌توان آن را ناشی از شیوع مصرف دخانیات دانست (۸).

## اپیدمیولوژی توصیفی

در کل دنیا ۴۲۹۸۰۰ مورد جدید سرطان مثانه و ۱۶۵۱۰۰ مورد مرگ به علت آن در سال ۲۰۱۲ رخ داده است (۹) (نمودار ۱). در ایران در مجموع دو جنس، سرطان مثانه پس از سرطان‌های پوست، پستان، معده و روده‌ی بزرگ، پنجمین سرطان شایع است (۱۰). در مطالعه‌ای که در ایران روی اطلاعات ثبت سرطان کشوری انجام شد، تفاوت میزان بروز شایع‌ترین سرطان‌های ارولوژیک از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۹ میلادی بررسی شد. در مورد سرطان مثانه میزان استاندارد شده سنی (ASR)<sup>۱</sup> در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۰۹ به ترتیب ۱/۵۴ و ۲/۰۱ بود. متوسط سن تشخیص در زنان به ترتیب ۶۴/۹±۱۳/۰۵ و ۶۴/۵۷±۱۵/۴۴ سال در این سال‌ها بود که تفاوت مهمی نداشت (P>۰/۰۶) و سن تشخیص در مردان نیز در زمان‌های ذکرشده، تفاوت قابل توجهی نداشت. توزیع

<sup>۱</sup> Age Standard Rate

بروز سنی در سنین مختلف بین سال های ۲۰۰۳ و ۲۰۰۹ تفاوت داشت به طوری که بیشترین بروز در سال ۲۰۰۳ در سنین ۷۰-۶۰ سال و در سال ۲۰۰۹ در سنین ۸۰-۷۰ سال بود (۱۱).

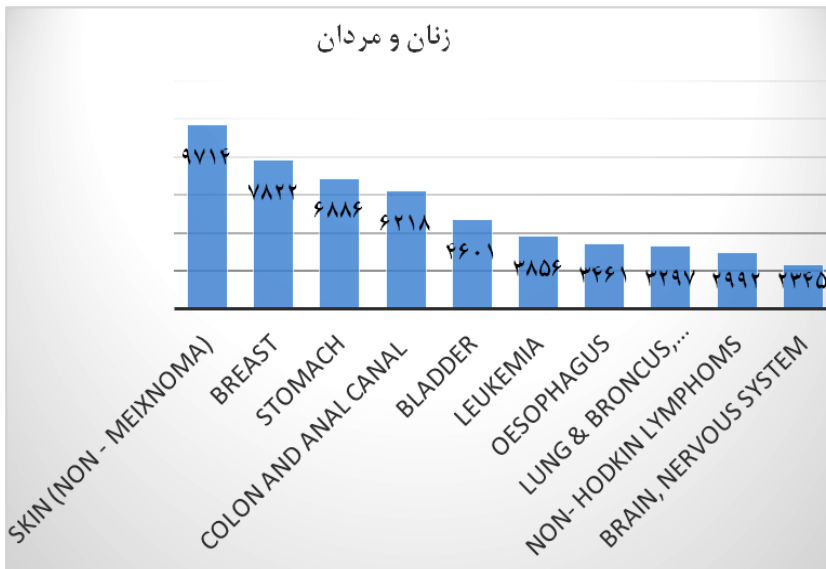


نمودار ۱- میزان بروز استاندارد شده سنی به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر سرطان مثانه در مناطق مختلف جهان

### توزیع جغرافیایی

تفاوت قابل توجهی در میزان بروز سرطان مثانه در دنیا وجود دارد که علت آن علاوه بر منشاء (عمدتاً سیگار)، ناشی از سیستم ثبت سرطان است. بالاترین میزان بروز در اروپا، آمریکای شمالی، غرب آسیا و شمال آفریقا است و کمترین در شرق، مرکز و غرب آفریقا گزارش شده است. بالاترین میزان مرگ و میر در بین مردان در ترکیه گزارش شده است (۱۲/۸ در ۱۰۰,۰۰۰) که ۵۰٪ بیشتر از بالاترین میزان اروپا و سه برابر ایالات متحده آمریکا است (۹). بخشی از تفاوت در شیوع، مربوط به تفاوت ثبت اشکال پاپیلوما و درجه پایین در مناطق مختلف است. از طرف دیگر، آمار بعضی از کشورها در سیستم ثبت جهانی وجود ندارد. در ایران، کارسینوم سلول ترانزیشنال شایع ترین نوع بافتی است و حدود ۹۵٪ موارد سرطان مثانه در زنان و ۹۶٪ موارد در مردان را شامل می شود (۱۲). فراوانی کارسینوم سلول سنگفرشی و آدنوکارسینوم در زنان به ترتیب ۱/۸٪ و ۱٪ است و این فراوانی در مردان ۱/۸٪ و ۰/۶٪ است (۱۲). در کشورهای غربی، سرطان مثانه در مردان ۴-۲/۵ برابر شایع تر از زنان است (۱۳). در ایران، این

نسبت مرد به زن ۴/۷ است که از آمارهای جهانی بالاتر است (۱۲). در گزارش‌های دیگر از نواحی مختلف ایران هم این نسبت بالاتر مرد به زن تایید شده است (۱۴). در گزارش ثبت سرطان کشوری در ایران در سال ۱۳۸۸، کلاً ۴۶۰۱ مورد سرطان مثانه گزارش شد که ۳۷۶۴ مورد (۹/۱٪ سرطان‌ها) در مردان و ۸۳۷ مورد در زنان بود (نمودار ۲) (۱۰). سرطان مثانه بعد از پوست، معده و پروستات چهارمین سرطان شایع در مردان ایرانی است (نمودار ۳) (۱۰).



نمودار ۲- تعداد موارد ۱۰ سرطان شایع در مجموع مردان و زنان ایرانی در سال ۱۳۸۸

در ایران در سال ۱۳۸۳ بین سرطان‌های ادراری- تناسلی مردان، سرطان مثانه پس از سرطان پروستات، شایع‌ترین علت مرگ بود (۱۵). از نظر میزان شیوع سرطان مثانه در بین مردان ایرانی، استان‌های تهران، گیلان، البرز، اصفهان، اردبیل و آذربایجان شرقی بالاترین آمار را به خود اختصاص داده‌اند و در استان‌های ایلام، قم، خراسان شمالی، سیستان و بلوچستان و هرمزگان، شاهد کمترین میزان بروز این نوع سرطان هستیم (۱۰). بین سال‌های ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۰ میلادی تعداد سرطان‌های مثانه تشخیص داده شده سالیانه به میزان مشابه در دو جنس (۳۳٪) افزایش یافته است. سرطان مثانه به علت ویژگی‌هایی که دارد تقریباً هیچ‌وقت به صورت تصادفی در اتوپسی کشف نمی‌شود و از طرف دیگر متد تشخیص سرطان مثانه (سیستوسکوپی و بیوپسی) طی ۶ دهه گذشته تغییری نکرده است. این موارد نشان می‌دهد که تکنولوژی جدید یا تغییر در مراقبت‌های پزشکی، عامل افزایش میزان بروز سرطان مثانه نیستند. به علاوه از آنجایی که سرطان مثانه با بالا رفتن سن در هر دو جنس افزایش می‌یابد، افزایش نسبتاً مساوی بروز سرطان مثانه در زن و مرد با طولانی‌تر شدن امید به زندگی زنان (بیشتر یا مساوی ۵ سال)

متناقض است. موضوع جالب دیگر در ارتباط با افزایش مشابه بروز در مرد و زن این است که طی سه دهه گذشته زنان وارد محیط های کاری مردان شده اند و عادات های آنها تغییر کرده است و بیشتر در معرض مواد سرطان زای محیطی - صنعتی قرار گرفته اند (مانند سیگار). انتظار می رود این فاکتورهای اجتماعی باعث افزایش بیشتر میزان بروز در زنان نسبت به مردان شود (۱۳).



نمودار ۳- تعداد موارد ۱۰ سرطان شایع در مردان ایرانی در سال ۱۳۸۸

### تأثیر نژاد و جنس

میزان بروز سرطان مثانه در بین نژاد سفید غیراسپانیایی دو برابر نژاد سیاه و نژاد سفید اسپانیایی است. پایین ترین میزان شیوع در آسیایی هاست (۱۶). این میزان بالا در سفیدها در مقایسه با نژاد سیاه، فقط در مورد سرطان مثانه صدق می کند (۱۷). بقای بیماران بسته به مرحله تظاهر بیماری در نژاد سفید بهتر است. این ممکن است تنها به علت بیماری پیشرفته تر یا تهاجمی تر در زمان تشخیص نباشد بلکه دسترسی کمتر و ناکافی تر افراد سیاه پوست به درمان مناسب می تواند باعث آن باشد (۱۸). میزان بروز سرطان یورتلیال مثانه در مردان بالاتر است که می توان آنرا ناشی از مصرف بالاتر سیگار دانست. هرچند در برخی مطالعات حیوانی و انسانی مشخص شده است که تفاوت جنسی در متابولیسم کبدی وجود دارد و تأثیر اندروژنها و استروژنها روی کارسینوژنز مثانه در دو جنس متفاوت است (۱۹). زنان با تومور مرحله پیشرفته تر تظاهر می کنند و میزان بقای آنها از مردان کمتر است (۲۰). در ایران چهارمین سرطان شایع در مردان و ASR آن ۱۲/۵۹ و در زنان ۳/۲۸ است. ASR آن در مردان در کشورهای پیشرفته ۱۶/۶ و در کشورهای در حال توسعه ۵/۴ و در جهان ۱۰/۸ گزارش شده است (۹).

## تأثیر سن

میزان بروز سرطان مثانه با بالا رفتن سن به طور مشخص افزایش می‌یابد. بیشتر از نیمی از موارد در افراد با سن بالاتر از ۶۵ سال رخ می‌دهد (۱۶). میزان مرگ ناشی از این بیماری با افزایش سن بالا می‌رود (۱۸). در ایران میزان بروز از سن حدود ۶۰ سال به شدت افزایش می‌یابد.

## اپیدمیولوژی ژنتیک و ملکولی

**استعداد ارث:** خطر سرطان یوروتلیال مثانه در افرادی که بستگان درجه اول آنها به این بیماری مبتلا بوده‌اند، دو برابر است. گروه‌های خانوادگی بروز سرطان مثانه به صورت گهگاهی گزارش می‌شود. خطر نسبی تجمع خانوادگی در سرطان مثانه کمتر از یک درصد است. به نظر می‌رسد استعداد ژنتیکی ایجاد سرطان در مثانه بیشتر مرتبط با پلی‌مورفیسم‌های متابولیک باشد تا یک وضعیت مونوژنیک با نفوذ بالا (۲۱). در پلی‌مورفیسم متابولیک، N-استیل ترانسفراز (NAT2)Z با استیلاتور آهسته و گلوکوتایون S ترانسفراز، GSTMDM<sub>1</sub> خنثی به صورت وسیعی بررسی شده‌اند. وضعیت استیلیشن NAT2 بیشترین پلی‌مورفیسم متابولیک است که در ارتباط با سرطان مثانه و تماس با آمینهای آروماتیک ناشی از استفاده از دخانیات و مواجهات شغلی مطالعه شده است. عدم وجود دو آلل عملکردی NAT2 باعث سمیت‌زدایی آهسته‌تر آمینهای آروماتیک و متعاقباً فعال شدن بیشتر متابولیک توسط آنزیمهای P450 می‌شود (۲۱). ژنوتیپ استیلیشن آهسته در نژاد قفقازی شایع است (۵۵٪) و در ۳۰٪ نژاد سیاه و ۱۵٪ نژاد آسیایی یافت می‌شود (۲۱). آمینو بی فیل در تنباکو به‌عنوان اتیولوژی سرطان مثانه در سیگاری‌ها مطرح شده است و توسط آنزیم NAT2 سم‌زدایی می‌شود. سیگاری‌ها با پلی‌مورفیسم آهسته NAT2 نسبت به نوع سریع آن، تجمع بیشتر این ماده موتاژن ادراری را دارند (۲۲). گلوکوتایون ترانسفرازها، خانواده‌ای از آنزیم‌ها هستند که در سمیت‌زدایی چندسوپسترا شامل هیدروکربن‌های آروماتیک دود سیگار نقش دارند. ژنوتیپ خنثی GSTMI، ۱/۵ برابر خطر سرطان مثانه را افزایش می‌دهد (۲۳). ارتباط استیلیشن آهسته NAT2 و ژنوتیپ خنثی GSTM-1 در بین سرطان تهاجمی و غیرتهاجمی مثانه مشابه است. اخیراً نشان داده شده است که تغییر اسکانس در 4P16.3 نه تنها باعث سرطان یوروتلیال می‌شود بلکه ارتباطی نزدیک با گیرنده رشد فیروبلست سرطان‌زا نوع ۳ (FGFR3) - که اغلب در سرطان یوروتلیال درجه پایین غیرتهاجمی دیده می‌شود - دارد. علاوه بر این، شیوع این تغییر ترادف در سرطان حامل موتاسیون فعال FGFR3 بالاتر است که نشان‌دهنده ارتباط بین تغییرات ژنتیکی، موتاسیون سوماتیک FGFR3 و خطر سرطان یوروتلیال است (۲۴، ۲۵). در ارتباط با سایر پلی‌مورفیسم‌ها مثل GSTP، GSTT، و CYP1A1، مدارک اپیدمیولوژیک قوی وجود ندارد (۲۱).

**وقایع سوماتیک:** در بررسی وقایع سوماتیک در سرطان مثانه، مارکرهای غیرتهاجمی مثل FDP، NMP22 و BTA استفاده شده‌اند. بعضی مارکرهای ملکولی در ارتباط با پراکندگی و پاسخ به درمان استفاده شده‌اند که عمدتاً P53 هستند (۲۶).

## عوامل خطر ساز

استفاده از سیگار و مواجهات شغلی با آمینهای آروماتیک، عوامل خطر ساز شناخته شده سرطان مثانه هستند. البته عوامل دیگری هم ممکن است تاثیر داشته باشند.

## تنباکو

خطر ایجاد سرطان مثانه در سیگاری‌ها بیشتر از افراد غیرسیگاری است و با افزایش میزان و طول مدت مصرف سیگار، خطر افزایش می‌یابد (۲۷). خطر بروز سرطان مثانه در افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیده‌اند ۲ برابر و در افرادی که در حال حاضر سیگاری هستند، ۴ برابر افراد غیر سیگاری است (۲۸). خطر سرطان مثانه در افرادی که سیگار بدون فیلتر با تار بالا یا تنباکوی سیاه می‌کشند در مقایسه با افرادی که از سیگار فیلتر دار و تنباکوی تلایی با تار پایین استفاده می‌کنند، بیشتر است (۲۹). هم‌نشینان سیگاری‌ها (سیگاری‌های غیر فعال) ۶۰-۳۰ درصد کمتر در معرض خطر هستند (۲۹). به‌طور کلی، در بیش از ۵۰ درصد موارد سرطان مثانه مردان، سیگار نقشی تعیین‌کننده دارد (۲۱). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که خطر پیشرفت تومورهای سرطانی با درجه بالاتر در بیماران که حداقل سه سال سابقه مصرف سیگار دارند، بیشتر است (۳۰). دود سیگار محتوی آمینهای آروماتیک مثل بتانفتیلامین و هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک است که از جمله عوامل شناخته شده سرطان مثانه هستند. در گذشته شیوع سیگار در بین مردان بیشتر از زنان بود. ولی در حال حاضر در کشورهای پیشرفته شیوع مصرف سیگار تقریباً در هر دو جنس برابر است. تماس محیطی با دود سیگار نیز یک عامل خطر است. در یک آنالیز اطلاعات زمانی، افرادی که در کودکی و بلوغ در معرض دود سیگار بودند، میزان سرطان مثانه در آنها افزایش پیدا می‌کرد. این ارتباط در زنان قوی‌تر از مردان است. نقش مواجهه با سایر انواع تنباکو به غیر از سیگار، مشخص نشده است. در بعضی مطالعات خطر بیشتر در مصرف‌کنندگان پپ ذکر شده است اما خطر استفاده از انفیه و جویدن تنباکو هنوز مشخص نشده است (۲۱). متعاقب قطع سیگار، خطر سرطان مثانه ۳۰-۲۰ درصد در عرض ۵ سال کاهش می‌یابد. در افرادی که طولانی مدت سیگار مصرف می‌کردند خطر بروز سرطان مثانه تا ۲۰ سال پس از قطع سیگار بالاتر است (۲۱). اخیراً مطرح شده است که زنان ممکن است استعداد بیشتری برای القای سرطان مثانه ناشی از سیگار داشته باشند (۳۱).

## شغل

خطر سرطان مثانه در برخی مشاغل از جمله کارگران کارخانه‌هایی که با موادی مثل آمینهای آروماتیک و رنگ مواجهه دارند، کارگران کارخانه‌های لاستیک، آلومینیوم، چرم و نیز رانندگان کامیون و آرایشگرها بالاتر است (۲۹).

## قهوه

شواهد اپیدمیولوژیک برای ارتباط قهوه و سرطان مثانه ناکافی است از آنجا که مصرف سیگار هم عامل خطر ساز سرطان مثانه است و هم ارتباط قوی با نوشیدن قهوه دارد، امکان کنترل سیگار برای تخمین خطر سرطان مثانه

مرتبط با قهوه وجود ندارد (۱۶).

### مصرف مایعات

مصرف بالای مایعات باعث رقیق شدن متابولیت‌های ادرار و افزایش تواتر ادرار کردن و در نتیجه باعث کاهش تماس مواد سرطان‌زا با اپیتلیوم مثانه می‌شود. البته نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک کاملاً تطبیق ندارد که این مساله شاید به علت مشکل اندازه‌گیری دریافت آب باشد (۳۲). منشاء آب نیز می‌تواند نقش داشته باشد. نوشیدن آب محتوی کلر ممکن است با افزایش خطر سرطان مثانه همراه باشد (۳۳). آرسنیک آب آشامیدنی باعث افزایش خطر سرطان مثانه در تایوان و آرژانتین شده است (۳۴).

### رژیم غذایی

مطالعات متعددی نشان داده است که مصرف سبزیجات و میوه می‌تواند نقش محافظتی در برابر سرطان مثانه داشته باشد. هر چند در ارتباط با این موضوع هنوز شواهد کافی وجود ندارد. مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباط بین ساخارین و سایر شیرین کننده‌های مصنوعی را با سرطان مثانه نشان نداده است (۲۹).

### بیماری‌های دستگاه ادراری

التهاب مثانه توسط عفونت یا سنگ می‌تواند در ایجاد سرطان مثانه نقش داشته باشد. در خصوص ارتباط سیستوزوما هماتوبیوم و سرطان سلول سنگ‌فرشی مثانه، شواهد قوی و تاییدکننده وجود دارد (۳۵). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ انجام شده است، نشان داده شده است که ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند در ایجاد سرطان یوروتلیال مثانه نقش داشته باشد (۳۶).

### داروها

مصرف زیاد مسکن‌های حاوی فناستین با افزایش خطر سرطان مثانه همراه است (۲۹). مصرف سیکلوفسفامید باعث ۹ برابر شدن خطر ایجاد سرطان مثانه می‌شود. اکثر این تومورها در زمان تشخیص درجه بالا دارند و به عضله مثانه مهاجم کرده‌اند. به نظر می‌رسد یک متابولیت ادراری سیکلوفسفامید به نام آکرولین باعث این خطر می‌شود. ماده محافظتی mesna در زمان مصرف این دارو ممکن است خطر را کاهش دهد (۱۸). پی‌اگلیتازون<sup>۲</sup> یک داروی ضد دیابت از گروه تیزولیدین دیون است که ارتباطی ضعیفی با بروز سرطان یوروتلیال دارد (۳۷). در بیماران دیابتی، افزایش بروز این سرطان وجود دارد که با طول مصرف داروهای کاهش‌دهنده قند خون ارتباط دارد (۳۸).

<sup>2</sup> Pioglitazone

## عوامل خطر بومی

یک مطالعه بزرگ موردی شاهدی در ایران به بررسی عوامل خطر سرطان مثانه، پرداخته است نمونه‌گیری از بیماران ثبت‌شده در اداره ثبت سرطان انجام شد و کلاً ۱۳۸۴ پرسشنامه پر شد که ۶۹۲ نفر بیمار و ۶۹۲ نفر شاهد که هم‌جنس و با اختلاف سنی  $\pm 5$  سال بودند. تکمیل پرسشنامه به‌صورت مصاحبه حضوری با افراد انجام شد. در این مطالعه، عوامل خطر مورد بررسی به چهار گروه تقسیم شدند. ۱- عوامل تغذیه‌ای ۲- سابقه بیماری زمینه‌ای ۳- الگوی زندگی ۴- تماس‌های شغلی شیمیایی. در بین عوامل تغذیه‌ای ترشیجات و سبزیجات نقش حفاظتی داشتند. بیماری‌های مورد بررسی همه با افزایش خطر سرطان مثانه همراه بودند. در مورد الگوی زندگی، مصرف سیگار، تریاک، استفاده زیاد از مسکن و رنگ مو، با افزایش خطر سرطان مثانه ارتباط داشتند (۳۹).

## تریاک

مصرف تریاک در نواحی کمی از دنیا شایع است از جمله خاورمیانه و شرق دور. ایران از جمله کشورهایی است که این ماده در آن به‌صورت استنشاقی و خوراکی مصرف می‌شود. نقش موتاژن متابولیت‌های تریاک در مطالعات محدود آزمایشگاهی نشان داده شده است. مطالعات متعددی در ایران مصرف تریاک را به‌عنوان فاکتور خطر مطرح کرده‌اند (۱۴، ۴۰-۴۴). البته با توجه به اینکه مصرف‌کنندگان تریاک عمدتاً معتاد به مصرف سیگار هستند، کنترل نقش سیگار که یک عامل خطر ساز مهم سرطان مثانه است، در این مطالعات بسیار مشکل است.

## رادیوتراپی

اخیراً در مطالعه‌ای نشان داده شده است که میزان بروز سرطان مثانه متعاقب رادیوتراپی برای سرطان پروستات افزایش می‌یابد (۴۵).

## پیشگیری

سه نوع برنامه برای پیشگیری از سرطان وجود دارد: سطح اول، دوم و سوم. پیشگیری سطح اول، شامل فعالیت‌هایی می‌شود که در افراد سالم انجام می‌گیرد تا از ابتلا به بیماری جلوگیری به عمل آید. پیشگیری سطح دوم، در افراد با ضایعه قبل بدخیمی انجام می‌شود تا مبتلا به سرطان نگردد. پیشگیری سطح سوم، در افرادی که سابقه درمان سرطان را دارند انجام می‌گیرد تا از ایجاد ثانویه سرطان اولی جلوگیری شود (۴۶). مصرف سیگار و مواجهات شغلی دو عامل مهم سرطان مثانه هستند. مداخلات رفتاری برای کاهش مصرف سیگار می‌تواند در پیشگیری از سرطان مثانه نقش داشته باشد. البته انجام مطالعه برای اثبات آن مشکل است زیرا اولاً فاصله تماس ماده سرطان‌زا و ایجاد سرطان طولانی و حتی بیشتر از ۲۰ سال است. ثانیاً به‌علت میزان بروز پایین بیماری نیاز به حجم نمونه بالایی است (۴۶). در بعضی کشورهای پیشرفته کنترل مواجهات شغلی به مواد سرطان‌زای مثانه باعث کاهش موارد سرطان مثانه شده است (۲۹). کاهش عفونت شیستوزوما هماتوبیوم در مناطق اندمیک یک فعالیت مهم



در پیشگیری به شمار می‌رود (۲۹). مصرف بعضی ویتامین‌ها مانند A ، B ، C و E و روی با دوز بالا باعث کاهش تعداد عود ۵ ساله بیماران سرطان مثانه شده است (۴۷).

دی فلور متیل اورنیتین ( DFMO ) یک مهارکننده غیر قابل بازگشت ارنیتین دکربوکسیلاز است و این یک آنزیم کلیدی در بیوسنتز پلی‌آمین است. در یک مطالعه چندمرکزی، بعد از خارج کردن تومور مثانه بیماران سرطان سطحی، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه یک گرم DFMO خوراکی و گروه دیگر پلاسبو برای یک سال مصرف کردند. بیماران تا دو سال، یا تا اولین عود پیگیری می‌شدند. در این مطالعه، DFMO از عود تومور پیشگیری نکرد (۴۶).

سیکلوآکشیرونازها، آنزیمهای مسئول تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندینها هستند. مهارکننده‌های سیکلوآکشیروناز ۲ (COX-2) مثل سلکوکسیب برای پیشگیری از سرطان مثانه مورد توجه قرار گرفته‌اند و مطالعاتی در این مورد در حال انجام است (۴۶). اخیراً مطرح شده است که مهارکننده‌های COX-2 سمیت قلبی دارند (۴۸). مصرف چای سبز می‌تواند باعث کاهش بروز سرطان مثانه شود (۱۸).

همانگونه که قبلاً ذکر شد افزایش مصرف مایعات باعث رقیق کردن مواد سرطان‌زا در ادرار و افزایش تواتر ادرار کردن و در نتیجه مواجهه کمتر با ماده سرطان‌زا می‌تواند باعث کاهش میزان سرطان مثانه شود. در یک مطالعه، افرادی که به طور معمول آب بیشتری مصرف می‌کردند نسبت به آنهایی که مصرف معمول آب کمتری داشتند، خطر نسبی سرطان مثانه ۰/۵ بود (۱۸).

پیشگیری سطح دوم، نیاز به شناخت ضایعه‌های پیش‌بدخیمی دارد. در مثانه، ضایعه پیش‌بدخیم کاملاً شناخته‌شده‌ای وجود ندارد و میزان پیشرفت ضایعه‌های پیش‌بدخیم به سرطان را به خوبی نمیدانیم. این ضعف دانش مانع انجام پیشگیری ثانویه می‌شود (۴۶).

پیشگیری شیمیایی برای پیشگیری سطح سوم، بعد از برداشت تومور مثانه استفاده شده است. شواهد مولکولی کافی وجود ندارد تا نشان دهد عود سرطان مثانه ناشی از تومور ثانویه است یا یک تومور اولیه (حذف ناکافی تومور اولیه). پیشگیری شیمیایی به معنی متوقف کردن عود بیماری است هر چند در پیشگیری ثانویه نیز برای توقف پیشرفت به بیماری اهمیت‌دار بالینی به کار می‌رود. بعضی داروها هم برای پیشگیری شیمیایی هم برای درمان به کار می‌روند.

هر چند پیشگیری اولیه بهترین روش اجتناب از بیماری است ولی ملاحظات کاربردی تا این زمان باعث عدم سهولت انجام آن شده است. به علت شیوع بالای سرطان مثانه و فراوانی بالای عود آن، پیشگیری شیمیایی مورد توجه قرار گرفته است. البته عدم وجود بیومارکرهای معتبر تشخیصی، مانع از انجام فعالیت‌های پیشگیرانه شیمیایی شده است (۴۶).

## تشخیص زودرس و غربال‌گری

برنامه تشخیص زودرس سرطان مثانه در صورتی می‌تواند ارزش داشته باشد که در مقایسه با گروه بدون غربال‌گری، باعث کاهش میزان مرگ و میر شود. برای اینکه از تورش‌های خاص مطالعات مربوط به غربال‌گری پیشگیری

شود، باید مطالعه کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی شده انجام داد. تا این زمان چنین مطالعه‌ای در مورد سرطان مثانه انجام نشده است. از طرف دیگر، روش غربالگری بایستی مقرون‌به‌صرفه باشد و به فرد آسیب نزند و از حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مناسبی برخوردار باشد. متأسفانه بررسی‌های تشخیصی موجود اکثراً دارای ویژگی‌های فوق نیستند تا برای جمعیت عمومی استفاده شوند (۱۸). تاکنون هیچ سازمان بین‌المللی، غربالگری مثانه در جمعیت عمومی بدون علامت را توصیه نکرده است. اخیراً در بعضی مطالعات نشان داده شده است که شاید غربالگری در گروه‌های با خطر بالای ابتلا به سرطان مثانه، مفید باشد (۴۹).

## منابع

1. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nature clinical practice* 2007;4:205-17.
2. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75:316-29.
3. Costello AJ, Tiptaft RC, England HR, Blandy JP. Squamous cell carcinoma of bladder. *Urology* 1984;23:234-6.
4. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643-8.
5. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *European urology* 2014;66:253-62.
6. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European urology* 2011;59:997-1008.
7. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *European urology* 2011;59:1009-18.
8. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology* 2009;27:289-93.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015;65:87-108.
10. Iran cancer registry 1388.
11. Basiri A, Shakhssalim N, Jalaly NY, et al. Difference in the incidences of the most prevalent urologic cancers from 2003 to 2009 in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014;15:1459-63.
۱۲. موسوی د، دونلو د، صادقی د و همکاران. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۴. تهران: وزارت بهداشت درمان آموزش پزشکی-معاونت سلامت-مرکز مدیریت بیماریها-معاونت غیر واگیر-اداره سرطان ۱۳۸۵.
13. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urologic oncology* 2004;22:86-92.
14. Sadeghi A, Behmard S, Vesselinovitch SD. Opium: a potential urinary bladder carcinogen in man. *Cancer* 1979;43:2315-21.
۱۵. نقوی م، جعفری ن. سیمای مرگ و میر در ۲۹ استان کشور سال ۱۳۸۳. ed: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛ ۱۳۸۶.
16. Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006. xviii, 1392 p. p.
17. Schairer C, Hartge P, Hoover RN, Silverman DT. Racial differences in bladder cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;128:1027-37.
18. Wein AJ. *Campbell-Walsh urology ninth edition review*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.

19. Zhang Y. Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2013;31:287-304.
20. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU international* 2010;105(3):300-8.
21. Adami H-O, Hunter DJ, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007.
22. Probst-Hensch NM, Bell DA, Watson MA ,Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, et al. N-acetyltransferase 2 phenotype but not NAT1\*10 genotype affects aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(6):619-23.
23. Johns LE, Houlston RS. Glutathione S-transferase mu1 (GSTM1) status and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2000;15:399-404.
24. Guey LT, Garcia-Closas M, Murta-Nascimento C, et al. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *European urology* 2010;57:283-92.
25. Kiemeny LA, Sulem P, Besenbacher S, et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nature genetics* 2010;42:415-9.
26. George B, Datar RH, Wu L, et al. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5352-8.
27. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer* 2000;86:289-94.
28. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-45.
29. Bassi P, Pagano F. *Invasive bladder cancer*. London: Springer; 2007. viii, 303 p. p.
30. Mohseni M, Nourbakhsh A, Hatami Z-N. Association of smoking with high-grade transitional cell carcinoma of the urinary bladder . *Archives of Iranian Medicine* 2005;8:286-9.
31. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women .*Cancer Causes Control* 2006;17:71-9.
32. Jones PA, Ross RK. Prevention of bladder cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1424-6.
33. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998;9:21-8.
34. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996;7:117-24.
35. Bedwani R, el-Khwsy F, La Vecchia C, et al. Descriptive epidemiology of bladder cancer in Egypt. *International journal of cancer* 1993;55(2):351-2.
36. Barghi MR, Hajimohammadmehdiarbab A, Moghaddam SM, Kazemi B. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma. *BMC Infect Dis* 2005;5:102.
37. MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer* 2011;117:1552-6.
38. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes care* 2011;34:916-22.
39. Shakhssalim N, Hosseini SY, Basiri A, et al. Prominent bladder cancer risk factors in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:601-6.
40. Ketabchi A, Gharaei M, Ahmadinejad M, Meershekari T. Evaluation of Bladder Cancer in Opium Addicted Patients in the Kerman Province, Iran, from 1999 to 2003. *Journal of Research in Medical Sciences* 2005; 10:355-7.

41. Nourbakhsh A, Mohseni MG, Hatmi ZN. Opium use in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Acta Medica Iranica* 2006;44:263-7.

۴۲. نصیری م، مهدوی ر، قربانی ح، رادفر ع. مصرف سیگار، تریاک و ابتلا به سرطان مثانه: تحقیق در مراجعه کنندگان به بیمارستان

امید مشهد مجله دانشکده پزشکی مشهد. ۱۳۸۱؛ ۵۴-۷۷.

43. Aliasgari M, Kaviani A, Gachkar L, Hosseini-Nassab S. Is Bladder Cancer More Common among Opium Addicts? *Urology journal* 2004;1:253-4.

44. Behmard S, Sadeghi A, Mohareri MR, Kadivar R. Positive association of opium addiction and cancer of the bladder. Results of urine cytology in 3,500 opium addicts. *Acta cytologica* 1981;25:142-6.

45. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urologic oncology* 2013;31:1628-34.

46. Grossman HB. Chemoprevention of bladder cancer. *Urology* 2006;67:19-22.

47. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *The Journal of urology* 1994;151:21-6.

48. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.

49. Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population? A cost per life-year saved analysis. *Cancer* 2006;107:982-90.