

# Karakteristike bolesnika s mišićno neinvazivnim tumorima mokraćnog mjehura liječenih BCG-om u Zavodu za urologiju KBC-a Split u desetogodišnjem razdoblju

---

**Bebić, Ivona**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:176811>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVONA BEBIĆ**

**KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S MIŠIĆNO NEINVAZIVNIM  
TUMORIMA MOKRAĆNOG MJEHURA LIJEČENIH BCG-OM  
U ZAVODU ZA UROLOGIJU KBC-A SPLIT U  
DESETOGODIŠNJEM RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

# SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Anatomija, histologija i embriologija mokraćnog mjehura.....  | 2  |
| 1.2. Rak mokraćnog mjehura.....                                    | 6  |
| 1.2.1. Epidemiologija.....   | 6  |
| 1.2.2. Etiologija i čimbenici rizika.....                          | 7  |
| 1.2.3. Patohistologija.....  | 8  |
| 1.2.4. Klinička slika .....  | 9  |
| 1.2.5. Dijagnoza .....   | 10 |
| 1.2.6. Liječenje mišićno neinvazivnog tumora .....                 | 13 |
| 1.2.7. Liječenje mišićno invazivnog tumora.....                    | 16 |
| 1.2.8. Procjena stadija bolesti, prognoza bolesti i praćenje ..... | 18 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....   | 21 |
| 3. MATERIJALI I METODE .....                                       | 23 |
| 3.1. Ustroj istraživanja .....                                     | 24 |
| 3.2. Ispitanici .....  | 24 |
| 3.3. Mjesto istraživanja .....                                     | 24 |
| 3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....                   | 24 |
| 3.5. Statistička obrada podataka .....                             | 24 |
| 3.6. Etička načela.....  | 25 |
| 4. REZULTATI.....  | 26 |
| 5. RASPRAVA.....   | 32 |
| 6. ZAKLJUČAK .....   | 35 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....                                  | 37 |
| 8. SAŽETAK.....  | 48 |
| 9. SUMMARY .....   | 50 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 53 |

*U prvom redu zahvaljujem mr.sc. Žani Saratliji-Novaković.*

*Posebno i veliko hvala izražavam dr. Anti Gotovcu na neizmjernej pomoći, strpljenju i brojnim nesebičnim savjetima pri izradi ovog rada.*

*Veliku zahvalu dugujem cijeloj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci u svakom segmentu moga školovanja.*

*I na kraju najveću zahvalu za sve što sam postigla dugujem svome bratu. Hvala što si uvijek bio uz mene da bih ostvarila ovaj cilj. Ovaj diplomski rad posvećen je tebi.*

POPIS KRATICA:

a. – *lat. arteria*

aa – *lat. arteriae*

AJCC – *engl. American Joint Committee on Cancer*

BCG – *Bacillus Calmette–Guérin*

BTA – antigen tumora mokraćnog mjehura

CIS – *engl. carcinoma in situ*

CG protokol – cisplatina i gemcitabin protkol

CT – kompjuterizirana tomografija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

EDMA MMC – *engl. ElectroMotive drug administration of Mitomycin C*

EORTC – *engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

FDP – produkt razgradnje fibrina

lig. – *lat. ligamentum*

LUTS – *engl. Lower Urinary Tract Symptoms*

m. – *lat. musculus*

MR – magnetska rezonancija

MSCT urografija – višeslojna CT urografija

MVAC protokol – cisplatinu s gemcitabinom ili s metotreksatom, vinblastinom i doksorubicinom

NMP22 – nuklearni matični protein 22

PHD – patohistološka dijagnoza

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TUR – transuretralna resekcija

v. – *lat. vena*

vv. – *lat. venae*

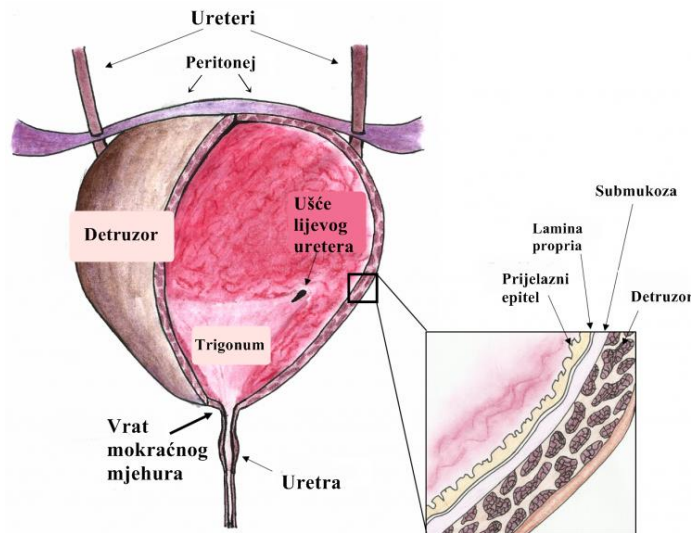
## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija, histologija i embriologija mokraćnog mjehura

Mokraćni mjehur neparni je ekstraperitonealni šuplji mišićni organ koji predstavlja tjelesni spremnik s funkcijom skladištenja i voljnog pražnjenja mokraće koja se izlučuje bubrezima, a mokraćovodima doprema do mjehura (1). Oblik mu ovisi o količini mokraće koja se nalazi u njemu. Ako je prazan nalazi se samo u maloj zdjelici, a punjenjem se širi prema gore i pojavljuje se iznad pubične simfize gurajući se kroz rahlo vezivno tkivo preperitonealnog zatona (Retziusov prostor) (2,3). Kako se mokraćni mjehur puni izravnavaju se lažni nabori koji prelaze preko cijele sluznice mokraćnog mjehura osim u području trigonuma (3). Normalni kapacitet ovog šupljeg organa je oko 500 mL (4).

Mokraćni je mjehur uglavnom mezodermalni organ, ali sadrži i nešto endoderma. Između 4. i 7. tjedna fetalnog razvoja kloaka se dijeli na urogenitalni sinus sprijeda i analni kanal straga. Urogenitalni sinus se nastavlja naprijed u alantoid čija se baza proširi i razvije u mokraćni mjehur, a prednji dio pređe u urahus iz kojeg se kasnije razvije fibrozni tračak. Još uvijek nepoznatim mehanizmom, mezonefrički duktusi i ureteralni pupoljci se spoje sa stražnjim zidom mokraćnog mjehura i tvore trigonum. Mezonefrički duktusi također prelaze na prednju stijenku, spajaju se i tvore uretru (5).

Anatomski se dijeli na bazu (*fundus vesicae*), vrat (*cervix vesicae*), tijelo (*corpus vesicae*) i vrh (*apex vesicae*). Baza mokraćnog mjehura okrenuta je prema dolje i straga. U žena leži ispred prednje rodnične stijenke, a u muškaraca ga od rektuma odvaja rektovezikalna udubina i ispod toga sjemenski mjehurići i sjemenovod (3). Vrat mjehura nalazi se 3-4 cm ispod simfize te je najučvršćeniji i najniži dio mjehura fiksiran endopelvičnom fascijom i prostatom u muškaraca. Na vrat se nastavlja mokraćna cijev koja odvodi mokraću iz mokraćnog mjehura, kod muškaraca se nastavlja neposredno u prostatu, a u žena leži na preponskoj fasciji koja okružuje mokraćnu cijev (3,6) (Slika 1). Vrh mokraćnog mjehura je u oba spola usmjeren iznad simfize prema pupku i nastavlja se sve do pupka kao sveza koja čini obliterated urahus, *lig. umbilicale medianum*, koji uzdiže peritonealni nabor (3). Krov mokraćnog mjehura i njegova stražnja stijenka prekriveni su parijetalnim peritonejom (4). Između mjehura i okolnih organa nalaze se snopovi glatkih mišićnih vlakana koja učvršćuju mjehur za tvorbu u maloj zdjelici. To su *m. pubovesicalis*, *m. rectovesicalis* u oba spola, a u muškaraca *m. vesicoprostaticus* i u žene *m. vesicovaginalis* (3).



Slika 1. Anatomija mokraćnog mjehura. Izvor: <https://teachmeanatomy.info/>.

Gornja stijenka mokraćnog mjehura u muškaraca je potpuno prekrivena peritonejem, a dodiruje sigmoidno debelo crijevo i završne vijuge ileuma. Donja površina je odmah iza simfize, a od puboprostatičnog ligamenta i simfize odvaja ga retropubični prostor kroz kojeg se pri operacijama često pristupa na prostatu (3).

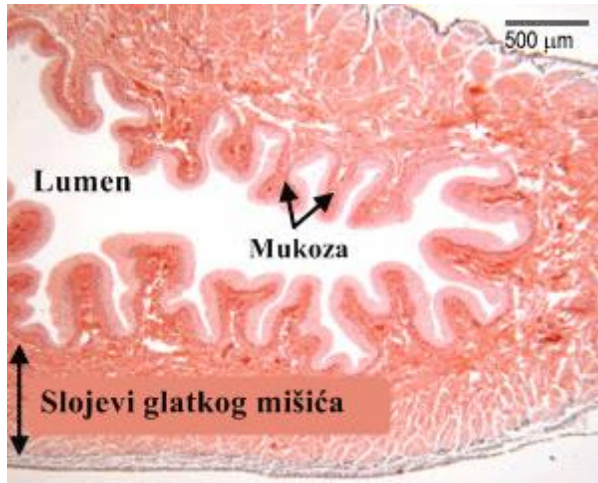
U žene stražnji je dio gornje površine u dodiru s uterusom gdje tvori udubinu *excavatio vesicouterina*. Za razliku od muškaraca, u žena se puboprostatični ligament zamjenjuje pubovezikalnim ligamentom i ženama kroz zdjelično dno prolaze tri otvora (rektum, uretra i vagina) i zbog toga je zdjelično dno kod žena slabije nego kod muškaraca (3).

Stijenka mokraćnog mjehura izgrađena je od tri sloja: adventicija, mišić i sluznica. Adventicija je rahlo tkivo koje je samo na gornjoj, a u muškaraca i na dijelu donje površine, prekriveno peritonejem. Mišićni sloj, dobro je razvijen, a mišićna vlakna idu u svim smjerovima, bez neke pravilnosti. Sluznica je pokrivena prijelaznim epitelom, sastavljenim od slojeva okruglastih umbrella stanica, raspoređenih u sedam slojeva, koje se rastežu i izdužuju kako se mjehur puni. Sluznica ima brojne nabore koji omogućuju maksimalnu rastezljivost uz uštedu prostora bez porasta tlaka za vrijeme punjenja mokraćnog mjehura. Prijelazni epitel sprječava resorpciju mokraće jer se na svim ostalim sluznicama urin resorbira (3). Osim toga funkcija prijelaznog epitela je i formiranje barijere protiv prodora patogena i selektivna kontrola izmjene makromolekula, vode i iona (7).

Sluznica mokraćnog mjehura predstavlja prijelazni epitel na kojeg se nastavlja bazalna membrana, a zatim lamina propria. Oko lamine proprie nalazi se gusti splet glatkih



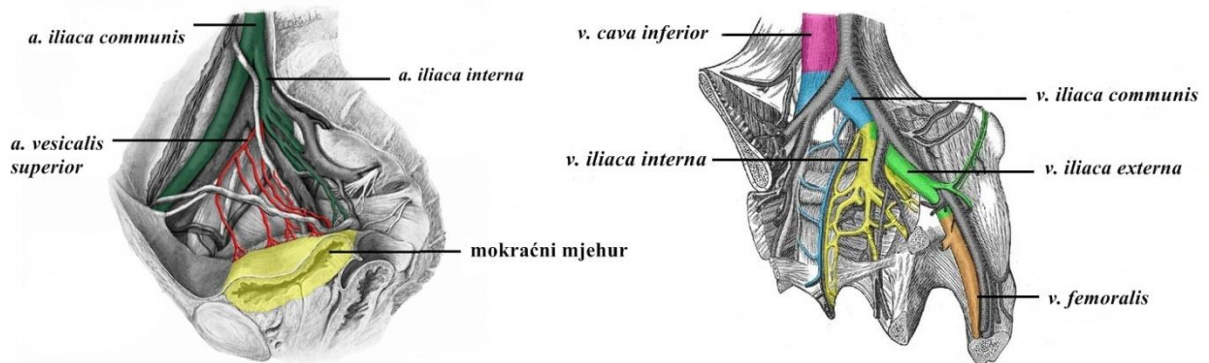
mišićnih stanica (8) (Slika 2). Debljina prijelaznog epitela umnogome ovisi o stupnju distenzije mokraćnog mjehura. U potpuno distendiranom mjehuru urotel se sastoji od 2 do 3 sloja spljoštenih stanica, a u kontrahiranom mjehuru može se naći i 7 do 8 slojeva stanica (9). Stanice na površini su okrugle i izbočuju se u lumen, a često su polipoidne s dvije jezgre. Površinske stanice prijelaznog epitela imaju u staničnoj membrani posebna područja u obliku debelih ploča, koja su odijeljena uskim trakama tanje membrane. Ta područja čine osmotsku barijeru između mokraće i tkivnih tekućina (8).



Slika 2. Histološki prikaz mokraćnog mjehura. Izvor: <https://www.histology.leeds.ac.uk/urinary/bladder.php>.

Na donjem dijelu mjehura nalazi se trokutasto mjesto, *trigonum vesicae*, čije kutove tvore sjecište uretera i početak mokraćne cijevi. Na tom je mjestu mišićni sloj čvrsto prirastao uz sluznicu jer nedostaje podsluznični sloj. Taj se dio posebno opisuje kao *m. trigoni vesicae* i ima dva dijela *m. trigoni vesicae superficialis* i *profundus*. Područje trigonuma, za razliku od ostatka sluznice, glatke je površine i sastoji se od kombinacije longitudinalnog mišićnog sloja uretera i detruzora mokraćnog mjehura (10). Ta složena anatomska struktura, vrlo osjetljiva na rastezanje, od iznimne je važnosti za dinamiku pražnjenja mokraćnog mjehura (11). Ureteri kroz mokraćni mjehur idu koso kroz samu stijenku i okruženi su kružnim mišićnim vlaknima. To je važno pri punjenju mjehura kako bi se istodobno, zbog kosog načina ulaska, zatvarali ureteri i kako bi se spriječio vezikoureteralni refluks. Između uretera izdiže se interureterični nabor koji služi kao ventil za sprječavanje vraćanja mokraće u ureter. Povećani tlak mokraće potisne ovaj nabor prema ureteru i zatvori njegovo ušće. Osim toga, sami kosi put uretera kroz stijenku mokraćnog mjehura sprječava vraćanje mokraće. Na prednjem kutu trigonuma nalazi se otvor kojim započinje uretra, *lat. ostium urethrae internum*. Okružuje ga sluznični nabor koji u sebi sadrži *m. sphinter vesicae* (3).

Arterijska opskrba mokraćnog mjehura dolazi od ogranaka unutarnje ilijačne arterije. *Aa. vesicales superiores* ogranci su *a. umbilicalis*, a *a. vesicae inferior* neposredni je ogranak unutarnje ilijačne arterije. Vene prate arterije i tvore venski splet oko vrata mokraćnog mjehura, *plexus venosus vesicalis*. U muškaraca se taj venski splet spaja s prostatičnim venskim spletom i oba se ulijevaju u donje vezikalne vene i dalje u unutarnju ilijačnu venu, ali mogu se i preko sakralnih vena izljevati i u vertebralne venske spletove (3) (Slika 3).



Slika 3. Krvna opskrba zdjelice. Izvor: <https://teachmeanatomy.info/>.

Limfa iz gornjeg dijela mokraćnog mjehura ide u vanjske ilijačne čvorove, a iz donjeg dijela u unutarnje ilijačne čvorove. Parasimatička inervacija dolazi preko pelvičnih splanhičnih živaca. Oni inerviraju *m. detrusor vesicae*, a inhibiraju unutarnji sfinkter mokraćne cijevi. vlakna tih živaca dio su refleksnog luka u kojemu istežanje mjehura potiče kontrakciju mišićne stijenke mjehura i opuštanje unutarnjeg sfinktera tako da mokraća može istjecati iz mjehura (3). Simpatička vlakna dolaze iz Th11 – L2 segmenata kralježnične moždine preko hipogastričnog živca te inhibiraju mišićnu stijenku mjehura i dovode do kontrakcije unutarnjeg sfinktera (12). Simpatička i parasimpatička vlakna tvore *plexus vesicalis* koji se nastavlja na donji hipogastrični splet (3). Osjetne informacije poput osjećaja punoće mjehura ili boli dolaze do kralježnične moždine aferentnim vlaknima preko hipogastričnog i pudendalnog živca (12).

## **1.2. Rak mokraćnog mjehura**

Rak mokraćnog mjehura je vrlo česta bolest povezana sa značajnim morbiditetom, mortalitetom i troškovima (13) i najčešća je novotvorina mokraćnog sustava (14). Javlja se u srednjoj ili starijoj životnoj dobi iako su opisani i slučajevi u djece. Gotovo nikad nije nađen na obdukciji kao slučajan nalaz što govori o tome kako je vrijeme bez izraženih simptoma tumora kratko (15). Predstavlja spektar bolesti u rasponu od površinske, dobro diferencirane bolesti koja značajno ne utječe na preživljenje do visoko malignih tumora gdje preživljenje može biti kratko (16). Oko 75% karcinoma mokraćnog mjehura su površinski karcinomi koji zahvaćaju površinske slojeve unutarnje stijenke mokraćnog mjehura i ne prodiru u mišićni sloj. Za razliku od njih, mišićno invazivni karcinomi mokraćnog mjehura prodiru u mišićni sloj, i čine 20% karcinoma mokraćnog mjehura (17). O stupnju diferencijacije stanica (gradusu) i stadiju i ovisi mogućnost opetovanog javljanja površinskih tumora (15).

### **1.2.1. Epidemiologija**

Incidencija raka mokraćnog mjehura u svijetu iznosi 9/100 000 za muškarace i 2,2/100 000 za žene (18), a prosječna dob bolesnika s rakom mokraćnog mjehura iznosi 73 godine (19). Incidencija raka pokazuje velike regionalne razlike s najvišim stopama u razvijenim zemljama svijeta (20). Europa ima jednu od najviših stopa incidencije raka mjehura (19,1/100 000 u muškaraca i 4/100 000 u žena) s najvećom zabilježenom učestalošću u Belgiji (31/100 000 u muškaraca i 6,2/100 000 u žena), a najnižom u Finskoj (18,1/100 000 u muškaraca i 4,3/100 000 u žena) (18). Dva puta češće se javlja kod bijele rase nego u Afroamerikanaca, ali je kod njih stopa smrtnosti veća zbog toga što im se češće dijagnosticiraju karcinomi u uznapredovalim fazama i agresivnijim formama (16, 21). U Republici Hrvatskoj je 2016. godine zabilježeno 20,1/100 000 stanovnika s najvećom incidencijom između 80. i 84. godine (107,6/100 000). Prema podacima iz Hrvatskog registra za rak u 2016. godini otkriveno je 617 muškaraca i 243 žene s rakom mokraćnog mjehura što predstavlja 5% karcinoma u muškaraca i 2% u žena. U Splitsko–dalmatinskoj županiji broj novootkrivenih slučajeva raka mokraćnog mjehura u 2016. godini iznosio je 60 u muškaraca i 14 u žena (22). Karcinom prijelaznog epitela najčešći je histološki oblik i javlja se u više od 90% bolesnika. Smatra se da od svih bolesnika s novootkrivenim karcinomom mokraćnog mjehuru njih 26% čine mišićno-invazivni, a ostatak od 74% mišićno-neinvazivni oblik (23).

### 1.2.2. Etiologija i rizični čimbenici

Najznačajniji rizični čimbenik je pušenje koje se smatra vodećim čimbenikom rizika za nastanak raka mokraćnog mjehura u 50% svih slučajeva (24). Vjeruje se da karcinogene tvari iz cigaretnog dima ulaze u cirkulaciju te se nakon metaboliziranja u jetri izlučuju bubrezima u mokraćni mjehur. Pošto je funkcija mokraćnog mjehura sakupljanje mokraće te tvari imaju dovoljno vremena djelovati na njega i tako pridonose nastanku tumora (4). Sami duhanski dim bogat je izvor policikličkih aromatskih ugljikovodika, 4-aminobifenila, aromatskih amina, heterocikličkih amina i N-nitro spojeva, karcinogenih tvari koje mogu dovesti do oštećenja DNA (25). Pušenje lule i žvakanje duhana nije toliko opasno, ali i dalje imaju nepoželjno djelovanje na mokraćni mjehur (26). Pušači imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj karcinoma od nepušača, ako dnevno konzumiraju kutiju cigareta ili više, rizik postaje i do 5 puta veći (27). Osim što incidencija raka raste povećanjem intenziteta pušenja, odnosno brojem dnevno konzumiranih cigareta, smatra se da još veći rizik predstavlja trajanje pušenja. Relativno povećanje rizika iznosi približno 100% nakon 20 godina pušenja, 300% nakon 40 te čak 500% nakon 60 godina pušačkog staža (28). Pušači su u prosjeku 4 godine mlađi u vrijeme dijagnosticiranja karcinoma te imaju viši gradus, u višem su T stadiju i s većom veličinom tumora u odnosu na nepušače (29).

Drugi najvažniji čimbenik rizika je profesionalna izloženost karcinogenim tvarima i smatra se odgovornim za 5-10% slučajeva (30). Jednu od prvih karcinogenih tvari koja utječe na nastanak raka mokraćnog mjehura otkrio je Rehn 1895. godine, a radi se o anilinskim bojama, zapravo intermedijalnim produktom anilina. Primijetio je povećanu incidenciju karcinoma mokraćnog mjehura u radnika u tvornici boja te povezoao izlaganje aromatskim aminima s nastankom raka mokraćnog mjehura (31). Benzidin je jedan od najkancerogenijih aromatskih amina, a koristi se u naftnoj industriji, industriji guma i proizvodnji boja (32). Podatci iz literature pokazuju da se bolest pojavljuje nakon nekoliko desetljeća od kontakta s anilinskim bojama (4). U slučaju pretjerane uporabe analgetika koji u svom sastavu sadrže fenacetin povećava se rizik za razvoj raka mokraćnog mjehura te su zbog toga 1983. godine svi lijekovi koji sadrže fenacetin povučeni s tržišta (33). Ciklofosfamid, alkilirajući agens, koji se koristi za liječenje malignih bolesti poput limfoma i leukemija, također povećava rizik za razvoj raka mokraćnog mjehura (34). U dijelovima svijeta gdje je prisutan parazit *Schistostoma haematobium* učestalost karcinoma mokraćnog mjehura je 10 puta veća. Smatra se da nastaju u žarištima pločaste metaplazije urotela tijekom kronične upale izazvane odlaganjem jajašaca parazita, ali točan način zloćudne pretvorbe nije otkriven (26). Za razliku

od zapadnih zemalja gdje se planocelularna forma raka zastupljena svega par posto, u zemljama Bliskog Istoka i u Egiptu, gdje je parazit endemska vrsta, to je najzastupljeniji oblik (35). Rak mokraćnog mjehura može se javiti i kao moguća komplikacije radioterapije u bolesnika u kojih je provedeno zračenje zdjelice zbog karcinoma, rektuma, jajnika, vrata maternice ili prostate (36).

Citogenetička istraživanja pokazala su da se u 50% svih tumora može naći delecija kromosoma 9 ili njegovog kratkog ili dugog kraka. Budući da se na tom kromosomu nalazi tumorsupresorski gen p16 smatra se da djelovanje raznih karcinogena na ovaj dio genoma ima ključnu uloga u nastanku tumora mokraćnog mjehura. U invazivnim tumorima učestalo se nalazila delecija dijela kromosoma 17 koji na sebi nosi tumorsupresorski gen Tp53 pa se smatra da je njegova delecija ili mutacija bitna za nastanak invazivnih karcinoma (26).

### **1.2.3. Patohistologija**

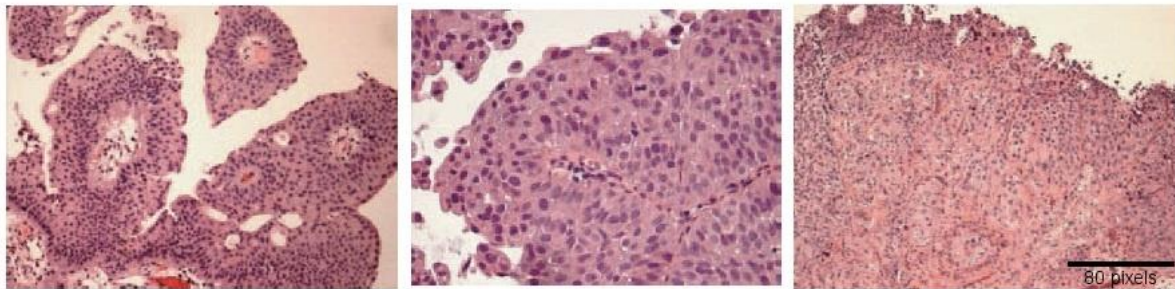
Novotvorine mokraćnog mjehura dijelimo na epitelne i neepitelne (mezenhimalne). Više od 98% svih novotvorina je epitelnog podrijetla (4). Najčešći epitelni tumor je karcinom prijelaznog epitela koji čini više od 90% svih slučajeva raka mokraćnog mjehura (37). Karcinome pločastih stanica čine 3-5% slučajeva, adenokarcinomi manje od 2%, a na karcinome malih stanica otpada svega 0,5% ukupnog broja slučajeva. Mezenhimalne novotvorine iznimno su rijetke i u njih spadaju rabdomiosarkomi, miosarkomi, fibromi, lejomiomomi i hemangiomi (38). Tumori mokraćnog mjehura mogu biti mišićno invazivni ili mišićno neinvazivni odnosno površinski (17).

Kao i kod svih ostalih karcinoma, osim TNM klasifikacije, koristi se i određivanje gradusa tumora prema stupnju diferenciranosti, odnosno prema stupnju nalikovanja na normalno tkivo. Određivanje gradusa ima veliku važnost kod mišićno neinvazivnih tumora jer su u pravilu svi mišićno invazivni karcinomi visokog gradusa, tako da u njih gradus nema funkciju neovisnog prognostičkog čimbenika (39). Mišićno neinvazivni tumori gradiraju se prema novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine (Tablica 1) (40). Mišićno neinvazivni tumori se, osim prema SZO klasifikaciji, u kliničkoj praksi gradiraju i prema Mostofiju na dobro, srednje i slabo diferencirane tumore (Slika 4). Prema istraživanju dokazano je da obje klasifikacije dobro određuju progresiju tumora, ali novija je naprednija jer može predvidjeti povrat tumora i korisnija je u agresivnim formama tumora mokraćnog mjehura (41). Osim velike biološke heterogenosti, površinski tumori mokraćnog mjehura imaju sklonost recidiviranju i progresiji (zahvaćanje mišićnice). Recidivi se pojavljuju na različitim mjestima urotela i u različitim vremenskim razmacima (4).

Tablica 1. Klasifikacija mišićno neinvazivnih tumora prema SZO (40).

**Prema SZO-u tumori se gradiraju u četiri stupnja:**

1. Urotelni papilom
2. Papilarna urotelna neoplazma niskog malignog potencijala (PUNLMP)
3. Urotelni papilarni karcinom niskog gradusa
4. Urotelni papilarni karcinom visokog gradusa



Slika 4. Stadiji karcinoma mokraćnog mjehura: dobro diferenciran (lijevo), srednje diferenciran (centralno), loše diferenciran (desno) (42).

#### 1.2.4. Klinička slika

U 20,7% bolesnika s bezbolnim krvarenjem nađe se tumor mokraćnog mjehura pa je to glavni simptom bolesti (43). Može biti prisutno u obliku makrohaturije ili mikrohematurije koja se otkrije rutinskom analizom mokraće (15). Makroskopska hematurija najčešće je intermitentna i često praćena krvnim ugrušcima (44). Veličina hematurije nije povezana s intravezikalnim nalazom (4). Mogu se javiti i poremećaji mokrenja poput disurije, polakisurije i urgencije, tj. učestalim i bolnim mokrenjem i neodgodivim nagonom za mokrenje (45) i to najčešće kod karcinoma in situ koji se u četvrtini slučajeva očituje simptomima donjeg urinarnog trakta (*engl. Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS*) (46). Svim bolesnicima koji imaju poremećaje mokrenja prvo treba isključiti moguću infekciju, a nakon toga misliti na tumor mokraćnog mjehura (4). Opstruktivni simptomi, kao što su isprekidani ili oslabljeni mlaz mokraće, osjećaj nepotpunog izmokravanja ili naprezanje, mogu biti prisutni ako se tumor nalazi blizu vrata mokraćnog mjehura ili uretre (47). U slučaju da tumor infiltrira otvor uretera, vrši kompresiju na ureter ili ako postoji intramuralna ili ekstravezikalna infiltracija, tumor može dovesti do hidronefroze, što se smatra lošim prognostičkim znakom. Hidronefroza je relativno čest nalaz u bolesnika s rakom mjehura s incidencijom od 7,2% do 54,1%. Znakovi lokalno uznapredovale bolesti mogu biti i limfedem, opstipacija te palpabilna masa u maloj zdjelici (48). Bol se javlja vrlo rijetko i znak je lokalne invazije tumora. U metastatskoj bolesti može se naći i oticanje donjih udova

kao posljedica opstrukcije venske ili limfne drenaže, bol u kostima, anoreksija i anurija zbog bilateralne ureteralne opstrukcije. Iako češće u Chronovoj bolesti ponekad se i u uznapređovalim stadijima tumora mokraćnog mjehura i tumora debelog crijeva mogu naći ponavljane infekcije i pneumaturija kao posljedica fistule između kolona i mjehura (49). Najčešća sijela presadnica raka mokraćnog mjehura su limfni čvorovi, kosti, pluća i jetra (50).

Znakovi bolesti se rijetko mogu naći u početnim stadijima bolesti osim u rijetkim slučajevima kada se tumor širi preko urahusa pa se može napipati kao tvrda masa između simfize i umbilikusa (51). U višim stadijima kliničkim pregledom može se naći blijeda koža kao posljedica anemije zbog dugotrajnog gubitka krvi ili kroničnog bubrežnog oštećenja, suprapubična masa i masa nađena digitorektalnim ili vaginalnim pregledom (49).

### **1.2.5. Dijagnoza**

Zapazi li se krv u mokraći, mora se posumnjati na neku novotvorinu u urotaktu i što prije otkloniti ili dokazati sumnju jer čak 75% bolesnika na početku ima površinski tumor (15, 52). Bezbolnu hematuriju treba smatrati znakom maligne bolesti sve dok se ne dokaže suprotno i stoga uvijek zahtijeva punu urološku obradu (53). U samoj obradi hematurije potrebno je uzeti anamnezu, klinički pregled i uz pomoć laboratorijskih nalaza krvi i mokraće isključiti benigne razloge hematurije poput infekcije, menstruacije, pretjerane tjelesne aktivnosti, kamenaca, glomerulonefritisa, traume ili nedavne invazivne urološke intervencije (54). Istovremena nefrološka obrada preporučuje se ako su prisutne dismorfne crvene krvne stanice u urinu, stanični odljevi, proteinurija, povećane vrijednosti kreatinina i ureje ili bilo kojeg drugog kliničkog pokazatelja bolesti bubrežnog parenhima. Bolesnici na antikoagulantnoj terapiji, bez obzira na vrstu ili razinu terapije, zahtijevaju urološku i nefrološku obradu (55). Citološka analiza urina ima ograničenu ulogu kao dijagnostička metoda kod sumnje na urotelijalni tumor mokraćnog mjehura, a temelji se na otkrivanju malignih stanica u mokraći. Bolje diferencirani tumori imaju kohezivnije stanice koje se slabije odvajaju u mokraću, a i više nalikuju normalnim urotelnim stanicama. Stoga citologija ima nisku osjetljivost za tumore niskog gradusa (34–55%), ali visoku specifičnost s preko 90% (56). Nedostatak pretrage je što može biti lažno negativna čak i u bolesnika sa slabo diferenciranim tumorom (15). Pariška klasifikacija, objavljena 2016. godine, uključuje specifične dijagnostičke i pouzdane citomorfološke kriterije za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela (Tablica 2) (57).

Tablica 2. Pariška klasifikacija (57)

---

**Dijagnostički kriteriji Pariške klasifikacije**

---

negativno na karcinom urotela visokog stupnja  
atipične stanice prijelaznog epitela  
suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja  
karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja  
urotelijalna neoplazija niskog stupnja  
adekvatnost uzoraka urina

---

Potaknuti niskom osjetljivošću konvencionalne citologije, pokrenuta su mnoga istraživanja za razvoj markera u urinu koji imaju veću osjetljivost, ali nižu specifičnost od konvencionalne citologije (58). Neki od njih su NMP22 (nuklearni matični protein 22), FDP (produkt razgradnje fibrina), BTA (antigen tumora mokraćnog mjehura), BTA stat, BTA TRAK koji bi se mogli koristiti u praćenju tumora mjehura (59). Zbog niske specifičnosti, mogu biti povišeni u prisutnosti drugih uroloških karcinoma, prostatitisa, benigne hiperplazije prostate, infekcija urotrakta ili bubrežnih kamenaca (60) pa ih ne možemo samostalno koristiti kao skrining za karcinome mjehura niti kao pouzdanu alternativu cistoskopije, već ih moramo smatrati samo njihovim dodatkom (61).

Uz uobičajenu laboratorijsku obradu treba obaviti i ultrazvučni pregled mokraćnog mjehura i trbuha kao i MSCT urografiju jer se u malom broju slučajeva može naći isti proces i u gornjim dijelovima urotrakta (4, 62). MSCT urografija ima najveću dijagnostičku točnost od svih danas dostupnih slikovnih dijagnostičkih metoda (62). Sve češće je prva dijagnostička pretraga ultrazvuk jer je bezbolna, bezopasna i jeftina, može se primijeniti u svih bolesnika i ne koristi nikakvo kontrastno sredstvo pa nema opasnosti od alergijske reakcije (16). Tumori mjehura se mogu vizualizirati ultrazvukom, ali negativni nalaz ne isključuje prisutnost raka mokraćnog mjehura (63). Ultrazvuk ima ograničenu ulogu u dijagnostici raka mjehura s nedovoljnom sposobnošću identificiranja malih tumora (64). Ultrazvučno tumor mjehura daje sliku nemobilne mase ili fokalnog zadebljanja sluznice. Ovakav nalaz nije specifičan i mora se potvrditi cistoskopijom i biopsijom kako bi se isključila stanja poput cistitisa, hematoma, karcinoma prostate, limfoma i endometrioze koja mogu davati sliku tumora mjehura (65). Ultrazvuk se trenutno ne preporučuje za primarnu dijagnozu ili procjenu stadija (*engl. staging*) karcinoma mokraćnog mjehura (66).

Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) glavne su dijagnostičke slikovne tehnike u procjeni stadija mišićno invazivnog raka mokraćnog mjehura. Svrha snimanja je odrediti opseg lokalne invazije tumora, zahvaćenost limfnih čvorova ili udaljenih organa (62). Višeslojna CT urografija (MSCT urografija) je pretraga



najviše dijagnostičke točnosti koja nudi istodobnu procjenu stanja bubrega, mokraćovoda i mokraćnog mjehura. Zbog svoje sveobuhvatnosti zamijenila je konvencionalnu intravensku urografiju i ultrazvuk kao prva linija slikovne dijagnostike u visoko rizičnih bolesnika štedeći vrijeme i troškove (67). Ako se MSCT urografija napravi prije cistoskopije, njen nalaz može usmjeriti cistoskopičara i time povećati osjetljivost cistoskopije (68). Ako bolesnici ne mogu primiti jodni kontrast (alergija, loša bubrežna funkcija) ili ako je ionizirajuće zračenje nepoželjno (djeca i trudnice) MR urografija može poslužiti kao alternativa (69). Slikovne pretrage najčešće daju početnu sumnju, ali konačna dijagnoza tumora mokraćnog mjehura temelji se na cistoskopiji i procjeni bioptiranog tkiva (70). Fleksibilna cistoskopija je brza, manje bolna te ne zahtijeva hospitalizaciju. Adekvatan biopat dobiven cistoskopijom mora sadržavati mišićni sloj za "staging" tumora (51). Cilj cistoskopije je opisati broj tumora, njihov smještaj, veličinu te eventualne znakove ekstrevezikalnog širenja. Ako imamo pozitivnu citologiju, a negativan nalaz cistoskopije, dijagnostika se treba proširiti i na gornji urinarni trakt. Na nepromijenjenoj sluznici može se naći CIS (*engl. carcinoma in situ*) koji se lako predvidi tijekom pregleda konvencionalnom cistoskopijom (71) zbog toga je, kao alternativna metoda, razvijena fluorescentna cistoskopija kako bi se unaprijedila vizualna detekcija karcinoma (72). Fluorescentna cistoskopija uključuje intravezikalnu primjenu fotoaktivnog porfirina, poput heksaminolevulinat (HAL), koji se akumulira u neoplastičnom tkivu te kada bude izložen plavom svijetlu fluorescira crveno. Na taj način razgraničava normalno od neoplastičnog tkiva i time poboljšava osjetljivost cistoskopije za otkrivanje mjesta pogodnih za biopsiju (73). Sve više se koristi i multiparametrijska magnetska rezonanca (mpMRI), ali potrebna su daljnja istraživanja da se utvrditi njena uloga u dijagnostici tumora mokraćnog mjehura (74).

Transuretralna resekcija (TUR) novotvorine osigurava definitivnu histološku dijagnozu i najčešće se izvodi u općoj ili spinalnoj anesteziji (49). Transuretralnim putem novotvorina se ukloni u cijelosti, ako je to moguće, i šalje na patohistološku analizu pa se na osnovi patohistološke slike određuje stadij bolesti, gradus, daljnje liječenje i prognoza (4). Prije i poslije transuretralne resekcije učini se bimanualna palpaciju mokraćnog mjehura i tako se procijeni lokalna proširenost bolesti i ostatna tumorska masa nakon resekcije (49, 4).

Procjena metastatske proširenosti invazivnog karcinoma podrazumijeva CT i MRI za detekciju metastaza u plućima i jetri. Metastaze na kostima i mozgu su dosta rijetke pa se dodatne pretrage ne obavljaju rutinski nego samo ako postoje određeni simptomi ili znakovi koji sugeriraju na zahvaćenost tih sustava (75).

### 1.2.6. Liječenje mišićno neinvazivnog tumora

Više od 40 godina se *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG), atenuirana živa vakcina, koristi kao imunoterapija za liječenje mišićno neinvazivnih tumora (TaT1, CIS) mokraćnog mjehura i od tada predstavlja najučinkovitiji način liječenja takvih tumora (76). Anatomija mokraćnog mjehura ga čini odličnim organom za ovu vrstu terapije. Mokraćni mjehur je šuplji organ s već postojećim putem za unos intravezikalne terapije. Zahvaljujući takvoj anatomskoj građi sistemni toksični učinci svedeni su na minimum. Svoje djelovanje ostvaruje na nekoliko razina. Preko glikoproteina fibronektina se veže na tumorsku stanicu i u roku 24 h se nađe unutar same tumorske stanice. Unutar nje uzrokuje indukciju imunoreakcije preko otpuštenih citokina i antitumorski učinak (77).

Jedan od najvećih izazova BCG terapije je odrediti najučinkovitiji režim liječenja i zahtijeva daljnje studije da bi se odredilo najučinkovitiji protokol. BCG terapija sa sobom nosi određene nuspojave i sistemnu toksičnost koje su se pokušavale ublažiti smanjujući dozu BCG-a. Većina studija nije pokazala značajno smanjenje nuspojava uzrokovanih BCG terapijom stoga je preporučeno da se doza prilagođava isključivo karakteristikama tumora. Iako BCG terapiju bolesnici uglavnom dobro podnose ipak ona može biti smrtonosna što se mora smatrati kao ozbiljno ograničenje za kliničku primjenu (77). Većina nuspojava BCG imunoterapije se javlja u manje od 5% bolesnika i može se liječiti učinkovito u gotovo svim slučajevima (78). Fatalne posljedice diseminacije BCG-a češće se javljaju u imunokompromitiranih bolesnika pa se prije terapije mora uzeti u obzir cjelokupno stanje bolesnika (Tablica 3). Neke od lakših nuspojava koje prate BCG terapiju su iritativni simptomi donjeg mokraćnog sustava poput disurije i polakisurije koje nestaju za par dana. Najčešće lokalne nuspojave su hematurija i cistitis koji ne zahtijevaju odmah prekid terapije. Ako se radi o hematuriji bitno je isključiti infekciju i cistoskopski pregledati mjesto resekcije tumora, a cistitis se prvo pokuša liječiti antiinflamatornim lijekovima. U slučaju da antiinflamatorni lijekovi ne djeluje treba se zaustaviti terapija, učiniti urinokulturu i dati empirijski antibiotik dok ne dođe antibiogram (77).

Tablica 3. Apsolutne kontraindikacije za primjenu BCG terapije po smjernicama Europskog urološkog društva (77).

---

#### **Apsolutne kontraindikacije za BCG terapiju**

---

manje od dva tjedna od transuretralne resekcije  
makroskopska hematurija  
traumatska kateterizacija  
simptomatska infekcija mokraćnog sustava

---

Pet metaanaliza je pokazalo da je adjuvantna intravezikalna terapija BCG-om nakon transuretralne resekcije (TUR) mišićno neinvazivnog tumora superiornija u odnosu na sam TUR ili TUR u kombinaciji s intravezikalnom kemoterapijom (79-83). Posebnu učinkovitost ima na smanjenje vremena do progresije i vremena do povrata bolesti ako se uz osnovnih 6 tjednih doza, doda i doza održavanja u najmanjem trajanju od godine dana (79). Liječenje s BCG-om je povezano s više nuspojava u usporedbi s intravezikalnom kemoterapijom (84). Postoji nekoliko kategorija koje definiraju neuspjeh BCG terapije. Unutar iste kategorije se nalaze i BCG refraktorni tumori koji se definiraju prema smjernicama Europskog urološkog društva:

1. T1G3/HG mišićno neinvazivni papilarni tumor prisutan nakon tri mjeseca od početka BCG terapije;
2. TaG3/HG ili CIS mišićno neinvazivni tumor prisutan nakon tri i nakon šest mjeseci. Kod bolesnika s CIS-om vidljivim tri mjeseca od indukcije terapije, dodatna indukcija BCG-a može postići potpuni odgovor u više od 50% slučajeva;
3. pojava HG tumora tijekom BCG terapije.

Povrat bolesti u vidu tumora niskog gradusa se ne smatra neuspjehom BCG terapije, te je moguća reinicijacija iste. Naprotiv, kod BCG refraktornih tumora zlatni standard je radikalna cistektomija. Unatoč preporukama brojni bolesnici teže "*bladder-preserving*" terapiji. U tijeku su razna ispitivanja u smislu očuvanja mokraćnog mjehura kod BCG refraktornih tumora (85-87). Ipak u ovom trenutku sve opcije liječenja kod BCG refraktornih tumora se smatraju onkološki inferiornijim od zlatnog standarda – radikalne cistektomije (88-90).

Samo liječenje trebalo bi se temeljiti na prognozi koju bolesnik ima, a da bi se individualno mogli odrediti svi rizični faktori bolesti i prognoza EORTC (*engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) je razvio sustav vrednovanja i tablice rizika (Tablica 4). Kriteriji za vrednovanje dobiveni su sakupljanjem individualnih podataka 2 596 bolesnika kojima je dijagnosticiran TaT1 tumor, a sami bolesnici bili su randomizirani u sedam EORTC istraživanja. S obzirom na kompleksne interakcije između mikobakterije, organizma i samog tumora vrlo je teško samo jednim parametrom predvidjeti kako će svaki bolesnik reagirati na samu terapiju BCG-om (91).

Tablica 4. EORTC sustav vrednovanja (91).

| <b>Faktori</b>                  | <b>Povrat</b> | <b>Progresija</b> |
|---------------------------------|---------------|-------------------|
| <b>Broj tumora</b>              |               |                   |
| Jedan                           | 0             | 0                 |
| 2-7                             | 3             | 3                 |
| ≥8                              | 6             | 3                 |
| <b>Promjer tumora</b>           |               |                   |
| <3 cm                           | 0             | 0                 |
| ≥3 cm                           | 3             | 3                 |
| <b>Prethodna stopa recidiva</b> |               |                   |
| <b>Primarno</b>                 | 0             | 0                 |
| ≤1 recidiv/godina               | 2             | 2                 |
| >1 recidiv/godina               | 4             | 2                 |
| <b>Kategorija</b>               |               |                   |
| Ta                              | 0             | 0                 |
| T1                              | 1             | 4                 |
| <b>Istovremen CIS</b>           |               |                   |
| Ne                              | 0             | 0                 |
| Da                              | 1             | 6                 |
| <b>Gradus</b>                   |               |                   |
| G1                              | 0             | 0                 |
| G2                              | 1             | 0                 |
| G3                              | 2             | 5                 |
| <b>Krajnji zbroj</b>            | 0-17          | 0-23              |

Gotovo 40% bolesnika oboljelih od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura refraktorno je na BCG terapiju. Radi se o heterogenoj skupini bolesnika čiji krajnji ishod liječenja ovisi o gradusu samog tumora. Uglavnom se radi o površinskim tumorima i tumorima niskog gradusa, a mnogo veći problem je ako su posrijedi tumori visokog gradusa ili karcinom in situ (92).

Alternativni načini liječenja uključuju viruse i druge bakterije kao i specifične inhbirajuće faktore rasta tumora ili imunostimulirajuće komponente, kemoterapeutike i sistmenu imunoterapiju (93). Virusna terapija temelji se na unošenju posebnog genetičkog materijala u tumorske stanice koristeći stanice virusa kao nosače. Virus se lako unosi u mokraćni mjehur do sada poznatim metodama, a pokazuje veću učinkovitost nego BCG terapija (94). Trenutno je u tijeku više kliničkih studija među kojima je i studija o *Coxsackievirusu A21*. Svoj učinak ostvaruje djelujući na specifične intracelularne adhezijske molekule-1 potičući lizu stanice. Kao bakterijska alternativa BCG-u predložena je *Salmonela* jer uzrokuje masivnu infiltraciju CD8+ stanicama koja se pokazala učinkovitom za stopu preživljenja kod miševa (93). Također, cjepivo za *Pseudomonas aeruginosa*, manosa osjetljivi hemaglutinin, aktivirajući proliferaciju i diferencijaciju dendritičkih stanica i

istodobno blokirajući daljnju proliferaciju BC stanične linije povećava antigen prezentirajuću funkciju stanica. Cjepivo je trenutno dostupno samo u Kini, a njegova učinkovitost i sigurnost još uvijek nisu u potpunosti istraženi (95).

Iako TUR može u potpunosti eradicirati TaT1 tumor zbog velike sklonosti recidiviranju potrebna je adjuvantna terapija u svih bolesnika (96). Jedna neposredna instilacija pokazala se učinkovitom jer uništava cirkulirajuće tumorske stanice nakon TUR-a i ablacijskim učinkom (kemoterapijskom resekcijom) djeluje na rezidualne tumorske stanice na mjestu resekcije i na malim previđenim tumorima (97, 98). Učinkovitom se pokazala jedna instilacija mitomycina C, epirubicina ili pirarubicina (99). Nedavnim studijama dokazano je da se intravezikalnom primjenom gemcitabina postiže niža stopa recidiva, progresije i neuspjeha u liječenju u usporedbi s epirubicinom ili pirarubicinom (93).

Osim primjene novih vrsta liječenja i različitih kombinacija kemoterapeutika, korištenje hipertermije uz mitomycin C pokazalo se učinkovito zbog povećanja učinka samog lijeka. Hipertermija se postiže posebnom opremom i kateterima koji kontroliraju promjene temperature (92). Ovaj oblik liječenja odobren je u Europi i preporučuje se za bolesnike sa srednjim i visokim gradusom tumora, ali potrebne su daljnje studije da se uvidi može li zamijeniti BCG terapiju (93). Kao alternativna opcija radikalnoj cistektomiji, spominje se još EDMA–MMC (*engl. ElectroMotive drug administration of Mitomycin C*) terapija koja se pokazala sigurnom i učinkovitom za visoko rizične bolesnike oboljele od mišićno neinvazivnog, BCG refrakternog, tumora mokraćnog mjehura (100).

### **1.2.7. Liječenje mišićno invazivnog tumora**

Radikalna cistektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom zlatni je standard u liječenju nemetastatskog, mišićno-invazivnog tumora mokraćnog mjehura, a ne bi se smjela odgoditi dulje od tri mjeseca zbog veće mogućnosti neuspješnog liječenja. Ostale indikacije za radikalnu cistektomiju su mišićno-neinvazivni tumori mokraćnog mjehura koji ne reagiraju na drugu terapiju, recidiv nakon liječenja kojemu je cilj očuvanje mokraćnog mjehura te palijativno liječenje (101). Standardna radikalna cistektomija uključuje uklanjanje distalnog dijela uretera, jajnika, jajovoda, maternice i dijela rodnice u žena, a u muškaraca sjemenskih mjehurića i prostate. U određenim slučajevima, ako se tumor proširio na vrat mokraćnog mjehura kod žena ili na prostatičnu uretru u muškaraca, uklanja se i mokraćna cijev. Zbog mikroskopskog zahvaćanja limfnih čvorova, limfadenektomija se smatra sastavnim dijelom zahvata (102). Radikalnom cistektomijom moguće je točno procijeniti patološki stadij primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova (103).

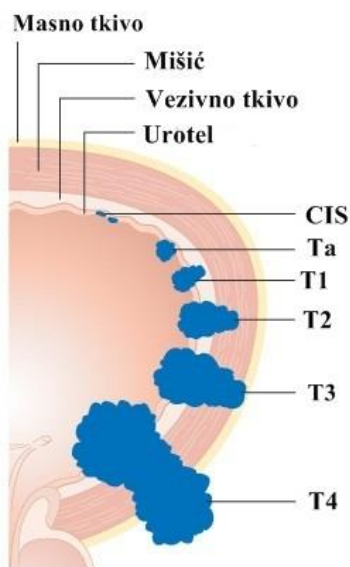
Nakon cistektomije postoji više metoda derivacije mokraćne kojima se ureteri preusmjeravaju kako bi mogli nastaviti s izlučivanjem mokraćne proizvedene u bubrezima. Ureterosigmoidostoma je jedna od prvih derivacija kojom se ureteri povežu sa sigmoidnim dijelom kolona, a analni sfinkter se koristi za omogućavanje kontinencije (104). Osim ovog načina derivacije, ureteri se mogu izvući i direktno na kožu pa tvore ureterokutanu derivaciju, a također se mogu i implantirati u izoliranu vijugu ileuma koja se nakon toga izvuče na trbušnu stijenku (105). Ortotopični mokraćni mjehur (*engl. neobladder*) anastomozira se s prirodnim uretrom da se izbjegne korištenje stome, a rekonstruiran je od vijuga tankog crijeva i pomoću aktiviranja crijevnih receptora za istežanje izaziva osjećaj punoće (106, 107). Međutim, da bi se osigurala pravilna funkcija novog mokraćnog mjehura bolesnik treba proći intenzivan rehabilitacijski te posjedovati potrebna znanja i vještine za obavljanje samokateterizacije ako ona postane potrebna (107). Komplikacije nakon zahvata, osim veće opasnosti za razvoj infekcije ili krvarenja koje se može povezati s općim kirurškim postupkom, mogu biti i specifične za cistektomiju. Ako se za stvaranje novog mjehura koristilo crijevo, mogu se javiti problemi apsorpcije uz mogući razvoj metaboličke acidoze. Također, kod bolesnika koji su se podvrgnuli radikalnoj cistektomiji postoji veća učestalost seksualne disfunkcije i često nakon samog zahvata više nisu u mogućnosti imati djecu (108).

Radikalna cistektomija je kurativan zahvat s dobrom kontrolom lokalne bolesti, ali ipak će u većine bolesnika doći do recidiva. Randomiziranim studijama pokazalo se da neoadjuvantna kemoterapija u kombinaciji s radikalnom cistektomijom poboljšava ishode petogodišnjeg preživljenja za 30% u odnosu na cistektomirane bolesnike koji je nisu primili (109). Prednost neoadjuvantne kemoterapije je što odmah liječi i mikrometastatsku bolest, a primjenjuje se prije cistektomije kada su bolesnici snažniji pa su suradljivost bolesnika i tolerancija bolje (110). Kemoterapija za rak mokraćnog mjehura temelji se na cisplatinu, u kombinaciji s gemcitabinom (CG protokol) ili s metotreksatom, vinblastinom i doksorubicinom (MVAC protokol). Rezultati preživljenja ne razlikuju se u bolesnika liječenih po CG protokolu u odnosu na MVAC protokol (111). Prednost CG protokola je što se povezuje sa značajno manjim rizikom za razvoj febrilne neutropenije i mukozitisa, a glavni nedostatak je povećana učestalost trombocitopenije (112). Palijativna radioterapija primjenjuje se u slučaju prisutnih koštanih presadnica ili za suzbijanje boli (113).

### **1.2.8. Procjena stadija bolesti, prognoza bolesti i praćenje**

Novotvorine mokraćnog mjehura dijelimo na epitelne i neepitelne. Epitelne tumore na temelju histološke slike dobivene nakon transuretralne resekcije (TUR), a s obzirom na

zahvaćenost stijenke mjehura, dijelimo na površinske (mišićno neinvazivne) i mišićno invazivne tumore (4) (Slika 5). TNM – klasifikacijom zloćudnih tumora AJCC (*engl. American Joint Committee on Cancer*) iz 2017. godine određuje se stadij bolesti za mišićno invazivni i neinvazivne tumore mokraćnog mjehura (Tablica 5) (114), a prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine određuje se gradus (40). Klinički stadij procjenjuje se na osnovi anamneze, kliničkog pregleda, radioloških i radionuklidnih metoda, a konačni patološki stadij bolesti procjeni se nakon kirurškog uklanjanja tumora na temelju patohistološkog nalaza (4).



Slika 5. Stupnjevanje tumora mokraćnog mjehura, T stadij. Izvor: <http://www.industrious.info/74/06882-bladder-cancer-grading.html>.

Tablica 5. TNM klasifikacija raka mokraćnog mjehura AJCC iz 2017. godine (114).

| <b>Primarni tumor (T)</b>     |   |
|-------------------------------|---|
| Tx                            | primarni se tumor ne može procijeniti   |
| T0                            | nema dokaza o primarnom tumoru  |
| Ta                            | neinvazivni papilarni karcinom  |
| Tis                           | karcinom in situ  |
| T1                            | tumor zahvaća laminu propriju sluznice  |
| T2                            | tumor zahvaća mišićni sloj mokraćnog mjehura  |
| T2a                           | tumor zahvaća površinski mišićni sloj (unutarnja polovica)  |
| T2b                           | tumor zahvaća duboki mišićni sloj (vanjska polovica)  |
| T3                            | tumor zahvaća perivezikalno tkivo   |
| T3a                           | mikroskopska invazija perivezikalnoga tkiva   |
| T3b                           | makroskopska invazija perivezikalnoga tkiva   |
| T4                            | tumor zahvaća nešto od navedenoga: prostatu, maternicu, vaginu, zdjelični zid ili trbušnu stijenu           |
| T4a                           | tumor zahvaća nešto od navedenoga: prostatu, maternicu, vaginu  |
| T4b                           | tumor zahvaća zdjelični zid ili trbušnu stijenu   |
| <b>Limfni čvorovi (N)</b>     |   |
| Nx                            | regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti  |
| N0                            | nema presadnica u regionalne limfne čvorove   |
| N1                            | jedan zahvaćeni limfni čvor u maloj zdjelici (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijačni ili presakralni) |
| N2                            | više od jednog zahvaćenog limfnog čvora u maloj zdjelici  |
| N3                            | metastaze u jedan ili više zajedničkih ilijačnih limfnih čvorova  |
| <b>Udaljene metastaze (M)</b> |   |
| Mx                            | udaljene presadnice ne mogu se procijeniti  |
| M0                            | nema udaljenih presadnica   |
| M1                            | prisutne udaljene presadnice  |
| M1a                           | presadnice u limfnim čvorovima iznad zajedničkih ilijačnih limfnih čvorova                                  |
| M1b                           | presadnice u ne-limfne organe   |

Prognoza tumora mokraćnog mjehura ovisi o puno faktora, a među njima najvažniji prognostički faktor je TNM stadij. Neki histološki tipovi tumora mokraćnog mjehura imaju lošiju prognozu kada se usporede s klasičnim tumorom. Tu spadaju urotelni karcinom s rabdoidnim karakteristikama, urotelni mikropapilarni karcinom, plazmocitoidni karcinom, sarkomatoidni karcinom, karcinom malih stanica i nediferencirani karcinom. Ostali loši prognostički znakovi su limfovaskularna invazija, prisutnost urotelnog karcinoma in situ, povratak bolesti, veličina tumora i multifokalnost (14).



Nakon cistoskopskog uklanjanja papilarnih tumora niskog stupnja malignosti dolazi do jednog ili više uzastopnih recidiva u 50% bolesnika. U bolesnika s papilarnim tumorima visokog stupnja malignosti tumori će recidivirati mnogo češće, tj. u 85% slučajeva. Bolesnici s papilarnim karcinomima niskog stupnja malignosti koji su ograničeni na sluznicu u 98% slučajeva prežive 10 godina. U 10% takvih bolesnika tumor će progredirati u maligniji oblik raka, no to se obično dogodi nakon mnogo godina uzastopnih recidiva. Papilarni karcinomi visokog stupnja malignosti imaju ukupno desetogodišnje preživljenje 60%. U bolesnika u kojih se pri prvom pregledu dijagnosticira invazivni karcinom tumor će uzrokovati smrt u 60% bolesnika tijekom 10 godina nakon dijagnoze (26). Karcinomi pločastog epitela su vrlo maligni i većina oboljelih umre u prve tri godine od dijagnoze, a petogodišnje preživljenje iznosi 33-48% (115). Petogodišnja vjerojatnost recidiva i progresija bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura ovisi o više čimbenika koji se gradiraju ovisno o EORTC sustavu vrednovanja i dobije se skor za recidiv i progresiju (57) (Tablica 6).

Tablica 6. Petogodišnje vjerojatnosti recidiva i progresije bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura ovisno o EORTC sustavu vrednovanja (57).

| <b>Skor za recidiv</b> | <b>Vjerojatnost recidiva u idućih pet godina (%)</b> | <b>Skor za progresiju</b> | <b>Vjerojatnost progresije u idućih pet godina (%)</b> |
|------------------------|--|---------------------------|--|
| 0                      | 31   | 0                         | 0.8  |
| 1-4                    | 46   | 2-6                       | 6  |
| 5-9                    | 62   | 7-13                      | 17   |
| 10-17                  | 78   | 14-23                     | 45   |

Bolesnici liječeni od raka mokraćnog mjehura moraju se redovito kontrolirati kod urologa i onkologa. U prvoj godini praćenja kod površinskog raka urotela kontrole je potrebno provoditi svakih tri do šest mjeseci, a potom jednom godišnje (19). Iako je cistoskopija i dalje zlatni standard za praćenje bolesnika njome se može propustiti više od 5% recidiva tumora. Zbog toga se preporučuje da se svi bolesnici kojima je negativna cistoskopija, ali su pozitivni markeri, BTA stat test i citologija urina trebaju razmatrati kao bolesnici s većim rizikom za postojanje tumora (116).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja je odrediti prevalenciju bolesnika s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura liječenih BCG-om u Zavodu za urologiju u desetogodišnjem periodu. Sekundarni ciljevi istraživanja su odrediti postoji li povezanost između recidiviranja mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura s pušenjem, profesionalnim izlaganjem kemikalijama i komorbiditetima te prosječno vrijeme do pojave recidiva.

Hipoteze:

Bolesnici s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura liječeni BCG terapijom:

1. Češće su muškarci
2. Starije su životne dobi
3. Tumor se najčešće prezentira hematurijom.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje provedeno je kao retrospektivna studija temeljena na podacima bolesnika liječenih u Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike kojima je dijagnosticiran mišićno neinvazivni tumor mokraćnog mjehura, a liječeni su BCG-om u Zavodu za urologiju KBC-a Split BCG terapijom u periodu od 1. siječnja 2008. godine do 31. prosinca 2018. godine. Kriterij za uključivanje bolesnika bila je postavljena dijagnoza mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura, a liječeni su BCG-om. Kriteriji za isključenje bolesnika su dijagnoza mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura, a bolesnici su liječeni nekom drugom terapijom te dijagnoza mišićno invazivnog tumora mokraćnog mjehura. Također, kod prikazivanja ukupnog broja učinjenih transuretralnih biopsija isključena je 2009. godina zbog nedostatka podataka. Studijom je obuhvaćeno ukupno 324 bolesnika od kojih je 21 bolesnik isključen zbog nedostatnih podataka.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Zavodu za urologiju–Klinički bolnički centar Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Obrađeni podaci su prikupljeni retrospektivnim pregledavanjem medicinske dokumentacije u Zavodu za urologiju KBC-a Split. Retrospektivnim uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika oboljelih od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura, liječenih BCG-om hospitaliziranih u Zavodu za urologiju KBC-a Split u zadanom razdoblju uspoređivali smo sljedeće parametre: dob bolesnika (godine) u vrijeme dijagnoze, spol bolesnika (muškarci/žene), pušenje, prethodna radioterapija na području zdjelice, izlaganje kemikalijama profesionalno, hematurija, urinarna opstrukcija, smetnje mokrenja, komorbiditeti, recidivi i prosječan vremenski period do recidiva, cistektomija i metode derivacije nakon nje.

### **3.5. Statistička analiza**

U empirijskom dijelu rada koriste se primjenjene statističke metode u biomedicini. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura prema promatranim obilježjima. Numeričke vrijednosti se prezentiraju upotrebom metoda

deskriptivne statistike, i to aritmetičke sredine i standardne devijacije kao pokazatelja odstupanja oko aritmetičke sredine u slučaju normalne razdiobe vrijednosti, dok se u slučaju odstupanja razdiobe od normalne kao srednja vrijednost koristi medijan, dok se kao pokazatelj odstupanja oko srednjih vrijednosti koristi interkvartilni raspon (IQR). Normalnost razdiobe se testira Kolmogorov-Smirnov-im testom. Prisutnost nenumeričkih varijabli ispituje se Hi-kvadrat testom kao i povezanost među nenumeričkim vrijednostima. Analiza je učinjena u statističkom softveru STATISTICA 12 (2013, StatSoft, SAD).

### **3.6. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsiške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-2.

## **4. REZULTATI**

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2018. godine, izuzev 2009. godine, učinjene su 3425 transuretralne biopsije tumora mokraćnog mjehura, u ukupnog broja bolesnika 2187. Bolenici oboljeli od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura liječeni BCG-om čine 14,3% svih bolesnika podvrgnutih transuretralnoj biopsiji mokraćnog mjehura.

Tablica 7. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika.

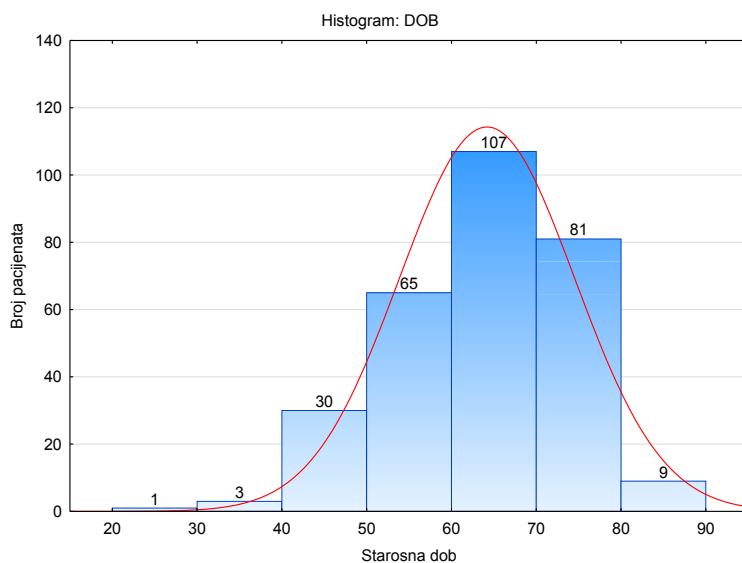
| <b>Varijable</b>                                   |               | <b>Svi bolesnici</b> | <b><math>\chi^2</math></b> | <b>P*</b> |
|--|---------------|----------------------|----------------------------|-----------|
| <b>Spol; n (%)</b>                                 | Žene          | 79 (26,07)           |                            |           |
|  | Muškarci      | 224 (73,93)          | 69,39                      | <0,001    |
| <b>Pušenje; n (%)</b>                              | Ne            | 136 (55,51)          |                            |           |
|  | Da            | 109 (44,49)          | 2,98                       | <0,085    |
| <b>Prethodna RT na području zdjelice; n (%)</b>    | Ne            | 297 (99,00)          |                            |           |
|  | Da            | 3 (1,00)             | 288,12                     | <0,001    |
| <b>Profesionalno izlaganje kemikalijama; n (%)</b> | Ne            | 298 (98,68)          |                            |           |
|  | Da            | 4 (1,32)             | 285,21                     | <0,001    |
| <b>Hematurija; n (%)</b>                           | Da            | 204 (75,56)          |                            |           |
|  | Ne            | 66 (24,44)           | 70,53                      | <0,001    |
| <b>Urinarna opstrukcija; n (%)</b>                 | Ne            | 268 (97,10)          |                            |           |
|  | Da            | 8 (2,90)             | 244,93                     | <0,001    |
| <b>Smetnje mokrenja; n (%)</b>                     | Ne            | 221 (80,07)          |                            |           |
|  | Da            | 55 (19,93)           | 101,42                     | <0,001    |
| <b>Komorbiditeti; n (%)</b>                        | Da            | 190 (63,76)          |                            |           |
|  | Ne            | 108 (36,24)          | 22,56                      | <0,001    |
| <b>Recidiv; n (%)</b>                              | Da            | 175 (58,14)          |                            |           |
|  | Ne            | 126 (41,86)          | 88,40                      | <0,001    |
| <b>Cistektomija; n (%)</b>                         | Ne            | 288 (95,36)          |                            |           |
|  | Da            | 14 (4,64)            | 248,60                     | <0,001    |
| <b>PHD; n (%)</b>                                  | Niski gradus  | 102 (34,46)          |                            |           |
|  | Visoki gradus | 194 (65,54)          | 28,60                      | <0,001    |

\*hi-kvadrat test

U prvom dijelu prikazat ćemo sociodemografska i klinička obilježja promatranih bolesnika (Tablica 7). U vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2018. godine u Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Split ukupno su liječena 303 bolesnika (224 (73,93%) muškarca, 79 (26,07%) žena) s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura koji su primali BCG imunoterapiju. Među promatranim bolesnicima muškarci su zastupljeni 2,84 puta češće u odnosu na žene, te je testiranjem utvrđeno da je riječ o većini bolesnika ( $P < 0,001$ ).



Srednja vrijednost starosne dobi je 65 godina s interkvartilnim rasponom od 15 godina (IQR=57-72). Riječ je o bolesnicima starije dobne skupine (Slika 6).



Slika 6. Srednja vrijednost starosne dobi u vrijeme dijagnoze mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura.

Nepušača je 1,25 puta više u odnosu na zastupljenost pušača među promatranim bolesnicima, te je utvrđeno da nema razlike u zastupljenosti bolesnika s obzirom na pušačke navike ( $P=0,085$ ).

Prethodna RT na području zdjelice je provedena kod 1% promatranih bolesnika, dok je broj bolesnika kod kojih nije provedena RT na području zdjelice 99 puta viši, te je testiranjem utvrđeno da većina promatranih bolesnika nema provedenu RT na području zdjelice ( $P<0,001$ ).

Među promatranim bolesnicima 1,32% je bilo izloženo kemikalijama profesionalno, dok je 74,50 puta više bolesnika koji nisu bili izloženi kemikalijama profesionalno. Testiranjem je utvrđeno da većina bolesnika nije uzložena kemikalijama profesionalno ( $P<0,001$ ).

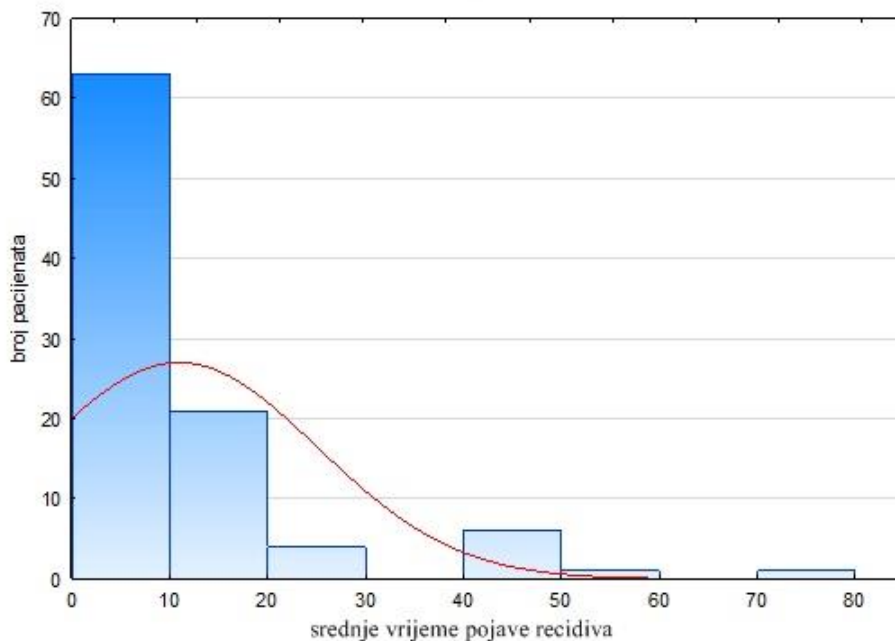
Hematurija je utvrđena kod 3,09 puta većeg broja bolesnika u odnosu na broj bolesnika kod kojih nije prisutna hematurija. Testiranjem je utvrđeno da je riječ o većini među bolesnicima ( $P<0,001$ ).

Urinarna opstrukcija je prisutna kod 2,90% promatranih bolesnika, dok je za 33,50 puta veći broj promatranih bolesnika kod kojih nije utvrđena urinarna opstrukcija. Testiranjem je utvrđeno da kod većine bolesnika nije prisutna urinarna opstrukcija ( $P<0,001$ ).

Smetnje mokrenja (dizurija, inkontinencija, nikturija, polakizurija) su utvrđene kod 19,93% promatranih bolesnika, dok su bolesnici koji nemaju smetnje mokrenja zastupljeni 4,02 puta više u odnosu na bolesnike kod kojih nisu prisutne smetnje mokrenja. Testiranjem je utvrđeno da većina bolesnika nema smetnje mokrenja ( $P < 0,001$ ).

Komorbiditeti su prisutni kod 1,76 puta većeg broja bolesnika u odnosu na bolesnike kojima komorbiditeti nisu utvrđeni, te je utvrđeno da većina bolesnika ima komorbiditete ( $P < 0,001$ ).

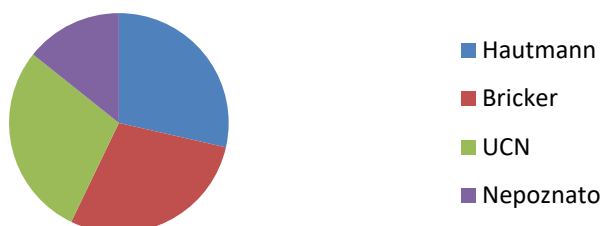
Recidiv je prisutan kod 58% promatranih bolesnika ( $P < 0,001$ ). Srednja vrijednost pojave recidiva je 6 mjeseci s interkvartilnim rasponom od 10 mjeseci (IQR=2-12) (Slika 7).



Slika 7. Srednja vrijednost pojave recidiva.

Cistektomija je učinjena kod 4,64% promatranih bolesnika, dok je za 20,57 puta veći broj promatranih bolesnika kod kojih cistektomija nije učinjena. Nakon provedenog testiranja je utvrđeno da kod većina bolesnika nije učinila cistektomija ( $P < 0,001$ ). Podjednako su zastupljene derivacije urina po Hautmannu, Brickeru i ureterokutanoneostomija, a za dva bolesnika nije poznata vrsta derivacije urina koja se koristi pri cistektomiji (Slika 8).

## Cistektomije



Slika 8. Vrste derivacije urina kod bolesnika kojima je učinjena cistektomija.

Za 1,90 puta je veći broj bolesnika s višim gradusom tumora u odnosu na zastupljenost bolesnika s nižim gradusom tumora, te je utvrđeno da većina bolesnika ima viši gradus tumora ( $P < 0,001$ ).

### Testiranje prema postavljenim ciljevima

Tablica 8. Povezanost pojave recidiva s rizičnim čimbenicima.

| Varijable                                   | Recidiv |              | $\chi^2$     | P*   |       |
|---|---------|--------------|--------------|------|-------|
|   | Da      | Ne           |              |      |       |
| <b>Pušenje</b>                              | Ne      | 81 (60,00%)  | 54 (40,00%)  | 0,22 | 0,637 |
|   | Da      | 68 (62,96%)  | 40 (37,04%)  |      |       |
| <b>Profesionalno izlaganje kemikalijama</b> | Ne      | 173 (58,64%) | 122 (41,36%) | n/a  | 0,346 |
|   | Da      | 2 (40,00%)   | 3 (60,00%)   |      |       |
| <b>Komorbidity</b>                          | Ne      | 63 (58,88%)  | 44 (41,12%)  | 0,01 | 0,901 |
|   | Da      | 110 (58,20%) | 79 (41,80%)  |      |       |

\*hi-kvadrat test

Pojavnost recidiva je 1,05 puta veća kod pušača u odnosu na nepušače. Testiranjem nije utvrđeno postojanje povezanosti između pušenja i recidivnosti ( $P=0,637$ ).

Među promatranim bolesnicima koji se nisu profesionalno izlagali kemikalijama 1,47 puta učestalije dolazi do recidivnosti u odnosu na promatrane bolesnike koji se nisu izlagali kemikalijama. Testiranjem nije utvrđeno postojanje povezanosti između profesionalne izloženosti kemikalijama i pojave recidiva ( $P=0,346$ ).

Bolesnici s komorbidity 1,01 puta češće imaju recidive u odnosu na bolesnike koji nemaju komorbidity. Testiranjem nije utvrđeno postojanje povezanosti ( $P=0,901$ ) (Tablica 8).

Tablica 9. Povezanost PHD nalaza s rizičnim čimbenicima.

| <b>Varijable</b>                            |    | <b>PHD</b>    |              | <b><math>\chi^2</math></b> | <b>P*</b> |
|---|----|---------------|--------------|----------------------------|-----------|
|   |    | Visoki gradus | Niski gradus |                            |           |
| <b>Komorbiditeti</b>                        | Ne | 59 (55,66%)   | 47 (44,34%)  | 6,99                       | 0,008     |
|   | Da | 132 (70,97%)  | 54 (29,03%)  |                            |           |
| <b>Profesionalno izlaganje kemikalijama</b> | Ne | 188 (64,83%)  | 102 (35,17%) | n/a                        | 0,118     |
|   | Da | 5 (100,00%)   | 0 (0,00%)    |                            |           |
| <b>Pušenje</b>                              | Ne | 92 (69,70%)   | 40 (30,30%)  | 1,95                       | 0,163     |
|   | Da | 66 (61,11%)   | 42 (38,89%)  |                            |           |

\*hi-kvadrat test

Pojavnost visokog gradusa tumora je 1,14 puta veća kod nepušača u odnosu na nepušače. Testiranjem nije utvrđeno postojanje povezanosti između pušenja i pojavnosti visokog gradusa tumora (P=0,163).

Među promatranim bolesnicima koji su imali profesionalno izlaganje kemikalijama 1,54 puta učestalije nađe se visoki gradus urotelnog karcinoma na PHD-u u odnosu na promatrane bolesnike koji nisu izlagani kemikalijama. Testiranjem nije utvrđeno postojanje povezanosti između profesionalnog izlaganja kemikalijama i recidivnosti (P=0,118).

Bolesnici s komorbiditetima 1,28 puta češće imaju visoki gradus tumora u odnosu na bolesnike koji nemaju komorbiditete. Testiranjem je utvrđeno postojanje povezanosti (P=0,008) (Tablica 9).

## **5. RASPRAVA**

Više od 40 godina *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) koristi se kao imunoterapija za liječenje mišićno neinvazivnih tumora (TaT1, CIS) mokraćnog mjehura i od tada predstavlja najučinkovitiji način liječenja takvih tumora (76). Svoje djelovanje ostvaruje na nekoliko razina. Preko glikoproteina fibronektina se veže na tumorsku stanicu i u roku 24 h se nađe unutar same tumorske stanice. Unutar nje uzrokuje indukciju imunoreakcije preko otpuštenih citokina i antitumorski učinak (77).

U ovom istraživanju prikazana je prevalencija bolesnika s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura liječenih BCG-om u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2018. godine. Svi bolesnici liječeni su u Kliničkom bolničkom centru Split u Zavodu za urologiju. U tom vremenskom periodu, osim 2009. godine zbog nedostatka podataka, ukupno su napravljene 3425 transuretralne resekcije (TUR) mokraćnog mjehura na 2187 bolesnika. Prosječan broj TUR-eva po bolesniku je 1,6. Bolesnici oboljeli od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura liječeni BCG-om čine 14,3% svih bolesnika podvrgnutih TUR-u.

Od 324 slučaja s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura njih 21 je isključeno (6,5%) zbog nedostatnih podataka. Od ukupnog broja slučajeva 224 su muškarca (73,93%) što je 2,84 puta češće u odnosu na žene (79 žena (26,07%)) ( $P < 0,001$ ). Bilski i suradnici u svom radu navode da je udio muškaraca oboljelih od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura iznosio 74,05%, a žena 25,95% (117).

Srednja dob u vremenu dijagnoze bila je 65 godina s interkvartilnim rasponom od 15 godina (IQR=57-72). Druga istraživanja pokazala su da se mišićno neinvazivni tumor mokraćnog mjehura najčešće javlja u srednjoj životnoj dobi (15), a Ferlay i sur. navode da prosječna životna dob iznosi 73 godine (19).

Od 245 bolesnika, za kojih je iz anamneze poznata navika pušenja, njih 136 su nepušači (55,51%) i nije utvrđena povezanost s obzirom na pušačke navike ( $P = 0,085$ ). Iako nije utvrđena statistički značajna razlika postotak pušača znatno se ne razlikuje od onoga što su Cumberbatch i sur. naveli u svom istraživanju u kojem tvrde da je pušenje najznačajniji rizični čimbenik za razvoj tumora mokraćnog mjehura i da je čimbenik rizika u 50% svih slučajeva (24). Profesionalna izloženost karcinogenim tvarima drugi je najvažniji čimbenik rizika (30), ali iz anamneze smo utvrdili da 298 bolesnika nije bilo izloženo karcinogenim tvarima i da nema statistički značajne razlike.

Cha i sur. kao glavni simptom bolesti navode bezbolnu hematuriju (43). Od 270 bolesnika kojima je bio poznat podatak o hematuriji (markohematurija i mikrohematurija) njih 204 navelo ju je kao simptom. Hematurija je utvrđena kod 3,09 puta većeg broja bolesnika u odnosu na one kod kojih nije bila prisutna ( $P < 0,001$ ). Osim hematurije mišićno neinvazivni tumori mokraćnog mjehura

moгу se prezentirati urinarnom opstrukcijom i smetnjama mokrenja (45, 47). Testiranjem je utvrđeno da oko 80% bolesnika nema smetnje mokrenja te da se one javljaju kod 19,93% promatranih bolesnika. Dobbs i sur. u svom istraživanju naveli su da se četvrtina slučajeva očituje simptomima donjeg urinarnog trakta (engl. *Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS*) (46).

Komorbiditeti su prisutni kod 1,76 puta većeg broja bolesnika te je utvrđeno da ih većina bolesnika ima ( $P < 0,001$ ). Najčešći komorbiditeti su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, KOPB i bolesti štitnjače, a njihova prisutnost zapravo korelira s dobi bolesnika.

Recidiv je prisutan u 58,14% slučajeva, a srednje vrijeme pojave recidiva je 6 mjeseci s interkvartilnim rasponom od 10 mjeseci (IQR=2-12). Druga istraživanja pokazala su da se nakon cistoskopskog uklanjanja tumora niskog stupnja malignosti recidiv javlja u 50% bolesnika (26). Među promatranim bolesnicima nije utvrđeno postojanje povezanosti između pušenja ( $P=0,637$ ), profesionalnog izlaganja kemikalijama ( $P=0,346$ ) i prisutnosti komorbiditeta ( $P=0,901$ ) s pojavom recidiva.

Od ukupnog broja bolesnika njih 194 (65,54%) bio je prisutan tumor visokog gradusa. Svih pet ispitanika koji su bili profesionalno izloženi kemikalijama imali su tumor visokog gradusa ( $P=0,118$ ).

Cistektomija je učinjena kod 14 (4,64%) promatranih bolesnika dok su Chamie i suradnici u svom istraživanju dokazali da se samo 25% bolesnika s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura podvrgne cistektomiji (118). Iz izvađenih podataka može se zaključiti da je kod četiri bolesnika tumor progredirao u T2 stadij (zahvaćen je mišićni sloj stijenke mokraćnog mjehura), osam ih je BCG refrakturno, a dvoma bolesnicima učinjena je cistektomija odmah nakon dijagnoze. Njihov PHD bio je T1G3, a Bjurlin je u svom istraživanju naveo kako tumori s tim stadijem imaju veći rizik za progresiju u mišićno invazivni oblik i za recidiviranje (119).

Ova studija ima ograničenja. Prvo ograničenje je retrospektivna narav studije jer unatoč temeljitom skupljanju podataka nismo mogli pronaći sve podatke u promatranim bolesnika (od 303 uključena u studiju poznat je pušački status za njih 245; nedostaje podatak za broj TUR-eva napravljen u 2009. godini). Nadalje, uspoređivali smo isključivo bolesnike s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura koji su liječeni BCG terapijom sa svjetskim podacima o mišićno neinvazivnim i invazivnim tumorima mokraćnog mjehura. Također, nedostatak je i to što nemamo broj bolesnika s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura liječenih drugom terapijom u ovom vremenskom periodu s kojima bi mogli usporediti karakteristike oboljelih i odgovor na liječenje.

## **6. ZAKLJUČAK**



1. Napravljene su 3425 transuretralne resekcije tumora mokraćnog mjehura na 2187 bolesnika.
2. Od ukupnog broja TUR-eva, bolesnici oboljeli od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura liječeni BCG-om čine 14,3%.
3. BCG-om su liječena 324 bolesnika s dijagnosticiranim mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura.
4. Od ukupnog broja promatranih slučajeva, 73,93% čine muškarci.
5. Hematurija se pokazala kao glavni simptom bolesti i pronađena je u 75,56% bolesnika.
6. Recidiv se pojavio u 58,14% bolesnika.
7. Tumor s visokim gradusom nađena je u 65,54% bolesnika.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Delancey J, Gosling J, Creed K, Dixon J, Delmas V, Landon D i sur. Gross anatomy and cell biology of the lower urinary tract. U: Delancey J, Gosling J, Creed K, Dixon J, Delmas V, Landon D i sur Gross anatomy. 2002. str. 19–24.
2. Duaner R. Hickling, Tung–Tien Sun, Xue–Ru Wu. Anatomy and physiology of the urinary tract: relation to host defense and microbial infection. *Microbiol Spectr.* 2015; 3(4): 10.1128/microbiolspec.
3. Krpotić Nemanić J, Marušić A. Mokraćni sustav. U: Krpotić Nemanić J, Marušić A, urednici. *Anatomija čovjeka*. 2. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 361–3.
4. Šitum M, Gotovac J. Anatomija mokraćnog sustava. Novotvorine urogenitalnog sustava. U: Šitum M, Gotovac J. *Urologija*. 2. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 18,124–9.
5. Shermadou ES, Leslie SW. Anatomy, abdomen and pelvis, bladder. November 13, 2018. Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531465/>.
6. Hickling D, Sun T, Wu X. Anatomy and physiology of the urinary tract: relation to host defense and microbial infection. *Microbiol Spectr.* 2015;3(4): 134–9.
7. Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic.* 2004;5(3):117–28.
8. Junqueira LC, Carneiro J. Mokraćni sustav. U: Junqueira LC, Carneiro J. *Osnove histologije*. 10. izd, Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 399–401.
9. Pavelka M, Roth J. Umbrella cell-surface specialisations. *functional ultrastructure: atlas of tissue biology and pathology*. 2010; str. 250–1.
10. Speakman M, Walmsley D, Brading A. An in vitro pharmacological study of the human trigone—a site of non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission. *BJU Int.* 1988;61(4):304–9.
11. Woodburne R. The ureter, ureterovesical junction, and vesical trigone: ureter and ureterovesical junction. *Anat Rec.* 1965;151:243–9.
12. Yoshimura N, Groat W. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol.* 1997;4(2):111–25.
13. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME i sur. Bladder cancer. *Rev Dis Primers.* 2017;3:17022–3.
14. Hatem Kaseb, Narothama R. Aeddula. *Cancer, Bladder.* 2019. Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>.
15. Krben I. Tumori mokraćnog mjehura. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. *Kirurgija*. 1. izd, Zagreb: Naklada Ljevak. 2007. str. 1179–82.

16. Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas CR. Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *Natl Med Assoc.* 2000;92:285–94.
17. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L. Morphological diagnosis of urothelial neoplasms. *J Clin Pathol.* 2007;61(1):3–10.
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C i sur. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Cancer Cytopathol.* 2015;136(5):359–86.
19. Vrdoljak E, Lovasić Belac I, Kusić Z, Gugić D Juretić A. Tumori mokraćnog mjehura. U: Vrdoljak E, Lovasić Belac I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija.* 3. izd, Zagreb: Medicinska naklada. 2018; str. 159.
20. Ploeg M, Aben K, Kiemeny L. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009;27(3):289–93.
21. Prout G, Wesley M, McCarron P, Chen V, Greenberg R, Mayberry R i sur. Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. *Cancer.* 2004;100(3):621–30.
22. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Čukelj P, Lončar J, Štruc K i sur. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj. 2016;41:37.
23. Gupta P, Jain M, Kapoor R, Muruganandham K, Srivastava A, Mandhani A. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. *Indian J Urol.* 2009;25(2):207–10.
24. Cumberbatch M, Rota M, Catto J, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol.* 2016;70(3):458–66.
25. Stern M, Lin J, Figueroa J, Kelsey K, Kiltie A, Yuan J i sur. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res.* 2009;69(17):6857–64.
26. Ćorić M, Ljubanović Galešić D, Damjanov I, Bulimbašić S. Bolesti bubrega i mokraćnog sustava. U: Domjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 4. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 570–3.
27. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J, Garcia J, Ortega J. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp.* 2013;37(9):579–86.

28. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P i sur. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86(2):289–94.
29. Roekel E, Cheng K, James N, Wallace D, Billingham L, Murray P i sur. Smoking is associated with lower age, higher grade, higher stage, and larger size of malignant bladder tumors at diagnosis. *Int J Cancer*. 2013;133(2):446–54.
30. Burger M, Catto J, Dalbagni G, Grossman H, Herr H, Karakiewicz P i sur. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234–41.
31. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Rehn (1849-1930)-pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol*. 2001;19(2):151–3.
32. Ferrís J, Garcia J, Berbel O, Ortega JA. Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp*. 2013;37(8):513–22.
33. Johansson S, Wahlqvist L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Acta pathol microbiol scand a pathol*. 2009; 85A(6):768–74.
34. Pedersen-Bjergaard J, Ersböll J, Hansen V, Sörensen B, Christoffersen K, Hou-Jensen K i sur. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1988;318(16):1028–32.
35. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt: review. *J Adv Res*. 2013;4(5):461-6.
36. Abern M, Dude A, Tsivian M, Coogan C. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol-Semin Ori*. 2013; 31(8):1628–34.
37. Berdik C. Unlocking bladder cancer. *Nature*. 2017;551(7679):34–5.
38. Klaile Y, Schlack K, Boegemann M, Steinestel J, Schrader AJ, Krabbe L. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? *Transl Androl Urol*. 2016;5(5):692–701.
39. Compérat E, Burger M, Gontero P, Mostafid A, Palou J, Rouprêt M i sur. Grading of urothelial carcinoma and the new "World Health Organisation classification of tumours of the urinary system and male genital organs 2016". *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):457-66.
40. Humphrey P, Moch H, Cubilla A, Ulbright T, Reuter V. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part b: prostate and bladder tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106–19.

41. Zhongqing C, Weihong D, Ke X, Tan J, Sun C, Gou Y i sur. The 1973 WHO classification is more suitable than the 2004 WHO classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One*. 2012;7(10): 952–8.
42. Fawcett D. Bladder cancer. U: Dawson C, Withfield NH. *ABC of urology*. 2. izd, 2006. Blackwell. str. 30.
43. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner P, Hennenlotter J, Christos PJ, Stenzl A i sur. Accurate risk assessment of patients with asymptomatic hematuria for the presence of bladder cancer. *World J Urol*. 2012; 30(6):847–52.
44. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med*. 1990;32(9):838–45.
45. Holland FJ, Ki Hong W, Kufe DW, Bast RC, Hait WN, Pollock RE i sur. Cardinal manifestations of cancer. U: Bast RC, Croce CM, Hait WN, Hong WK, Kufe DW, Piccart-Gebhart M. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 9th edition, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken; 2017; str. 4.
46. Dobbs R, Hugar L, Revenig L, Al-Qassab U, Petros J, Ritenour C i sur. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. *Int Braz J Urol*. 2014;40(2):198–203.
47. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC i sur. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178(6):2314–30.
48. Bartsch G, Kuefer R, Gschwend J, de Petroni R, Hautmann R, Volkmer B. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. *Eur Urol*. 2007;51(3):690–8.
49. Albala MD, Morey FA, Gomella GL, Stein PJ Urological neoplasia. U: Albala MD, Morey FA, Gomella GL, Stein PJ. *Oxford American handbook of urology*. Oxford University Press; 2011. str. 253–68.
50. Shinagare A, Ramaiya N, Jagannathan J, Fennessy F, Taplin M, Van den Abbeele A. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *Am J Roentgenol*. 2011;196(1):117–22.
51. Blandy J, Kaisary A. *Urology*. 6. izd, Singapur: Wiley Blackwell; 2009. str. 147–60.
52. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H i sur. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015;466(5):589–94.

53. Yaxley J. Urinary tract cancers: an overview for general practice. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(3):533–8.
54. Lambert M. AUA Guideline addresses diagnosis, evaluation, and follow-up of asymptomatic microhematuria. *Aust Fam Physician*. 2013;87(9):649–53.
55. Davis R, Jones J, Barocas D, Castle E, Lang E, Leveillee R i sur. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*. 2012;188(6S):2473–81.
56. Kamat A, Hahn N, Efsthathiou J, Lerner S, Malmström P, Choi W i sur. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2796–810.
57. Cowan ML, Rosenthal DL, VandenBussche CJ. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris system for reporting urinary cytology. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(6):427–34.
58. van Rhijn B, van der Poel H, van der Kwast T. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*. 2005;47(6):736–48.
59. Lotan Y, Roehrborn C. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and metaanalyses. *Urology*. 2003;61(1):109–18.
60. Chou R, Gore J, Buckley D, Fu R, Gustafson K, Griffin J i sur. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(12):922–3.
61. Huber S, Schwentner C, Taeger D, Pesch B, Nasterlack M, Leng G i sur. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. *BJU Int*. 2012;110(5):699–708.
62. Witjes J, Compérat E, Cowan N, De Santis M, Gakis G, Lebet T i sur. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014;65(4):778–92.
63. Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med*. 2013;11(1):104–5.
64. Moses K, Zhang J, Hricak H, Bochner B. Bladder cancer imaging: an update. *Curr Opin Urol*. 2011;21(5):393–7.
65. O’Connor O, Fitzgerald E, Maher M. Imaging of hematuria. *Am J Roentgenol*. 2010;195(4):263–7.
66. Srivastava A, Douglass L, Chernyak V, Watts K. Advances in imaging in prostate and bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18(9):69–70.

67. Van Der Molen A, Cowan N, Mueller-Lisse U, Nolte-Ernsting C, Takahashi S i sur. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008;18(1):4–17.
68. Blick C, Nazir S, Mallett S, Turney B, Onwu N, Roberts I i sur. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic: diagnostic strategies for bladder. *BJU International.* 2012;110(1):84–94.
69. Leyendecker J, Barnes C, Zagoria R. MR urography: techniques and clinical applications. *Radiographics.* 2008;28(1):23–46.
70. Bellmunt J, Orsola A, Leow J, Wiegel T, De Santis M, Horwich A i sur. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:40–8.
71. Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, Gratzke C, Tilki D, Strittmatter F i sur. Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *BJU Int.* 2009;103(4):484–7.
72. Chou R, Selph S, Buckley D, Fu R, Griffin J, Grusing S i sur. Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and metaanalysis. *J Urol.* 2017;197:548–58.
73. Lotan Y, Bivalacqua TJ, Downs T, Huang W, Jones J, Kamat AM i sur. Blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on optimal use in the USA - update 2018. *Nat Rev Urol.* 2019;16(6):377–86.
74. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(4):863–910.
75. Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J i sur. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the association of urological oncology of the German Cancer Society. *Urol Int.* 2010;85(1):1–10.
76. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180–3.
77. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, Green JS. Immunotherapy for bladder cancer. *Res Rep Urol.* 2015;7:65–79.



78. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Bono AV. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial. *Eur Urol.* 2003;44:429–34.
79. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E i sur. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56:247–56.
80. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K i sur. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88:209–16.
81. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006;67:1216–7.
82. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93:485–90.
83. Bohle P, Jocham AD, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169:90–5.
84. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964–70.
85. Morales A, Herr H, Steinberg G, Given R, Cohen Z, Amrhein J i sur. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2015;193:1135–43.
86. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, Tarrell R, Karnes RJ. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2016;117:456–62.
87. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh LI, Downs TM i sur. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for Patients with high-grade, Bacillus Calmette-Guerin-refractory

- or relapsed non-muscle-invasive bladder cancer: a phase II randomized study. *J Clin Oncol.* 2017;35:3410–6.
88. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000;164:685–9.
89. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol.* 2003;169:1706–8.
90. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2009;27:155–9.
91. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L i sur. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466–75.
92. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J.* 2009; 3(6 Suppl 4):199–205.
93. Guallar-Garrido S, Julián E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for bladder cancer: an update. *Immunotargets Ther.* 2020;9:1–11.
94. Taguchi S, Fukuhara H, Homma Y, Todo T. Current status of clinical trials assessing oncolytic virus therapy for urological cancers. *Int J Urol.* 2017;24:342–51.
95. Chang L, Xiao W, Yang Y, Li H, Xia D, Yu G i sur. Pseudomonas aeruginosa - mannose-sensitive hemagglutinin inhibits epidermal growth factor receptor signaling pathway activation and induces apoptosis in bladder cancer cells in vitro and in vivo. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2014;32(1):11–8.
96. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA i sur. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002 May;41(5):523–31.
97. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol.* 2005; 174(3):1115–8.

98. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RP. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*. 1989;142(6):1589–93.
99. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S i sur. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 Urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol*. 2016;69(2):231–44.
100. Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. ElectroMotive drug administration (EMDA) of mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*. 2018;18:1224–5.
101. Witjes AJ, Lebet T, Compérat E, Cowan N, De Santis M, Bruins H i sur. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2017;71(3):462–75.
102. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, Barocas DA, Clark PE, Morgan TM. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*. 2013;81:358–63.
103. Stein J, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A, Boyd S i sur. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *JCO*. 2001;19(3):666–75.
104. Studer UE, Danuser H, Thalmann GN, Springer JP, Turner WH. Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes: long-term results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 1996;156: 1913–7.
105. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S i sur. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes: Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int*. 2014;113(1):11–23.
106. Hautmann R, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann S, Holm H i sur. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol*. 2013;63(1):67–80.
107. Thurairaja R, Studer UE. How to avoid clean intermittent catheterization in men with ileal bladder substitution. *J Urol*. 2008;180:2504–9.

108. Pashos C, Botteman M, Laskin B, Redaelli A. Bladder cancer. Epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10(6):311–22.
109. Yin M, Joshi M, Meijer R, Glantz M, Holder S, Harvey H i sur. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist.* 2016;21(6):708–15.
110. de Vere White R, Katz M, Steinberg GD. The case for neoadjuvant chemotherapy and cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2009;181(5):1994–7.
111. Galsky M, Pal S, Chowdhury S, Harshman L, Crabb S, Wong Y i sur. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: bladder cancer neoadjuvant therapy. *Cancer.* 2015;121(15):2586–93.
112. Yu C, Hequn C, Jinbo C, Feng Z, Xiongbing Z, Jian D. Gemcitabine/cisplatin versus methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1260–5.
113. Spiess P, Agarwal N, Bangs R, Boorjian S, Buyyounouski M, Clark P i sur. Bladder cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(10):1240–67.
114. Bladder cancer staging: TNM classification for bladder cancer [Internet]. Izvor: <https://emedicine.medscape.com>.
115. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C i sur. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016;14(3):183–91.
116. Raitanen MP, Leppilahti M, Tuhkanen K, Forssel T, Nylund P, Tammela T i sur. Routine follow-up cystoscopy in detection of recurrence in patients being monitored for bladder cancer. *Ann Chir Gynaecol.* 2001;90(4): 261–5.
117. Bilski K, Zapała L, Skrzypczyk MA, Oszczudłowski M, Dobruch J. Review on gender differences in non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2019; 8(1): 12–20.
118. Chamie K, Ballon-Landa E, Daskivich TJ, Bassett JC, Lai J, Hanley JM i sur. Treatment and survival in patients with recurrent high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015; 33(1):9–17.
119. Bjurlin MA Management of Recurrent Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Rev Urol.* 2018; 20(1): 38–40.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Primarni cilj istraživanja je odrediti prevalenciju bolesnika s mišićno neinvazivnim tumorom mokraćnog mjehura liječenih BCG-om u Zavodu za urologiju u desetogodišnjem periodu. Sekundarni ciljevi istraživanja su odrediti postoji li povezanost između recidiviranja mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura s pušenjem, profesionalnim izlaganjem kemikalijama i komorbiditetima te prosječno vrijeme do pojave recidiva.

**Ispitanici i metode:** Istraživanjem smo obuhvatili sve bolesnike kojima je dijagnosticiran mišićno neinvazivni tumor mokraćnog mjehura, a liječeni su BCG-om u Zavodu za urologiju KBC-a Split BCG terapijom u periodu od 2008. godine do 2018. godine. Osnovni kriterij za uključivanje bolesnika bila je postavljena dijagnoza mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura. Studijom je obuhvaćeno ukupno 303 bolesnika koje smo usporedili s obzirom na demografske i kliničke podatke.

**Rezultati:** Bolesnici oboljeli od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura liječeni BCG-om čine 14,3% svih bolesnika podvrgnutih TUR-u. Od ukupnog broja slučajeva 224 su muškarca (73,93%) što je 2,84 puta češće u odnosu na žene (79 žena (26,07%)) ( $P < 0,001$ ). Srednja vrijednost starosne dobi u vrijeme dijagnoze bila je 65 godina s interkvartilnim rasponom od 15 godina (IQR=57-72). Hematurija je utvrđena kod 3,09 puta većeg broja bolesnika (75,56%) u odnosu na one kod kojih nije bila prisutna ( $P < 0,001$ ).

**Zaključci:** Na temelju ovog istraživanja može se zaključiti da su bolesnici oboljeli od mišićno neinvazivnog tumora mokraćnog mjehura liječeni BCG-om stariji muškarci, s hematurijom kao glavnim simptomom iako se u jedne petine slučajeva mogu javiti i smetnje mokrenja te da su, bez obzira što je BCG danas glavni način liječenja, recidivi su jako česti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of patients with non-muscle-invasive bladder tumors treated with BCG at the Department of Urology University Hospital of Split over a ten-year period

**Objectives:** The primary objective of the study was to determine the prevalence of patients with non-muscle-invasive bladder tumors treated with BCG at the Department of Urology over a ten-year period. The secondary objectives of the study were to determine whether there was an association between recurrence of a muscular noninvasive bladder tumor with smoking, occupational exposure to chemicals and comorbidities, and the mean time to recurrence..

**Patients and methods:** The study included all patients diagnosed with a muscular non-invasive bladder tumor, and were treated with BCG at the Department of Urology, University Hospital of Split with BCG therapy during the period from 2008 to 2018. The basic criterion for patient inclusion was the diagnosis of a muscular noninvasive bladder tumor. The study included a total of 303 patients that we compared with respect to demographic and clinical data.

**Results:** Patients with a non-muscle-invasive bladder tumor treated with BCG make up 14.3% of all patients undergoing TUR. Of the total number of cases, 224 were men (73.93%), which is 2.84 times more often than women (79 women (26.07%)) ( $P < 0.001$ ). The mean age at the time of diagnosis was 65 years with an interquartile range of 15 years (IQR = 57-72). Haematuria was found in 3.09 more patients (75.56%) than in those in which it was not present ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Based on this study, it can be concluded that patients with non-invasive bladder tumors treated with BCG are older men, with hematuria as the main symptom, although in one-fifth of cases urinary disturbances may occur and that, despite BCG being the main mode of treatment today, relapses are very common.



## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Ivona Bebić

Datum rođenja: 21.12.1995.

Mjesto rođenja: Split, Splitsko-dalmatinska županija, Hrvatska

Adresa stanovanja: Trg Prišnica 1, 20340 Ploče

Državljanstvo: Hrvatsko

Nacionalnost: Hrvatica

Telefonski broj: 091 975 5207

E-mail: ivona.bebic2112@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2002. – 2010. Osnovna škola „Vladimir Nazor“, Ploče, Hrvatska

2010. – 2014. Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića, Ploče, Hrvatska

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer Doktor medicine, Split

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Strani jezici: engleski – aktivno

talijanski – pasivno

Rad na računalu: MS Office (Word, Excel, PowerPoint, OneNote, Outlook)