Usporedba patološkog stadija bolesti između bolesnika liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom i bolesnika liječenih samo radikalnom cistektomijom

Jurić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:171:531305

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Jurić

USPOREDBA PATOLOŠKOG STADIJA BOLESTI IZMEĐU BOLESNIKA LIJEČENIH NEOADJUVANTNOM KEMOTERAPIJOM I RADIKALNOM CISTEKTOMIJOM I BOLESNIKA LIJEČENIH SAMO RADIKALNOM CISTEKTOMIJOM

Diplomski rad

Akademska godina:
2018./2019.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.

U Splitu, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Jurić

USPOREDBA PATOLOŠKOG STADIJA BOLESTI IZMEĐU BOLESNIKA LIJEČENIH NEOADJUVANTNOM KEMOTERAPIJOM I RADIKALNOM CISTEKTOMIJOM I BOLESNIKA LIJEČENIH SAMO RADIKALNOM CISTEKTOMIJOM

Diplomski rad

Akademska godina:
2018./2019.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.

U Splitu, srpanj 2019.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1. Mokraćni mjehur 2

1.2. Epidemiologija raka mokraćnog mjehura 3

1.3. Etiologija 4

1.4. Klasifikacija i patohistologija 5

1.5. Klinička slika 8

1.6. Dijagnostika 8

1.7. Liječenje mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura 10

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 13

3. MATERIJALI I METODE 15

3.1 Ustroj istraživanja 16

3.2. Ispitanici 16

3.3. Mjesto istraživanja 16

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka 16

3.5. Statistička obrada podataka 17

4. REZULTATI 18

5. RASPRAVA 25

6. ZAKLJUČAK 28

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 30

8. SAŽETAK 38

9. SUMMARY 40

10. ŽIVOTOPIS 43

Veliko hvala svima koji su mi pomogli u izradi ovog rada, a posebno mom mentoru, izv. prof. dr. sc. Marijanu Šitumu, za strpljenje i savjetovanje.

Od srca hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su bili stalna podrška tijekom studija.

1. UVOD

1.1. Mokraćni mjehur

Mokraćni mjehur je neparni subperitonealni šuplji mišićni organ koji predstavlja tjelesni spremnik s funkcijom skladištenja i voljnog pražnjenja mokraće koja se izlučuje bubrezima, a mokraćovodima doprema u mjehur. Normalni kapacitet mjehura odraslog čovijeka je oko 500 ml. Oblik i veličina mjehura kao i debljina stijenke ovise o količini pohranjene mokraće (1). Smješten je u maloj zdjelici iza preponske kosti. Anatomski se dijeli na bazu, vrh, tijelo i vrat. Baza mjehura nalazi se posteroinferiorno i u žena je u dodiru s prednjom stijenkom rodnice, a u muškaraca ga od rektuma odvaja Douglasov prostor. U žena je stražnji dio gornje površine mjehura u dodiru s maternicom s kojom tvori *vesico-uterinu* eskavaciju. U muškaraca gornja stijenka je potpuno prekrivena peritoneumom (2). Vrh je najviši dio mokraćnog mjehura s kojeg polazi ligamentarna sveza (*lig. umbilicale medianum*) sve do pupka i predstavlja obliteriranu embrionalnu strukturu urahus. Vrat mjehura, 3-4 cm ispod simfize, najučvršćeniji je dio mjehura fiksiran endopelvičnom fascijom i prostatom u muškaraca. Na vrat se nastavlja mokraćna cijev koja odvodi mokraću iz mokraćnog mjehura (3).

Histološki mokraćni mjehur možemo podijeliti na tri sloja: adventicija, mišićni sloj i sluznica. Sluznicu čini višeslojni prijelazni epitel i lamina proprija, rahlo vezivno tkivo s bogatom krvožilnom mrežom. Funkcija prijelaznog epitela je formiranje barijere protiv prodora patogena i selektivna kontrola izmjene vode, iona i makromolekula (4). Temelj barijere čine uske sveze između stanica površinskog sloja koje poput kišobrana prekrivaju unutarnje slojeve. Debljina prijelaznog epitela umnogome ovisi o stupnju distenzije mokraćnog mjehura. U potpuno distendiranom mjehuru urotel se sastoji od svega 2-3 sloja spljoštenih stanica, dok se u kontrahiranom mjehuru nalazi 7-8 slojeva stanica (5). Lamina proprija odvaja sluznicu od mišićnog sloja. Čini je rahlo vezivno tkivo s bogatom krvožilnom mrežom, živčani završetci i *muscularis mucosae* (6). Mišićni dio mokraćnog mjehura sastoji se od glatkog mišića poredanog u tri sloja - unutarnjeg i vanjskog uzdužnog te središnjeg kružnog sloja. Međutim, mišićna vlakna slobodno se miješaju ne čineći oštro razgraničenje među slojevima (7). Na sluznici u području fundusa nalazi se trigonum, glatka trokutasta regija čiji vrhovi čine otvori uretera i unutarnji sfinkter mokraćnog vrata (8). Područje trigonuma, za razliku od ostatka sluznice, glatke je površine i sastoji se od kombinacije longitudinalnog mišićnog sloja uretera i detruzora mokraćnog mjehura (9). Ta složena anatomska struktura, vrlo osjetljiva na rastezanje, od iznimne je važnosti za dinamiku pražnjenja mokraćnog mjehura (8).

Većina arterijske krvi u mokraćni mjehur dolazi putem donje vezikalne arterije, ogranka unutarnje ilijačne arterije, dok ostatak arterijske krvi mjehur dobiva putem gornje i srednje vezikalne, obturatorne i donje glutealne arterije, te uterine i vaginalne arterije u žena. Venska se krv drenira prema unutarnjoj ilijačnoj veni. Limfna drenaža završava u limfnim čvorovima smještenim uz vanjsku i unutarnju ilijačnu arteriju (10).

Mokraćni mjehur je inerviran simpatičkim, parasimpatičkim i osjetnim živčanim vlaknima. Simpatička vlakna dolaze iz Th11-L2 segmenata kralježnične moždine preko hipogastričnog živca te inhibiraju mišićnu stijenku mjehura i dovode do kontrakcije unutarnjeg sfinktera (11). Parasimpatička inervacija iz segmenata S2-S4 kralježnične moždine preko pelvičnih splanhničnih živaca potiče kontrakciju mišićne stijenke mjehura i relaksaciju unutarnjeg sfinktera mokraćne cijevi (12). Simpatička i parasimpatička vlakna tvore *plexus vesicalis*, nastavak donjeg hipogastričnog spleta (2). Osjetne informacije poput osjećaja punoće mjehura ili boli, dolaze do kralježnične moždine aferentnim vlaknima preko hipogastričnog i pudendalnog živca (11).

1.2. Epidemiologija raka mokraćnog mjehura

Rak mokraćnog mjehura po incidenciji je deseti najčešći maligni tumor u svijetu s preko 500,000 novodijagnosticiranih slučajeva u 2018. godini (13). Javlja se tri do četiri puta češće u muškaraca nego u žena (14). U muškaraca je sedmi najučestaliji tumor sa stopom incidencije od 9,6/100,000, dok je u žena na sedamnaestom mjestu sa stopom od 2,5/100,000. Incidencija raka pokazuje velike regionalne razlike s najvišim stopama u razvijenim zemljama svijeta (15). Europa ima jednu od najviših stopa incidencije raka mjehura s najvećom zabilježenom učestalošću u zemljama južne, zapadne i sjeverne Europe, a s najnižom učestalošću u Istočnoj Europi (16). Afroamerikanci imaju nižu incidencija karcinoma mokraćnog mjehura, ali je mortalitet veći nego u bijelaca zbog toga što im se češće dijagnosticiraju karcinomi u uznapredovalim fazama i agresivnijim formama (17). Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2016. godine ukupno je novodijagnosticirano 860 bolesnika (617 muškaraca i 243 žene) što predstavlja 5% karcinoma u muškaraca i 2% u žena. U muškaraca je ujedno i četvrti najučestaliji tumor. Stopa incidencije bila je 20,1/100,000 (30,6/100,000 za muškarce i 10,3/100,000 za žene) (18). Rak mokraćnog mjehura javlja se uglavnom u starijih osoba.

90% bolesnika stariji su od 55 godina, a prosječna dob pri postavljanju dijagnoze iznosi 73 godine (19). Najčešći histološki oblik u više od 90% bolesnika je karcinom prijelaznog epitela. Procjenjeno je da se od svih bolesnika s novootkrivenim karcinomom njih 26% prezentira s mišićno-invazivnim oblikom, a ostatak od 74% mišićno-neinvazivnom formom (20).

1.3. Etiologija

Pušenje cigareta vodeći je čimbenik rizika za nastanak raka mokraćnog mjehura odgovoran za pojavu 50% svih slučajeva (21). Duhanski dim bogat je izvor policikličkih aromatskih ukljikovodika, 4-aminobifenila, aromatskih amina, heterocikličkih amina i N-nitro spojeva, karcinogenih tvari koje mogu dovesti do oštećenja DNA (22). Pušači imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj karcinoma od nepušača, a ukoliko dnevno konzumiraju kutiju cigareta ili više, rizik postaje i do 5 puta veći (23). Osim što incidencija raka raste povećanjem inteziteta 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 (24). Pušači su u prosjeku 4 godine mlađi u vrijeme dijagnosticiranja karcinoma, u višem T stadiju, s većom veličinom tumora te višim gradusom u odnosu na nepušače (25).

Drugim najvažnijim čimbenikom rizika, odgovornim za 5-10% slučajeva, smatra se profesionalna izloženost karcinogenim tvarima (26). Ludwig Rehn je već 1895. primjetio povećanu incidenciju karcinoma mokraćnog mjehura u radnika u tvornici boja te povezao izlaganje aromatskim aminima s nastankom raka mokraćnog mjehura (27). Među najkancerogenijim aromatskim aminima je benzidin koji se koristi u industriji guma, proizvodnji azo boja i naftnoj industriji (28).

Kronična infekcija mokraćnog sustava povezana je s pojavom raka mokraćnog mjehura, posebno s planocelularnim tipom (29). Parazit *Schistosoma haematobium* koji uzrokuje urogenitalnu shistosomijaza također je povezan s pojavom planocelularnog karcinoma mjehura (30). U zemljama Bliskog Istoka i Egiptu gdje je parazit endemska vrsta, planocelularna forma raka je najzastupljenija za razliku od zapadnih zemalja sa zastupljenošću od svega par posto (31).

Pretjerana uporaba analgetika koji sadrže fenacetin povezuje se s povećanim rizikom za razvoj raka mjehura. Zbog svog karcinogenog djelovanja, 1983. svi lijekovi koji sadrže fenacetin

povućeni su sa tržišta (32). Ciklofosfamid, alkilirajući agens koji se koristi za liječenje malignih bolesti poput limfoma i leukemija, također povećava rizik za razvoj raka mokraćnog mjehura (33). Nastanak raka mokraćnog mjehura kao sekundarnog malignoma moguća je komplikacija radioterapije u bolesnika u kojih je provedeno zračenje zdjelice zbog karcinoma prostate, jajnika ili vrata maternice (34).

1.4. Klasifikacija i patohistologija

Zbog odgovarajućeg izbora terapije te prognoze bolesnika potrebna je što točnija procjena proširenosti bolesti. Procjenu proširenosti bolesti najčešće izražavamo TNM klasifikacijom AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) (35). U upotrebi je TNM klasifikacija iz 2016. godine (36) (Tablica 1).

Tablica 1. TNM klasifikacija po AJCC iz 2016. Godine (36)

T primarni tumor	
TX	Primarni tumor se 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 mokraćnoga mjehura
T2a	Tumor zahvaća površinski mišićni sloj (unutarnja polovina)
T2b	Tumor zahvaća duboki mišićni sloj (vanjska polovina)
T3	Tumor zahvaća perivezikalno masno tkivo
T3a	Mikroskopski
T3b	Makroskopski (ekstravezikalna tvorba)
T4	Tumor zahvaća nešto od navedenoga: prostatu, maternicu, rodnicu, zdjeličnu ili trbušnu stijenku
T4a	Tumor zahvaća prostatu, maternicu ili rodnicu
T4b	Tumor zahvaća zdjeličnu ili trbušnu stijenku

N Limfni čvorovi	
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	Nema presadnica u regionalne limfne čvorove
N1	Presadnica u jedan limfni čvor u maloj zdjelici (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijačni ili presakralni)
N2	Presadnice u više limfnih čvorova u maloj zdjelici
N3	Presadnice u jedan ili više zajedničkih ilijačnih limfnih čvorova

M udaljene presadnice	
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

Novotvorine mokraćnog mjehura dijelimo na epitelne i neepitelne (mezenhimalne). Više od 98% svih novotvorina je epitelnog podrijetla (10). Karcinom prijelaznog epitela najčešći je epitelni tumor i čini više od 90% svih slučajeva raka mokraćnog mjehura (37). Na karcinome pločastih stanica otpada 3-5% slučajeva, na adenokarcinome manje od 2 %, a na karcinome malih stanica svega 0,5% ukupnog broja slučajeva. Mezenhimalne novotvorine iznimno su rijetke (38). Tumori mokraćnog mjehura mogu biti mišićno-invazivni ili mišićno-neinvazivni odnosno površinski. 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, invazivni karcinomi mokraćnog mjehura prodiru u mišićni sloj, i čine 20% karcinoma mokraćnog mjehura (39).

Kao i kod ostalih karcinoma, osim TNM klasifikacije koristi se i određivanje gradusa tumora prema stupnju diferenciranosti, odnosno prema stupnju nalikovanja na normalno tkivo. Određivanje gradusa ima posebnu važnost kod mišićno-neinvazivnih tumora budući da su u pravilu svi mišićno-invazivni karcinomi visokog gradusa, tako da u njih gradus nema funkciju neovisnog prognostičkog čimbenika (40). Mišićno-neinvazivni tumori gradiraju se prema novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine (41) (Tablica 2).

Tablica 2. Gradiranje tumora mokraćnog mjehura

Klasifikacija tumora prema SZO iz 2016. godine
Urotelni papilom
Papilarna urotelna neoplazma niskog malignog potencijala
Papilarni urotelni karcinom niskog gradusa
Papilarni urotelni karcinom visokog gradusa

1.5. Klinička slika

Najčešća klinička manifestacija raka mokraćnog mjehura je bezbolna hematurija. Može biti makroskopska ili mikroskopska i prisutna je u 85% bolesnika. Makroskopska hematurija najčešće je intermitentna i često praćena krvnim ugruščima (42). Tumori koji zauzimaju veliki kapacitet mjehura te karcinomi *in situ* mogu se prezentirati iritativnim smetnjama mokrenja kao što su bolno i učestalo mokrenje te neodgodivim nagom za mokrenjem. U bolesnika s iritativnim smjetnjama mokrenja prvo treba isključiti infekciju mokraćnog sustava, a ako simptomi perzistiraju ili nema znakova infekcije treba posumnjati na novotvorinu mjehura (43). Opstruktivni simptomi, kao što su oslabljeni ili isprekidani mlaz mokraće, naprezanje ili osjećaj nepotpunog izmokravanja, mogu biti prisutni ako je tumor blizu vrata mokraćnog mjehura ili uretre (44). Ukoliko tumor infiltrira otvor uretera može dovesti do hidronefroze, što se smatra lošim prognostičkim znakom. Hidronefroza je relativno čest nalaz u bolesnika s rakom mjehura s incidencijom u rasponu od 7,2 do 54,1%. Znakovi lokalno uznapredovale bolesti mogu biti i opstipacija, limfedem te palpabilna masa u maloj zdjelici (45). Kod uznapredovale bolesti pojavljuju se gubitak tjelesne težine i simptomi vezani uz presadnice. Najčešća sijela presadnica raka mokraćnog mjehura su limfni čvorovi, kosti, pluća i jetra, te se nerijetko prezentiraju kao abdominala ili koštana bol (46).

1.6. Dijagnostika

Bezbolnu hematuriju treba smatrati znakom maligne bolesti sve dok se ne dokaže suprotno i stoga uvijek zahtijeva punu urološku obradu (47). U obradi hematurije potrebno je uzeti preciznu anamnezu, pregledati bolesnika te uz pomoć laboratorijskih nalaza krvi i mokraće isključiti benigne razloge hematurije kao što su infekcija, kamenci, menstruacija, glomerulonefritis, pretjerana tjelesna aktivnost, trauma ili nedavna invazivna urološka intervencija (48). Istovremena nefrološka obrada preporučuje se ako su prisutne dismorfne crvene krvne stanice, proteinurija, stanični odljevi, povećane vrijednosti kretinina i ureje ili bilo koji drugi klinički pokazatelj bubrežne parenhimske bolesti. Pacijenti na antikoagulantnoj terapiji zahtijevaju urološku i nefrološku obradu bez obzira na vrstu ili razinu antikoagulantne terapije (49).

Jedna od dijagnostičkih metoda koja se može koristiti u ranom otkrivanju raka

mokraćnog mjehura je citološka analiza mokraće koja se upotrebljava u identifikaciji malignih stanica u mokraći. Bolje diferencirani tumori imaju kohezivnije stanice koje se slabije odvajaju u mokraću, a istodobno su više nalik normalnim urotelnim stanicama. Stoga citologija ima nisku osjetljivost za tumore niskog gradusa (34–55%), ali visoku specifičnost s preko 90% (50). Osjetljivost se značajno povećava sa stupnjem maligniteta pa kod slabo diferenciranih tumora iznosi do 78,3%, a u karcinoma *in situ* 67% (51).

Potaknuti niskom osjetljivošću konvencionalne citologije, poduzeta su mnoga istraživanja u razvoju markera urina. Ovi markeri općenito imaju veću osjetljivost, ali nižu specifičnost od konvencionalne citologije (52). Neki od njih su NMP22 (nuklearni matični protein 22), BTA (antigen tumora mokraćnog mjehura), BTA stat, BTA TRAK, FDP (produkt razgradnje fibrina) koji bi se mogli koristiti u praćenju tumora mjehura (53). Zbog niske specifičnosti, mogu biti povišeni u prisutnosti drugih uroloških karcinoma, bubrežnih kamenaca, prostatitisa, benigne hiperplazije prostate ili infekcija urotrakta (54). Zbog svega navedenog, markere ne možemo samostalno koristiti kao skrining za karcinome mjehura niti kao pouzdanu alternativu za cistosokopiju, već ih moramo smatrati kao vrijedan dodatak citologiji i cistoskopiji (55).

Tumori mjehura se mogu vizualizirati ultrazvukom, ali negativni nalaz ne isključuje prisutnost raka mokraćnog mjehura (56). Ultrazvuk ima ograničenu ulogu u dijagnostici raka mjehura s nedovoljnom sposobnošću identificiranja malih tumora (57). 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 (58). Ultrazvuk se trenutno ne preporučuje za primarnu dijagnozu ili *staging* karcinoma mokraćnog mjehura (59).

Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) glavne su dijagnostičke slikovne tehnike u procjeni stadija mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura mjehura. Svrha snimanja je odrediti opseg lokalne invazije tumora, zahvaćenost limfnih čvorova ili udaljenih organa (60). Višeslojna CT urografija (MSCT urografija) je pretraga najviše dijagnostičke točnosti koja nudi istodobnu procjenu stanja bubrega, mokraćovoda i mokraćnog mjehura. Zbog svoje sveobuhvatnosti zamjenila je konvencionalnu intravenoznu urografiju i ultrazvuk kao prva linija slikovne dijagnostike u visoko rizičnih bolesnika štedeći vrijeme i troškove (61). Ako se

MSCT urografija napravi prije cistoskopije, njen nalaz može usmjeriti cistoskopičara i time povećati osjetljivost cistoskopije (62). Ukoliko 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 (63).

Slikovne pretrage najčešće daju početnu sumnju, ali konačna dijagnoza tumora mokraćnog mjehura temelji se na cistoskopiji i procjeni bioptiranog tkiva. Cilj cistoskopije je opisati broj tumora, njihov smještaj, veličinu te eventualne znakove ekstravezikalnog širenja. Kada je to moguće, treba napraviti potpunu resekciju tumorskog tkiva te osigurati prisutnost mišićnog sloja u bioptatu, neophodnog za *staging* tumora (64). Ukoliko imamo pozitivnu citologiju, a negativan nalaz cistoskopije , dijagnostika se treba proširiti i na gornji urinarni trakt. Možemo imati CIS na nepromjenjenoj sluznici koji se lako može predvidjeti tijekom pregleda konvencionalnom cistoskopijom (65). Stoga je razvijena fluorescentna cistoskopija, kao alternativna metoda kako bi se unaprijedila vizualna detekcija karcinoma (66). Pretraga uključuje intravezikalnu primjenu fotoaktivnog porfirina, kao što je heksaminolevulinat (HAL) koji se prvenstveno akumulira u neoplastičnom tkivu. Kada je izložen plavom svijetlu, nakupljeni protoporfirin fluorescira crveno, razgraničava normalno od neoplastičnog tkiva i time pospješuje osjetljivost cistoskopije u otkrivanju mjesta pogodnih za biopsiju (67).

Procjena metastatske proširenosti invazivnog karcinoma podrazumijeva RTG pluća, vrijednosti jetrenih enzima i alkalne fosfataze. CT abdomena rezerviran je za bolesnike s povišenim vrijednostima jetrenih proba, sumnjivim palpacijskim nalazom jetre ili ako postoji visoka klinička sumnja. Scintigrafiju kostiju treba uzeti u obzir u slučaju koštane boli ili povišenih vrijednosti alkalne fosfataze (68).

1.7. Liječenje mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura

Radikalna cistektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom zlatni je standard u liječenju mišićno-invazivnog tumora mokraćnog mjehura (69). Standardna radikalna cistektomija uključuje uklanjanje distalnih uretera, prostate i sjemenskih mjehurića u muškaraca, a u žena maternice, jajnika, jajovoda i dijela rodnice. U određenim slučajevima uklanja se i mokraćna cijev u žena ako se tumor nalazi na vratu mjehura, odnosno u prostatičnoj uretri u muškaraca. Zbog toga što su mikrometastaze u limfne čvorove uobičajene, zdjelična limfadenektomija

smatra se sastavnim dijelom radikalne cistektomije (70). Radikalna cistektomija omogućava točnu procjenu patološkog stadija primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova. Na taj se način daljnje liječenje, ukoliko je potrebno, temelji na jasnom patohistološkom nalazu što je smanjilo greške u liječenju u 30-50% pacijenata (71). Nakon cistektomije postoji više metoda derivacije mokraće kojom se ureteri moraju preusmjerit kako bi mogli nastaviti izlučivati mokraću. Jedna od prvih derivacija je ureterosigmoidostoma kojom se ureteri povežu sa sigmoidom. Moguće je stvaranje kontinentnog spremnika od crijevnih vijuga, ali zahtjeva intermitentnu samokateterizaciju kroz stomu kako bi se spremnik ispraznio. Ureteri se mogu izvući direktno na kožu tvoreći ureterokutanu derivaciju, a mogu se i implantirati u izoliranu vijugu *ileuma* koja se potom izvuće na trbušnu stijenku (72). Prisutnost stome može negativno utjecati na bolesnikovu percepciju vlastitog tijela. Ortotopični mokraćni mjehur (*neobladder*), konstruiran od vijuga tankog crijeva, anastomozira se s prirodnom uretrom čime se izbjegava korištenje stome. Međutim, bolesnik mora proći intezivan rehabilitacijski proces kako bi osigurao pravilnu funkciju novog mjehura te posjedovati potrebna znanja i vještine za obavljanje samokateterizacije ukoliko ona postane potrebna (73). Komplikacije nakon zahvata, osim visoke opasnosti za razvoj infekcije ili krvarenja koje možemo povezati s općim kirurškim postupkom, mogu biti i specifične za cistektomiju. Ruptura novonastalog mjehura može nastati zbog neadekvatne toalete spremnika. Ako se koristi crijevo za stvaranje novog mjehura, mogu se pojaviti problemi apsorcije s razvojem metaboličke acidoze. Bolesnici koji se podvrgnu radikalnoj cistektomiji imaju visoku učestalost seksualne disfunkcije i često nakon zahvata nisu u mogućnosti imati djecu (74).

Iako je je radikalna cistektomija kurativan zahvat s dobrom kontrolom lokalne bolesti, u većine bolesnika doći će do recidiva koji će naposljetku umrijeti od metastatske bolesti. Više randomiziranih studija pokazalo je da neoadjuvantna kemoterapija u kombinaciji s radikalnom cistektomijom poboljšava ishode preživljenja za 30% u odnosu na cistektomirane bolesnike koji nisu primili kemoterapiju (75). Prednost neoadjuvantne kemoterapije je što odmah liječi mikrometastatsku bolest, a budući da se primjenjuje prije cistektomije, kada su bolesnici snažniji, tolerancija i suradljivost bolesnika na liječenje je bolja (76). Kemoterapija raka mokraćnog mjehura temelji se na cisplatini, bilo u kombinaciji s gemcitabinom (CG protokol) ili u kombinaciji s metotreksatom,vinblastinom i doksorubicinom (MVAC protokol). Rezultati preživljenja nisu se razlikovali u bolesnika liječenih po CG protokolu u odnosu na MVAC

protokol (77). CG protokol povezujemo sa značajno manjim rizikom za razvoj mukozitisa i febrilne neutropenije, ali i povećanom učestalošću trombocitopenije (78). Neoadjuvantna kemoterapija dovodi i do *down-staginga* primarnog tumora. Patološki pT0 stadij zabilježen je u 14 do 38% slučajeva u cistektomiranih bolesnika koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju. Čimbenici koji mogu utjecati na stopu *down-staginga* uključuju početni stadij tumora, njegovu veličinu, korištenje lokalne radioterapije i tip neoadjuvantne terapije (79).

Standardno prvolinijsko liječenje metastatsko uznapredovale bolesti je primarna kemoterapija bazirana na platini s ukupnim preživljenjem od 9 do 15 mjeseci. Za bolesnike koji ne mogu podnijeti liječenje cisplatinom može se primjeniti imunoterapija *checkpoint* inhibitorima. Liječenje PD-1 (pembrolizumab) i PD-L1 (atezolizumab) inhibitorima pokazalo je izuzetnu djelotvornost kod raka mokraćnog mjehura. U slučaju prisutnih koštanih presadnica, u suzbijanju boli, primjenjuje se palijativna radioterapija (80).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je analizirati i usporediti patološki stadiji bolesti između bolesnika liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom i bolesnika liječenih samo radikalnom cistektomijom s dijagnozom mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura.

Hipoteze:

Bolesnici s mišićno-invazivnim rakom mokraćnog mjehura liječeni neoadjuvantnom kemoterapijom uz radikalnu cistektomiju u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo radikalnom cistektomijom imat će:

1. Niži patološki stadij bolesti
2. Manje zahvaćenih limfnih čvorova
3. Manju učestalost limfovaskularne invazije
4. Manje pozitivnih kirurških resekcijskih rubova

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje je provedeno kao retrospektivna studija temeljena na podatcima bolesnika operiranih na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.2. Ispitanici

Istraživanje je uključivalo 68 bolesnika s mišićno-invazivnim rakom mokraćnog mjehura (stadij >T2) operiranih na Zavodu za urologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2018. godine. Temeljem uvida u popis operiranih, u studiju su uključeni bolesnici kojima je urađena radikalna cistektomija. Skupina od 23 bolesnika je, prije kirurškog liječenja, primila i neoadjuvantnu kemoterapiju (Skupina I). Druga skupina (45 bolesnika) liječena je samo radikalnom cistektomijom (Skupina II).

3.3. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za urologiju KBC Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatci su prikupljeni pretraživanjem operacijskih protokola i povijesti bolesti ispitanika. Prikupljeni su sljedeći podatci: spol, dob u vrijeme operacije, anamnestički podatci o pušenju i hematuriji kao glavnom simptomu. Pretraživanjem postoperativnog patohistološkog nalaza reseciranog tkiva, tumori su podijeljeni u četiri histološka tipa: karcinom prijelaznog epitela, planocelularni karcinom, adenokarcinom i sarkom. Patološki stadij bolesti vrednovan je po TNM klasifikaciji iz 2016. godine. Ispitan je omjer analiziranih i pozitivnih limfnih čvorova, učestalost limfovaskularne i perineuralne invazije, procjena kirurških resekcijskih rubova, učestalost konkomitantnog karcinoma prostate i postoperacijskih komplikacija. Prikupljeni su i podatci o metodi derivacije mokraće nakon uklanjanja mokraćnog mjehura.

3.5. Statistička obrada podataka

Za statističku analizu svi podatci su uneseni u Office Excel program za Windows u kojem su napravljene tablice i slike za daljnju statističku obradu. Korišten je statistički *software* MedCalc (verzija 17.9.4, Ostend, Belgija). Za obradu podataka korišten je Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test i Fisherov egzaktni test. Rezultati su prikazani u tablicama. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P<0,05$.

4. REZULTATI

U vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2018. godine na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Split ukupno je operirano 68 bolesnika (46 (67,6%) muškaraca, 22 (32,4%) žene) s mišićno-invazivnim tumorom mokraćnog mjehura. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Varijabla		**Svi bolesnici**	**Radikalna cistektomija**	**Radikalna cistektomija + neoadjuvantna kemoterapija**	***P* vrijednost**
		n=68	**n=45**	**n=23**	
Spol; n (%)	muškarci	46 (67,6)	34 (75,6)	12 (52,2)	0,052*
	žene	22 (32,4)	11 (24,4)	11 (47,8)	
Dob; god. (IQR)		67,5 (60-74)	71 (60,7-76)	64 (60-70,2)	0,045†
Pušenje; n (%)		39 (57,4)	26 (57,8)	13 (56,5)	0,921*
Hematurija; n (%)		50 (73,5)	32 (71,1)	18 (78,3)	0,530*

* hi-kvadrat test ; † Mann -Whitney U test

U skupini koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju bilo je 23 bolesnika, 12 muškaraca (52,2%) i 11 žena (47,8%), a u skupini liječenoj samo radikalnom cistektomijom 45 bolesnika, 34 (75,6%) muškaraca i 11 (24,4%) žena. Između skupina nije bilo statistički značajne razlike prema spolnoj raspodjeli (*P*=0.052) (Tablica 3).

Medijan životne dobi svih ispitanika iznosio je 67,5 godina. U skupini bolesnika koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju, medijan životne dobi bio je 64 godine (IQR 60-70,2), a u

skupini liječenoj samo radikalnom cistektomijom 71 godinu (IQR 60,7-76) sa statistički značajnom razlikom (*P*=0,045)) (Tablica 3).

Nije bilo statistički značajne povezanosti učestalosti pušenja (*P*=0,921) kao ni učestalosti hematurije između dvije skupine bolesnika (*P*=0,530)) (Tablica 3).

Od 68 bolesnika u njih 57 (84%) dijagnosticiran je urotelni karcinom, u 6 bolesnika (9%) planocelularni karcinom, kod jednoga (1%) adenokarcinom, a u 4 bolesnika (6%) sarkom mokraćnog mjehura. Nije bilo statistički značajne razlike u histološkim oblicima između dvije skupine bolesnika (*P*=0,425). Urotelni karcinom dijagnosticiran je u 91,3% bolesnika skupine koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju i u 80% bolesnika skupine liječene samo radikalnom cistektomijom.

U tablici 4 prikazani su patološki stadiji bolesti obje skupine. Između skupina postoji statistički značajna razlika patološkog T stadija bolesti (*P*=0,027). Kompletni patološki odgovor (pT0) zabilježen je u 5 bolesnika (22%) iz skupine koja je podvrgnuta neoadjuvantnoj kemoterapiji i radikalnoj cistektomiji, a samo u 1 bolesnika (2,2%) iz skupine liječene samo radikalnom cistektomijom. Niti u jednog bolesnika iz skupine liječene neoadjuvantnom kemoterapijom nismo zabilježili stadij pT3b, a samo 5 bolesnika imalo je stadij pT4a. U skupini koja nije bila podvrgnuta neoadjuvantnoj kemoterapiji, čak 19 bolesnika je bilo stadija pT3b ili višeg. U obje skupine najčešći patološki stadij bolesti bio je T3a (30% naprema 46%), ali svega u 7 bolesnika iz skupine koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju i čak u 21 bolesnika liječenog samo radikalnom cistektomijom. Stadij pT2a i pT2b zabilježen je u 4 bolesnika u obje skupine. Patološki stadij T1 zabilježen je u 9% bolesnika iz skupine liječene neoadjuvantnom kemoterapijom te ni u jednog iz skupine liječene samo radikalnom cistektomijom.

U skupini liječenoj samo radikalnom cistektomijom njih 26 (65%) imalo je pozitivne limfne čvorove, naprema samo 5 (24%) bolesnika koji su predoperativno primili neoadjuvantnu kemoterapiju. Stadij N bolesti bilježi statistički značajnu razliku između skupina (*P*=0,031) te je stadij N0 u skupini liječenoj neoadjuvantnom kemoterapijom zabilježen u 16 bolesnika (69,6%) u usporedbi s 14 bolesnika (31,1%) iz skupine liječene samo radikalnom cistektomijom (Tablica 4).

Tablica 4. Usporedba TNM patološkog stadij tumora mokraćnog mjehura između skupine liječene neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom i skupine liječene samo radikalnom cistektomijom

Varijable	**Radikalna cistektomija**	**Radikalna cistektomija + neoadjuvantna kemoterapija**	***P* vrijednost**
	n=45	**n=23**	
Stadij T			
0	1 (2,2)	5 (21,7)	0,027*
1	0 (0)	2 (8,7)	
2a	1 (2,2)	2 (8,7)	
2b	3 (6,7)	2 (8,7)	
3a	21 (46,7)	7 (30,4)	
3b	3 (6,7)	0 (0)	
4a	15 (33,3)	5 (21,7)	
4b	1 (2,2)	0 (0)	
Stadij N			
a†	5 (11,1)	2 (8,7)	0,031*
0	14 (31,1)	16 (69,6)	
1	8 (17,8)	1 (4,3)	
2	13 (28,9)	4 (17,4)	
3	5 (11,1)	0 (0)	
Stadij M			
0	39 (86,7)	23 (100)	0,186*
1a	1 (2,2)	0 (0)	
1b	5 (11,1)	0 (0)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

* hi-kvadrat test ; † – 7 bolesnika kojima nije učinjena limfadenektomija

Nije bila prisutna statistički značajna povezanost M stadija bolesti između skupina s obzirom na uključenost neoadjuvantne kemoterapije u liječenje (*P*=0,186) (Tablica 4).

Od 68 bolesnika, u njih 61 napravljena je zdjelična limfadenektomija pri operacijskom zahvatu. Medijan prosječno uklonjenih limfnih čvorova po bolesniku iznosio je 10 (IQR 5-15), od kojih je 1 (IQR 0-3) bio pozitivan (*P*<0,001).

Limfovaskularna invazija (LVI) zabilježena je u 40 (88,9%) bolesnika iz skupine liječene samo radikalnom cistektomijom, s 5 (11,1%) bolesnika iz te skupine bez invazije tumorskog tkiva u limfovaskularne prostore. U bolesnika iz skupine koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju, LVI detektirana je u njih 10 (43,5%), a negativan nalaz zabilježen je u 13 (56,5%) bolesnika (*P*<0,001) (Tablica 5).

Nije bilo statistički značajne razlike između skupina bolesnika i učestalosti perineuralne invazije tumorskog tkiva (*P*=0,883) (Tablica 5).

U skupini koja je primila neoadjuvantu kemoterapiju, pri pregledu kirurških rubova, u njih 21 (91,3%) nije identificirano tumorsko tkivo u usporedbi s 25 (55,6%) bolesnika iz skupine liječene samo radikalnom cistektomijom (*P*=0,003) (Tablica 5).

Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti konkomitantnog karcinoma prostate između dvije skupine bolesnika (*P*=0,202) (Tablica 5).

Tablica 5. Usporedba učestalosti limfovaskularne invazije, perineuralne invazije, pozitivnih kirurških rubova i limfnih čvorova između skupine liječene neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom i skupine liječene samo radikalnom cistektomijom

Varijable	**Svi bolesnici**	**Radikalna cistektomija**	**Radikalna cistektomija + neoadjuvantna kemoterapija**	***P* vrijednost**
	n=68	**n=45**	**n=23**	
LVI	50 (73,5)	40 (88,9)	10 (43,5)	<0,001*
PNI	17 (25)	11 (24,4)	6 (26,1)	0,883*
Pozitivni kirurški rubovi	22 (32,4)	20 (44,4)	2 (8,7)	0,003†
Pozitivni limfni čvorovi	31 (50,8) ‡	26 (65)	5 (23,8)	0,002*

LVI – limfo-vaskularna invazija
PNI – perineuralna invazija

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak
* hi-kvadrat test ; † Fisherov egzaktni test ; ‡ n=61

Nije bilo statistički značajne razlike u razdiobi bolesnika prema metodi derivacije mokraće u odnosu na pojavu postoperacijskih komplikacija (*P*=0,894) (Tablica 6). Od 46 bolesnika koji su imali neke postoperacijske komplikacije, njih 60% razvilo je anemiju koja se korigirala transfuzijama krvi, 26% imalo je pozitivnu urinokulturu, 22% elektrolitni disbalans, 19% je razvilo paralitički ileus dok je u 13% bolesnika došlo do dehisciencije rane s infekcijom.

Tablica 6. Učestalost postoperacijskih komplikacija u odnosu na tehniku derivacije mokraće

	Ukupno	**Postoperacijske komplikacije**		***P* vrijednost**
		Da	**Ne**	
Ureterokutana derivacija	48 (70,6)	32 (69,6)	16 (72,7)	0,894*
Bricker	12 (17,6)	8 (17,4)	4 (18,2)	
Hautmann	8 (11,8)	6 (13)	2 (9,1)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak
* hi-kvadrat test

5. RASPRAVA

Rezultati naše studije su pokazali da 22% bolesnika nema znakova tumorskog tkiva mokraćnog mjehura nakon radikalne cistektomije, ako su prije operativnog zahvata bili liječeni neoadjuvntnom kemoterapijom, te još 9% bolesnika ima *down-staging*. Jasno smo pokazali da postoji statistički značajna razlika u učinkovitosti neoadjuvantne kemoterapije u kombinaciji s radikalnom cistektomijom u *down-stagingu* raka mokraćnog mjehura i povoljnijem patološkom stadiju bolesti u odnosu na radikalnu cistektomiju samu. Učestalost kompletnog patološkog odgovora od 22% u skupini bolesnika koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju podudara se s prethodnim rezultatima pronađenima u literaturi (81). Najznačajnija studija koju su proveli Rosenblatt i sur. uključivala je 449 bolesnika s tumorom mokraćnog mjehura koji su randomizacijom podijeljeni u skupine, 225 koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju i 224 bolesnika u kontrolnoj skupini liječenih samo radikalnom cistektomijom. Autori istraživanja dobili su stopu kompletnog patološkog odgovora od 22,7%, skoro dvostruko više od skupine liječene samo radikalnom cistektomijom (12,5%).

Iako naša studija nije randomizirana, rezultati kompletnog patološkog odgovora skupine liječene neoadjuvanntom kemoterapijom poklapaju se s rezultatima našeg istraživanja. Međutim, naša studija zabilježila je čak 10 puta veću stopu kompletnog patološkog odgovora u bolesnika koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju u odnosu na one liječene samo radikalnom cistektomijom (22% naprema 2,2%). U njihovoj studiji, najčešći patološki stadij bolesti, u bolesnika liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom, bio je pT3b, dok je kod nas to bio pT3a. Također, nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije, mi nismo imali ni jednog bolesnika sa stadijem pT3b u usporedbi s njihovom studijom gdje ih je bilo čak 61. Mogući razlog svemu tome bi mogao biti taj što je navedena studija provedena 80-tih i 90-tih godina prošlog stoljeća, kada se nije radio re-TUR. Danas, u svakog našeg bolesnika, ako nije jasno radi li se o mišićno-invazivnom tumoru napravi se ponovni TUR nakon inicijalnog TUR-a. To nam omogućava precizniji klinički *staging* bolesti, točnu i pravodobnu dijagnoza, optimalni izbor terapije, a time i bolje rezultate liječenja. Treba naglasiti da je u našu studiju uključen znatno manji broj bolesnika što bi također mogao biti jedan od razloga zašto se neki naši rezultati nepodudaraju s navedenom studijom. Rosenblatt i sur. dokazali su da stopa petogodišnjeg preživljenja u bolesnika s kompletnim patološkim odgovorom bilježi apsolutnu redukciju rizika od čak 31,1%, odnosno apsolutna redukcija rizika od 18% u bolesnika s *down-stagingom*, u korist skupine koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju.

Naša studiji pokazala je da bolesnici koji prime neoadjuvantnu kemoterapiju rjeđe imaju pozitivne limfne čvorove, a također je zabilježen i značajan *down-staging* N stadija bolesti. U 69% bolesnika detektirali smo stadij N0 nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije, dok je u kontrolnoj skupini, liječenoj samo radikalnom cistektomijom, taj postotak iznosio svega 31%. Hermans i sur. su u svojoj studiji, na uzorku od 659 bolesnika, analizirali učinak neoadjuvantne kemoterapijen na patološki stadij limfnih čvorova (82). Stadij N0 zabilježen je 50% bolesnika koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju u usporedbi s 26% bolesnika iz kontrolne skupine. Ovu razliku u rezultatima možemo pripisati tome što su Hermans *i* sur. u svoju studiju uključili samo bolesnike sa N1 ili višim kliničkim N stadijem bolesti, ali i činjenici da je u našu studiju uključen značajno manji broj bolesnika.

Prema nama dostupnim informacijama, u literaturi nije pronađen rad koji je uspoređivao utjecaj neoadjuvantne kemoterapije na učestalost limfovaskularne invazije tumorskog tkiva kao ni na učestalost pozitivnih kirurških rubova u bolesnika s mišićno-invazivnim rakom mokraćnog mjehura. U našoj studiji rezultati su pokazali da je 90% bolesnika koji nisu primili neoadjuvantnu kemoterapiju imalo invaziju tumorskog tkiva u limfovaskularne prostore, dok u bolesnika koji su je primili, stopa limfovaskularne invazije iznosila je svega 43,5%.

Rezultati učestalosti pozitivnih kirurških rubova također su išli u prilog skupini bolesnika koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju, 9% naprema 44%.

Pretpostavlja se da kemoterapija inducira *down-staging* tumora jer većina citostatika djeluje na brzo proliferirajuće tumorske stanice s najvećim učinkom u fazi eksponencijalnog rasta tumora. Također, sprječava mikrometastatsku diseminaciju tumorskih stanica što može objasniti manju zahvaćenost limfnih čvorova, manje pozitivnih resekcijskih rubova i manju učestalost limfovaskularne invazije od bolesnika liječenih samo radikalnom cistektomijom.

Glavne limitacije ove studije su retrospektivno prikupljanje podataka iz protokola i pismohrana povijesti bolesti, čime isti mogu biti manjkavi, te nerandomizirana usporedba među skupinama kao i nesrazmjerni odnos broja bolesnika između dvije skupine. Relativno mali broj bolesnika uključenih u studiju može biti jedan od ograničavajučih čimbenika, tako da je potrebno provesti studiju na većem uzorku bolesnika, kako bi se potvrdili dobiveni rezultati.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istraživanja može se zaključiti da bolesnici s mišićno-invazivnim rakom mokraćnog mjehura liječeni neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo radikalnom cistektomijom imali su:

1. Veću učestalost *down-staginga* tumorskog tkiva i povećanu vjerojatnost kompletnog patološkog odgovora

2. Rjeđe zahvaćene limfne čvorove i povećanu vjerojatnost *down-staginga* bolesti do stadija N0

3. Manju učestalost limfovaskularne invazije

4. Manje pozitivnih kirurških resekcijskih rubova

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Delancey J, Gosling J, Creed K, Dixon J, Delmas V, Landon D, i sur. Gross Anatomy. Gross Anatomy and Cell Biology of the Lower Urinary Tract. 2002. str. 19-24.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 361-3.
3. 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).
4. Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. Traffic. 2004;5(3):117-28.
5. Pavelka M, Roth J. Umbrella Cell-Surface Specialisations. Functional Ultrastructure: Atlas of Tissue Biology and Pathology. 2010. str. 250-251.
6. Fry C, Vahabi B. The Role of the Mucosa in Normal and Abnormal Bladder Function. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;119:57-62.
7. Andersson K, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2004;935-986.
8. Woodburne R. The Ureter, ureterovesical junction, and vesical trigone: Ureter and ureterovesical junction. Anat Rec. 1965;151:243-9.
9. 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.
10. Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 17-18,125.
11. Yoshimura N, Groat W. Neural Control of the Lower Urinary Tract. Int J Urol. 1997;4(2):111-25.
12. Petras J, Cummings J. Sympathetic and parasympathetic innervation of the urinary bladder and urethra. Brain Res. 1978;153(2):363-9.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
14. Malats N, Real F. Epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(2):177-89.
15. Ploeg M, Aben K, Kiemeney L. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009;27(3):289-93.

16. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. Eur Urol. 2017;71(1):96-108.
17. 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.
18. 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.
19. Hayat M, Howlader N, Reichman M, Edwards B. Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist. 2007;12(1):20-37.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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):579-586.
24. 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.
25. 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 .

26. 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.
27. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Rehn (1849-1930)-pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. World J Urol. 2001;19(2):151-3.
28. 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.
29. Kantor A, Hartge P, Hoover R, Narayana A, Sullivan J, Fraumeni J. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol. 1984;119(4):510-5.
30. Ishida K, Hsieh M. Understanding urogenital schistosomiasis-related bladder cancer: an update. Front Med. 2018;5:223.
31. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt: review. J Adv Res. 2013;4(5):461-6.
32. 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.
33. 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 21;318(16):1028-32.
34. 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.
35. Paner G, Stadler W, Hansel D, Montironi R, Lin D, Amin M. Updates in the eighth edition of the Tumor-Node-Metastasis staging classification for urologic cancers. Eur Urol. 2018;73(4):560-9.
36. Bladder cancer staging: TNM classification for bladder cancer [Internet]. 2019 [citirano 17. svibnja 2019.]. Dostupno na mrežnoj adresi: https://emedicine.medscape.com/article/2006834-overview
37. Berdik C. Unlocking bladder cancer. Nature. 2017;551(7679):S34-5.
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. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L. Morphological diagnosis of urothelial neoplasms. J Clin Pathol. 2007;61(1):3-10.
40. 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. 2018.
41. 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.
42. Eble J. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press; 2006. str. 359.
43. 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.
44. DeGeorge K, Holt H, Hodges S. Bladder cancer: diagnosis and treatment. Aust Fam Physician. 2017;96(8):507-14.
45. Bartsch G, Kuefer R, Gschwend J, de Petriconi 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.
46. 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.
47. Yaxley J. Urinary tract cancers: An overview for general practice. J Family Med Prim Care. 2016;5(3):533-8.
48. Lambert M. AUA Guideline addresses diagnosis, evaluation, and follow-up of asymptomatic microhematuria. Aust Fam Physician. 2013;87(9):649-53.
49. 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.
50. Kamat A, Hahn N, Efstathiou J, Lerner S, Malmström P, Choi W, i sur. Bladder cancer. Lancet. 2016;388(10061):2796-810.

51. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers H, Jakse G, Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol. 2005;31(3):304-8.
52. 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.
53. Lotan Y, Roehrborn C. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. Urology. 2003;61(1):109-18.
54. 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.
55. 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.
56. Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. BMC Med. 2013;11(1):104.
57. Moses K, Zhang J, Hricak H, Bochner B. Bladder cancer imaging: an update. Curr Opin Urol. 2011;21(5):393-7.
58. O'Connor O, Fitzgerald E, Maher M. Imaging of hematuria. Am J Roentgenol. 2010;195(4):W263-7.
59. Srivastava A, Douglass L, Chernyak V, Watts K. Advances in imaging in prostate and bladder cancer. Curr Urol Rep. 2017;18(9):69.
60. Witjes J, Compérat E, Cowan N, De Santis M, Gakis G, Lebret T, i sur. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. Eur Urol. 2014;65(4):778-92.
61. 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.
62. 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.

63. Leyendecker J, Barnes C, Zagoria R. MR urography: techniques and clinical applications. Radiographics. 2008;28(1):23-46.
64. 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.
65. 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.
66. 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 meta-analysis. J Urol. 2017;197:548-58.
67. Clinton TN, Lotan Y. The use of blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinat & the diagnosis of bladder cancer. Future Oncol. 2018;14(27):2805-10.
68. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, i sur. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005;66(6):4-34.
69. Martinez Rodriguez R, Buisan Rueda O, Ibarz L. Bladder cancer: Present and future. Med Clín. 2017;149(10):449-55.
70. Alfred Witjes J, Lebret 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.
71. 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.
72. Lee R, 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.

73. 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.
74. Pashos C, Botteman M, Laskin B, Redaelli A. Bladder cancer. Epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract. 2002;10(6):311-22.
75. 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.
76. deVere White R, Katz M, Steinberg GD. Opposing views. J Urol. 2009;181(5):1994-7.
77. 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.
78. 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.
79. Grossman H, Natale R, Tangen C, Speights V, Vogelzang N, Trump D, i sur. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859-66.
80. 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.
81. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullén A, Nilsson S, i sur. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2012;61(6):1229-38.
82. Hermans T, Fransen van de Putte E, Horenblas S, Meijer R, Boormans J, Aben K, i sur. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer-results of a nationwide population-based study. Eur J Cancer. 2016;69:1-8.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je analizirati i usporediti patološki stadiji bolesti između bolesnika liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom i bolesnika liječenih samo radikalnom cistektomijom s dijagnozom mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura.

Ispitanici i metode: Za izradu ovog istraživanja retrospektivno smo analizirali podatke prikupljene pretraživanjem operacijskih protokola i povijesti bolesti ispitanika. Istraživanje je uključivalo 68 bolesnika s mišićno-invazivnim rakom mokraćnog mjehura operiranih na Zavodu za urologiju KBC Split u razdoblju od 2015.–2018. godine. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, skupina I (n=23) koja je primila neoadjuvantnu kemoterapiju prije operacijskog zahvata i skupina II (n=45) liječena samo radikalnom cistektomijom. Skupine smo usporedili obzirom na demografske i kliničke podatke te patološke ishode nakon provedenog liječenja.

Rezultati: Bolesnici iz skupine 1 imaju statistički značajno manji T stadij tumora. Kompletni patološki odgovor u skupini 1 zabilježen je u 5 bolesnika (21,7%), dok je u drugoj skupini zabilježen u samo 1 bolesnika (2,2%) (*P*=0,027). Stadij N također bilježi statistički značajnu razliku između skupina. Značajno više bolesnika iz skupine 1 ima stadij N0 bolesti nakon provedenog liječenja (69% naprema 31%) (*P*=0,031). Nije bila prisutna statistički značajna povezanost M stadija bolesti između skupina s obzirom na uključenost neoadjuvantne kemoterapije u liječenje (*P*=0,186). Učestalost limfovaskularne invazije rjeđa je u skupini 1 (43% naprema 89%) (*P*<0,001), kao i pozitivnost kirurških resekcijskih rubova (9% naprema 44%) (*P*=0,003). Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti konkomitantnog karcinoma prostate između skupina bolesnika (*P*=0,202).

Zaključci: Na temelju ovog istraživanja može se zaključiti da bolesnici s mišićno-invazivnim rakom mokraćnog mjehura liječeni neoadjuvantnom kemoterapijom i radikalnom cistektomijom imaju niži patološki stadij bolesti, manje zahvaćenih limfnih čvorova, manju učestalost limfovaskularne invazije i manje pozitivnih kirurških resekcijskih rubova od bolesnika liječenih samo radikalnom cistektomijom.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Comparison of pathological stage between patients with muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone

Objectives: The aim of the study is to analyze and compare pathological stage among patients treated with neoadjuvant chemotherapy plus radical cystectomy and patients treated with radical cystectomy alone with the diagnosis of muscular-invasive bladder cancer.

Patients and methods: For the purpose of this study, we retrospectively analyzed the data collected by searching operational protocols and disease history of the respondents. The study included 68 patients with muscular-invasive urinary bladder cancer operated at the Department of urology, University Hospital of Split, in the period from 2015 to 2018. Patients were divided into two groups, Group I (n = 23) which received neoadjuvant chemotherapy prior to surgery and Group II (n = 45) treated with radical cystectomy alone. We compared the groups with respect to demographic and clinical data and pathological outcomes after treatment.

Results: Patients in Group 1 have a statistically significant lower T stage tumor. Complete pathological response in Group 1 was recorded in 5 patients (21.7%), while in the second group only 1 patient (2.2%) was reported (P=0.027). Stage N also recorded a statistically significant difference between the groups. Significantly more patients in Group 1 have stage N0 disease after demonstrated treatment (69% vs. 31%) (P=0.031). There was no statistically significant association between the M stage of disease among the groups due to the involvement of neoadjuvant chemotherapy in the treatment (P=0.186). The frequency of lymphovascular invasion is less common in group 1 (43% vs. 89%) (P<0.001), as well as the positivity of surgical edges (9% vs. 44%) (P=0.003). There was no statistically significant difference in the incidence of concomitant prostate cancer among the patients (P=0.202).

Conclusion: Based on this study it can be concluded that the patients with muscular-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy have lower pathological stage of disease, less affected lymph nodes, less frequent lymphovascular invasion and fewer positive surgical edges than patients treated with radical cystectomy alone.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Ivan Jurić

Datum rođenja: 4. travnja 1995.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Put Plokita 7, Split

E-mail: ivan.juric201@yahoo.com

OBRAZOVANJE:

2001. – 2009. - Osnovna škola "Bol" u Splitu

2009. – 2013. - IV. gimnazija "Marko Marulić" u Splitu

2013. – 2019. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno korištenje engleskog

Poznavanje talijanskog jezika

Vozačka dozvola B kategorije