Dijagnostika i liječenje karcinoma mokraćnog mjehura u zadnjih pet godina na području Primorsko-goranske županije.

Škorić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:591908

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Škorić

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U ZADNJIH PET GODINA NA PODRUČJU PRIMORSKO-GORANSKE ŽUPANIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Škorić

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U ZADNJIH PET GODINA NA PODRUČJU PRIMORSKO-GORANSKE ŽUPANIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Romano Oguić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 33 stranica, 8 slika, 3 tablice, 33 literaturna navoda.

Zahvala

Željela bih se zahvaliti svome mentoru doc. dr. sc. Romanu Oguiću, dr. med na iskazanoj pomoći i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također bih se zahvalila i mojoj obitelji na razumijevanju i podršci koje su mi pružili tijekom čitavog mog školovanja, a posebno tijekom studija.

SADRŽAJ

1.UVOD 1

1.1 Anatomija mokraćnog mjehura 1

1.2.Epidemiologija i etiologija 2

1.3 Patologija 3

1.4 Klinička slika 7

1.5 Dijagnostika 7

1.6 Kliničko stupnjevanje 9

1.7 Liječenje 10

1.7.1 Liječenje mišićno-neinvazivnih karcinoma mokraćnog mjehura 11

1.7.2 Liječenje mišićno-invazivnih karcinoma mokraćnog mjehura 12

2. SVRHA RADA 13

3. ISPITANICI I POSTUPCI 14

4. REZULTATI 15

4.1. Razdioba bolesnika s obzirom na spol 16

4.2. Razdioba bolesnika s obzirom na dob 16

4.3 Razdioba bolesnika s obzirom na komorbiditete 17

4.4 Razdioba bolesnika s obzirom na simptome 17

4.5 Razdioba bolesnika s obzirom na klinički stupanj tumora 18

4.6 Razdioba bolesnika s obzirom na vrstu operativnog zahvata 19

4.7 Razdioba bolesnika s obzirom na ponovni povratak bolesti 20

4.8 Razdioba bolesnika s obzirom na preživljenje 21

5. RASPRAVA 22

6. ZAKLJUČCI 25

7. SAŽETAK 27

8. SUMMARY 28

9. LITERATURA 29

10. ŽIVOTOPIS 33

Popis skraćenica i akronima:

WHO - World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)

TNM - Tumor Node Metastasis

WLC - White Light Cystoscopy (cistoskopija hladnim svijetlom)

PDD - Photodynamic Diagnostic (fotodinamska dijagnostika)

NBI – Narrow Band Imaging (uska pojasna snimanja)

AJCC - Joint Committee on Cancer (Američki združeni komitet za rak)

KBC Rijeka – Klinički bolnički centar Rijeka

CIS - karcinom in situ

MR – magnetna rezonanca

1.UVOD

Karcinom mokraćnog mjehura je u najčešće maligna novotvorina prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Može biti u rasponu od vrlo dobro diferenciranih tumora i niskog gradusa pa sve do loše diferenciranih i visokog gradusa. Iako 98% karcinoma mokraćnog mjehura su karcinomi prijelaznog epitela, oni mogu biti i planocelularni karcinomi, adenokarcinomi, a jako rijetko sarkomi, fibroneuromi i feokromocitomi. Osim zloćudnih promjena, tumori mokraćnog mjehura mogu biti i dobroćudne promjene, ali njihov broj je u samom postotku izrazito malen i većinom se odnosi na promjene poput papiloma. U ovom diplomskom radu će biti najviše govora o karcinomu prijelaznog epitela zbog njegove učestalosti i kliničke prezentacije (1,2).

1.1 Anatomija mokraćnog mjehura

Za razumijevanje nastanka karcinoma važno je znati osnove građe samog mokraćnog mjehura. Mokraćni mjehur je smješten ekstraperitonealno odnosno retropubično i njegova je funkcija da služi kao rezervoar urin. Sluznica mokraćnog mjehura građena je od prijelaznog epitelnog sloja (uroepitela), bazalne membrane i od lamine proprije. Građa mišićnog dijela mokraćnog mjehura je složenija. Vanjski sloj mišića je raspoređen longitudinalno, ispod uzdužnog sloja nalazi se kružno oblikovan sloj glatkih mišićnih niti dok u unutrašnjem sloju mišićne stjenke položaj mišićnih niti je opet longitudinalan. Mokraćni mjehur krvlju opskrbljuju gornja i donja vezikalna arterija, a vene formiraju venske pleksuse i ulaze u ilijačne vene. Inerviran je simpatičkim i parasimpatičkim živčanim nitima (1,3,4).

1.2.Epidemiologija i etiologija

Karcinom mokraćnog mjehura je četvrti najčešći karcinom kod muškaraca i deveti najčešći karcinom kod žena u Republici Hrvatskoj, ali i u zapadnim zemljama svijeta. Procjenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama svake godine je novooboljelih 73 510 bolesnika i da 14 880 bolesnika umire od ove bolesti, dok u svijetu broj novooboljelih od karcinoma mjehura iznosi gotovo 400.000, a smrtnost je 40 %. Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je 2013. godine zabilježeno 1017 bolesnika dok je taj broj 2008. godine iznosio 835 bolesnika. Gore navedeno nam ukazuje da se njegova učestalost stalno povećava tijekom proteklih godina. Karcinomi mokraćnog mjehura tri puta su češći u muškaraca nego u žena te su dvostruko učestaliji u bijeloj nego u crnoj rasi. Najčešće se javljaju između 50-70 godine života, a incidencija se učestalo povećava sa dobi. Rijetko se javljaju kod mlađih pacijenata. Neka istraživanja su pokazala da su mlađi bolesnici s tumorima imali povoljniju prognozu od starijih pacijenata, dok su druga pokazala da je ipak klinički tijek bolesti kod mlađih bolesnika sličan onome u starijoj dobi pacijenata (5-10).

Prema mnogim istraživanjima dokazano je da pri nastanku karcinoma mokraćnog mjehura veliku ulogu ima izloženost bolesnika raznim kancerogenim elementima bilo u vidu profesionalne izloženosti, izloženosti zagađenom okolišu pa sve do nekih loših svakodnevnih navika.

Pušenje je jedan od rizičnih čimbenika koji ima velik utjecaj na nastanak karcinoma mokraćnog mjehura zbog prisustva raznih kemijskih spojeva kao što su policiklički aromatski hidrokarbonati, 4-aminobifenil. Pušači (oba spola) imaju tri puta veću pojavnost karcinoma mjehura. U studiji Gislefoss i sur. ispitanici koji su prestali pušiti prije 10 godina ili više imali su niže stope incidencije raka mokraćnog mjehura od onih koji su prestali pušiti 1 do 4 godine

ili 5 do 9 godina prije početka istraživanja. To nam dokazuje da prestanak pušenja je povezan s smanjenim rizikom od raka mokraćnog mjehura u oba spola.

Profesionalna izloženost čini 5 do 25% svih slučajeva raka mokraćnog mjehura. Radna izloženost karcinogenima mokraćnog mjehura, osobito β-naftilaminu, anilinskim bojama, derivatima benzena, javlja se u brojnim industrijama, uključujući proizvodnju aromatskih amina, gume i kabela, proizvodnju i uporabu boje, tiskarskoj industriji, radnici u industriji papira, tekstilnoj industriji.

Osim pušenja i profesionalne izloženosti, koji imaju najveći rizik za nastanka raka mokraćnog mjehura, pokazalo se da u etiologiji bolesti ulogu imaju i pretjeran unos analgetika fenacetinskog tipa, pozitivna obiteljska anamneza, konzumacija crne kave i umjetnih zaslađivača tipa saharina, kronične upale mokraćnog mjehura, infekcije (shistosomijaza) i zračenje. Najnovija istraživanja su pokazala da niska razina 25-hidroksi vitamina D (25 (OH) D) u serumu, pretilost te leptin, koji je važan u regulaciji težine, su također uključeni u karcinogenezu mokraćnog mjehura (11-18).

1.3 Patologija

Makroskopski, tumori mokraćnog mjehura su većinom papilarni pa kažemo da imaju izgled poput cvjetače, takvi tumori su uglavnom neinvazivni te različitog malignog potencijala (Slika 1). U manjem postotku tumori izgledaju poput solidne tvorbe odnosno takvi tumori su infiltrativni i prodiru u dublje slojeve stjenke mokraćnog mjehura. Tumori mogu sadržavati obje komponente i papilarnu i solidnu. S obzirom na broj tumora mogu biti multipli ili solitarni (3).

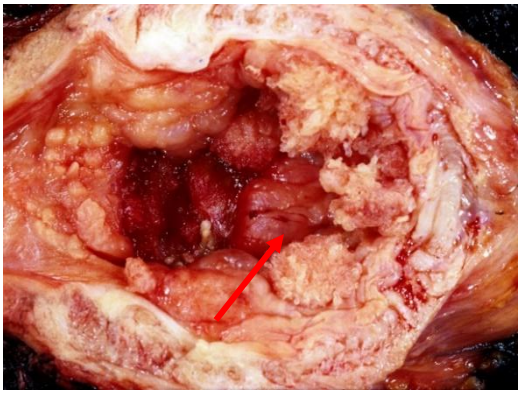
Urotelni tumori:

Novotvorine mokraćnog mjehura možemo podijeliti na epitelne i neepitelne, odnosno mezenhimalne. Novotvorine epitelnog podrijetla su zastupljene u postotku većem od 98%, od čega 90 % su novotvorine prijelaznog epitela ili urotela, oko 5% su novotvorine pločastih stanica, a 1% su adenokarcinomi (6). Na svim mjestima gdje je prisutan prijelazni epitel, od mokraćnog mjehura, bubrežnih nakapnica do uretera te dvije proksimalne trećine uretre, mogu se razviti urotelne novotvorine. Novotvorine prijelaznog epitela često sadržavaju mješavinu raznih histoloških podtipova stoga u tim slučajevima svi tipovi histoloških tumora moraju biti zabilježeni (19). Najnovija WHO klasifikacija iz 2016. godine prikazana je u tablici 1.

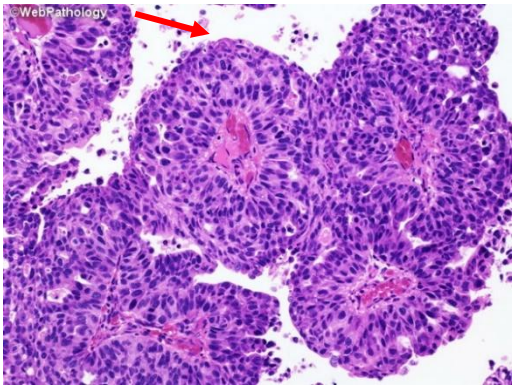
Važno je napomenuti još jedan pojam vezan uz samu patologiju karcinoma mokraćnog mjehura, a to je karcinom in situ. (Slika 3). Karcinom in situ mokraćnog mjehura predstavlja ravnu epitelnu leziju građenu od malignih stanica koje citološki odgovaraju visokom gradusu karcinoma prijelaznih stanica, ali ne prolaze bazalnu membranu. Gubitak stanične kohezije je uvijek istaknut, a prisutna je i pojava malignih stanica u urinu. Klinički se karcinom in situ može prezentirati kao cistitis. Neliječen karcinom in situ ima tendenciju prelaska u invazivni karcinom. Stoga, važno je da se na vrijeme ovo stanje otkrije te da se počne sa efektivnim liječenjem jer kod velike većine bolesnika raširenі karcinom in situ bez liječenja progedira u visoko invazivni karcinom (1,19).

Neinvazivne urotelne neoplazme:
Urotelni karcinom in situ
Neinzvazivni papilarni urotelni karcinom, visoki gradus
Neinzvazivni papilarni urotelni karcinom, niski gradus
Neinzvazivna papilana urotelna neoplazma niskog malignog potencijala
Urotelni papilom
Invertirani urotelni papilom
Invazivni urotelni karcinom:
S pločastom diferencijacijom
S glandularnom diferencijacijom
S trofoblastičnom diferencijacijom
Mikrocistični
Gnjezdasti
Mikropapilarni
Nalik limfoepiteliomu
Nalik limfomu
S orijaškim stanicama
Sarkomatoidni
Plazmocitoidni
Nediferncirani
Tumori pločastog epitela
Glandularne neoplazme
Neuendokrini tumori
Melanocisitični tumori
Mezenhimalni tumori
Hematopoetični i limfoidni tumori
Razni tumori

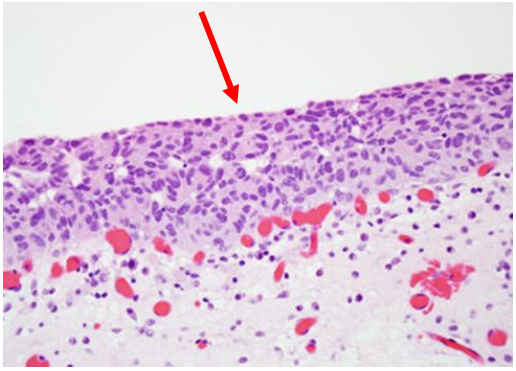
Tablica 1. WHO / ISUP klasifikacija tumora urogenitalnog sustava



Slika 1. Makroskopski prikaz papilarnog karcinoma mokraćnog mjehura. Izgled cvjetače. (Izvor :http://www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=56)



Slika 2. Mikroskopski prikaz visokog stupnja papilarnog karcinoma mokraćnog mjehura. (Izvor: http://www.webpathology.com/image.asp?case=53&n=22)



Slika 3. Mikroskopski prikaz karcinoma in situ. Umjereno nuklearno povećanje i pleomorfizam . (Izvor: https://www.nature.com/articles/modpathol2008235/figures/4)

1.4 Klinička slika

Najčešća klinička prezentacija karcinoma mokraćnog mjehura je hematurija, odnosno prisustvo krvi u mokraći. Kod karcinoma je ona bezbolna i intermitentna te je vidljiva mikroskopski ili makroskopski. U studiji Stanton i sur. od ukupno 59 bolesnika njih 31 (53%) je imalo prisutnu makrohematuriju, njih 8 (14%) se žalilo na abdominalnu bol, a šest (17%) od 36 bolesnika imalo je povijest infekcije mokraćnog sustava; od tih 6 pacijenata, 2 (33%) je imalo rekurentne infekcije mokraćnog sustava. U drugoj studiji od ukupno 58 bolesnika kod njih 71% navodi hematuriju kao najčešći simptom. Stoga je preporuka po većini smjernica, da se svi bolesnici s vidljivom krvlju u mokraći trebaju podvrgnuti daljem ispitivanju (5,20,21).

Zbog smanjenog kapaciteta mokraćnog mjehura kao simptom se može javiti učestalo mokrenje i dizurični simptomi.

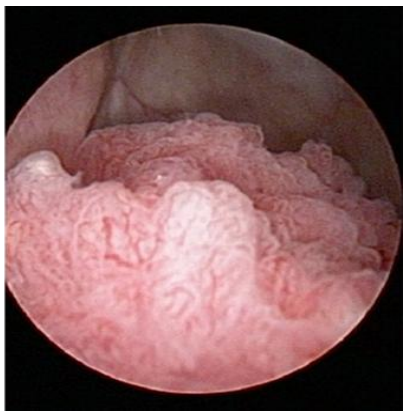
U slučajevima kad je karcinom izrazito velik i kada se počne lokalno širiti kao znakovi se mogu javiti hidronefroza, limfedem, palpabilna masa u maloj zdjelici i opstipacija (22).

1.5 Dijagnostika

Prilikom otkrivanja karcinoma mokraćnog mjehura važno je prije svega uzeti anamnezu i napraviti fizikalni pregled te ukoliko se javi sumnja ili nam pacijent navodi simptome poput hematurije nužno je napraviti cistoskopiju i intravensku urografiju. Osnovne pretrage koje ćemo još napraviti prilikom dijagnostike su laboratorijska analiza urina koja obuhvaća citološki pregled i sediment, ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura. Po potrebi može se učiniti i transuretralna biopsija kojom ćemo dobiti patohistološki nalaz (3,22).

Za procjenu proširenosti bolesti koristi se rtg prikaz pluća, MR zdjelice i trbuha, rektoskopija, scintigrafija kostiju, fotodinamski testovi kao cistoskopija pomoću fluorescentne 5-aminolevulonske kiseline (18).

Rana dijagnoza bolesti neophodna je za precizno liječenje te za daljnji tijek. Na temelju endoluminalne lokalizacije, otkrivanje karcinoma mjehura tradicionalno se oslanja na cistoskopiju preko 100 godina koja se navodi kao zlatni standard (Slika 4). Najčešće se izvodi „cistoskopija hladnim svijetlom“ (WLC), a može se izvesti fleksibilnim ili rigidnim instrumentom. Cistoskopija ne služi samo u primarnoj dijagnostici već i u poslijeoperacijskom praćenju bolesnika (2,23). Unatoč postignutoj optičkoj kvaliteti, postoje određeni nedostaci cistoskopije. Papilarni tumori su dobro vidljivi na cistoskopskom pregledu dok pouzdanost otkrivanja u slučaju ravnih lezija pada na 58-68%, a veoma sitni tumori mogu biti propušteni. Netočn io određivanje rubova tumora, može dovesti do nepotpune resekcije tumora, što u konačnici rezultira recidivima u do 40% bolesnika. Kako bi se prevladali ti nedostaci, različite tehnologije optičkih snimanja pojavile su se kao dodatak WLC-u za poboljšanje detekcije i resekcije karcinoma mjehura. Makroskopske tehnike uključujući "fotodinamsku dijagnostiku" (PDD), "uska pojasna snimanja" (NBI) slične su WLC-u, ali su naprednije u otkrivanju tumora mjehura (23-26).



Slika 4. Cistoskopski prikaz papilomatoznog karcinoma mokraćnog mjehura (visoki stupanj)

(Izvor: http://www.webpathology.com/image.asp?case=53&n=27)

Patolozi također imaju važnu ulogu u dijagnostici karcinoma mokraćnog mjehura, prvenstveno morfološkom procjenom primarnog tumora i njegovih odnosa sa susjednim strukturama. Klasični patomorfološki prognostički čimbenici su histološki tip tumora, gradus, dubina invazije i prisutnost ili odsutnost vaskularne invazije. U posljednje vrijeme, kako bi se poboljšala mogućnost klasifikacije tumora, uvode se novi modaliteti, kao što su protočna citometrija, monoklonska antitijela, procjena proliferativne brzine i molekularne pretrage. Smatra se da će u nekom narednom razdoblju biti moguće tumore klasificirati na temelju njihovog „molekularnog otiska", no i dalje morfologija ostaje kao najbolji alat za procjenu biološkog potencijala ranog karcinoma mjehura (19).

1.6 Kliničko stupnjevanje

Prije nego što se objasni samo liječenje tumora mokraćnog mjehura važno je klinički podijeliti karcinome na mišićno-neinvazivne i mišićno-invazivne, zbog različitih karakteristika i pristupa liječenju, te objasniti kliničko stupnjevanje tumora.

Mišićno-neinvazivni karcinomi čine gotovo 75%-80% karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Smatraju se malignom, ali izlječivom bolesti koja u 10% pacijenata ima sklonost metastaziranja u regionalne limfne čvorove. Njihova glavna klinička karakteristika je visok postotak recidiva koji iznosi čak 60 – 90 % i to najviše u prvoj godini nakon transuretralne resekcije (2,27).

Najvažniji prognostički faktor je određivanje kliničkog stupnjevanja karcinoma mokraćnog mjehura. Procjena proširenosti bolesti, osim zbog prognoze, važna je i za odgovarajući izbor terapije. Na temelju TNM-klasifikacije Američkog združenog komiteta za rak (AJCC), sposobni smo podijeliti bolesnike u nekoliko grupa (Tablica 2). Površinska bolest (Ta, T1)

ima izvrsnu prognozu, dok dublje invazivni tumori (T2 do T3b) imaju manje šanse za preživljenje (18,19).

Tablica 2. TNM-klasifikacija raka mokraćnog mjehura.

TNM klasifikacija	
Tis	Ca in situ
Ta	papilarni, preinvazivni
T1	invadira subepitelno vezivno tkivo
T2	invadira muskulaturu T2a invadira unutrašnju polovicu muskulature
T2b	invadira vanjsku polovicu muskulature
T3	invadira perivezikalno tkivo
T3a	mikroskopska invazija
T3b	makroskopska invazija
T4	invadira perivezikalne organe
T4a	invadira prostatu, uterus, vaginu
T4b	invadira zdjeličnu ili abdominalnu stijenku
N1	solitarni limfni čvor < 2 cm
N2	solitarni čvor 2-5 cm, multipli < 5 cm
N3	> 5 cm

Stadiji tumora mokraćnog mjehura (prema AJCC)			
0is	Tis N0M0	II stadij	T2a/2bN0M0
0a	TaN0M0	III stadij	T3a/3b/4aN0M0
I stadij	T1N0M0	IV stadij	T4bN0M0 TxN1-3M0, TxNxM1

1.7 Liječenje

Kako je spomenuto ranije, liječenje se temelji na kliničkom stupnju bolesti, stoga razlikujemo pristup mišićno-neinvazivnom i mišićno-invazivnom karcinomu ili metastatskoj bolesti. Danas je liječenje karcinoma mokraćnog mjehura uglavnom kombinirano te uključuje kirurški zahvat (klasični ili transuretralni), radioterapiju, kemoterapiju i imnoterapiju (2,22).

Inicijalno svi pacijenti su liječeni transuretralnom endoskopskom resekcijom (TUER) tumora mokraćnog mjehura. Možemo reći da je ovaj zahvat „zlatni standard“ u pristupu karcinomu mokraćnog mjehura zbog svoje dijagnostičke i terapijske uloge. U istom aktu se mogu ukloniti manji tumori u cijelosti i uzeti materijali za patohistološku analizu (2).

1.7.1 Liječenje mišićno-neinvazivnih karcinoma mokraćnog mjehura

Primarni oblik liječenja površnih tumora mokraćnog mjehura (od T1-Ta stadija) je spomenuta kirurška transuretralna elektroresekcija. Zbog njihove glavne karakteristike, visoke stope lokalnog povratka bolesti, adjuvantno se intravezikalno implicira kemoterapija ili imunoterapija. Imunoterapija se provodi intravezikalnom aplikacijom BCG-a (bacillus Calmette-Guerin), a kod kemoterapije se koriste citostatici, najčešće mitomicin C (2,18,22).

Intravezikalna terapija BCG-om predstavlja terapiju izbora za smanjenje rizika od progresije karcinoma i ponovne pojave bolesti, uglavnom se koristi za karcinome koji imaju srednji ili visoki rizik progresije. Također se može koristiti u liječenju CIS-a i eradikaciji preostalog tumora koji nije potpuno uklonjen tijekom TUER-a iz raznih razloga (28). BCG predstavlja živi atenuirani soj bakterije Mycobacterium bovis, a počeo se upotrebljavati u liječenju karcinoma mjehura 70-ih godina prošlog stoljeća (27). Pokazalo se da je BCG bolji od mnogih intravenski korištenih kemoterapijskih agensa zbog dugog zadržavanja u tumoru. Prve dvije godine nakon TUER-a važno je pacijentu raditi cistoskopiju svakih 3 mjeseca, slijedeće dvije godine svakih 6 mjeseci te nakon toga jedanput godišnje doživotno, a sve kako bi se ustanovilo da nema povratka bolesti (29).

1.7.2 Liječenje mišićno-invazivnih karcinoma mokraćnog mjehura

Kod bolesnika s tumorima niskog gradusa koji zahvaćaju samo muskulaturu može se učiniti transuretralna elektroresekcija (TUER), ali kod tumora višeg stupnja najbolju mogućnost izlječenja predstavlja radikalna cistektomija. Invazivni karcinomi mokraćnog mjehura, stadija T2-T4, najčešće se liječe kirurški te združeno s onkološkom terapijom, kemoterapijom i radioterapijom (18).

Radikalna cistektomija je standardna opcija liječenja za karcinom mokraćnog mjehura u drugom i trećem stadiju, a njena učinkovitost pri produljenju preživljavanja se povećava ako joj prethodi kemoterapija na bazi cisplatine. Radikalna cistektomija je popraćena odstranjenjem zdjeličnih limfnih čvorova, kod muškaraca uključuje uklanjanje mokraćnog mjehura, perivezikalnog tkiva, prostate, dijela ili čitavog pelvičnog uretera. Kod žena se uklanjaju maternica, jajovodi, jajnik, prednji vaginalni zid i uretra. Istraživanja ishoda nakon radikalne cistektomije ukazuju na porast preživljavanja u bolesnika koji su imali više, a ne manje, uklonjenih limfnih čvorova (28). Nakon odstranjenja čitavog mjehura potrebno je oblikovati novi spremnik za mokraću (2).

Parcijalna cistektomija je također jedna od kirurških mogućnosti liječenja, samo se rjeđe izvodi. Parcijalna cistektomija ima manji broj komplikacija naspram radikalne cistektomije, ali se ona može izvesti samo kod određenog broja bolesnika.

Konkomitantna kemoradioterapija je oblik liječenja koji se može provesti kod izabranih pacijenata u svrhu očuvanja mokraćnog mjehura. Usporedno se aplicira kemoterapija i radioterapija, a kod pacijenta sa kontraindikacijama vrši se samo radioterapija (22).

Metastatska bolest se liječi kemoterapijom i to najčešće kombinacijom gemcitabina i cisplatine. Samo mali dio bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura u stadiju četiri može se izliječiti, a za mnoge bolesnike, naglasak je na ublažavanju simptoma (22,29).

2. SVRHA RADA

Svrha rada je prikazati dijagnostiku i liječenje karcinoma mokraćnog mjehura te kliničke značajke bolesnika koji su bili operirani i liječeni na Klinici za urologiju, Kliničkog bolničkog centra Rijeka tijekom zadnjih pet godina.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

U ovoj retrospektivnoj studiji provedena je analiza medicinske dokumentacije 847 pacijenata dijagnosticiranih i liječenih zbog karcinoma mokraćnog mjehura na Klinici za urologiju, Kliničkog bolničkog centra Rijeka u vremenskom razdoblju od 2013. do 2017. godine.

Podaci o pacijentima su dobiveni pretraživanjem Povijesti bolesti pacijenata putem bolničkog informatičkog sustava IBIS. Privatnost bolesnika je očuvana kao i njihov identitet.

Pacijenti uvršteni u analizu su samo oni kod kojih je operacija provedena radi uklanjanja karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura, dok su pacijenti sa ostalim tipovima tumora isključeni iz analize. U samu analizu nisu uvršteni pacijenti kod kojih je potvrđeno da je mokraćni mjehur zahvaćen metastazama nekog drugog primarnog sijela bolesti.

Klinička evaluacija pacijenata uključivala je: spol pacijenta, dob pacijenata prilikom operativnog zahvata, prisustvo komorbiditeta, simptome, dijagnostičke metode, tip operacije, ponovno vraćanje bolesti (recidive) te preživljenje.

Pri klasifikaciji stupnja karcinoma mokraćnog mjehura korištena je TNM-klasifikacija, Američkog združenog komiteta za rak (AJCC).

Za tablični i računalni prikaz korišten je računalni program Microsoft Excel 2015.

4. REZULTATI

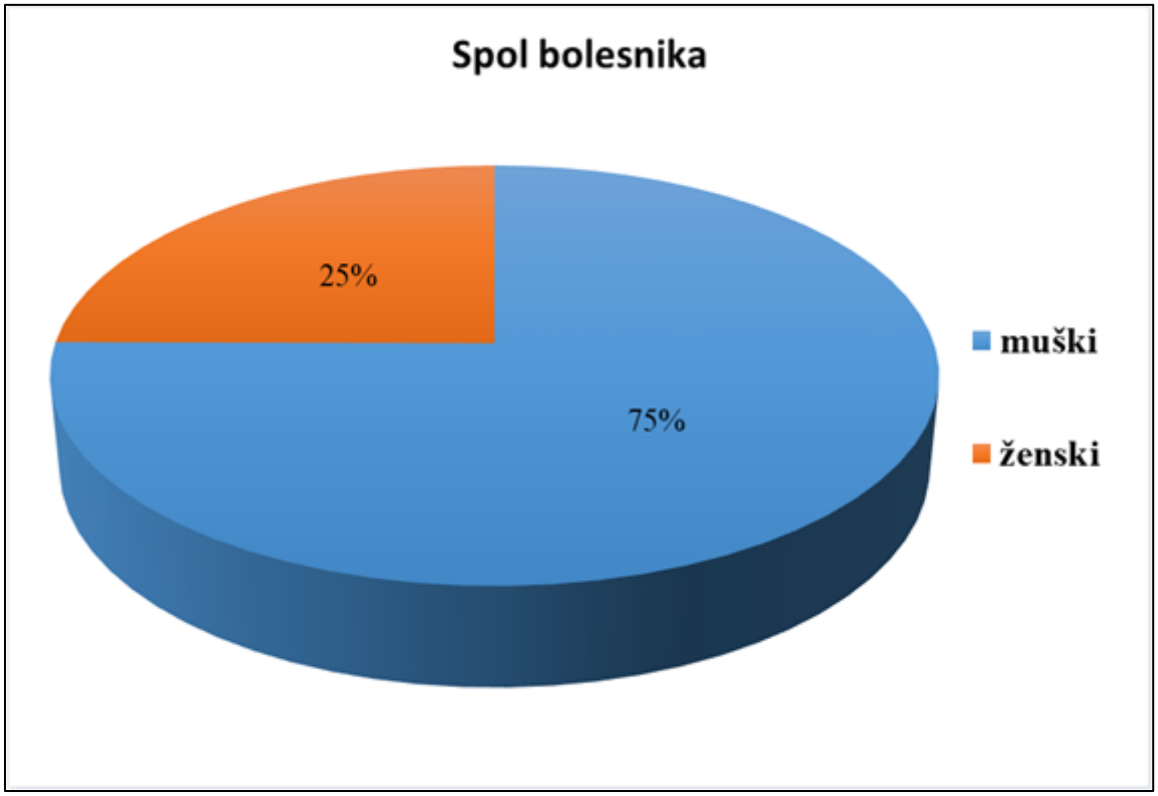
U vremenskom razdoblju od 01. siječnja 2013. godine do 31. prosinca 2017. godine zbog karcinoma mokraćnog mjehura u Kliničkom bolničkom centru Rijeka liječeno je 857 pacijenata, a učinjeno je 1216 operativnih zahvata. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura (N=857)

Karakteristike bolesnika	**Vrijednost**
Spol N (%): -ženski -muški	 211 (25) 636 (75)
Dob prilikom operativnog zahvata (godine): -medijan -raspon	 70 22-94
Komorbiditeti: -medijan -raspon	 6 1-15
Simptomi N (%): -bez simptoma -simptomi	 137 (16) 710 (84)
TNM klasifikacija N (%): -CIS -pT1 -pT2 -pT3 -pT4	 72 (8) 641(76) 98 (12) 20 (2) 16 (2)
Operacijsko liječenje N (%): -TUER -parcijalna cistektomija -radikalna cistektomija	 754 (89) 5 (1) 88 (10)
Recidivi N (%): -bez recidiva -sa recidivom	 348 (59) 499 (41)

4.1. Razdioba bolesnika s obzirom na spol

Od ukupno 847 bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura, 636 (75%) bolesnika je bilo muškog spola, a 211 (25%) bolesnika je bilo ženskog spola (Slika 5).



Slika 5. Razdioba bolesnika obzirom na spol

4.2. Razdioba bolesnika s obzirom na dob

Raspon životne dobi bolesnika u studiji kreće se od 22 do 94 godine života, a medijan iznosi 70 godina. Obzirom na spol, najmlađi pacijent je imao samo 22 godine za vrijeme operacije, a najstariji 94 godina. Najmlađa pacijentica je imala 27 godina, a najstarija 92 godine. Najviše pacijenata je bilo u rasponu godina od 40 do 80 godina, čak njih 672 (79%). Ukupno 16

pacijenata (2%) je bilo mlađe od 40 godina, što ukazuje na sve češću pojavu karcinoma kod mlađih osoba, te pomicanje dobne granice pojavnosti karcinoma mokraćnog mjehura sve niže.

4.3 Razdioba bolesnika s obzirom na komorbiditete

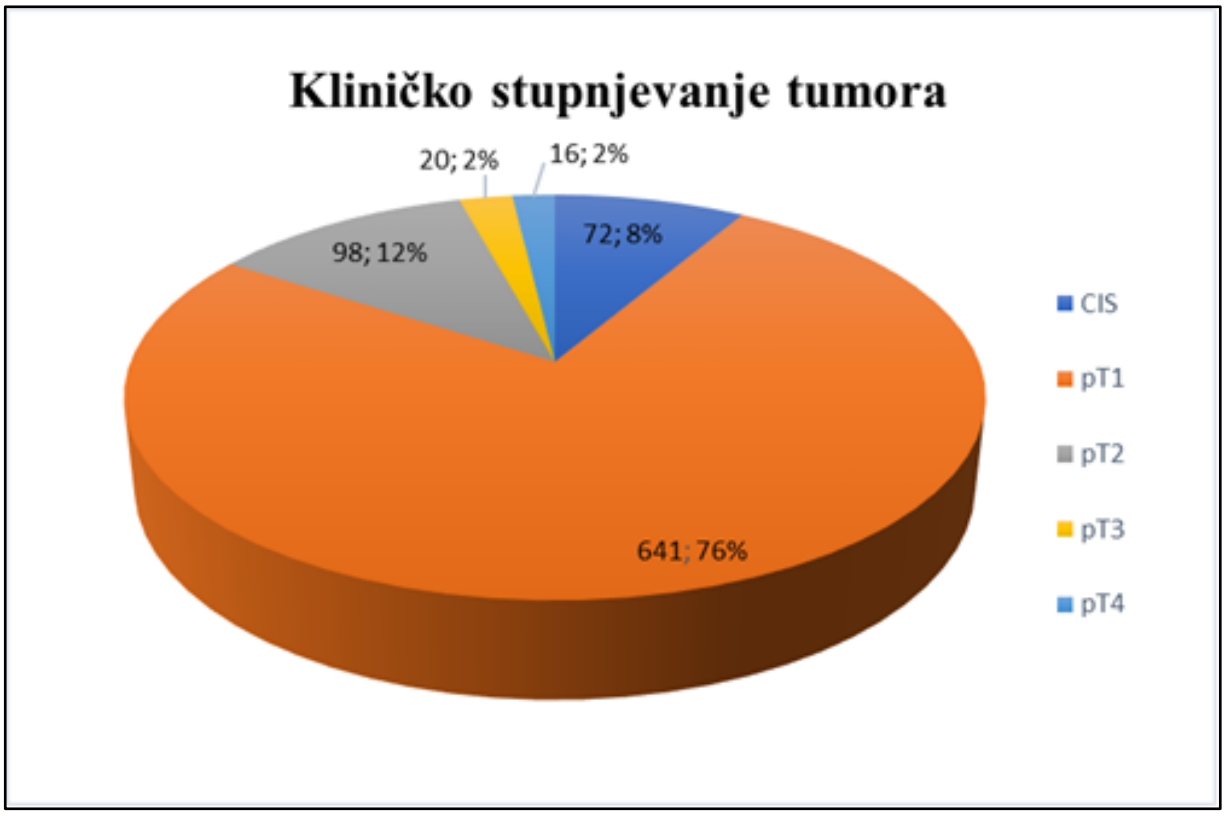
Raspon pridruženih bolesti koje su pacijenti imali kreće se od 1 do 15, što razmjerno raste sa dobi pacijenata. Najmlađi pacijent u povijesti svoje bolesti kao dijagnozu imao je samo karcinom mokraćnog mjehura. Obzirom da karcinom mokraćnog mjehura je bolest koja uglavnom zahvaća starije bolesnike, medijan komorbiditeta iznosi 6. Kod pacijenata kod kojih se nije moglo provesti operativno liječenje jedan od razloga su bile i priležeće bolesti koje su uvjetovale loše opće stanje.

4.4 Razdioba bolesnika s obzirom na simptome

Od 847 pacijenata s karcinomom mokraćnog mjehura, kod 137 (16%) pacijenata je dijagnosticiran slučajno bez ikakvih popratnih simptoma, uglavnom nakon ultrazvučnog pregleda. Kod simptomatskih bolesnika (710), 633 (89%) bolesnika je navelo makrohematuriju kao prvi simptom, njih 45 (6%) se prezentiralo dizuričnim smetnjama, 11 (1,5%) je imalo prisutne abdominalne bolove, a ostatak pacijenata je imao tegobe u vidu opstrukcije, nemogućnosti mokrenja i žurnog mokrenja. Svi pacijenti sa prisutnom simptomatologijom ili sumnjom na karcinom su podvrgnuti osnovnoj dijagnostičkoj obradi, cistoskopiji. Dodatno je kod njih učinjena intravenska urografija, laboratorijska analiza urina, ultrazvuk te TUER-u.

4.5 Razdioba bolesnika s obzirom na klinički stupanj tumora

Prilikom kliničke obrade svim pacijentima je napravljena transuretralna endoskopska resekcija, koja je ujedno i dijagnostička i terapijska metoda izbora. Dijagnostički se dobije materijal za patohistološku analizu na temelju kojeg se dalje može odrediti o kojoj vrsti tumora se radi, te ono važnije kojeg je kliničkog stupnja taj tumor. U ovoj studiji, podaci u svezi patohistološke dijagnoze pacijenata sa karcinomom mokraćnog mjehura dobiveni su iz dokumentacije Zavoda za opću patologiju i patološku anatomiju KBC Rijeka, a ujedno je temeljem tih podataka učinjena i razdioba pacijenata po TNM-klasifikaciji (Slika 6).



Slika 6. Distribucija bolesnika sa karcinom mokraćnog mjehura prema TNM-klasifikaciji

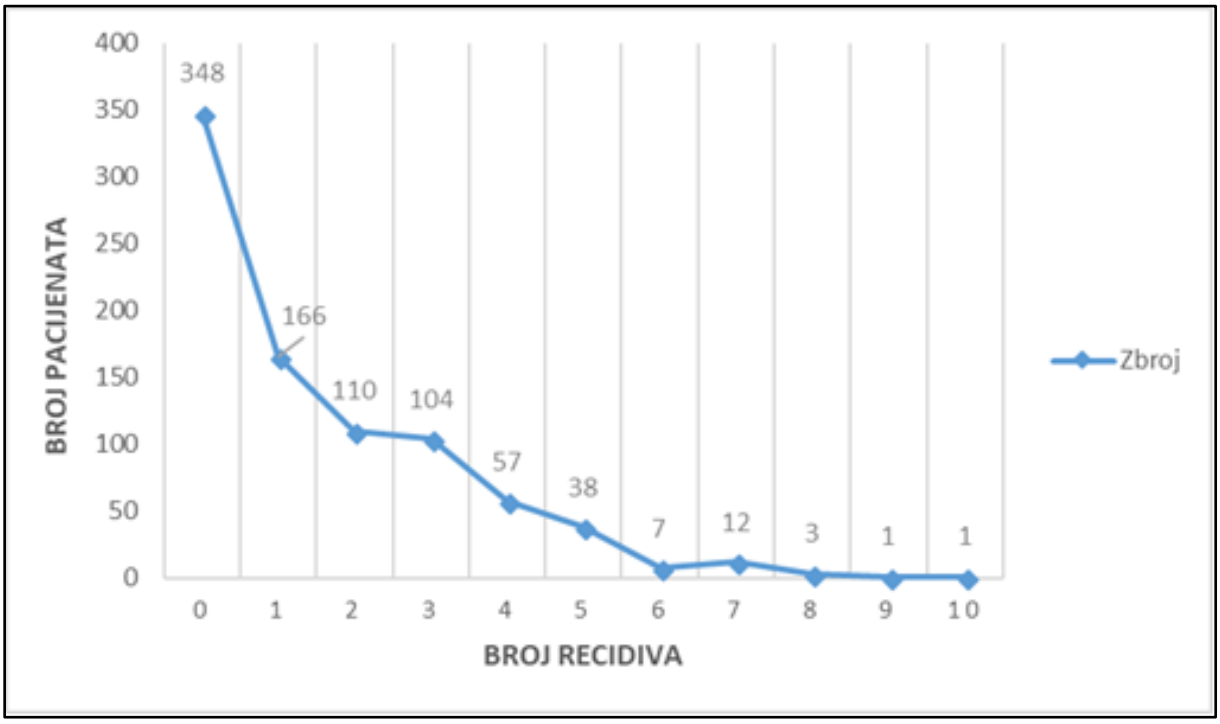
Prema priloženoj slici može se vidjeti da najveći postotak bolesnika sa karcinomom mokraćnog mjehura (76%) boluje od mišićno-neinvazivnog tumora, koji zahvaćaju samo subepitelno vezivno tkivo (pT1). Od mišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura, stadija T2-T4, boluje 16 % bolesnika, dok preostali bolesnici (8%) imaju neinvazivni oblik karcinoma (CIS).

4.6 Razdioba bolesnika s obzirom na vrstu operativnog zahvata

Inicijalno je kod svih 847 pacijenata napravljena transuretralna resekcija, ali kod njih 754 (89%) ona je ostala jedina operacijska vrsta liječenja. Kod ostalih bolesnika, većinom u stadiju T2-T4, učinjena je parcijalna cistektomija (1%) ili radikalna cistektomija (10%). Od 88 bolesnika kod kojih je učinjena radikalna cistektomija, kod njih 12 je učinjena radikalna cistektomija po metodi Hautmann, a kod 2 po metodi Studer. Parcijalna cistektomija je kao metoda liječenja rijetko korištena, u svega 5 (1%) bolesnika. Pacijenti sa inoperabilnim tumora zbog prevelike raširenost bolesti, nisu bili kandidati za operaciju, te je kod njih provedeno palijativno liječenje.

4.7 Razdioba bolesnika s obzirom na ponovni povratak bolesti

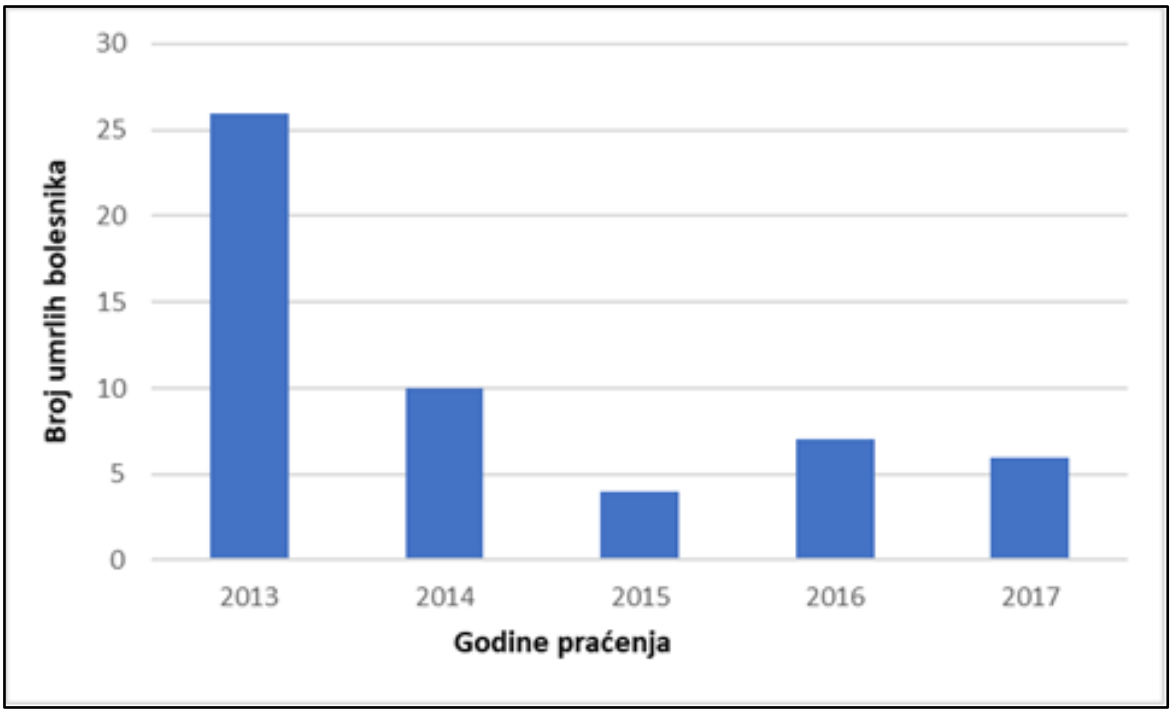
Karcinom mokraćnog mjehura specifičan je po visokom postotku povratka bolesti, što je dokazano i u ovoj studiji, gdje je zabilježeno 59% recidiva (Slika 7). Bez recidiva zabilježeno je 399 (41%) bolesnika, a kod bolesnika sa prisutnim recidivima, medijan broja recidiva iznosi 2. Veliki postotak tih recidiva javlja se već u prvoj godini nakon TUER-a. Važno je napomenuti da je broj povratka karcinoma mokraćnog mjehura, unutar 5 godina (2013-2017 godine), povećan. Ujedno svake godine raste broj operiranih pacijenata jer raste i broj oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura, stoga je važno praćenje bolesnika nakon prve operacije karcinoma mokraćnog mjehura. Da bi se izbjegla pojava povratka bolesti, pacijente se prve dvije godine obavezno cistoskopira svaka 3 mjeseca, kasnije svakih 6 mjeseci i nakon toga jedanput godišnje doživotno.



Slika 7. Razdioba pacijenata obzirom na ponovni povratak bolesti

4.8 Razdioba bolesnika s obzirom na preživljenje

Kada se gleda preživljenje u ovoj studiji, od ukupno 847 bolesnika , 53 (6%) je umrlo tijekom tih pet godina (Slika 8). Od tih 53 bolesnika, 35 je muškog spola, a 18 ženskog spola.



Slika 8. Broj umrlih bolesnika tijekom petogodišnjeg praćenja

Prema gornjoj slici vidimo da je najviše pacijenata umrlo tijekom 2013. godine, a zatim se stopa umrlih pacijenata smanjuje što nam može ukazati na bolju dijagnostiku i liječenje pacijenata tijekom godina. No i sve veći broj pacijenata se javlja dok je bolest u ranom stadiju bolest, neposredno nakon pojave prvih simptoma, što nam ukazuje velik postotak pacijenata koja ima pT1 stupanj tumora.

5. RASPRAVA

Iz prezentiranih podataka u ovoj studiji jasno se uočava da je broj pacijenata koji obolijevaju od karcinoma mokraćnog mjehura u porastu, što ujedno dokazuje i činjenica da je to jedna od najčešćih patologija koja se kirurški liječi na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. To nam pokazuje i brojka od 847 pacijenta, gdje se u obzir ne uzimaju njihove ponovne operacije nakon recidiva jer bi tako sama brojka operativnih zahvata bila i značajno viša. Kao jedan od glavnih razloga porasta broja pacijenata sa karcinomom mokraćnog mjehura je napredak dijagnostike te sve češća upotreba raspoloživih dijagnostičkih metoda.

Razdiobom pacijenata s karcinomom mokraćnog mjehura obzirom na spol, dobiveni su rezultati koji ukazuju da više muškaraca obolijeva nego žena i to u omjeru 3:1. Taj podatak je podudaran s rezultatima iz drugih studija (7,8).

Prosječna životna dob pacijenata u ovoj studiji je bila 70 godina, a najveći broj bolesnika je u rasponu od 40 do 80 godina što odgovara podatcima iz drugih studija. Također je uočeno da se incidencija pojave karcinoma mokraćnog mjehura učestalo povećava sa dobi. Najmlađi oboljeli pacijent je imao 22 godine, a najmlađe pacijentice, čak dvije, su imale 27 godina kad su oboljele. Ukupno 2% pacijenata je bilo mlađe od 40 godina, što nam ukazuje da karcinom mokraćnog mjehura nije više bolest koja pogađa samo stariju populaciju već se sve češće javlja i kod mlađih osoba. U studiji Melissa i sur. dokazano je da klinički tijek bolesti kod mlađih bolesnika se zapravo puno ne razlikuje onome u starijoj dobi pacijenata, što je ujedno uočeno i u ovoj studiji (5-10).

Kako se većinom radi o starijoj populaciji bolesnika, prosječan broj komorbiditeta iznosi 6, u rasponu od 1 do 15, gdje samo jednu prileżeću bolest i to karcinom mokraćnog mjehura, kao dijagnozu, imaju najmlađi pacijenti. Bolesnici stariji od 60 godina imaju 6 i više

komorbiditeta koji su ujedno kod nekih pacijenata bili kontraindikacija za kirurško liječenje karcinoma.

Također jedan od razloga ranog otkrivanja bolesti je taj što su pacijenti sa karcinomom mjehura u velikoj većini simptomatski. Najčešće se javljaju sa kliničkom prezentacijom asimptomatske makrohematurije što je bio slučaj i u ovoj retrospektivnoj studiji gdje je postotak pacijenata sa prisustvom krvi u mokraći bio 74%. U studiji Zahoor i sur. postotak pacijenata sa tom simptomatologijom iznosi 71% (21). Od ostale simptomatologije najčešće su bile prisutne dizurične smetnje, abdominalna bol, a nešto manje retencija, opstrukcija i urgencija. Samo 16% bolesnika nije imalo prisutne simptome te je kod njih većinom karcinom uočen tijekom ultrazvučnog pregleda u ustanovi KBC ili nekoj vanjskoj ustanovi tijekom sistematskog pregleda.

Prilikom kliničke obrade svim bolesnicima je napravljena transuretralna endoskopska resekcija kao dijagnostička i inicijalna metoda liječenja. Patohistološkim nalazom dobivenim TUER-om određen je klinički stupanj bolesti prema TNM-klasifikaciji. Pokazalo se da najveći broj pacijenata boluje od mišićno-neinvazivnih tumora (pT1), njih 641 (76%). Do sličnih rezultata su došli i autori drugih studija, pa tako u studiji Murta-Nascimento i sur. taj postotak iznosi od 75-85%, a u studiji Nieder i sur., 75 – 80 % pacijenata (32,33).

Transuretralna resekcija karcinoma je kod 754 (89%) pacijenata bila jedina vrsta operacijskog liječenja. Kod ostalih bolesnika, većinom u stadiju pT2-pT4, učinjena je parcijalna cistektomija (1%) i radikalna cistektomija (10%). Prema studiji Kiebeli sur. i drugim sličnim studijama kod bolesnika sa mišićno-invazivnim karcinomom mjehura, radikalna cistektomija je preporučena metoda liječenja (30).

Glavna karakteristika karcinoma mokraćnog mjehura je ponovni povratak bolesti, a najveći broj recidiva je zabilježen u prve dvije godine od kirurškog liječenja bolesti. Kod naših

pacijenata tijekom petogodišnjeg perioda zabilježeno je 59% ponovnih povrataka bolesti s medijanom od dva puta po pacijentu, a kod nekih bolesnika karcinom se vraćao i do deset puta. Usporedbom naših rezultata sa rezultatima opsežne studije Sylvester i sur., u kojoj je sudjelovalo 2.596 bolesnika iz sedam europskih zemalja Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC), dolazi se do zaključka kako se rezultati međusobno podudaraju te kako broj ponovnog povratka karcinoma mokraćnog mjehura iznosi od 50% do 80% (31). Broj pacijenata kod kojih je uočen ponovni povratak bolesti svake godine sve više raste te kao jedan od razloga možemo navesti dobru kontrolu bolesti, odnosno redovne odlaske na kontrolnu cistoskopiju.

Od 2013. do 2017. godine umrlo je 53 (6%) bolesnika koji su tijekom tog vremenskog perioda bar jedanput bili liječeni od karcinoma mokraćnog mjehura. Pošto je velik postotak preminulih pacijenata bio starije životne dobi (>75 godina), ne možemo zaključiti da su ti pacijenti preminuli zbog karcinoma mokraćnog mjehura, već vrlo vjerojatno zbog neke konkomitantne bolesti.

6. ZAKLJUČCI

- Karcinom mokraćnog mjehura je jedan od najčešće operiranih karcinoma urogenitalnog sustava i u najvećem postotku se radi o malignoj novotvorini prijelaznog epitela mokraćnog mjehura.
- Obzirom na spol, obolijeva više osoba muškog spola nego ženskog, u omjeru 3:1.
- Prosječna životna dob pacijenata sa karcinomom mokraćnog mjehura je 71 godina, a najveći broj bolesnika je u rasponu od 40 do 80 godina (79%), 2% pacijenata je mlađe od 40 godina. Najmlađi oboljeli pacijent je imao 22 godine, a najmlađe pacijentice, čak dvije, su imale 27 godina kad su oboljele od karcinoma.
- Medijan komorbiditeta iznosi 6, gledajući u rasponu od 1 do 15.
- Ukupno 710 bolesnika je imalo prisutne simptome od čega je 633 (89%) bolesnika navelo makrohematuriju kao prvi simptom, a njih 45 (6%) se prezentiralo dizuričnim smetnjama. U manjem postotku su se pacijenti žalili na abdominalnu bol, opstrukciju, žurno mokrenje i nemogućnost mokrenja.
- Svi pacijenti sa prisutnom simptomatologijom ili sumnjom na karcinom su podvrgnuti daljnjoj dijagnostičkoj obradi koja je uključivala cistoskopiju, intravensku urografiju, laboratorijsku analizu urina, ultrazvuk te TUER-u.
- Najveći broj pacijenata (641) boluje od pT1 stadija karcinoma koji zahvaćaju samo subepitelno vezivno tkivo, a njih 72 (8%) od neinvazivnog oblika karcinoma ili CIS-a. Preostali dio pacijenata, njih 16%, boluje od mišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura, stadija T2-T4.
- Transuretralna resekcija karcinoma je kod 754 (89%) pacijenata bila jedina vrsta operacijskog liječenja, a kod ostalih bolesnika je učinjena parcijalna cistektomija (1%) ili radikalna cistektomija (10%).

- Zabilježeno je 59% ponovnih povrataka karcinoma mokraćnog mjehura s medijanom od 2 po pacijentu. Najveći postotak vraćanja bolesti je uočen u prve dvije godine nakon učinjenog TUER-a.
- Od ukupno 847 bolesnika s karcinom mokraćnog mjehura, 53 (6%) bolesnika je umrlo.
- Dobiveni rezultati se uglavnom podudaraju s rezultatima drugih provedenih studija.

7. SAŽETAK

Uvod: Karcinom mokraćnog mjehura je u najvećem postotku maligna novotvorina prijelaznog epitela mokraćnog mjehura te je ujedno jedan od najčešćih tumora urogenitalnog sustava.

Svrha rada: Svrha rada je prikazati dijagnostiku i liječenje karcinoma mokraćnog mjehura te kliničke značajke bolesnika koji su bili kirurški liječeni.

Ispitanici i metode: Od 01. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, zbog karcinoma mokraćnog mjehura, kirurški je liječeno 847 bolesnika. Retrospektivno je provedena analiza medicinske dokumentacije tih pacijenata.

Rezultati: Od ukupno 847 bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura, 636 (75%) bolesnika je muškog spola, a 211 (25%) bolesnika je ženskog spola. Raspon godina bolesnika je bio od 22 do 94 godine, a prosječna životna dob je iznosila 70 godina. Više od 80% bolesnika je imalo simptome, najčešći simptom je bila makrohematurija. Najveći postotak bolesnika sa karcinom mokraćnog mjehura (76%) boluje od pT1 stadija bolesti. Transuretralna resekcija je učinjena u 89% bolesnika, radikalna cistektomija u 10% bolesnika, a u 1% parcijalna cistektomija. Kod 59% pacijenata je zabilježen ponovni povratak bolesti i to najčešće u prvoj godini nakon TUER-a. U promatranom razdoblju ukupno je umrlo 53 (6%) pacijenata.

Zaključak: Učestalost karcinoma mokraćnog mjehura kao i pojava recidiva se povećala tijekom posljednjih pet godina. Jedan od glavnih razloga toga su novije dijagnostičke metode te učestaliji odlasci na preglede koji omogućuju njegovo otkrivanje u ranijoj fazi bolesti. U konačnici to dovodi do sve češćeg kirurškog liječenja bolesti te smanjenja smrtnosti kod pacijenata koji boluju od karcinoma mokraćnog mjehura.

KLJUČNE RIJEČI: prijelazni karcinom mokraćnog mjehura, makrohematurija, cistoskopija, klinički stupanj tumora, transuretralna endoskopska resekcija tumora, radikalna cistektomija

8. SUMMARY

Introduction: Bladder cancer is in the highest percentage malignant neoplasm of transitional urinary bladder epithelium and is also one of the most common urogenital tumors.

Purpose: The purpose was to show the diagnosis and treatment of bladder cancer and clinical features of surgically treated patients.

Patients and Methods: From 01 January 2013 to 31 December 2017, 847 patients were treated surgically at the Clinical Hospital Center in Rijeka because of urinary bladder cancer. Medical documentation of these patients was performed retrospective.

Results: Out of 847 patients with bladder cancer, 636 (75%) patients were male and 211 (25%) were female patients. In the range of 22 to 94 years, the mean age of the patiens was 70 years. More than 80% of the patients had symptoms, the most common symptom was macrohemuria. The highest percentage of patients with bladder cancer (76%) suffer from pT1 stage of illness. Transurethral resection was performed in 89% of patients, radical cystectomy in 10% of patients, and in 1% partial cystectomy. In 59% of patients was a recurrence of the disease, mostly in the first year after the TUER. In the observed period, 53 (6%) patients died.

Conclusion: The incidence of bladder cancer as well as the recurrence has increased over the last five years. One of the main reasons for this is the new diagnostic methods and more frequent exits to examinations that allow its detection in the early stage of the disease. Ultimately it leads to more frequent surgical treatment of the disease and reduction of mortality in patients who suffering from bladder cancer.

Key words: Transitional cell bladder cancer, macrohematuria, cystoscopy, clinical tumor level, transurethral endoscopic tumor resection, radical cystectomy

9. LITERATURA

1. Jay Bernstein, MD; Jacob Churg, MD. Urinary Tract Pathology: An Illustrated Practical Guide to Diagnosis. New York, Raven Press, 1992.

2. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. (specijalni dio). Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2013.

3. Mladen Vidović. Urologija- priručnik za medicinare. Zagreb: Školska knjiga, 2008.

4. Bradley C Gill, MD, MS; Chief Editor: Thomas R Gest, PhD. Bladder Anatomy. Jun 28, 2016.

5. Melissa L. Stanton, MD; Li Xiao, MD; Bogdan A. Czerniak, MD, PhD; Charles C. Guo, MD. Urothelial Tumors of the Urinary Bladder in Young Patients, A Clinicopathologic Study of 59 Cases. Arch Pathol Lab Med—Vol 137, October 2013.

6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66: 7–30.

7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER cancer statistics review, bladder section, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Dostupno: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/. Pristupljeno 28. travnja 2018.

8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013, Bilten br. 38 Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.

9.Kutarski PW, Padwell A. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. Br J Urol. 1993;72(5, pt 2):749–755.

10.Migaldi M, Rossi G, Maiorana G, et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. BJU Int. 2004; 94(3):311–316.

11.Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011;306:737–45.

12.Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. South Med J 2006;99:1256–63.

13. Yuan SS, Chung YF, Chen HW, et al. Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in bladder cancer. Urology 2004;63:408–13.

14. Randi Elin Gislefoss,Jo Steinson Stenehjem, Helga Helseth Hektoen, Bettina Kulle Andreassen, Hilde Langseth, Karol Axcrona, Elisabete Weiderpass, Alison Mondul, Trude Eid Robsahm. Vitamin D, obesity and leptin in relation to bladder cancer incidence and survival: prospective protocol study. 2018 Mar 30 BMJ 2018; 8(3): 632-648.

15.Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, Rothman N. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006:1101-1127.

16.Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MP. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. Int J Cancer. 2009;124(2):412-419.

17. Neal D. Freedman, PhD, MPH; Debra T. Silverman, ScD, ScM; Albert R. Hollenbeck, PhD; et al Arthur Schatzkin, MD, DrPH; Christian C. Abnet, PhD, MPH. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. JAMA. 2011;306(7):737-745.

18. Ž. Fučkar i sur. Kompendij iz urologije. Rijeka : Medicinski fakultet Sveučilišta, 2012.

19. Moch H, Humphrey PA , Ulbright TM , Reuter VE. (Eds) „ WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs“ 4th Edition, Lyon: IARC Press, 2016.(Tumors of the urinary tract): 78-133.

20. Tan W., Feber A, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Jalil R, Mostafid H, Cresswell J, Hicks J, Rane A, Henderson A, Watson D, Cherian J, Williams N, Brew-Graves C, Kelly JD.. Who Should Be Investigated for Haematuria? Results of a Contemporary Prospective Observational Study of 3556 Patients.; DETECT I trial collaborators.Clin Genitourin Cancer. 2018 Apr;16(2):e437-e442.

21. Zahoor H, Elson P, Stephenson A, Haber GP, Kaouk J, Fergany A, Lee B, Koshkin V, Ornstein M, Gilligan T, Garcia JA, Rini B, Grivas P. Patient Characteristics, Treatment Patterns and Prognostic Factors in Squamous Cell Bladder Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018 Apr;16(2):e437-e442.

22. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija, 3.izdanje, Medicinska naklada, 2011.

23. Tina Schubert, Steffen Rausch, Omar Fahmy, Georgios Gakis, Arnulf Stenzl. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. Ther Adv Urol. 2017 Nov; 9(11): 251–260.

24. Gakis G, Ngamsri T, Rausch S, et al. Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy, World J Urol 2015; 33: 1429–1437.

25.. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol 2007; 178: 68–73.

26. Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. Eur Urol 2013; 64: 624–638.

27. Krpina K. Imunoterapija karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Medicina fluminensis 2017, Vol. 53, No. 3, p. 314-319.

28. Bladder Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version PDQ Adult Treatment Editorial Board. Bladder Cancer Treatment. April 12, 2018. Dostupno: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389399. Pristupljeno: 29. travnja 2018.

29. Kamat A, Lamm DL. Intravesical therapy for bladder cancer. Urology 2000;55:161-8.

30. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD i sur. Prospective study of (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:4314–20.

31. Bassi PF. BCG (Bacillus of Calmette Guerin) therapy of high-risk superficial bladder cancer. Surg Oncol 2002;11: 77-83.

32. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP i sur. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. World J Urol 2007;25:285–95.

33. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: international consensus panel. Urology 2005; 66:108-25.

10. ŽIVOTOPIS

Petra Škorić rođena je 28. studenog 1993. godine u Đakovu. Od 2000. do 2008. godine pohađala je Osnovnu školu „Vladimira Nazora“, u Đakovu. Nakon osnovne škole pohađala je gimnaziju „A.G Matoša“ u Đakovu, matematički smjer i maturirala 2012. godine. Iste godine, nakon srednje škole, upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Rijeci. Trenutno je na šestoj godini medicine.