

# Etiologija, kliničke karakteristike i liječenje bolesnika sa površinskim karcinomom mokraćnoga mjehura

---

**Blaić, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:184:998075>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Antonio Blaić

ETIOLOGIJA, KLINIČKE KARAKTERISTIKE I LIJEČENJE BOLESNIKA S  
POVRŠINSKIM KARCINOMOM MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Antonio Blaić

ETIOLOGIJA, KLINIČKE KARAKTERISTIKE I LIJEČENJE BOLESNIKA S  
POVRŠINSKIM KARCINOMOM MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

2. doc.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.

3. doc.prim.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži 35 stranica, 7 slika, 2 tablice i 15 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem doc. dr. sc. Deanu Markiću dr. med. koji je prihvatio biti mentor u mojem diplomskom radu i koji je uvijek odvojio vremena i strpljenja u izradi diplomskog rada. Također zahvaljujem mojoj obitelji i djevojci koji su bili cijelo vrijeme uz mene i davali mi podršku kako za diplomski rad tako i kroz čitav studij.

## SADRŽAJ

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                     | 1  |
| 1.1. ANATOMIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....             | 1  |
| 1.2 .HISTOLOŠKA GRAĐA MOKRAĆNOG MJEHURA.....      | 3  |
| 1.3. EMBRIOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....          | 3  |
| 1.4. MOKRENJE.....                                | 4  |
| 1.5.TUMORI MOKRAĆNOG MJEHURA .....                | 5  |
| 1.5.1.EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA.....            | 5  |
| 1.5.2. PATOLOGIJA.....                            | 6  |
| 1.5.3.DIJAGNOSTIKA .....                          | 11 |
| 2. SVRHA RADA .....                               | 16 |
| 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....         | 17 |
| 3.1. ETIOLOGIJA .....                             | 17 |
| 3.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE.....                 | 17 |
| 3.3. LIJEČENJE .....                              | 18 |
| 3.3.1. TUER (TRANSURETRALNA ELEKTRORESEKCIJA..... | 18 |
| 3.3.2. TERAPIJA LASEROM.....                      | 20 |
| 3.3.3. IMUNOTERAPIJA .....                        | 21 |
| 3.3.4. INTERFERON .....                           | 24 |
| 3.3.5. INTRAVEZIKALNA KEMOTERAPIJA.....           | 24 |
| 3.3.6. CISTEKTOMIJA .....                         | 25 |
| 3. 4. PRAĆENJE I KONTROLA TUMORA.....             | 26 |
| 4. RASPRAVA.....                                  | 27 |
| 5. ZAKLJUČCI .....                                | 29 |
| 6. SAŽETAK.....                                   | 31 |
| 7. SUMMARY .....                                  | 32 |
| 8. LITERATURA.....                                | 33 |
| 9. ŽIVOTOPIS .....                                | 35 |

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

BCG- Bacillus Calmette–Guérin

CIS- carcinom in situ

CT- kompjuterizirana tomografija

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

FDA- Food and Drug Administration

MR- magnetska rezonanca

PSA- prostata specifični antigen

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

TNM- tumor, nodul, metastaza

TUER- transuretralna elektroresekcija

UZV- ultrazvuk

## 1. UVOD

### 1.1. ANATOMIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

Mokraćni mjehur ili *vesica urinaria* je šuplji organ koji je smješten u zdjelici, točnije iza simfize i preponskih kostiju. Ovalnog je oblika te se sastoji od donjeg dijela ili baze, *fundus vesicae urinariae*, srednjeg dijela ili *corpus vesicae*, i vrha, *apex vesicae*. Njegova prednja stijenka se naziva *facies symphysialis* i usmjerena je prema simfizi, a stražnja je *facies intestinalis* i okrenuta je prema crijevima i maternici. On je koso položen u sagitalnoj ravnini tako da mu *facies intestinalis* gleda dorzokranijalno. Oblik mokraćnog mjehura je varijabilan te pretežito ovisi o količini urina u njemu. Osrednje ispunjen poprima oblik sličan jajetu, dok kod praznog mjehura stražnja stijenka se nalazi iznad prednje i šupljina mjehura ima oblik horizontalnog prema gore konkavnog procijepa. Prilikom punjenja fundus mijenja svoj oblik, dok se corpus i apex mijenjaju. Oni se šire iznad simfize i ulaze u preperitonealni prostor te pomiču svoj položaj kranijalnije te je tada u odnosu s mekom trbušnom stijenkom. Prostor između simfize i mokraćnog mjehura se naziva *spatium retropubicum* i ispunjen je rahlim vezivnim tkivom. Fiksacijski aparat koji drži mokraćni mjehur čine *ligg. pubovesicalia* s prednje i *ligg. rectovesicalia* sa stražnje strane te su oni sami pojačani s istoimenim mišićima. S lateralnih strana se nalaze vezivni tračci, *paracystium*, koji ga spajaju sa stijenkom zdjelice. (1)

Na stražnjoj strani donjeg dijela mokraćnog mjehura ulaze dva mokraćovoda, a s prijeda izlazi mokraćna cijev. U šupljini mjehura se vide ulazišta mokraćovoda koja se nazivaju *ostium ureteris*, a ispred njih u medijanom položaju se nalazi izlazište mokraćne cijevi, *ostium urethrae internum*. Ova tri otvora su nam važni jer oni omeđuju prostor koji se naziva *trigonum vesicae urinariae*, gdje stijenka radi funkcije ima posebnosti u svojoj građi. (1)

Kao i svaki drugi šuplji organ mokraćni mjehur se isto sastoji sluznice te mišićnog i seroznog dijela. Mukozni dio ili *tunicamucosa* prekriven je mnogoslojnim prijelaznim epitelom koji čini površni sloj sluznice. On je podložan promjenama radi čestog pražnjenja i punjenja mjehura te se u praznog mjehuru nalaze nabori sluznice. Tih nabora u području trigonuma nema te je tamo sluznica ravna i čvrsto je spojena s mišićnim slojem. Mokraćovodi pod kosim kutem ulaze u stijenku mjehura i zbog toga se na njihovom ulazu nalazi nabor koji služi kao gornje omeđenje otvora. Upravo taj nabor ima ulogu sprječavanja povratka urina u mokraćovode. U blizini izlazišta mokraćne cijevi se nalazi jedno izbočenje, *uvula vesicae*, koji čini splet vena. (1)

Kod mišićnog dijela koji je građen od glatkih mišića razlikujemo tri sloja: vanjski longitudinalni, srednji cirkularni i unutarnji u kojem se snopovi mišićnih vlakana isprepliću u vidu mreže. Najvažniji mišići koji služe u funkciji mokraćnog mjehura se zajedničkim imenom nazivaju *m.detrusor*. Mokrenje ili *mictio* je u znatnoj mjeri pod kontrolom volje te se osjećaj potrebe mokrenja javlja prilikom povećanja površinske napetosti stijenke mjehura. (1)

Kod seroznog sloja nalazimo peritoneum koji se spušta s prednje trbušne stijenke te prelazi preko vrha mjehura i dalje oblaže stražnju stijenku mjehura. Nakon nje on prelazi na maternicu te se prostor između mjehura i maternice gdje se nalazi izdanak peritonealne šupljine naziva *excavatiovesicouterina*. (1)

Mokraćni mjehur je irigiran granama unutarnje ilijačne arterije i inerviran je od strane *plexusavesicalis*, sekundarnog spleta *plexusapelvinus*. Segmenti kralježničke moždine odgovorni za živčanu inervaciju su S2 i S3 koji su preko pelvičnih živaca sa senzoričkim i motoričkim živčanim vlaknima povezani s mokraćnim mjehurom. Senzorička vlakna su zadužena za stupanj istegnutosti mokraćnog mjehura i važna su nam kod refleksa mokrenja, dok motorička vlakna su parasimpatička vlakna. Oni su zaduženi za inervaciju *detruzora* i

uzrokuju kontrakciju m. detruzora sa sinkronom relaksacijom unutarnjeg sfinktera. Osim spomenutih pelvičnih živaca postoje još i motorička vlakna koja putem pudendalnog živca dolaze u vanjski sfinkter mokraćnog mjehura te su ona pod nadzorom volje. Simpatičke niti izlaze iz segmenata Th 12, L1 i L2 kralježničke moždine i dolaze do simpatičkog lanca i dalje formiraju *nervus praesacralis*. Dalje živci koji odlaze od presakralnog živca ulaze u zdjelicu i formiraju hipogastrične ganglije smještene s lateralnih strana rektuma. Iz tih ganglija izlaze postganglijska vlakna u mjehur. Uloga simpatičkih vlakana je uglavnom vezana za regulaciju arterijskog tonusa i nemaju gotovo nikakve veze s kontrakcijom mokraćnog mjehura te im je uloga u tom pogledu još nepoznata. (1)

## 1.2. HISTOLOŠKA GRAĐA MOKRAĆNOG MJEHURA

Sluznica mokraćnog mjehura se sastoji od prijelaznog epitela koji je karakterističan za ovaj dio mokraćnog sustava. Ispod prijelaznog epitela se nalazi lamina propria izgrađena od vezivnog tkiva različite gustoće oko koje se nalazi splet glatkih mišićnih stanica. Prijelazni epitel se sastoji od 3 pa sve do 6 slojeva stanica što ovisi o ispunjenosti mokraćnog mjehura. Na površinskim stanicama epitela se nalaze posebna područja u obliku debelih ploha koja čine osmotsku barijeru između mokraće i tkivnih tekućina. Mišićni snopovi smješteni dublje u stijenci mjehura teku u svim smjerovima, ali ipak u području vrata mjehura razlikujemo tri sloja: unutrašnji uzdužni, srednji kružni i vanjski uzdužni. Izvana je pokriven adventicijom osim gornjeg dijela mokraćnog mjehura koji je pokriven serozom (potrbušnicom). Oko mjehura ne nalazimo nikakvu čahuru, već odmah počinje masno tkivo, vezivno tkivo i plexus velikih vena. (2)

## 1.3. EMBRIOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

U embriogenezi postoji fetalna struktura, kloaka, koja se podijeli na prednji dio, urogenitalni sinus i stražnji dio iz kojeg nastaje rektum. Mokraćni mjehur ima svoju osnovu u urogenitalnom sinusu iz kojeg se uz mokraćni mjehur razvija i proksimalni dio mokraćne

cijevi te urahus. On je privremena fetalna struktura koja povezuje mjehur i pupak od kojeg nakon involucije zaostaje medijani umbilikalni ligament. Također distalni dio urogenitalnog sinusa sudjeluje u formiranju uretre. Histološki gledano, epitel mokraćnog mjehura je porijekla endoderma, dok su lamina proprija, muskularisproprija i adventicija porijekla visceralnog mezenhima. (3,4)

#### 1.4. MOKRENJE

Mokrenje je fiziološki proces pri čemu se prazni napunjeni mokraćni mjehur. Najvažnija zadaća mokraćnog mjehura je zadržavanje mokraće koja mokraćovodima stiže iz bubrega te se mjehur onda puni mokraćom do određene granice. Mokrenje se sastoji od dva koraka. Prvo se mokraćni mjehur puni sve dok napetost njegove stijenke ne premaši vrijednost praga i time se potakne drugi korak koji se naziva refleks mokrenja. On uzrokuje pražnjenje mokraćnog mjehura i izazove svjesnu želju za mokrenjem. Pri punjenju mokraćnog mjehura se počinju pojavljivati brojne kontrakcije mokrenja. Njih pobuđuju osjetni receptori za istezanje u stijenci mokraćnog mjehura i to se posebno događa pri višim tlakovima u mjehuru. Osjetni signali se prenose pelvičnim živcima iz tih receptora u sakralne segmente kraljeznične moždine, a zatim se vraćaju natrag u mokraćni mjehur istim živcima preko parasimpatičkih živčanih vlakana. Ovisno o punjenosti mokraćnog mjehura se javljaju jače kontrakcije detruzorskog mišića. Kada jednom započne refleks mokrenja on se obnavlja sam od sebe jer se još više aktiviraju receptori za istezanje, što uzrokuje povećan broj aferentnih impulsa iz mjehura koji opet pojačavaju refleksnu kontrakciju mjehura. Nakon što se refleks mokrenja pojavi, a nije došlo do pražnjenja onda on bude inhibiran neko vrijeme, od nekoliko minuta do jednog sata, sve dok se ne pojavi novi refleks mokrenja. S punjenjem mokraćnog mjehura refleksi se pojavljuju češće i bivaju sve jači. Kada refleks postane dovoljno jak dolazi do inhibicije u vanjskom sfinkteru i kada ojača više od hotimičnih konstriktorskih signala, započet će mokrenje. Ako mokrenje ne započne daljnjim punjenjem

mjihura će refleksi postati snažniji i onda će u sljedećim refleksima nastupiti mokrenje. Voljno mokrenje se pobuđuje tako da se najprije povisi tlak u mokraćnom mjehuru pomoću kontrakcije trbušnih mišića i tekućina pod tim tlakom uđe u vrat mjehura i u područje bliže mokraćnoj cijevi. To podraži receptore za istezanje, što pobudi refleks mokrenja i inhibira se vanjski sfinkter mokraćne cijevi. Obično nakon mokrenja u mjehuru ostane od 5 do 10 ml mokraće. Refleks mokrenja je autonoman spinalni refleks koji je osnovni uzrok mokrenja, ali postoje centri u mozgu koji ga mogu potisnuti ili olakšati. Ti centri su smješteni u moždanom deblu u području ponsa i nekoliko centara u kori velikog mozga. Oni pretežito drže refleks mokrenja inhibiranim osim u vrijeme kada osoba želi mokriti. Također oni mogu facilitirati i pomoći u pobuđivanju refleksa mokrenja te inhibirati vanjski sfinkter i tako omogućiti mokrenje, odnosno kada postoji refleks mokrenja oni mogu spriječiti mokrenje kontrakcijom vanjskog sfinktera, ovisno o situaciji u kojoj se nalazi osoba. (1,5)

## **1.5.TUMORI MOKRAĆNOG MJEHURA**

### **1.5.1.EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA**

Tumor mokraćnog mjehura najčešći je tumor mokraćnog sustava. On se češće nalazi kod muškaraca nego u žena (odnos 3:1) te se najčešće javlja u šestom i sedmom desetljeću života. Istraživanja su pokazala da su muškarci više izloženi rizičnim čimbenicima za razliku od žena te se zbog toga veći broj karcinoma javlja u muškom spolu. Broj novooboljelih u svijetu je 400 000 dok smrtnost doseže oko 40% i on spada u jedne od najčešćih tumorskih tvorbi kod čovjeka te su njegove brojke posljednjih godina u stalnom porastu. Najveća incidencija zapažena je u industrijskim razvijenim zemljama Sjeverne Amerike i Europe, na području sjeverne Afrike dok je niža incidencija zabilježena u Aziji. Karcinom je češći kod bijele rase kao i veća smrtnost naspram populacije crne rase. (6-8)

Najčešći rizični čimbenici za ovaj tumor su pušenje i profesionalna izloženost urotelnim karcinogenima. Najčešći urotelni karcinogeni su: aromatski amini i policiklički aromatski hidrokarbonati koje pronalazimo u kemijskoj industriji, industriji plastike i boja, industriji aluminijske, ugljena... Ovi spojevi imaju sposobnost vezanja na DNA i preko toga imaju kancerogeno djelovanje. Najpoznatiji među ovim spojevima su: benzidin i 2-naftalin. Pušenje cigareta se smatra odgovornim za pojavu više od 2/3 slučajeva karcinoma te pušači imaju 2 do 6 puta veći rizik od nepušača. Rizik je proporcionalan s godinama pušenja cigareta i brojem dnevno popušenih cigareta. Relativan rizik za javljanje karcinoma zbog pušenja iznosi 2,8 za muškarce i 2,73 za žene. Od okolišnih uzročnika možemo spomenuti trovanje arsenom i endemsku balkansku nefropatiju dok kod infektivnih uzročnika najviše se ističe shistosomijaza, koja je endemska bolest u područjima sjeverne Afrike naročito u Egiptu. Shistosomijaza je uzrokovana metiljem Schistosoma haematobium koja je endemska na području Egipta i Bliskog istoka. Učestalost u tim područjima je oko deset puta veća nego u europskim zemljama. Postoje mnoga istraživanja, ali točan način zloćudne pretvorbe iz žarišta kronične upale nije otkriven. Jatrogezi uzroci su radioterapija i dugoročno trovanje ciklofosamidima. Karcinom mokraćnog mjehura ne pokazuje gensku sklonost za razliku od mnogih drugih malignih bolesti i to nam ukazuje na važnost rizičnih čimbenika i kako se s njima može utjecati na prevenciju bolesti. Što se tiče prehrane smatra se da mediteranski način prehrane može imati zaštitni čimbenik zbog povoljnijeg djelovanja voća i povrća, dok se namirnice poput svinjetine, pečenog mesa, soje i jaki začini povezuju s povećanim rizikom.(4,6,7)

### 1.5.2. PATOLOGIJA

Većina tumora mokraćnog mjehura su epitelnog podrijetla. Većina tumora su maligni (95%) dok je mali postotak benignih tumora. Od benignih tumora najviše se izdvaja urotelni papilom koji je jako rijedak i najčešće se pojavljuje kao solitarni, malen tumor koji nalikuje

na gljivu. Od ostalih benignih tumora mogu se izdvojiti invertirani papilomi, lejomomi i fibromi. Od malignih tumora najzastupljeniji su karcinomi prijelaznog epitela (98%), zatim karcinomi pločastog epitela (1,7%) i adenokarcinomi (0,3%). Manje od 1% tumora nije epitelnog podrijetla te su oni vrlo rijetki u praksi i nisu dovoljno istraženi. Postoji više različitih načina rasta ovih tumora pa tako možemo razlikovati papilarne i ravne ili nepapilarne tumore. Od papilarnih tumora možemo izdvojiti: papilarnu novotvorinu niskog malignog potencijala, papilarni karcinom niskog i visokog stupnja malignosti. Papilarna novotvorina niskog malignog potencijala se teško razlikuje od benignih promjena te samo pokazuje blagu atipiju. Papilarni karcinom niskog stupnja malignosti je zloćudne tvorbe koji pokazuje jasnu nuklearnu atipiju i poremećaj građe epitela. Oni imaju mogućnost invazije u mišićni sloj mokraćnog mjehura i okolne strukture i često recidiviraju. Papilarni karcinom visokog stupnja malignosti karakteriziran je potpunim poremećajem građe epitela i izraženom atipijom stanica. Ima velik potencijal invazije i jako je opasan i težak za liječenje ako progredira. Od nepapilarnih lezija razlikujemo karcinom in situ (CIS), adenokarcinom, invazivni karcinom pločastog epitela i invazivni urotelni karcinom. Karcinom in situ je ograničen na samu površinu ali može biti prethodnik invazivnog karcinoma koji onda urasta u mišićni sloj mjehura, a često prodiru i u okolne strukture direktno ili se širi preko limfnih putova u udaljenija mjesta u tijelu. Za procjenu stadija karcinoma mokraćnog mjehura u upotrebi je TNM klasifikacija koja je usmjerena na tumor, limfne čvorove i metastaze. (7-9) TNM klasifikacija prikazana je u tablici 1 i slici 1. (10,11)

Tablica 1. TNM-klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura

| <b>PRIMARNI TUMOR (T)</b>            |                                                                                                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b>                            | Primarni tumor se ne može opisati                                                                                             |
| <b>T0</b>                            | Nema dokaza primarnog tumora                                                                                                  |
| <b>Ta</b>                            | Neinvazivni papilarni karcinom                                                                                                |
| <b>Tis</b>                           | Karcinom in situ                                                                                                              |
| <b>T1</b>                            | Tumor invadirasubepitelno vezivno tkivo                                                                                       |
| <b>T2</b>                            | Tumor invadira mišićni sloj                                                                                                   |
| <b>pT2a</b>                          | Tumor invadira površinski mišićni sloj (unutarnja polovica)                                                                   |
| <b>pT2b</b>                          | Tumor invadira duboki mišićni sloj (vanjska polovica)                                                                         |
| <b>T3</b>                            | Tumor invadiraperivezikalno tkivo                                                                                             |
| <b>pT3a</b>                          | Mikroskopska invazija perivezikalnoga tkiva                                                                                   |
| <b>pT3b</b>                          | Makroskopska invazija perivezikalnoga tkiva                                                                                   |
| <b>T4</b>                            | Tumor invadira jedno od navedenog: stroma prostate, sjemeni mjehurići, maternica, vagina, stijenka zdjelice, trbušna stijenka |
| <b>T4a</b>                           | Tumor invadirastromu prostate, maternicu, vaginu                                                                              |
| <b>T4b</b>                           | Tumor invadira stijenku zdjelice, trbušno stijenku                                                                            |
| <b>REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)</b> |                                                                                                                               |
| <b>NX</b>                            | Limfni čvorovi ne mogu biti određeni                                                                                          |

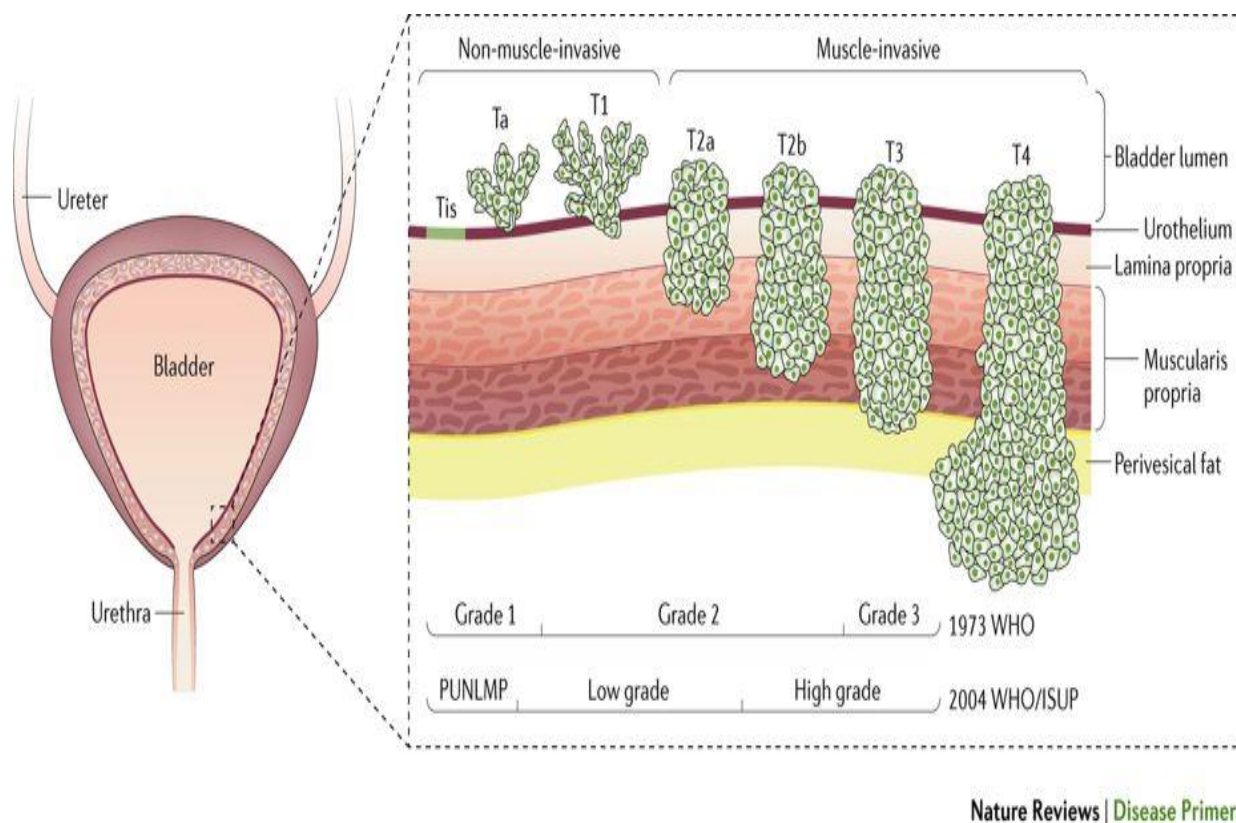
|                               |                                                     |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>N0</b>                     | Nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova         |
| <b>N1</b>                     | Jedan zahvaćeni regionalni limfni čvor              |
| <b>N2</b>                     | Više od jednog zahvaćenog limfnog čvora u zdjelici  |
| <b>N3</b>                     | Metastaze u zajedničkim ilijačnim limfnim čvorovima |
| <b>Udaljene metastaze (M)</b> |                                                     |
| <b>M0</b>                     | Nema udaljenih metastaza                            |
| <b>M1</b>                     | Udaljene metastaze                                  |

Također uz TNM klasifikaciju postoji i histološka klasifikacija od SZO-a koja pokazuje histološku sliku svakog tumora (tablica 2). Ona je objavljena 1973.god. a reviziju je doživjela 2004.godine te ona omogućuje točnije stupnjevanje tumora preko njegovih strukturalnih i citoloških osobina. (10)

Tablica 2. Histološka klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

| <b>Histološka klasifikacija</b>         |
|-----------------------------------------|
| <b>1973.god SZO stupnjevanje</b>        |
| <b>Urotelnipapilomi:</b>                |
| <b>1.stupanj: dobro diferenciran</b>    |
| <b>2.stupanj: umjereno diferenciran</b> |
| <b>3.stupanj: loše diferenciran</b>     |

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
|                                                                |
| <b>2004.god SZO stupnjevanje</b>                               |
| <b>Ravne lezije:</b>                                           |
| <b>Hiperplazija (ravna lezija bez atipije)</b>                 |
| <b>Reaktivna atipija (ravna lezija s atipijom)</b>             |
| <b>Atipija nepoznatog značaja</b>                              |
| <b>Urotelna displazija</b>                                     |
| <b>Urotelni CIS</b>                                            |
|                                                                |
| <b>Papilarne lezije:</b>                                       |
| <b>Urotelni papilom (benigna lezija)</b>                       |
| <b>Papilarnaurotelna neoplazma niskog malignog potencijala</b> |
| <b>Papilarnaurotelni karcinom niskog stupnja</b>               |
| <b>Papilarniurotelni karcinom visokog stupnja</b>              |



Slika 1. Prikaz TNM klasifikacije karcinoma mokraćnog mjehura (11)

### 1.5.3. DIJAGNOSTIKA

#### *KLASIČNA CISTOSKOPIJA*

Najčešće se tumor otkrije pomoću specifične kliničke slike koja uključuje asimptomatsku makrohematuriju te se pacijenti podvrgavaju dodatnim pretragama. Zlatni standard je cistoskopija (slika 2 i 3). Ona predočava pravu sliku unutar mokraćnog mjehura i sposobna je prikazati gotovo sve lezije koje se nalaze u unutrašnjosti mokraćnog mjehura s obzirom na kutove gledanja. Ona se izvodi rigidnim ili fleksibilnim cistoskopom kojim odmah možemo vidjeti najosnovnije karakteristike tumora poput veličine, boje, točnog mjesta rasta, radi li se o jednom tumoru ili više njih (slika 4). Cistoskop je optički instrument

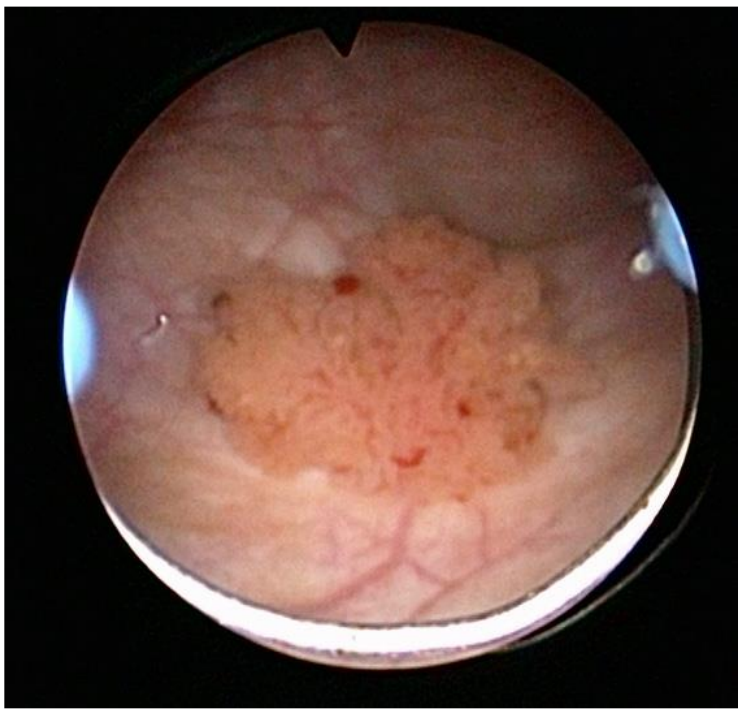
koji se sastoji od košuljice i uvađačem te radne optike sa svjetlom (slika 2 i 3). Također sadrži dodatni kanal preko kojeg se mogu uvađati različite sonde. Pomoću cistoscopa se odmah može uzeti uzorak tkiva za citološku analizu. Osim cistoskopije ponekad se za prvi prikaz koristi i UZV, ali njegova senzitivnost je slaba i često se mogu previdjeti brojne ravne lezije i treba se upotrebljavati na pun mjehur. Također se može koristiti i intravenska urografija, ali ona detektira samo 60% tumora i koristi se više za pregledavanje gornjeg urinarnog trakta. Trenutno se pokušavaju naći markeri koji bi nam pomogli u što ranijem otkrivanju bolesti. Najčešće korišteni su CYFRA 21 i Immunocyt, ali ipak se cistoskopija i dalje koristi kao metoda izbora u dijagnostici tumora mjehura. Dodatno se može napraviti i MR ili CT zdjelice kako bi se preciznije prikazale okolne strukture i dobio uvid u proširenost tumora. (9)



Slika 2. Fleksibilni cistoskop (6)



Slika 3. Rigidni cistoskop (6)



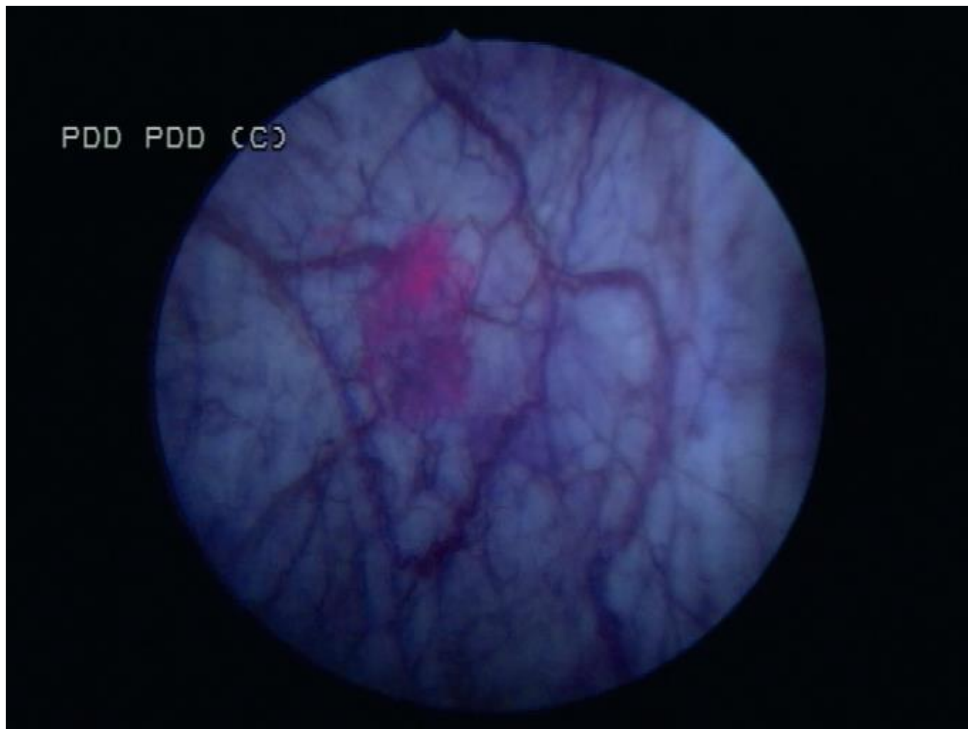
Slika 4. Prikaz tumora mokraćnog mjehura pomoću cistoscopa (6)



Slika 4. Prikaz tumora mokraćnog mjehura pomoću cistoskopa (6)

### **FLUORESCENTNA CISTOSKOPIJA**

Klasičnom endoskopijom je ponekad moguće previdjeti određene lezije i zbog toga je postotak rekurentnih epizoda tumora mokraćnog mjehura jako velik. Klasičnom endoskopijom se na temelju različitih boja u pravoj slici i sumnje na malignost prepoznaju lezije. Nekad ih je moguće previdjeti jer mnogo toga ovisi o kutu gledanja, aparaturi i samom iskustvu kliničara. Korištenjem fotoaktivnog porfirina koji se nakuplja u tumorskom tkivu olakšava se sama dijagnoza. On pod plavim svjetlom emitira crvenu eflorescenciju koja točnije može detektirati tumorske, neoplastične lezije (slika 5). Korištenjem ove tehnologije gotovo trećina lezija koja bi se previdjela i izmakla na klasičnoj cistoskopiji se na ovaj način može dijagnosticirati. Naročito se to odnosi na CIS lezije koje se u najvećem postotku ne mogu detektirati klasičnim cistoskopom. (12)



Slika 5. Fluorescentna cistoskopija gdje crvena eflorescencija predstavlja tumorsku tvorbu

(12)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je pregledno prikazati površinski karcinom mokraćnog mjehura i njegove najčešće kliničke karakteristike zajedno s rizičnim čimbenicima koji mogu dovesti do pojave karcinoma. S obzirom na činjenicu da ovaj karcinom spada među najčešće karcinome mokraćnog sustava vrlo su važni i načini liječenja istog.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. ETIOLOGIJA

Rizični čimbenici za površinski karcinom mokraćnog mjehura su jednaki kao i kod drugih tipova tumora mokraćnog mjehura. Češće se javljaju u muškaraca i najčešće u dobi između 50-70. godine života. Na nastanak utječe čitav niz čimbenika rizika, a od najvažniji je pušenje gdje je utvrđena velika povezanost s nastankom karcinoma. Sljedeće je profesionalna izloženost aromatskim aminima. Najpoznatiji štetni spojevi su benzidin i 2-naftalin. Od ostalih se povećan rizik se javlja kod kroničnih upala mokraćnog mjehura zbog kamenaca ili nošenja trajnog urinarnog katetera. Kod pacijenata koji su oboljeli od zloćudnih bolesti u području zdjelice i izloženi su radioterapiji kao načinu liječenja primijećen je povećan rizik od nastanka urotelijalnog karcinoma mokraćnog mjehura. Kancerogeni izazivaju oštećenja gena u stanicama prijelaznih epitela i sukladno tome dolazi do oštećenja samih stanica i njihovih mutacija. Također je potrebno naglasiti da većina kancerogena ovisi od osobe do osobe i o samoj količini i duljini trajanja izloženost.(12)

#### 3.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Najčešći simptom kod karcinoma mjehura je bezbolna hematurija koja se javlja kao primarni simptom u 85% bolesnika. Mikrohematurija je stalno prisutna dok makrohematurija je najčešće intermitentna. Pacijenti se još mogu žaliti na dizuriju i polakisuriju koja može biti bolna ovisno o stadiju bolesti. Suprapubična bol se u pravilu ne javlja kod površinskih karcinoma jer on nije probio okolne strukture i ne radi nikakvu opstrukciju i pritisak. Kod kliničkog pregleda ponekad se palpacijom može naći otvrdnuće stijenke mjehura i tvrda suprapubična tvorba koja može upućivati na tumor. U pravilu su gotovo svi ovi simptomi praćeni smikrohematurijom. Kod prisutnosti ovih simptoma treba inzistirati na cistoskopiji već u početnoj fazi obrade pogotovo ako se radi p pacijentima starijim od 50 godina i u mlađih pušača. Vrlo rijetko se bolesnici pojavljuju sa simptomima uznapredovale bolesti,

poput boli u kostima, gubitka na težini, anemijom ... Još jedna glavna klinička karakteristika su recidivi koji se učestalo javljaju. Gotovo 60-90 % mišićno-neinvazivnih tumora će recidivirati ako se samo liječe transuretralnom resekcijom (TUR). Zbog toga se predlažu učestale kontrole kod urologa nakon prvotne pojave karcinoma. (6,12)

### **3.3. LIJEČENJE**

#### **3.3.1. TUER(TRANSURETRALNA ELEKTRORESEKCIJA)**

Karcinom mokraćnog mjehura se manifestira kroz klinički dva oblika: mišićno-neinvazivni i mišićno-invazivni. Mišićno-neinvazivni karcinom mjehura je maligna, ali izlječiva bolest i na njega otpada gotovo 70% karcinoma mokraćnog mjehura. Prema TNM klasifikaciji u mišićno-neinvazivne tumore ubrajamo Ta, T1 i CIS te oni ne invadiraju mišićnicu. TUER je osnovna metoda liječenja površinskih karcinoma mokraćnog mjehura s kojom se uklanjaju sve vidljive lezije u mokraćnom mjehuru i njime se uzimaju uzorci za patološku klasifikaciju tumora (slika 7). Radi preciznije prosudbe lokalne infiltracije tumora uzimaju se i uzorci s okolne sluznice i iz dubljih slojeva mokraćnog mjehura. Ako nakon resekcije ostaje palpabilna masa ona nam pokazuje da je bolest napredovala. Manji, nediferencirani tumori se čak mogu ukloniti bez upotrebe električne energije samim povlačenjem jer nisu prodrli duboko u tkivu i na ovakav način je manji rizik od perforacije mokraćnog mjehura za razliku od upotrebe električne energije. TUER se radi uz regionalnu ili sustavnu anesteziju kako bi se smanjila mogućnost neželjenih refleksa i kontrahiranih mišića. Ako se sumnja na proširenost tumora i uznapredovali stadij onda se osim TUER-a treba razmišljati i o parcijalnoj ili radikalnoj cistektomiji koja se uvijek radi kod mišićno-invazivnih tumora. Ponekad tumori koji se nalaze na prednjoj stijenci mokraćnog mjehura mogu predstavljati problem jer su teže dostupni, ali u novije vrijeme s pojavom fleksibilnih cistoskopa taj problem se riješio. Osim toga može se pomoći u vizualizaciji tih tumora s pritiskom na prednju trbušnu stijenku ili se može pomoći s manipulacijom preko rektuma ili

vagine nastojeći naći što bolji prikaz i položaj. Ponekad zbog samog položaja tumora, njegove veličine, rizika od komplikacija operacije nije moguće ukloniti tumor u cijelosti. Stoga se indicira ponovljeni TUER nakon nekoliko dana ili tjedana. Ponovljeni TUER se također indicira ako ne postoje navedeni čimbenici zbog toga jer su jedna od kliničkih karakteristika površinskih karcinoma mokraćnog mjehura učestali recidivi. Uglavnom se on radi od 1 do 6 tjedana nakon primarne resekcije. Istraživanja su pokazala da se u 40% slučajeva recidivi nalaze na istoj lokaciji gdje je bio primarni tumor. Ponovljena resekcija može pomoći u postavljanju točnije dijagnoze. Također se mogu učiniti dodatne biopsije okolnog tkiva i dubljih struktura kako bi se točnije odredila proširenost tumora. U osobama koje nisu izložene čimbenicima rizika ne treba uzimati puno biopsija okolnih struktura i stijenke mjehura nego se treba usredotočiti na sumnjivu leziju i uzeti pravilan uzorak. Tijekom samog procesa TUER-a može se intravezikalno aplicirati kemoterapija i to najčešće unutar 6 sati resekcije, a sve s ciljem smanjenja rekurencije.. Najčešće se koristi Mitomicin C. Od komplikacija koje se mogu dogoditi tijekom TUER-a najčešće su mikrohematurija i simptomi iritabilnosti mjehura te protrahirana hematurija. Najopasnija komplikacija je perforacija mjehura u peritonealnu šupljinu ili ekstraperitonealni prostor. U slučaju intraperitonealne rupture neophodan je otvoreni operacijski zahvat (eksplorativna laparotomija + šavi stijenke mjehura), a ekstraperitonealna ruptura se liječi konzervativno. Ruptura mjehura se može spriječiti korištenjem adekvatne opreme, adekvatnog postupka u rukama iskusnog urologa i korištenjem anestezije. Također je kao komplikacija moguć i TUER-sindrom zbog posljedičnog ulaska vode u vaskularni sustav gdje dolazi do trovanja vodom, odnosno hipotonične hiperhidracije, ali je ona češća kod transuretralne resekcije prostate. (6,12)



Slika 7. TUER karcinoma mokraćnog mjehura (6)

### 3.3.2. TERAPIJA LASEROM

U novije vrijeme sve se više koristi terapija laserom. Ona nam omogućuje ablaciju površinskih karcinoma do 2,5 cm. Upotrebljava se neodimium: yttrium-aluminum-garnet(Nd:YAG) laser koji svojim karakteristikama najviše odgovara za karcinome mjehura. Prednosti terapije laserom su te da zrake prodiru dublje u stijenku mokraćnog mjehura, manji je rizik od perforacije, manje je krvarenje i jednostavno se uklanjaju manje lezije. Nedostaci su skupoća i nemogućnost uzimanja uzoraka stoga se on više preporučuje u pacijenata s rekurentnim tumorima niske diferencijacije čija se patologija već zna. Najopasnija komplikacija je raspršivanje laserskih zraka na okolne strukture što može rezultirati perforacijom okolnih šupljih organa, primjerice perforacija crijeva. Stoga uvijek treba vizualizirati laserski snop kako ne bi došlo do neželjenih oštećenja mjehura i/ili okolnih struktura.(12)

### 3.3.3. IMUNOTERAPIJA

#### 3.3.3.1. MEHANIZAM DJELOVANJA BCG IMUNOTERAPIJE

Intravezikalna imunoterapija je korisna u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura jer dolazi do pokretanja imunološke reakcije koju karakterizira masivna ekspresija citokina u mjehuru s povećanim brojem i aktivnošću granulocita, mononukleara i dendritičkih stanica. Dolazi do imunog odgovora protiv samog tumora jer upravo spomenute stanice ulaze u stijenku mokraćnog mjehura i dolazi do povećane produkcije citokina. U urinu su uočeni brojni citokini od kojih se najviše ističu TNF, IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 i IL-12. U intravezikalnoj imunoterapiji se najčešće koristi BCG. BCG (Bacillus Calmette–Guérin) je živi atenuirani soj *Mycobacterium bovis* koja je proizvedena kao cjepivo protiv tuberkuloze 1921. godine i u nekoliko tumora je pokazala antitumorsko djelovanje. Kao intravezikalna imunoterapija se počela koristiti u osamdesetim godinama prošlog stoljeća. Ona se ne preporučuje odmah nakon TUR-a jer postoji rizik od bakterijske sepse odnosno ulaska mikobakterije u krvotok. Liječenje BCG-om počinje 2 do 4 tjedna nakon resekcije tumora, gdje se u tom periodu ostavlja vrijeme za epitelizaciju resekiranog dijela što ostavlja manji rizik za invaziju bakterija. BCG se ne smije zamijeniti za kirurško liječenje nego se koristi kao dodatna terapija uz TUR gdje je pokazala jako dobre rezultate. Najveća vrijednost ovog načina liječenja je smanjenje rizika od recidiva i progresije bolesti. Otprilike 30% pacijenta se izliječi od tumora jer on ne progredira i ne recidivira kroz period od 10 godina. Početna vrijednost izlječenja tumora je 84% i to se uglavnom odnosi na medijan od 4 godine s ovim načinom liječenja. Sam mehanizam djelovanja BCG se temelji na vezivanju mikobakterije za urotelne stanice i potom dolazi do aktivacije urotelnih i antigen prezentirajućih stanica koje onda kaskadom proinflammatoryh citokina održavaju imuni odgovor. Direktni antitumorski efektorski mehanizam se postiže preko aktivnosti interferona gama i citotoksičnosti NK stanica. Također dva zaštitna mehanizma koja dodatno djeluju su infiltracija neutrofila i

formacija granuloma. Sami neutrofili prvi doprinose eradikaciji malignih stanica direktno kroz sekreciju TRAIL (TNF-relatedapoptosis-inducingligand), a indirektno kroz produkciju mnoštva citokina koji poboljšavaju imunološki odgovor. Molekula TRAIL-a inducira apoptozu u tumorskih stanica i zato je korisna u liječenju tumora. Kroz samu aktivaciju citokina i imunološkog odgovora dolazi do stvaranja upalnih infiltrata koji se smatraju centrima dugotrajne lokalne imunoaktivacije u suburotelnim granulomima. (12,13)

### **3.3.3.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BCG IMUNOTERAPIJE**

Najveća korist intravezikalne aplikacije BCG-a je smanjenje rizika od recidiva i progresije bolesti. Uspješnost BCG terapije u bolesnika sa CIS tumorom iznosi 50-70% te u tom postotku neće doći do daljnje progresije tumora u mišićnicu. U ostalih površinskih karcinoma T1 i Ta je uspješnost liječenja istovjetna kao i u pacijenata s CIS-om. Usprkos visokoj uspješnosti terapije određeni postotak pacijenata razvije recidive te se kod njih pristupa drugom ciklusu BCG terapije. U primjeni BCG intravezikalne terapije razlikujemo terapiju indukcije i terapiju održavanja. Postoje različite sheme za ove terapije, a u pravilu se najčešće aplicira kroz tri tjedna u određenim mjesečnim intervalima (tablica 2). Kontraindikacije za primjenu BCG-a su anamnestički podatak o BCG sepsi, imunosupresija, traumatska kateterizacija, makrohematurija i aktivna infekcija urotrakta. Nuspojave koje su uočavaju su uobičajene i blage poput urgencije i učestalosti mokrenja, blagog febriliteta i slabosti. Može se razviti i klinička slika cistitisa, dok su ozbiljnije nuspojave rijetke i odnose se na BCG sepsu ili smrt, ali se one događaju u 3-5% pacijenta. (13)

Tablica 2. Protokol intravezikalne primjene BCG imunoterapije koji se primjenjuje na Klinici za urologiju, KBC Rijeka (13)

| <b>Terapija indukcije</b>                           |
|-----------------------------------------------------|
| <b>1. tjedan</b>                                    |
| <b>2. tjedan</b>                                    |
| <b>3. tjedan</b>                                    |
| <b>4. tjedan</b>                                    |
| <b>5. tjedan</b>                                    |
| <b>6. tjedan</b>                                    |
| <b>Terapija održavanja</b>                          |
| <b>a) 3 mjeseca nakon transuretralne resekcije</b>  |
| <b>1. tjedan</b>                                    |
| <b>2. tjedan</b>                                    |
| <b>3. tjedan</b>                                    |
| <b>b) 6 mjeseci nakon transuretralne resekcije</b>  |
| <b>1. tjedan</b>                                    |
| <b>2. tjedan</b>                                    |
| <b>3. tjedan</b>                                    |
| <b>c) 12 mjeseci nakon transuretralne resekcije</b> |
| <b>1. tjedan</b>                                    |
| <b>2. tjedan</b>                                    |
| <b>3. tjedan</b>                                    |

### 3.3.4. INTERFERON

Interferoni su glikoproteini koji nastaju u antigenskom odgovoru. Oni pokazuju nekoliko antitumorskih djelovanja poput inhibicije sinteze nukleotida, promjene tumorskih antigena, djelovanje protiv angiogeneze u brzorastućih tumora, stimulacije citokina koji uništavaju same stanice. Najviše se primjenjuje interferon- $\alpha$ , koji se često koristi u pacijenta kojima imunoterapija nije pomogla. Također može se upotrijebiti u kombinaciji s BCG-om i kemoterapijom. Nekoliko istraživanja su pokazala da u kombinaciji s BCG-om može biti jako koristan jer doza BCG terapije se može smanjiti i samim time se mogu smanjiti i nuspojave koje prate imunoterapiju. Međutim interferon je skuplji od BCG-a te se u današnje vrijeme i na to mora misliti. (12)

### 3.3.5. INTRAVEZIKALNA KEMOTERAPIJA

Indukcijska kemoterapija se koristi unutar šest sati od TUE-a i pokazuje učinak nasmanjenjerecidiva tumora. U usporedbi s BCG terapijom manje je uspješna, otprilike 15% tumora liječenih imunoterapijom pokazuje progresiju, dok s kemoterapijom pokazuje oko 37%. S obzirom da u korištenju imunoterapije BCG-om postoje popratne nuspojave nekad se u zamjenu za njega koristi i kemoterapija. Najčešće se za kemoterapiju koristi mitomicin C. Mitomicin je lijek koji inhibira DNA sintezu. Uobičajeno se koristi šest do osam tjedana s niskim dozama od 20 do 60 mg. Pokazalo se manje učinkovitim od BCG terapije ali zato je sigurniji za korištenje pogotovo kod vidljivih rizika za sepsu. Pogotovo je dobar za potpunu eradikaciju in situ tumora koji nisu u potpunosti resecirani TUE-om. Osim njega još se koristi i doksorubicin, tetraciklinskih antibiotik koji pomoću inhibiranja topoizomeraze II sprječava sintezu proteina. On ima veću efikasnost za sprječavanje recidiva nego u sprječavanju progresije postojećih tumora. Od novijih lijekova se još za kemoterapiju koristi thiotepa kao jedini kemoterapeutik koji je odobren od strane FDA specificiran za intravezikalnu primjenu. Kombinacija nekoliko kemoterapeutika međusobno ili njihova

kombinacija s BCG-om nije pokazala velike koristi u odnosu na njihove pojedinačne promjene, osim u kombinaciji BCG-a i interferona. Generalno gledano kemoterapija ima manje nuspojava i popratnih učinaka od imunoterapije BCG-om, ali je BCG puno efikasniji. (12-14)

### 3.3.6. CISTEKTOMIJA

Površinski karcinom mokraćnog mjehura je rijetko indikacija za cistektomiju. Kada je dokazano da je incijalno površinski karcinom invadira mišićnicu onda je cistektomija preporučena. U suprotnom se ona ne radi osim kada je tumor otporan na imunoterapiju i kemoterapiju. Ponekad su površinski karcinomi otporni na navedene oblike liječenja te nakon primjene TUE-a i BCG terapije karcinomi su i dalje prisutni. Također se mora uzeti u obzir starost bolesnika i njegove komorbiditete. Istraživanja su pokazala da pacijenti koji imaju tumore otporne na lokalnu terapiju bez rano napravljene cistektomije imaju desetogodišnje preživljenje 64%. U usporedbi s njima pacijenti s T1 tumorom koji imaju veliki rizik invazije i progresije površinskog tumora koji ne reagira na lokalnu terapiju i koji se odmah u ranoj fazi otkrivanja odluče na radikalnu cistektomiju imaju desetogodišnje preživljenje 92%. Vrlo je važno odrediti pravo vrijeme za cistektomiju. Naime, ako se čeka predugo tumor se u međuvremenu može proširiti lokalno i/ili dati metastaze, dok s druge strane uklanjanje mokraćnog mjehura prerano dovodi do pitanja je li imunoterapija bila neuspješna ili je mjehur odstranjen preuranjeno. Točne smjernice za cistektomiju kod površinskog karcinoma mjehura nisu usaglašene ali se ona uglavnom preporučuje za karcinome koji su progredirali u mišićnicu, nejasne i nespecifične karcinome koji imaju neuobičajene karakteristike, za karcinome koji nakon uspješne imunoterapije recidiviraju unutar 6 mjeseci. Radikalna cistektomija podrazumijeva transperitonealnu ekstirpaciju mjehura, prostate, seminalnih vezikula s limfnim čvorovima zdjelice. Kod žena se uz mjehur još odstranjuje i maternica, adneksi i gornje dvije

trećine rodnice. Nakon cistektomije koriste se različiti oblici urinarne derivacije, što zapravo označava skretanje normalnog anatomskeg toka mokraće.(9,12,14)

### **3. 4. PRAĆENJE I KONTROLA TUMORA**

Zlatni standard u praćenju bolesnika s površinskim karcinomom mjehura je cistoskopija. Ona se radi 3 mjeseca nakon TUE-a jer je u to vrijeme najveći rizik od recidiva tumora i taj pregled nam pruža jako puno informacija vezanih uz uspješnost provedene terapije. Ako je nalaz negativan onda je rizik za recidiv bolesti u sljedećih 6 do 12 mjeseci nizak. Osim cistoskopije ponekad se koristi i citologija urina gdje se analiziraju stanice u urinu. Istraživanja su pokazala da citologija ima visoku specifičnost, ali nisku senzitivnost za tumore visokog i niskog stupnja malignosti uključujući i CIS tumore. Također se preporučuje kod rizičnih pacijenata pregled gornjeg mokraćnog sustava i same prostate radi mogućnosti lokalnog širenja karcinoma. Rizik iznosi 10 do 12 % za proširenje na prostatični dio uretre kroz 5 godina. Promjena načina života i kemoprevencija može dovesti do smanjenja rizika od recidiva. Prestanak pušenja, dovoljna hidracija, unošenje niskokalorične hrane i unošenje vitamina u organizam može utjecati na smanjenje rizika. (12)

#### 4. RASPRAVA

Karcinomi mokraćnog mjehura najčešći su karcinomi mokraćnog sustava. Broj novooboljelih od ovog karcinoma u svijetu iznosi 400 000 a smrtnost je 40%. Razlikujemo dva osnovna oblika: mišićno-invazivni i mišićno-neinvazivni oblik. Njegova incidencija raste s godinama i ima svoj vrhunac poslije pedesete godine života. Najznačajniji čimbenici rizika su pušenje i izloženost aromatskim aminima, stoga je pojava ovih karcinoma češća u industrijskim područjima. Također incidencija ove tumorske bolesti u pušača je sve veća i radi se o jednoj od najčešće spominjanih uzročno-posljedičnih veza u medicini. Relativni rizik za pojavljivanje tumora radi pušenja je 6 do 8 puta veći u pušača nego u nepušača. Osim toga se kao rizični čimbenici spominju i kontakt s anilinskim bojama, čađa, 2-naphtylamin... U nastanku tumora važni su mehanizmi aktivacije onkogeni i inaktivacije tumor supresorskih gena. Osim okolišnih čimbenika i profesionalne izloženosti pojedinim kancerogenima treba spomenuti kako u nekim zemljama poput Egipta kronična infekcija mjehura najčešće uzrokovana metiljem *Schistosoma haematobium* uzrokuje povećanu incidenciju karcinoma mokraćnog mjehura. (8,12)

Klinička karakteristika površinskih karcinoma mokraćnog mjehura je bezbolna hematurija, koja se nalazi u 80-85% bolesnika. Pri pojavi bezbolne hematurije uvijek se mora pomisliti na karcinom mokraćnog mjehura sve dok se ne dokaže suprotno te valja pristupiti cistoskopskom pregledu. U pravilu se u svih karcinoma javlja mikrohematurija. U puno manjem postotku se mogu javiti simptomi dizurične prirode poput učestalog, bolnog mokrenja. Oni se češće javljaju kod invazivnih karcinoma gdje se još javlja i bol u slabinama, opstrukcija ušća uretera te ponekad edemi donjih ekstremiteta zbog pritiska tumorske mase u zdjelici. Posebna klinička odrednica su recidivi ovih tumora. Ako se liječe samo resekcijom većina njih će u sljedećih tri do šest mjeseci recidivirati. (6,12)

Kod sumnje na karcinom mjehura zbog hematurije potrebno je napraviti nekoliko dijagnostičkih pretraga od kojih je najbitnija cistoskopija. Ona danas predstavlja zlatni standard za dijagnozu karcinoma mjehura. Površinski tumori se vide kao izolirane ili multiplepapilarne lezije. Također valja naglasiti da samo postavljanje dijagnoze ovisi od položaju i mjestu karcinoma te se mora uzeti u obzir iskustvo kliničara pri dijagnostici. Osim cistoskopije u postavljanju dijagnoze nam može pomoći i analiza sedimenta urina, slikovna dijagnostika (UZV, CT, MR) i PSA (prostata specifični antigen). Slikovne dijagnostike, CT i MR, nam pomažu u vizualizaciji invazije tumora i njegove proširenosti na okolne strukture dok nam PSA pomaže za diferencijalnu dijagnostiku od bolesti prostate koje se također vrlo često manifestiraju hematurijom. (12)

Osnova liječenja površinskog karcinoma mokraćnog mjehura je totalna endoskopska resekcija tumora (TUR). Kod karcinoma koji nema rizik progresije bolesti nakon TUR-a slijedi kontrolna cistoskopija nakon 3 mjeseca. U KBC Rijeka bolesnici na kontrolnu cistoskopiju dolaze svakih 3 mjeseci prvih 2 godine od operacije, slijedeće dvije godine svakih 6 mjeseci i nakon toga jedanput godišnje doživotno. Ako je kontrolna cistoskopija nakon 3 mjeseca od TUR-a pozitivna i pokazuje recidiv onda se mora učiniti reTUR i aplicirati intravezikalna terapija. Najčešće se daje BCG ili kemoterapija sa mitomicinom C. U slučaju brzih i opetovanih recidiva mora se uzeti u obzir i cistektomija kao jedan od načina liječenja, a kako bi se spriječi proširenje malignih stanica na okolne strukture ili spriječilo metastaziranje. Prognoza ovog karcinoma ovisi o raznim čimbenicima koji se razlikuju od pojedinca do pojedinca kao što su: veličina i lokalizacija tumora, stupanj zrelosti tumora, dubina invazije, limfogeno ili hematogeno metastaziranje te o komorbiditetima samog bolesnika i njegovoj dobi. Ako tumor ima veći stupanj diferencijacije preživljenje je manje. Petogodišnje preživljenje u bolesnika s površinskim karcinomom mokraćnog mjehura iznosi 70%. (6,12,15)

## 5. ZAKLJUČCI

- Mokraćni mjehur najčešće je sijelo tumora u mokraćnom sustavu. Razlikujemo mišićno-invazivne i mišićno-neinvazivne tumore. U mišićno-neinvazivne ili površinske tumore mokraćnog mjehura po TNM klasifikaciji ubrajamo: Ta, T1 i Tcis.
- Najčešće su karcinomi prijelaznog epitela tzv. tranziciocelularni karcinomi u 95-98%, planocelularni 2-5%, i adenokarcinomi manje od 1%.
- Pojavnost je češća kod muškaraca nego u žena (odnos 3:1) te se najčešće javlja u šestom i sedmom desetljeću života.
- Najznačajniji čimbenici rizika su pušenje, profesionalna izloženost kemikalijama (aromatski amini, derivati benzena, teški metali, anilinske boje), kronična upala mokraćnog mjehura ili infekcija tipa shistosomijaze.
- Glavna klinička karakteristika površinskih karcinoma su recidivi i makrohematurija koja se javlja u 85% pacijenata.
- Zlatni standard u dijagnostici je cistoskopija.
- U liječenju primjenjujemo transuretralnu elektroresekciju kao osnovu liječenja na koju se nadovezuje kemoterapija ili imunoterapija. U kemoterapiji se najčešće koristi mitomicin C dok u imunoterapiji BCG. Imunoterapija BCG-om je efikasnija od kemoterapije, ali može dovesti do ozbiljnijih nuspojava. Efikasnost se temelji na smanjenju recidiva i progresije bolesti. Kod pojave čestih recidiva bolesti nakon uspješno primijenjene imunoterapije i kod karcinoma visokog rizika može se razmišljati o radikalnoj cistektomiji kao načinu izlječenja bolesti .
- Kontrolna cistoskopija se obično vrši 3 mjeseca nakon TUE-a, tumorski markeri koji su u fazi istraživanja nisu pokazali značajnu specifičnost za ovaj tip karcinoma.
- Mišićno neinvazivni karcinom mokraćnog mjehura je maligna, ali u visokom postotku izlječiva bolest.

- Petogodišnje preživljenje u bolesnika s površinskim karcinomom mokraćnog mjehura iznosi 70%.

## 6. SAŽETAK

Tumori mokraćnog mjehura su najčešći tumori mokraćnog sustava. Mišićno-neinvazivni ili površinski karcinomi mokraćnog mjehura ne probijaju mišićni sloj i ograničeni su na površinu. Glavni čimbenici rizika su pušenje i profesionalna izloženost aromatskim aminima, a medijan javljanja ovih tumora je u šestom i sedmom desetljeću života te se češće javlja u muškaraca nego u žena. Glavne kliničke karakteristike ovih tumora su hematurija koja se javlja u 85% pacijenata i učestala pojava recidiva nakon resekcije. Zlatni standard u dijagnostici je cistoskopija. Ona se izvodi rigidnim ili fleksibilnim cistoskopom kojim odmah možemo vidjeti najosnovnije karakteristike tumora poput veličine, boje, točnog mjesta rasta, broja... . Transuretralna elektroresekcija (TUR) je osnovna metoda liječenja površinskih karcinoma mokraćnog mjehura s kojom se uklanjaju sve vidljive lezije u mokraćnom mjehuru i njime se uzimaju uzorci za patološku klasifikaciju tumora. Na nju se, ponekada, nadovezuje imunoterapija BCG-om ili kemoterapija najčešće mitomicinom C. Imunoterapija BCG-om je efikasnija od kemoterapije, ali može dovesti do ozbiljnijih nuspojava. Efikasnost se temelji na smanjenju broja recidiva i progresije bolesti. Kod pojave čestih recidiva bolesti nakon uspješno primijenjene imunoterapije i kod karcinoma visokog rizika može se razmišljati o radikalnoj cistektomiji kao načinu izlječenja bolesti. Zlatni standard u praćenju bolesti je cistoskopija. Ona se radi 3 mjeseca nakon TUR-a jer je u to vrijeme najveći rizik od recidiva tumora i taj period nam pruža jako puno informacija vezanih uz uspješnost provedene terapije. Petogodišnje preživljenje u ovih bolesnika iznosi 70%. Površinski karcinom mokraćnog mjehura je maligna bolest koja se mora kontrolirati i u što ranijem stadiju liječiti.

Ključne riječi: mišićno-neinvazivni karcinom, hematurija, recidivi, cistoskopija, transuretralna elektroresekcija, imunoterapija

## 7. SUMMARY

Bladder tumors are the most common tumors in the urinary tract. Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) or surface urinary bladder cancers do not break the muscle layer and they are limited to the surface. The main risk factors are smoking and professional exposure to aromatic amines. The median occurrence of these tumors is in the sixth and seventh decade of life and they are more common in men than in women. The main clinical characteristics of these tumors are gross hematuria occurring in 85% of patients and frequent recurrence after resection. The gold standard in diagnosis is cystoscopy. It is performed with a rigid or flexible cystoscope that can instantly see the most basic tumor characteristics such as size, color, exact growth position, number... Transurethral electroresection (TUR) is the basic method of treating surface urinary bladder cancer by removing all visible lesions in the urinary bladder and taking samples for pathological tumor classification. It is sometimes supplemented by BCG immunotherapy or chemotherapy most often with mitomycin C. BCG immunotherapy is more effective than chemotherapy, but can lead to more serious side effects. Efficacy is based on reducing relapse and progression of the disease. In the case of frequent recurrence of the disease after successful immunotherapy and in high-risk carcinoma, the radical cystectomy is a possible solution. The gold standard for disease monitoring is cystoscopy. It is done 3 months after TUR because it is at the time the highest risk of tumor recurrence and that period gives us a lot of information regarding the success of the therapy. Five-year survival in these patients is 70%. Surface cancer of the bladder is a malignant disease that must be controlled and treated as early as possible.

Keywords: Non-muscle-invasive bladder cancer, hematuria, recurrence, cystoscopy, transurethral electroresection, immunotherapy

## 8. LITERATURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997. (158-162 str.)
2. Junqueira LC i sur. Osnove histologije, prema X američkom izdanju, Školska knjiga, Zagreb, 2005. (399-400 str.)
3. Sadler TW, Langmanova medicinska embriologija, prijevod X izdanja, Školska knjiga, Zagreb, 2008. (161-162 str.)
4. Marušić Z. Miofibroblastična i upalna reakcija strome u neinvazivnom ( Ta ) i invazivnom ( T1 ) papilarnom urotelnom karcinomu mokraćnog mjehura, Sveučilište u Zagrebu, 2010;
5. Guyton AC, Hall JE, Medicinska fiziologija (dvanaesto izdanje), Medicinska naklada Zagreb, Zagreb, 2012. (327-330 str. )
6. Fučkar Ž. , Španjol J. Urologija I i II, Rijeka, Medicinski fakultet u Rijeci, 2013. I dio (137-149 str.) II dio (135-149 str.), (475-503.str)
7. Damjanov I. , S. Seiwerth, S. Jukić, M. Nola. Patologija, Četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2014. (570-573 str.)
8. Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013 (123-135 str.)
9. Chopin KD, Gattegno B. Superficial Bladder Tumors. Eur Urol 2002;42 42:533-541.
10. Uroweb.org [Internet] European Association of Urology[ažurirano 18.10.2018.; citirano 21.5.2019.] Dostupno na <https://uroweb.org/>
11. Nature.com [Internet] Nature International Journal of science [ažurirano 13.02.2018.; citirano 22.5.2019.] Dostupno na <https://nature.com/>

12. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia. Saunders; 2011. (2335-2354 str.)
13. Krpina K. Imunoterapija karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. *Medicina Fluminensis* 2017;53:314-319.
14. Vidović M. Urologija priručnik za medicinare, drugo izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2008. (71-75 str.)
15. Šoša T., Stulić Ž., Stanec Z., Tonković I., et al. Kirurgija. Zagreb, Naklada Ljevak, 2007. (1179-1181 str.)

## 9. ŽIVOTOPIS

Antonio Blaić je rođen 16.11.1994. u Zadru. Od rođenja živi u Novalji na otoku Pagu gdje je pohađao Osnovnu školu „A.G.Matoš“ u periodu od 2001. do 2009. godine. Srednjoškolsko obrazovanje nastavlja u Srednjoj školi „Bartola Kašića“ u Pagu, gimnazija opći smjer. Maturirao je 2013.godine te se iste godine upisao na Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kao redoviti student. Tijekom studija bio je demonstrator na Zavodu za anatomiju i predstavljao fakultet na sportskim natjecanjima u nogometu na Sveučilištu u Rijeci i Humanijadi. Sudjelovao je na kongresu hitne medicine u Rijeci 2018.godine kao pasivni član. Aktivno se služi engleskim jezikom.