Preživljenje bolesnika s mišićnoneinvazivnim rakom mokraćnog mjehura liječenih intravezikalnom primjenom Bacillus Calmette-Guerin prema SWOG i reduciranoj SWOG shemi

Tomić, Zdenko

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:628751

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Zdenko Tomić

PREŽIVLJENJE BOLESNIKA S MIŠIĆNONEINVAZIVNIM RAKOM MOKRAĆNOG MJEHURA LIJEČENIH INTRAVEZIKALNOM PRIMJENOM BACILLUS CALMETTE-GUERIN TERAPIJE PREMA SWOG I REDUCIRANOJ SWOG SHEMI

Diplomski rad

Akademska godina: 2015./2016.

Mentor:

prof. dr. sc. Marijan Šitum

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ:

1. UVOD..... 1

1.1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA MOKRAĆNOG MJEHURA..... 2

1.2. ČIMBENICI RIZIKA 2

1.3. KLINIČKA SLIKA..... 3

1.4. DIJAGNOSTIKA. 3

1.5. KLASIFIKACIJA I HISTOPATOLOGIJA..... 5

1.6. LIJEČENJE MIŠIĆNONEINVAZIVNIH KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA..... 7

2. HIPOTEZA 8

3. ISPITANICI I POSTUPCI 10

3.1. OPIS ISTRAŽIVANJA..... 11

3.2. ISPITANICI..... 11

3.3. MJESTO ISTRAŽIVANJA..... 11

3.4. METODE PRIKUPLJANJA I STATISTIČKE RAŠČLAMBE PODATAKA..... 11

4. REZULTATI..... 13

5. RASPRAVA 24

6. ZAKLJUČAK 27

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 29

8. SAŽETAK..... 34

9. SUMMARY..... 36

10. ŽIVOTOPIS 39

ZAHVALA

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

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

1. UVOD

1.1. Epidemiologija raka mokraćnog mjehura

Karcinom mokraćnoga mjehura najčešći je maligni tumor mokraćnoga sustava. Stopa incidencije u svijetu iznosi 10,1/100 000 za muškarce, a 2,5/100 000 za žene te je u stalnom porastu. Incidencija, kao i spolna raspodjela i čimbenici rizika, značajno se razlikuju u različitim dijelovima svijeta (1). U Europi, najveća učestalost zabilježena je u zapadnim i južnim regijama, koje slijedi Sjeverna Europa, a najniža učestalost zabilježena je u Istočnoj Europi (2). Karcinom mokraćnoga mjehura javlja se 3,3 puta češće u muškaraca nego u žena. Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2013. godine, ukupni broj novodijagnosticiranih bolesnika iznosio je 1017 (784 muškarca i 233 žene), što predstavlja 7% karcinoma u muškaraca i 2% u žena. Kod muškaraca je ujedno i četvrti najučestaliji tumor. Stopa incidencije bila je 23,7/100 000 (37,9/100 000 za muškarce i 10,5/100 000 za žene) (3). Karcinom mokraćnog mjehura rijetko se javlja u mlađoj dobi. Najčešće se javlja kod starijih od 55 godina (4,5). U primarnoj prezentaciji većina karcinoma mjehura jesu mišićnoneinvazivni karcinomi (75 – 85%). Općenito prognoza za bolesnike s mišićnoneinvazivnim karcinomom mjehura je dobra, iako će njih 30 – 80% recidivirati, a 1-45% će ih tijekom 5 godina progredirati u mišićnoinvazivni karcinom (5). Mišićnoneinvazivni karcinom može se smatrati kroničnom bolešću s različitim onkološkim ishodima.

1.2. Čimbenici rizika

Pušenje cigareta najvažniji je čimbenik rizika odgovoran za nastanak karcinoma mjehura kod 50% muškaraca i 35% žena (6). Karcinogene tvari u cigaretnom dimu su 4-aminobifenil, policiklički aromatski ugljikovodici, heterociklički amini i razni epoksidi. Incidencija karcinoma mokraćnoga mjehura u izravnoj je vezi s trajanjem pušenja, kao i s brojem dnevno konzumiranih cigareta s razdobljem latencije od 20 do 30 godina (7). Također je poznato da je češća progresija površinskog tumora mokraćnog mjehura u mišićnoinvazivni tumor u osoba koje puše (8). Prvi prepoznati čimbenik rizika za nastanak karcinoma mokraćnoga mjehura bila je profesionalna izloženost aromatskim aminima (beta naftilamin, 4-aminobifenil, klornafazin i dr.) i danas se smatra drugim najvažnijim čimbenikom rizika (9). Analgetik fenacetin dokazani je karcinogen. Neke studije su pokazale da je taj rizik ovisan o uzetoj dozi, ali podatci o djelovanju njegova metabolita paracetamola su kontroverzni (10). Kronična infekcija urinarnog sustava povezana je s pojavom karcinoma mokraćnoga sustava, posebno sa skvamoznim tipom karcinoma (11). U endemičnim krajevima važan čimbenik

rizika je shistosomijaza (12). Vidljiv je porast broj karcinoma mjehura kod bolesnika s karcinomom prostate te cerviksa ili jajnika liječenih radioterapijom (13,14).

1.3. Klinička slika

Glavni simptom je bezbolna, intermitentna hematurija koja se pojavljuje u oko 85% bolesnika. Može biti prisutna makrohematurija ili mikrohematurija. Makrohematurija je najčešće intermitentna, potpuna i često praćena krvnim ugruščima. Intenzitet hematurije nije izravno povezan s težinom bolesti, odnosno, intravezikalnim nalazom (8, 15). Kod 20% do 25% bolesnika prisutne su smetnje povezane s mokrenjem: učestalo mokrenje, neodgodivi nagon za mokrenjem te bolno mokrenje. Te tegobe obično su udružene s karcinomom *in situ* te invazivnim formama bolesti. U bolesnika s mikrohematurijom, nakon što su isključeni benigni uzroci (infekcija, kamenci mokraćnoga sustava, trauma) i bubrežna bolest, indicirana je daljnja obrada. Bolno i otežano mokrenje može se javiti zbog nastajanja ugrušaka, a smanjeni kapacitet mokraćnoga mjehura može imati za posljedicu učestalo mokrenje. Iritativni simptomi javljaju se kod tumora smještenih na vratu mokraćnoga mjehura. Opstrukcija mokraćovoda može dovesti do jednostrane, a opstrukcija mokraćne cijevi do obostrane hidronefroze, što je loš prognostički znak (15). Palpabilna masa u maloj zdjelici znak je uznapredovalog lokalnog tumora, a malokad se nađe prilikom postavljanja dijagnoze (16). U uznapredovalim stadijima bolesti mogući su nagli gubitak tjelesne težine, bolovi u trbuhu i kostima (15).

1.4. Dijagnostika

Dijagnostički testovi uključuju u početku citološke pretrage i ultrasonografsko ispitivanje urotrakta. Citološka pretraga svježeg urina je visoko specifična (>90%), ali je niske senzitivnosti (<50%), osobito za tumore niskog gradusa (dobro diferencirane tumore) (17). Preferira se tzv. *bladder wash* u odnosu prema citološkoj pretrazi izmokrenog urina. Negativna citološka pretraga urina ne isključuje tumore niskoga gradusa. Citološku pretragu urina najbolje je primjeniti kod praćenja bolesnika s tumorima mjehura visokog gradusa (18). Bimanualna palpacija, prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma mokraćnoga mjehura, dobra je metoda za procjenu lokalne proširenosti, ali u otkrivanju mišićnoneinvazivnih karcinoma nema značajnu ulogu. Pomična induracija znak je zahvaćenosti mišića, a fiksacija mjehura znači perivezikalnu infiltraciju (19). Kompjutorizirana tomografija ili magnetska rezonanca je preporučen u daljnoj obradi tumora mjehura (20). Retrogradna pijelografija i intravenska urografija mogu se koristiti kada CT ili MR nisu dostupni (21). Ultrazvučni

pregled sam ne može dati dovoljno informacija o zahvaćenosti drugih anatomskih struktura tijekom obrade tumora mokraćnog mjehura (20). Postoji i nekoliko urinskih biljega poput BTA stat, BTA TRAK, NMP22, koji se mogu koristiti u praćenju tumora mjehura, no njihova vrijednost pri dijagnosticiranju je manja jer u prisustvu upale mogu biti lažno pozitivni (20,22). Cistoskopskim pregledom potvrđujemo novotovorinu, određujemo joj lokalizaciju i na osnovi njena izgleda donekle procjenjujemo njeno biološko ponašanje (8). Fluorescentna cistoskopija novija je metoda koja ima dosta lažno pozitivnih nalaza (upala i sl.) (23). Nakon cistokopije, indicirana je transuretralna resekcija (TUR) novotvorine i patohistološka analiza. Svaki TUR mora sadržavati mišićni sloj da bi se mogao odrediti stadij bolesti. Kompletna resekcija tumora esencijalna je za prognozu bolesti (24). Randomizirane biopsije indicirane su kod bolesnika s pozitivnim citološkim nalazom urina uz normalan cistoskopski nalaz (5). U slučaju mišićnoinvazivnog tumora, adenokarcinoma ili planocelularnog karcinoma, kompjuteriziranom tomografijom, magnetskom rezonancom ili scintigrafijom kostura procjenjujemo klinički stadij bolesti (prisutnost limfogenih ili hematogenih metastaza) (8).

1.5.Klasifikacija i histopatologija

U upotrebi je TNM klasifikacija iz 2009. (prikazana u tablici 1.) (25).

Tablica 1. TNM klasifikacija tumora mokraćnog mjehura iz 2009. (25)

T Primarni tumor
TX Primarni tumor se ne može procijeniti
T0 Nema dokaza o primarnom tumoru
Ta Neinvazivni papilarni karcinom
Tis Karcinom in situ
T1 Tumor zahvaća laminu propriju sluznice
T2 Tumor zahvaća mišićni sloj mokraćnoga mjehura
T2a Tumor zahvaća površinski mišićni sloj (unutarnja polovina)
T2b Tumor zahvaća duboki mišićni sloj (vanjska polovina)
T3 Tumor zahvaća perivezikalno masno tkivo
T3a Mikroskopski
T3b Makroskopski (ekstravezikalna tvorba)
T4 Tumor zahvaća nešto od navedenoga: prostatu, maternicu, rodnicu, zdjeličnu ili trbušnu stijenku
T4a Tumor zahvaća prostatu, maternicu ili rodnicu
T4b Tumor zahvaća zdjeličnu ili trbušnu stijenku
N Limfni čvorovi
NX Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0 Nema presadnica u regionalne limfne čvorove
N1 Presadnica u jedan limfni čvor u maloj zdjelici (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijačni ili presakralni)
N2 Presadnice u više limfnih čvorova u maloj zdjelici (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijačni ili presakralni)
N3 Presadnice u jedan ili više zajedničkih ilijačnih limfnih čvorova
M Udaljene presadnice
MX Udaljene presadnice ne mogu se procijeniti
M0 Nema udaljenih presadnica
M1 Prisutne udaljene presadnice

Histološka klasifikacija urotelnih karcinoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 1976. godine (prikazana u tablici 2) (26,27) i danas je u upotrebi, uz novu klasifikaciju iz 2004. godine (prikazana u tablici 3) (26,27) koja omogućuje točnije stupnjevanje koristeći specifičnost citoloških i strukturalnih osobina tumora.

Tablica 2. Histološka klasifikacija urotelnih tumora prema SZO iz 1976. godine. (26,27)

Urotelni papilom
Stadij 1: dobro diferencirani tumor
Stadij 2: umjereno diferencirani tumor
Stadij 3: slabo diferencirani tumor

Tablica 3. Histološka klasifikacija urotelnih tumora prema SZO iz 2004. godine. (26,27)

Urotelni papilom
Papilarna urotelna neoplazma niskog malignog potencijala
Papilarni urotelni karcinom niskoga stupnja
Papilarni urotelni karcinom visokoga stupnja

Novotvorine mokraćnog mjehura dijelimo na epitelne i neepitelne (mezenhimalne). Više od 98% svih novotvorina epitelnog je podrijetla. Epitelni su tumori urotela (prijelaznog epitela), planocelularni rak i adenokarcinom mokraćnog mjehura (8). Karcinom prijelaznog epitela je glavni patološki suptip. Javlja su u više od 90% bolesnika s tumorima mjehura. Karcinomi pločastih stanica javlja se u 5% slučajeva, dok adenokarcinomi zauzimaju 1% epitelnih novotvorina mjehura (28,29). Karcinom pločastih stanica dominira (do 75%) u područjima gdje je infekcija shistosomom endemična (Afrika, Južna Amerika, Karibi, Srednji Istok)(30). S obzirom na zahvaćenost stijenke mokraćnog mjehura, tumori se dijele na površinske (mišićnoneinvazivne) i mišićnoinvazivne. Površinski su ograničeni na sluznicu (Ta) i laminu propriju (T1) te karcinom in situ (CIS). Mišićnoinvazivni zahvaćaju mišićni dio stijenke (T2), perivezikalno mišićno tkivo (T3) i okolne organe (T4)(8). Oko 70% mišićnoneinvazivnih tumora je Ta-lezija, 20% T1 i 10% CIS ili Tis-lezija. Tumori niskog gradusa (G1) imaju manje recidiva i rijetko idu u progresiju , dok tumori su visokog gradusa (G3) udruženi s znatnom incidencijom recidiva, progresije i smrtnosti.

1.6. Liječenje mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnoga mjehura

Cilj liječenja mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnoga mjehura je potpuno uklanjanje tumora te sprječavanje recidiva i progresije bolesti. Transuretralna resekcija (TUR) smatra se dijagnostičkim i terapijskim standardom u početnoj fazi liječenja. Iako metoda za male tumore, kao i za solitarne tumore niskoga stupnja, može biti kurativna, ona nema utjecaja na pojavu recidiva i progresije bolesti (31). Kod velikih i multiplih tumora te tumora visokog gradusa i stadija T1 indicirane su slučajne biopsije zdrave sluznice, nasumične transuretralne resekcije, kao i ponovna transuretralna resekcija (8). U svrhu smanjivanja broja recidiva i progresije bolesti ranih 70-ih počela se primjenjivati intravezikalna adjuvantna kemoterapija i imunoterapija (32). Cilj dodatne intravezikalne kemoterapije je dovođenje visokih koncentracija lijeka u kontakt sa sluznicom mokraćnoga mjehura, te njegovo citotoksično dijelovanje. Najviše se koriste mitomicin C i doksorubicin (33). Intravezikalna primjena jedne doze kemoterapeutika unutar šest sati od resekcije smanjuje stopu recidiva za 50%, ali ne sprječava progresiju bolesti. Morales je 1976. dokazao da instilacijom BCG-a smanjujemo stopu recidiva i progresije bolesti (34). Kao nespecifični imunomodulator, BCG povećava broj i aktivnost imunokompetentnih stanica koje aktiviraju makrofage. Makrofazi pojačano izlučuju različite citokine te izražavaju molekule MHC-II i kostimulacijske molekule B7 te na taj način bolje aktiviraju pomagačke limfocite T_H, čime povećavaju staničnu i humoralnu imunost i dovode do povećane otpornosti na tumor (35). Različite kliničke studije pokazale su učinkovitost intravezikalne primjene BCG-a, ali i njenu superiornost u odnosu na kemoterapeutike (36,37). Imunoterapija BCG-om indicirana je u bolesnika sa srednjim i visokim rizikom od pojava recidiva i progresije bolesti te u bolesnika s CIS-om. Terapiju BCG-om započinjemo između dva i četiri tjedna nakon transuretralne resekcije tumora. Najbolji rezultati objavljeni su u *Southwest Oncology Group* (SWOG) studiji te se ona smatra standardnom. U toj studiji primijenjena je dugotrajna shema, nakon 6 indukcijskih doza primjenjene su tri tjedne doze svakih 3-6 mjeseca do kraja 2. godine (38). Zbog toksičnosti i nuspojava, javila se potreba modificiranja SWOG sheme. U reduciranoj SWOG shemi primjenjena je jedna tjedna doza svakih 3-6 mjeseci do kraja 2. godine.

2. HIPOTEZA

Hipoteza istraživanja je da će bolesnici liječeni intravezikalnom instilacijom BCG prema reduciranoj *Southwest Oncology Group* (rSWOG) shemi imati jednaku stopu općeg i tumor-specifičnog preživljenja kao i bolesnici liječeni standardiziranom SWOG shemom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Opis istraživanja

Provedeno je povijesno prospektivno istraživanje dugog praćenja u koje uključene dvije skupine bolesnika. Prvu sačinjavaju bolesnici liječeni prema SWOG metodi, odnosno bolesnici koji su nakon transuretralne resekcije tumora primili 6 indukcijskih doza i 3 tjedne doze svakih 3-6 mjeseci do kraja druge godine. U drugoj skupini su bolesnici liječeni prema reduciranoj SWOG metodi koji su nakon transuretralne resekcije primili 6 indukcijskih doza i 1 tjednu dozu svakih 3-6 mjeseci do kraja druge godine. Kod bolesnika tražilo se preživljenje i progresija tumora u mišićni sloj nakon liječenja karcinoma mokraćnog mjehura intravezikalnom instilacijom *Bacillus Calmette-Guerin*. Svi bolesnici praćeni su do zadnje kontrole ili do lipnja 2016.

3.2. Ispitanici

Ispitivanje je uključivalo 99 bolesnika s mišićnoneinvazivnim karcinomom mokraćnog mjehura koji su liječeni transuretralnom resekcijom tumora te intravezikalnom instilacijom BCG prema SWOG (50 bolesnika), odnosno reduciranoj SWOG shemi (49 bolesnika). Svi bolesnici su operirani i primili BCG imunoterapiju u razdoblju od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2007.

3.3. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za urologiju KBC Split.

3.4. Metode prikupljanja i statistička raščlamba podataka

Podatci o liječenju ispitanika su dobiveni pretraživanjem operacijskih protokola i patohistoloških nalaza reseciranog tkiva tumora. Bolesnici su praćeni od trenutka transuretralne operacije pa do smrtnog ishoda ili zadnje kontrole, zaključno s lipnjom 2016. Podatci su uvršteni u Microsoft Excel program za Windows. Za statističku analizu korišten je statistički program Statistica 8.0 (Stat soft Inc. Tulsa, SAD). U obje skupine određena je ukupna smrtnost bolesnika, tumor-specifična smrtnost, relativni rizik smrti od karcinoma mjehura, relativni rizk ukupne smrtnosti te prosječan interval do ukupne smrtnosti (u mjesecima). Tumor-specifična smrtnost testirana je x^2-testom, relativni rizik smrtnosti od tumora testiran je univarijatnom Coxovom regresijom, a prosječni interval do smrti uzrokovane tumorom testiran je Mann-Whitneyjevim testom. Utjecaj karakteristika tumora na pojavu tumor-specifične, kao i ukupne smrtnosti, u obje skupine testiran je univarijatnom

Coxovom analizom. Multivarijatnom Coxovom regresijom određeni su nezavisni čimbenici tumor-specifične i opće smrtnosti. Zavisna varijabla bila je preživljenje (da ili ne), a od nezavisnih varijabli testirali smo dob bolesnika, spol, terapijska shemu BCG, prisutnost recidivnog tumora, stupanj tumora prema SZO, stadij tumora prema TNM klasifikaciji i veličinu tumora u milimetrima. Kaplan-Meierovom krivuljom prikazano je opće i tumor-specifično preživljenje u obje skupine, a razlike između skupina testirane su log-rank testom. Razina značajnosti postavljena je na $P< 0,05$.

4. REZULTATI

U skupini bolesnika koji su primili terapiju prema SWOG shemi bilo je 50 bolesnika (23 s primarnim i 27 s recidivnim tumorom), a u skupini bolesnika koji su primili terapiju prema reduciranoj SWOG shemi 49 bolesnika (30 s primarnim i 19 s recidivnim tumorom). Između skupina nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na broj recidivnih tumora (P=0.13). U terapijskoj skupini SWOG medijan dobi bolesnika iznosio je 62 godine (raspom od 34 do 84 godine), a u terapijskoj skupini rSWOG bio je 66 godina (raspon od 45 do 82 godine). U SWOG skupini bilo je 39 muškaraca i 11 žena, dok je u rSWOG skupini bilo 35 muškaraca i 14 žena. Nije bilo statistički značajne razlike skupina prema dobnoj (P=0.53) i spolnoj (P=0.45) raspodjeli bolesnika. U tablici 4. prikazani su deskriptivni podatci ispitanika obe skupine. Obje skupine bile su usporedive prema broju tumora, stadiju bolesti, gradusu bolesti te veličini tumora i udruženom karcinomu *in situ*. U obje skupine najzastupljeniji su bili gradus tumora 2 i 3 te tumori u stadiju 1. Uz mišićnoneinvazivni karcinom udružen karcinom *in situ* imala su 3 bolesnika (6%) iz SWOG skupine i 2 bolesnika (4%) iz rSWOG skupine, te među njima nije bilo statistički značajne razlike (P=0.66).

Medijan praćenja iznosio je 101 mjesec u SWOG skupini, te 106 mjeseci u rSWOG skupini, bez statistički značajne razlike (P=0.48).

Tablica 4. Karakteristike bolesnika s mišićnoneinvazivnim tumorima mokraćnog mjehura kojima je instilirana BCG imunoterapija prema SWOG i reduciranoj SWOG shemi*

Bolesnici	SWOG shema	Reducirana SWOG shema	P*
Deskriptivni podatci			
Broj	50	49	
dob u godinama (median (raspon))	62 (34-84)	66 (45-82)	0,53
muškarci/žene omjer	39/11	35/14	0,45
Tumorske karakteristike			
Solitarni	24 (48%)	21 (42,9%)	
Multipli	26 (52%)	28 (57,1%)	0,61
Stadij			
Ta	16 (32%)	17 (34,7%)	
T1	34 (68%)	32 (65,3%)	0,78
Gradus			
I	13 (26%)	15 (30,6%)	
II	20 (40%)	17 (34,7%)	
III	17 (34%)	17 (34,7%)	0,68
Veličina (mm)			
mali (<15)	13 (26%)	12 (24,5%)	
srednji (15-30)	25 (50%)	24 (49%)	
veliki (>30)	12 (24%)	13 (26,5%)	0,23
Recidivni tumori na početku	27 (54%)	19 (39%)	0,13
Udruženi karcinom *in situ*	3 (6%)	2 (4%)	0,66
Mjeseci u studiji (median (raspon))	101 (13-156)	106 (24-146)	0,48†

*χ-kvadrat test.

† Mann-Whitney test.

Tijekom prosječnog vremenskog intervala praćenja od 101 mjeseci za SWOG skupinu, 3 bolesnika je umrlo zbog tumora, kao i u rSWOG skupini, nakon prosječnog praćenja od 106 mjeseci (P=0.98, χ-kvadrat test). Stopa tumor-specifične smrtnosti u obje skupine iznosila je 0.70 (P=0.90, binomni test) (tablica 5).

Prosječno vrijeme do pojave smrtnog ishoda uzrokovanog tumorom u SWOG skupini bilo je 39±23 mjeseca, a u rSWOG skupini iznosilo je 70±51 mjeseci. Razlika u prosječnom intervalu do prvog recidiva nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, P=0.83).

U SWOG skupinu ukupno je umrlo 16 bolesnika nakon prosječnog praćenja od 101 mjeseca, a u rSWOG skupini 13 bolesnika, nakon prosječnog praćenja od 106 mjeseci (P=0.55, χ-kvadrat test). Stopa ukupne smrtnosti između skupna nije bila statistički značajna (P=0.26, binomni test).

Prosječno vrijeme do pojave smrtnog ishoda u SWOG skupini bilo je 59±32 mjeseca, a u rSWOG skupini iznosilo je 77±34 mjeseci (Mann-Whitney test, P=0.83).

Tablica 5. Izlazni podatci bolesnika koji su nakon transuretralne resekcije mišićnoneinvazivnoga karcinoma mokraćnoga mjehura liječenih BCG terapijom prema SWOG i reduciranoj SWOG shemi.

	Terapijska skupina SWOG	Terapijska skupina rSWOG	P
Broj bolesnika	50	49	/
Bolesnici umrli od tumora (%)	3 (6%)	3 (6%)	0,98*
Tumorska smrtnost/ 100 bolesnik-godina	0,7	0,7	0,90
Relativni rizik pojave smrtnog ishoda uzrokovanog tumorom		0,99	0,99 ‡
Prosječni interval do smrti uzrokovane tumorom (mjeseci)	39 ± 23	70± 51	0,83§
Ukupna smrtnost (%)	16 (32%)	13 (27%)	0,55
Ukupna smrtnost/ 100 bolesnik-godina	4	3	0,26
Relativni rizik pojave ukupnog smrtnog ishoda		0,78	0,51
Prosječni interval do ukupne smrtnosti (mjeseci)	59±32	77±34	0,22

* x^2 test, † binomni test, ‡ Coxova regresija (univarijatna analiza), §Mann-Whitney test

U tablici 6. prikazani su rezultati utjecaja pojedinih tumorskih karakteristika na pojavu tumor-specifične smrtnosti. Nije nađena statistički značajna razlika u utjecaju pojedinih tumorskih karakteristika na pojavu tumor-specifične smrtnosti između promatranih skupina ni za jednu varijablu. Relativni rizik pojave tumor-specifične smrtnosti uspoređen je između promatranih skupina za sve promatrane varijable. Relativni rizik pojave tumor-specifične smrtnosti bio je veći u rSWOG skupini za Ta stadij, za solitarne tumore, gradusa II, za velike tumore te za karcinom *in situ*. Za druge karakteristike relativni rizik pojave tumor-specifične smrtnosti nije bio veći u rSWOG skupini.

Tablica 6. Utjecaj karakteristika tumora na pojavu tumor-specifične smrtnosti u SWOG skupini i u rSWOG (univarijatna analiza)

	Broj (%) bolesnika umrlih od tumora ovisno o tumorskim karakteristikama			
Karakteristike tumora	SWOG skupina N=3 (6%)	rSWOG skupina N=3 (6%)	Relativni rizik[c] (rSWOG *vs*. SWOG)	P[c]
Broj tumora				
Solitarni	1 (4 %)	1 (5%)	1,1	0,96
Multipli	2 (8%)	2 (7%)	0,9	0,93
Stadij				
Ta	1 (6%)	2 (12%)	1,7	0,66
T1	2 (6%)	1 (3%)	0,5	0,59
Gradus				
I	1 (8%)	0	0,01	0,58
II	0	2 (12%)	85	0,45
III	2 (12%)	1 (6%)	0,6	0,50
Veličina tumora (mm)				
mali (<15)	1 (8%)	0	0,02	0,26
srednje veliki (15-30)	2 (8%)	1 (4%)	0,6	0,62
veliki (>30)	0	2 (15%)	63	0,1
Recidivni tumor	3 (11%)	0	0,4	0,40
Karcinom *in situ*	0	2 (100%)	199	0,43

[c] Coxova regresija, stratificirana analiza

U tablici 7. prikazani su rezultati utjecaja pojedinih tumorskih karakteristika na pojavu ukupne smrtnosti. Bolesnici SWOG skupine s recidivnim tumorima (P=0.049) i tumorima gradusa 1 (P=0.003) imali su statistički značajno veću ukupnu smrtnost nego bolesnici rSWOG skupine. Između drugih promatranih tumorskih karakteristika nije nađena statistički značajna razlika na pojavu ukupne smrtnosti između promatranih skupina.

Tablica 7. Utjecaj karakteristika tumora na pojavu ukupne smrtnosti u SWOG skupini i u rSWOG skupini (univarijatna analiza)

	Ukupan broj (%) umrlih bolesnika ovisno o tumorskim karakteristikama			
Karakteristike tumora	SWOG skupina N=16 (32%)	rSWOG skupina N=13 (27%)	Relativni rizik[c] (rSWOG skupina *vs*. SWOG skupina)	P[c]
Broj tumora				
Solitarni	8 (33 %)	2 (9%)	0,3	0,09
Multipli	8 (31%)	11 (40%)	1,2	0,70
Stadij				
Ta	6 (37%)	4 (23%)	0,6	0,38
T1	10 (29%)	9 (28%)	0,9	0,84
Gradus				
I	6 (46%)	1 (6%)	0,09	0,03
II	4 (20%)	5 (29%)	1,5	0,52
III	6 (35%)	7 (41%)	1,1	0,82
Veličina tumora (mm)				
mali (<15)	3 (23%)	0	0,02	0,38
srednje veliki (15-30)	7 (28%)	9 (37%)	1,3	0,61
veliki (>30)	6 (50%)	4 (31%)	0,69	0,57
Recidivni tumor	11 (41%)	3 (16%)	0,29	0,049
Karcinom *in situ*	0	2 (100%)	199	0,43

[c] Coxova regresija, stratificirana analiza

U tablici 8. prikazani su prediktori tumor-specifične smrtnosti mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnoga mjehura, gdje je u analizi zavisna varijabla uzeta pojava tumor-specifične smrtnosti ili ne, a od nezavisnih varijabli dob bolesnika, spol, stadij, gradus, veličina tumora, recidvni tumori, karcinom *in situ* te terapijska shema. Multivarijatnom Coxovom regresijom je pokazano da su nezavisni čimbenici pojave tumor specifične smrtnosti dob bolesnika (P=0.06, RR=1.1, CI=1-1.3), i karcinom *in situ* (P=0.006, RR=29, CI=2.6-325), dok se spol, stadij, gradus, veličina tumora, recidivni tumori, kao ni terapijska shema nisu pokazali značajnima.

Tablica 8. Prediktor tumor-specifične smrtnosti površinskih tumora mokraćnog mjehura (multivarijatna analiza)*

Prediktor	P	Relativni rizik	95% raspon pouzdanosti
Dob	0.06	1.1	1 – 1.3
Karcinom *in situ*	0.006	29	2.6 – 325

Varijable stadij, gradus, broj tumora, terapijska shema, recidivni tumori, spol i veličina tumora nisu statistički značajne.

*Coxova regresija po protokolu Backward Wald

U tablici 9. prikazani su prediktori ukupne smrtnosti mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnoga mjehura, gdje je u analizi zavisna varijabla uzeta pojava ukupne smrtnosti ili ne, a od nezavisnih varijabli dob bolesnika, spol, stadij, gradus, veličina tumora, recidvni tumori, karcinom in situ te terapijska shema. Multivarijatnom Coxovom regresijom je pokazano da su nezavisni čimbenici pojave ukupne smrtnosti dob bolesnika (P<0.001, RR=1.1, CI=1-1.2), karcinom *in situ* (P=0.08, RR=4, CI=0.9-19) i veličina tumora P=0.04, RR=1.8, CI=1-3), dok se spol, stadij, gradus, recidivni tumori, kao ni terapijska shema nisu pokazali značajnima.

Tablica 9. Prediktor ukupne smrtnosti površinskih tumora mokraćnog mjehura (multivariatna analiza)*

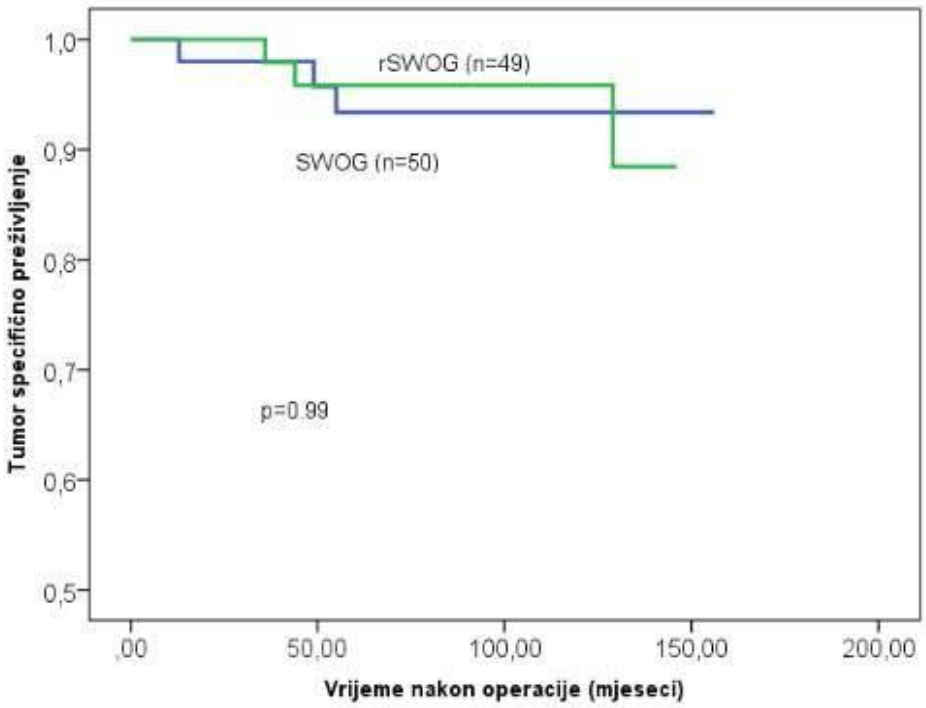
Prediktor	P	Relativni rizik	95% raspon pouzdanosti
Dob	<0.001	1.1	1.1 – 1.2
Karcinom *in situ*	0.08	4	0.9 – 19
Veličina tumora	0.04	1.8	1.0 – 3.0

Varijable stadij, gradus, broj tumora, shema, recidivni tumori I spol nisu statistički značajne.

*Coxova regresija po protokolu Backward Wald

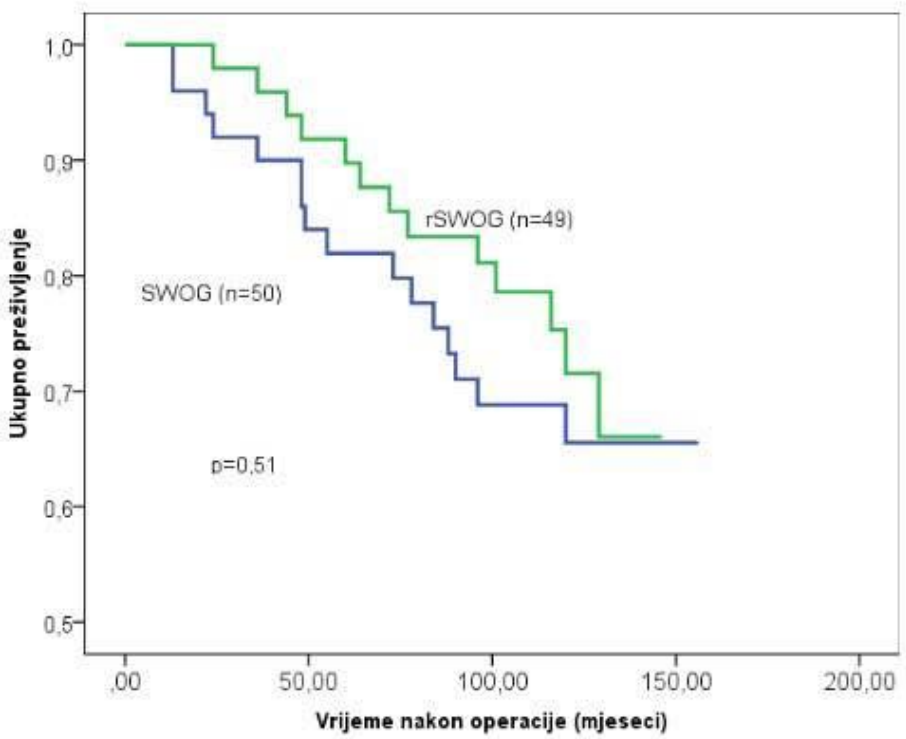
Kaplan-Meierovom krivuljom prikazano je tumor-specifično preživljenje (slika 1.) i ukupno preživljenje (slika 2.) u obje skupine bolesnika. Između skupina nije bilo statistički značajne razlike u tumor-specifičnom (log rank test, P=0.51) i u ukupnom (log rank test, P=0.70) preživljenju između skupina.

Desetogodišnje tumor-specifično preživljenje bolesnika u SWOG skupini iznosilo je 94%, a u rSWOG skupini 96%.



Slika 1. Tumor-specifično preživljenje bolesnika liječenih prema SWOG te rSWOG shemi.

Ukupno desetogodišnje preživljenje bolesnika u SWOG skupini iznosilo je 64%, a u rSWOG skupini 72%.



Slika 2. Usporedba ukupnog preživljenja bolesnika liječenih prema SWOG te rSWOG shemi.

5. RASPRAVA

Rezultati istraživanja pokazali su učinkovitost SWOG sheme primjene intravezikalne BCG terapije, ali i da je reducirana SWOG shema jednako učinkovita kod preživljenja mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnog mjehura. Učinkovitost intravezikalne primjene BCG nakon transuretralne resekcije tumora na pojavu recidiva, progresije bolesti i tumor-specifičnog i ukupnog preživljenja dokazana je s više istraživanja, no idealne sheme primjene dodatne terapije nisu još u potpunosti definirane (39,40). Od ranije je također poznato da izvorna Moralesova shema od 6 tjednih doza je manje učinkovita u redukciji pojave recidiva i progresije bolesti nego sheme s dodatnim tjednim ili mjesečnim instilacijama.

Prema nama dostupnim informacijama u literaturi nema rada koji je uspoređivao dugotrajno (više od 100 mjeseci) tumor-specifično i ukupno preživljenje u bolesnika s mišićnoneinvazivnim tumorima mokraćnog mjehura koji su primali imunoterapiju po reduciranoj SWOG shemi sa standardnom SWOG shemom. Desetogodišnje tumor-specifično preživljenje u SWOG iznosi 94%, a u rSWOG grupi 94%. Naši rezultati su usporedivi s podatcima iz literature. Studije s kojima se naša studija može usporediti, a s obzirom na dužinu praćenja su studije Librenjak i sur. te studija Davis i sur. (40,41,42). Desetogodišnje tumor specifično preživljenje u radu Librenjak i sur. u skupni bolesnika koja je primala BCG imunoterapiju po shemi 6 tjednih plus 6 mjesečnih instilacija iznosilo je 86%. Autori nakon 6 mjesečnih instilacija, instiliraju dodatnih 6 mjesečnih instilacija do kraja 8 mjeseca od transuretralne resekcije. U tom radu skupina bolesnika kojoj je instilirana BCG imunoterapija imala je značajno bolje tumor-specifično preživljenje nego bolesnici koji nisu dobivali BCG imunoterapiju nakon praćenja većeg od 10 godina (18% vs. 32%). Iako naša skupina bolesnika ima više rizičnih bolesnika (niti jedan bolesnik s tumorom *in situ* i 17% bolesnika recidivnim tumorima) tumor-specifično preživljenje je više nego u radu Librenjak i sur. što možemo objasniti dužom primjenom BCG imunoprofilakse. Studija koja se može usporediti s našom s obzirom na duljinu praćenja objavio je Davis i sur. 2002. godine. Nakon praćenja duže od 10 godina analizirali su ishod liječenja 98 ispitanika kojima je intravezikalno primijenjeno 6 doza BCG cjepiva. To je bio slučaj skupine bolesnika visokog rizika (CIS u 45% bolesnika, T1 tumor u 35%), međutim, nije bilo kontrolne skupine. Progresija bolesti zabilježena je u 27 bolesnika (28%), 13 bolesnika umrlo je od raka mokraćnog mjehura (13%). Radikalna cistektomija učinjena je u 26 bolesnika (27%) i urotelni tumori gornjeg dijela mokraćnog sustava prijavljeni su u 13 ispitanika (13%). Autori zaključuju da je BCG imunoprofilaksa učinkovita u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura visokog rizika, s obzirom da je stopa progresije od 28% te tumor-specifični mortalitet od 13% nakon 10 godina praćenja prihvatljivi rezultati liječenja. Njihov zaključak se temelji na pretpostavci da su

rezultati usporedive skupine bolesnika neliječenih BCG imunoprofilaksom bi pokazali znatno višu stopu progresije i tumor-specifične smrtnosti. Valja istaknuti da postoji značajna razlika između Davisove i naše studije u vezi odabira bolesnika i primijenjene terapijske sheme. Naši ispitanici predstavljaju prosječnu histopatologiju urotelnih tumora koji se viđaju u svakodnevnoj praksi, dok je Davis za svoju studiju izabrao bolesnike s visokim rizikom progresije bolesti.

S obzirom da smo primijenili shemu sa dodatnim instilacijama nakon 6 indukcijskih doza, a Davis je samo 6 tjednih doza, tumor-specifični mortalitet u našoj BCG skupini je nešto niži nego u Davisovoj skupini, odnosno 4 i 6% nasuprot 13% iako Davis i sur. u svom radu imaju više bolesnika s tumorom *in situ*. Bolje tumor-specifično preživljenje u našem radu možemo objasniti dužom primjenom BCG imunoterapije (do kraja druge godine od transuretralne resekcije). Davis i sur. ističu da očekuju dugoročne učinke indukcijskog ciklusa od 6 tjednih doza BCG imunoterapije i da nitko od njihovih pacijenata nije primio dodatne instilacije ("terapiju održavanja"). Međutim, analizom njihove studije može se primijetiti da su 24 njihovih pacijenata (25%) dobila još jedan ciklus od 6 instilacija i 5 bolesnika (5%) još dva indukcijska ciklusa. To znači da je u 30 bolesnika (30%) BCG imunoterapija dodatno primijenjena nakon indukcijskog ciklusa. Ponovljena primjena 6 tjednih doza dodatno stimulira imunosni sustav, što je osnovni princip djelovanja shema sa dodatnim aplikacijama i to znači da je shema dodatnim aplikacijama primijenjena je u 30% bolesnika Davisove studije.

Podatci iz literature pokazuju veću učestalost nuspojava u bolesnika liječenih dugotrajnijom i intenzivnijom BCG terapijskom shemom (43,44). Gotovo 95% bolesnika ima nuspojave nakon intravezikalne primjene BCG terapije. Najčešće se radi o urgencijama, učestalom mokrenju, febrilnosti i hematuriji. U našoj studiji nisu praćene nuspojave terapije, no podatci iz literature pokazuju kako bi bolesnici liječeni rSWOG shemom trebali imati manji broj nuspojava. Stoga ako smanjimo broj tjednih BCG doza s 3 na 1 možemo smanjiti broj neželjenih nuspojava. Reducirana SWOG shema ima i financijski učinak jer rjeđom primjenom BCG terapije manje se opterećuje sustav.

Na temelju toga smatramo da je rSWOG shema opravdana jer je stopa preživljenja mjerljiva s stopom kod standardizirane SWOG sheme uz manji broj neželjenih nuspojava te manje financijske izdatke sustava.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istraživanja može se zaključiti slijedeće:

1. BCG terapija primjenjena prema reduciranoj SWOG shemi, s ciljem usporedbe općeg i tumor-specifičnog preživljenja bolesnika kod mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnoga mjehura nakon dugog praćenja, jednako je učinkovita kao SWOG shema.

2. Obje sheme su jednako učinkovite u redukciji tumor-specifičnog preživljenja s obzirom na broj, veličinu, gradus i stadij, karcinom *in situ* i recidivni tumor.

3. Nezavisni čimbenici ukupnog preživljenja u obje skupine su dob, karcinom in situ i veličina tumora.

4. Ovo istraživanje je pokazalo da bi reduciranu SWOG shemu trebalo primjenjivati zbog financijske isplativosti i manjeg broj neželjenih nuspojava uz jednaku učinkovitost.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009;27:289-93.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARCC Press. 2004.
3. Dostupno na mrežnoj adresi: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf
4. Dostupno na mrežnoj adresi: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.254009224.1479770015.1465387018#/cancer-site/Urinary%20bladder
5. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real F X i sur. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patinent's death. World J Urol. 2007;25:285-295.
6. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer. 2000;89:630-9.
7. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P i sur. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 casecontrol studies. Int J Cancer. 2000;86:289-94.
8. Šitum M, Gotovac J i sur. Novotvorine mokraćnog mjehura. Urologija. Zagreb: Medicinksa naklada; 2012; str. 124-128.
9. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardon A, Serra C, Malats N i sur. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. Occup Environ Med. 2008;65:347-53.
10. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer prevention. Br J Cancer. 2000;82:1364-9.
11. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol. 1984;119:510-15.
12. Bedwani R, Renganathan E, El Kwhsky F, Braga C, Abu Seif HH, Abul Azm T i sur. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. Br J Cancer. 1998;77:1186-89.
13. Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carrol PR i sur. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. J Urol. 2007;177:883-7.

14. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pederson D i sur. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case control study. Int J Cancer. 1995;63:1-6.
15. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004. str. 90-136.
16. Sutton JM. Evaluation of haematuria in adults. JAMA. 1990;263:2475–80.
17. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol. 2005;47:736-48.
18. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L i sur. Bladder cancer: epidemiology, staging, and grading, and diagnosis. Urology. 2005;66:4-34.
19. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Urol Clin North Am. 2000;27:1-12.
20. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR i sur.: Diagnosis and treatment on non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline [mrežna stranica]. Linthicum: American Urological Association. [citirano 5. lipnja 2016.]. Dostupno na: https://www.auanet.org/education/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer.cfm.
21. Rhéaume-Lanoie J, Lepanto L, Fradet V, Billiard JS, Tang A. Diagnostic performance of ultrasound for macroscopic hematuria in the era of multidetector computed tomography urography. Can Assoc Radiol J. 2014; 65:253.
22. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor Markers in the Diagnosis of Primary Bladder Cancer. A Systematic Review. J Urol. 2003;169:1975-1982.
23. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmoström DJ, Brennhovd B, Johansson E i sur. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: A new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer-a multicenter study. J Urol. 2003;170:226-9.
24. Maruniak NA, Takezawa K, Murphy WM. Accurate pathological staging of urothelial naoplasms requires better cystoscopic sampling. J Urol. 2002;167:2404-7.
25. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors 7. izdanje. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009;262-5.
26. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of

urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol. 1998;22:1435-48.

27. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Cheville J, Gasser T i sur. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. U: Eble JN, Sauter G, Epstein Jl, Sesterhenn I i sur. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004. str. 29-34.
28. Kantor JM, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res. 1988;48:3853-5.
29. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer. 1995;75:316-29
30. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer. 1981;48:2643-8.
31. Heney NM, Ahmed S, Flanagan JM, Frable W, Corder MP, Hafermann MD i sur. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol. 1983;130:1083-6.
32. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized trials. J Urol. 2005;174:86-92.
33. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T i sur. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. Eur Urol. 2009;55:773-80.
34. Morales A, Edinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Celmette-Guerin in treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976;116:127-36.
35. Taradi M. Imunoreakcija na tumor. U:Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D,Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur, urednici. Imunologija. Zagreb; Medicinska naklada; 2010. str 385.
36. Morales A, Curtis NJ. Immunotherapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992;19:549-56.
37. Martinez-Pineiro JA, Leon J, Martinez-Pineiro L, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J i sur. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J Urol. 1990;142:502-6.

38. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA i sur. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000;163:1124-9.
39. Librenjak D, Situm M, Eterovic D, Dogas Z, Gotovac J. Immunoprophylactic intravesical application of bacillus Calmette-Guerin after transurethral resection of superficial bladder cancer. Croat Med J. 2003;44:187-92.
40. Librenjak D, Novaković ZS, Milostić K. Carcinoma in situ of urinary bladder: incidence, treatment and clinical outcomes during ten-year follow-up. Acta Clin Croat. 2012;51:201-7.
41. Librenjak D, Šitum M, Vrdoljak E, Milostić K, Gotovac J. Results of long-term follow-up of patients with superficial bladder carcinoma treated with intravesically applied Bacillus Calmette-Guerin vaccine according to the schedule of 6 weekly + 6 monthly instillations. Urol Oncol. 2012;30:259-65.
42. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with Bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year follow-up. J Urol. 2002;167:494-500.
43. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Clin North Am. 1992;19:565-72.
44. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK.BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. Eur Urol. 2000;37:33-6.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je pokazati učinkovitost reducirane SWOG (*Southwest Oncology Group*) sheme u postizanju jednakih stopa općeg i tumor-specifičnog preživljenja kao kod standardizirane SWOG terapijske sheme.

Ispitanici i postupci

Provedeno je povijesno prospektivno istraživanje dugog praćenja. Podatci o pacijentima dobiveni su uvidom u operacijske protokole, patohistološke nalaze reseciranog tumorskog tkiva te praćenjem pacijenata do smrti ili zadnje kontrole. Mjesto istraživanja bilo na Zavodu za urologiju KBC-a Split. U istraživanje je uključeno 99 bolesnika koji su u razdoblju od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2007. liječeni od mišićnoneinvazivnih karcinoma mokraćnog mjehura transuretralnom resekcijom te dodatnom intravezikalnom instilacijom BCG prema SWOG (50 bolesnika) ili reduciranoj SWOG shemi (49 bolesnika). Glavne mjere ishoda koje smo uspoređivali bili su tumor-specifična smrtnost, ukupna smrtnost, vrijeme do smrti uzrokovane tumorom, utjecaj karakteristika tumora na tumor-specifičnu i ukupnu smrtnost (broj, stadij, gradus, veličina tumora, recidivni tumor i CIS) te prediktori tumor-specifične i ukupne smrtnosti.

Rezultati

Desetogodišnje tumor-specifično preživljenje bolesnika liječenih po SWOG shemi bilo je 94%, dok je u rSWOG skupini iznosilo 96%. Ukupno desetogodišnje preživljenje za SWOG skupinu iznosi 64%, a za rSWOG skupinu 72%. Prosječan vremenski interval do smrti uzrokovane tumorom u SWOG skupini bio je 39±23 mjeseca, a u rSWOG skupini taj inteval bio je 70±51 mjeseca. Prosječan vremenski interval za ukupnu smrtnost u SWOG skupini bio je 59±32 mjeseca, a u rSWOG skupini 77±34 mjeseca. Ne postoji statistički značajna razlika između stope preživljenja, tumor-specifične smrtnosti i ukupne smrtnosti u dvije promatrane skupine.

Zaključak

Reducirana SWOG shema jednako je učinkovita kao i standardizirana SWOG shema za ukupno i tumor-specifično preživljenje bolesnika s mišićnoneinvazivnim karcinomima mokraćnog mjehura.

9. SUMMARY

Diploma thesis title

Survival rates of patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with intravesical application of *Bacillus Calmette-Guerin* therapy according to SWOG and modified SWOG scheme

Objectives

The objective of our study was to proof the efficacy of the reduced SWOG (Southwest Oncology Group) scheme in achieving the same overall and tumor-specific survival rate as in the standardized SWOG scheme.

Patients and procedures

We performed a historical prospective study of long-term follow-up. Data on patients were obtained by examining the surgical protocols, histopathological findings of the resected tumor tissue and on regular follow-ups till death. Place of research was at the Department of Urology, University Hospital Center Split. The study included 99 patients in the period from January 1 2004 to December 31 2007 who underwent transurethral resection of the non-muscle invasive bladder cancer and received additional intravesical instillation of BCG according to SWOG (50 patients) or reduced SWOG scheme (49 patients). The main outcome measures the comparison of tumor-specific mortality, overall mortality, average survival period, the impact of tumor characteristics on the tumor-specific and overall mortality (number, stage, grade, tumor size, recurrent tumor and CIS) and the predictors tumor-specific and overall mortality.

Results

Ten-year tumor-specific survival rate of patients treated according to SWOG scheme is 94%, while in the rSWOG group the survival rate was 96%. Total ten-year survival in the SWOG group is 64%, and 72% in the rSWOG group. Average time period to death caused by tumors in the SWOG group was 39±23 months, and in the rSWOG group that time period was 70±51 months. The average survival period regarding overall mortality in the SWOG group was 59±32 months, and in the rSWOG group 77±34 months. There was no statistically significant difference between the survival rates, tumor-specific mortality and overall mortality in the two groups.

Conclusion

The reduced SWOG scheme is as effective as standardized SWOG scheme for the total and tumor-specific survival of patients with non-muscle invasive bladder cancer.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Zdenko Tomić
Adresa: Poljička cesta 30, Suhi Potok, 21314 Jesenice
E-pošta: zdenkotomic91@gmail.com
Državljanstvo: hrvatsko
Datum i mjesto rođenja: 23. listopada 1991., Split, Republika Hrvatska

Školovanje:
2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Republika Hrvatska
2006.-2010. Gimnazija „Marko Marulić“, Split, Republika Hrvatska
1998.-2006. Osnovna škola „Jesenice“, Orij, Republika Hrvatska

Strani jezici:
Engleski: iskusan korisnik
Francuski: samostalan korisnik
Talijanski: samostalan korisnik
Njemački: temeljni korisnik
Španjolski: temeljni korisnik