

Karcinom mokraćnog mjehura

Bladder Cancer

IVAN GILJA

Zavod za urologiju KB „Sveti Duh“
10000 Zagreb, Sveti Duh 64

SAŽETAK Procjena stadija bolesti ključna je u odabiru optimalnog načina liječenja. Kvaliteta transuretralne resekcije i patološka evaluacija resecirano tkiva tumora temelji su procjene stadija bolesti. Ponovna transuretralna resekcija indicirana je kod nepotpune resekcije tumora te kod bolesnika s visokorizičnim nemišićnoinvazivnim rakom mjehura. Najnovija saznanja podupiru agresivan kirurški tretman invazivnog karcinoma mjehura. Stratifikacija rizika temelji se na nalazu patologa pri početnoj transuretralnoj resekciji. Bolesnici s bolesti ograničenom na organ i negativnim limfnim čvorovima imaju izvrsne izgleda za dugoročno preživljavanje.

KLJUČNE RIJEČI: rak mokraćnog mjehura, stadij, gradus, transuretralna resekcija, cistektomija, limfadenektomija

SUMMARY The staging of bladder cancer is crucial for optimal management of the disease. Quality of the transurethral resection of bladder carcinoma and pathologic evaluation of resected tissue by a specialized uropathologist is the cornerstone of bladder carcinoma staging. Restaging transurethral resection is indicated in high-risk non-invasive cancers and also if incomplete resection is demonstrated or suspected. Evidence supports early, aggressive surgical management of invasive bladder cancer. Risk stratification of patients with bladder cancer based on pathologic features at initial transurethral resection or at recurrence can select those patients most appropriate for early radical cystectomy. In patients with organ-confined, lymph node-negative urothelial bladder carcinoma, excellent long-term survival rates can be achieved.

KEY WORDS: bladder cancer, staging, grading, transurethral resection, cystectomy, lymphadenectomy

Uvod



Zbog terapijskih, prognostičkih pa i didaktičkih razloga karcinom mjehura obično dijelimo na nemišićnoinvazivni (nekada označavan kao površni karcinom) te na mišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura.

U zapadnom svijetu karcinom mjehura četvrti je najčešći malignom u ljudi. U primarnoj prezentaciji većina karcinoma mjehura jesu nemišićnoinvazivni karcinomi (75 – 85%). Općenito, prognoza za bolesnike s nemišićnoinvazivnim karcinomom mjehura je dobra iako će njih 30 – 80% recidivirati, a 1 – 45% će ih tijekom 5 godina progredirati u mišićnoinvazivni karcinom (1).

Nemišićnoinvazivni karcinom mjehura može se smatrati kroničnom bolesti s različitim onkološkim ishodom.

Nemišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura (TA T1)

Incidencija karcinoma mjehura varira, od najviše učestalosti u Egiptu, zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi do najniže u azijskim zemljama. Iako se bolest može pojaviti i kod mlađih ljudi, najčešće se javlja kod starijih od 55 godina (> 90% novih slučajeva) (1 – 3).

Rizični čimbenici za nastanak karcinoma mjehura jesu pušenje cigareta i profesionalno izlaganje urotelnim karcinogenima.

Pušenje je najvažniji rizični čimbenik odgovoran za nastanak karcinoma mjehura kod 50% muškaraca i 35% žena (4).

Izlaganje urotelnim karcinogenima uzrokuje 5 – 20% karcinoma mjehura (5). Najvažniji urotelni karcinogeni jesu: aromatski amini, koji se rabe u kemijskoj industriji, industriji plastike i boja te policiklički aromatski hidrokarbonati (industrija aluminija, ugljena, izrada krovnih pokrivača...) (6, 7).

Jasno je da ne smijemo zaboraviti kronične infekcije urotakta, ciklofosfamide i izlaganje radioterapiji (8 – 10). Vidljiv je porast broja karcinoma mjehura kod bolesnika s karcinomom prostate te karcinomom cerviksa ili jajnika liječenih radioterapijom (11).

Uloga vitamina u prevenciji nastanka karcinoma mjehura nije potpuno razjašnjena te zahtijeva velike prospektivne studije. Glavni patološki suptip karcinoma mjehura jest karcinom prijelaznog epitela. Javlja se u više od 90% bolesnika s tumorima mjehura. Karcinomi pločastih stanica te adenokarcinomi javljaju se kod približno 5% odnosno 1% tumora mjehura (12, 13).

U područjima gdje je infekcija shistosomom endemična (Afrika, Južna Amerika, Karibi, Srednji istok) karcinom pločastih stanica dominira (do 75%) među karcinomima mjehura (14).

U novije vrijeme smatra se da inačice karcinoma prijelaznih stanica (gnjezdoliki i mikropapilarni oblik) mogu imati prognostičko i terapijsko značenje (15).

TNM-sistem, kod nemišićnoinvazivnog karcinoma mjehura razlikuje tri stadija:

- papilarni tumor ograničen prema sluznici (Ta)
- tumor koji invadira subepitelno tkivo (laminu propriju) (T1)
- Tis (CIS – *carcinoma in situ*).

Dopune „grading sistema“ (WHO i International Society of Urological Pathology 2004. godine) koje ujedinjuju citološke i arhitekturne osobine ne mogu nadomjestiti razgovor urologa s patologom (16).

Bez obzira na sve, diferenciranost stanica karcinoma (niskorizični do visokorizični) najvažnija je u donošenju odluke o modalitetima liječenja (konzervirajući ili radikalni kirurški pristup).

Oko 70% nemišićnoinvazivnih karcinoma mjehura jest Ta-lezija, 20% T1 i 10% CIS ili Tis-lezija. Tumori niskog gradusa (G1) imaju manje recidiva i rijetko idu u progresiju, dok su tumori visokoga gradusa (G3) udruženi sa znatnom incidencijom recidiva, progresije i smrtnosti.

EORTC (*European Organization for research and treatment of Cancer*) scoring-sustav ujedinjuje podatke o broju recidiva, broju tumora, promjeru tumora, T-kategoriji i WHO-gradusu te prisutnosti ili odsutnosti popratnog CIS-a da bi se procijenio rizik od recidiva i progresije (17). U svakom slučaju ovom sustavu treba dodati novije, jednokratne, neposredne instilacije kemoterapeutika, indukciju i dozu održavanja za BCG (*bacille Calmette-Guérin*) i ponovljene transuretralne resekcije.

Noviji modeli stratifikacije rizika temelje se na biologiji tumora (kromosomske aberacije) (18).

Dijagnoza karcinoma mjehura

Klinička prezentacija karcinoma mjehura varira od bezbolne hematurije, mikroskopske hematurije do simptoma iritacije mjehura (učestalo mokrenje, urgencija, dizurije najčešće udružene s CIS-om).

Dijagnostički testovi uključuju u početku citološke pretrage urina i ultrasonografsko ispitivanje urotakta. Citološka pretraga je, nažalost, visoko specifična (> 90%), ali je niske senzitivnosti (< 50%), osobito za tumore niskoga gradusa (dobro diferencirane tumore) (19). Preferira se tzv. *bladder wash* u odnosu prema citološkoj pretrazi izmokrenog urina. Treba upamtiti da negativna citološka pretraga urina ne isključuje tumore niskoga gradusa. Smatra se da je najbolje primijeniti citološku pretragu urina kod praćenja bolesnika s tumorima mjehura visokoga gradusa (10, 20).

Današnji moderni ultrazvučni uređaji uz nativnu snimku urotakta mogu nadomjestiti infuzijsku urografiju (početna dijagnostika) (21, 22).

Također, danas, imamo nekoliko urinskih biljega koji su korisni u dijagnostici i praćenju tumora mjehura (23).

Međutim, konačna dijagnoza postavlja se **cistoskopijom**.

Cistoskopski nalaz daje informacije o obliku, veličini, broju tumora, njihovoj lokaciji, kao i svim abnormalnostima vidljivim u okolici tumora. Fluorescentna cistoskopija novija je metoda koja ima dosta lažno pozitivnih nalaza (upala...) (24).

Dijagnostička transuretralna resekcija tumora mjehura

Transuretralnom resekcijom tumora (TURBT) ispunjavaju se dva cilja, **dijagnostički cilj** određivanjem stadija i gradusa tumora te **terapijski cilj** resekcijom vidljivog tumora.

Svaki TURBT mora sadržavati mišićni sloj (*muscularis propria*) da bi se mogao odrediti stadij bolesti. Treba naglasiti da je kompletna resekcija tumora esencijalna za prognozu bolesti (25).

Operacijski izvještaj nakon TURBT-a mora sadržavati (1):

- pojavnost tumora (ravan, sesilan, papilarnan, broj, približnu veličinu i lokaciju tumora)
- opis dubine resekcije
- je li tumor odstranjen u cijelosti
- je li se dogodila perforacija mjehura
- bimanualni nalaz.

Posebna se pozornost mora posvetiti resekciji tumora u divertikulu mjehura, izbjegavanju refleksa n. obturatoriusa, izbjegavanju prekomjerne distenzije mjehura (perforacija) te adekvatnoj anesteziji.

Randomizirane biopsije indicirane su kod bolesnika s pozitivnim citološkim nalazom urina uz normalan cistoskopski nalaz.

TURBT treba ponoviti kod nekompletne resekcije tumora, kada patolog naznači da u uzorku nema *muscularis propriae* kod tumora visokoga gradusa stadija T1.

Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija korisne su pri procjeni metastatske bolesti, ali ne i pri procjeni stadija bolesti (1).

Liječenje nemišićnoinvazivnog karcinoma mjehura

TURBT je zlatni standard za početnu dijagnozu i liječenje nemišićnoinvazivnog karcinoma mjehura.

Tumori manji od 1 cm trebaju se odstraniti jednim potezom eze resektoskopa, dok se veći tumori reseciraju frakcionirano. Egzofitično tumorsko tkivo prvo se resekira. U oba slučaja preparat mora sadržavati bazu mjehura (*muscularis propriae*) radi procjene stadija bolesti (Ta, T1 ili T2) (26, 27). Preporučuje se neposredna postoperativna instilacija kemoterapeutika u mjehur kod niskorizične bolesti (TaG1-2).

Obično se rabi mitomicin C. Postupak se treba obaviti do 24 sata nakon operacije. Na taj se način smanjuje učestalost recidiva tumora za 12 – 17% (28).

Bolesnicima s umjerenim rizikom (TaG2, T1G1, T1G2, TaG3) daje se adjuvantna kemoterapija ili BCG (29).

Liječenje bolesnika s visokim rizikom od recidiva i/ili progresije bolesti (multifokalni T1G2, T1G3, CIS)

Primarni je cilj u liječenju ovih bolesnika spriječiti ili odgoditi progresiju bolesti. Metaanalize pokazuju nadmoć intravezikalne terapije BCG-om (uz terapiju održavanja) u redukciji progresije bolesti (27, 28). Preporuke EAU-a (Europsko udruženje urologa) u liječenju bolesnika s visokorizičnom bolesti jest dodatni TURBT (2 – 6 tjedana) nakon početne resekcije i adjuvantna intravezikalna terapija BCG-om u trajanju od najmanje 1 godine (29).

Ako nakon TURBT-a i intravezikalne terapije nađemo mišićnoinvazivnu bolest, ako se na kontrolnoj cistoskopiji (nakon 3 i 6 mj.) nađe nemišićnoinvazivni tumor visokoga gradusa, ako imamo pojavu CIS-a ili multifokalnih tumora pod terapijom BCG-om, indicirana je radikalna cistektomija.

Moglo bi se ukratko reći da bolest refraktorna na BCG zahtijeva što raniju cistektomiju. Kašnjenje ili kasna cistektomija dovode do progresije bolesti, metastaza i posljedične smrti (30, 31).

Kod bolesnika s nemišićnoinvazivnom bolesti krucijalno je praćenje cistoskopijom. U vodiču EAU-a one su precizno naznačene.

Mišićnoinvazivni karcinom mjehura

Karcinom mjehura heterogena je bolest s veoma varijabilnom prirodnom historijom. Približno 20 – 30% karcinoma mjehura ima početnu prezentaciju kao mišićnoinvazivna bolest (pT2-4) (32).

Kvalitetna transuretralna resekcija tumora (TURBT) temelj je dijagnoze, liječenja i procjene stadija bolesti.

Dakle, TURBT treba ispuniti dva cilja:

- odstraniti sve tumorsko tkivo ako je moguće
- dobiti kvalitetno tkivo za sigurnu patološku procjenu stadija i gradusa (33).

Nikada nije dovoljno naglašena uloga ponovljenog TURBT-a i ona se mora razmatrati kod:

- svih T1-lezija
- ako nema mišićnog sloja u uzorku
- ako je primarna resekcija inkompletna
- ako se radi o velikim ili multiplim tumorima.

Kod tumora visokog rizika i invazivnih tumora potrebno je učiniti CT urografiju radi procjene gornjeg urotrakta: nalaz hidronefroze utječe na način liječenja i loš je prognostički faktor (33, 34).

Što se tiče procjene stadija limfnih čvorova današnja tehnologija ne može sigurno procijeniti stadij osim ako se ne radi o masivnoj limfadenopatiji (PET-CT) (35).

Najčešća mjesta udaljenih metastaza su neregionalni limfni čvorovi, jetra i pluća. Radiološke tehnike uključuju MRI ili rendgenogram pluća ili CT pluća.

Budući da je rasap prema mozgu i kostima rijedak u početnoj prezentaciji, ne preporučuju se slikovne metode za isključivanje eventualnih metastaza (5).

Što su indikacije za radikalnu cistektomiju?

Tradicionalno se radikalna cistektomija preporučuje većini bolesnika s mišićnoinvazivnim karcinomom mjehura (T2-4a, N0-Nx, M0) s kurativnom namjerom (35).

Druge indikacije za radikalnu cistektomiju jesu visokorizični neinvazivni karcinomi mjehura, CIS rezistentan na BCG, pT1 G3-tumori i ekstenzivna papilarna bolest koja se ne može liječiti samo TURBT-om i intravezikalnom terapijom.

Tzv. cistektomija iz nužde indicirana je kod bolesnika koji ne odgovaraju na konzervativnu terapiju, kod recidiva nakon zahvata koji čuvaju nativni mjehur, neurotelnih karcinoma i s palijativnom namjerom (kod bolesnika s recidivnom makrohematijom, lokalno uznapredovalog karcinoma...).

pT1 G3 (nemišićnoinvazivni tumori)

Mišljenja su podijeljena pa dio stručnjaka preporučuje konzervativni pristup kod bolesnika s pT1 G3-nalazom, dok drugi preporučuju neposrednu cistektomiju.

Recidivi i progresija nemišićnoinvazivnog tumora mjehura jasno su povezani s gradusom tumora i invazijom u laminu propriju. Progresija do T2-stadija varira od 6 do 25% za Ta-stadij i 27 do 48% za T1-tumore bilo kojega gradusa.

Podcjenjivanje stadija (*understaging*) kod Ta i T1-tumora iznosi 35 do 62%, što je vjerojatno posljedica nedostatka ponovnog TURBT-a (37, 38).

Ponovni TURBT može identificirati 24 do 49% T2-tumora (39 – 41).

Do 18% bolesnika s pT1-tumorom ima pozitivne limfne čvorove.

Sve to čini cistektomiju kod bolesnika s pT1 G3-tumorima vrlo atraktivnom.

CIS (carcinoma in situ)

Primarni CIS ograničen na mjehur liječi se intravezikalnim instilacijama BCG-a, što dovodi do kompletnog odgovora kod 83 – 93% bolesnika. U gotovo 50% ovih bolesnika razvit će se recidivna bolest s mišićnom invazijom ili ekstravezikalnim proširenjem, a 11 do 21% takvih bolesnika umrijet će u 5 – 7 godina nakon početnoga kompletnog odgovora (42 – 44).

Kod bolesnika s nekompletnim odgovorom ili rezistentnih na liječenje BCG-om rizik od tumorske progresije iznosi 33 do 67%.

Ako je nakon 9 mj. terapije BCG-om odgovor na liječenje nepotpun, indicirana je cistektomija.

Jasno je da je mišićnoinvazivni karcinom mjehura glavna

indikacija za radikalni kirurški zahvat (cistektomija uz regionalnu limfadenektomiju).

Logično je da na preživljavanje utječu patološki stadij bolesti i status limfnih čvorova.

Stein i kolege pokazali su na uzorku od 1054 bolesnika (muškarci i žene) da će nakon 5 godina 85% bolesnika biti bez lokalnog recidiva, dok će njih 82% biti bez recidiva nakon 10 godina, a ukupno preživljenje bit će 78%, odnosno 56% (37). Ako se promatra podgrupa s lokalno proširenom bolešću uz negativne limfne čvorove, 58% bolesnika bilo je bez recidiva bolesti nakon 5 godina, odnosno 55% nakon 10 godina, dok je ukupno 5-godišnje preživljenje iznosilo 47%, odnosno 10-godišnje 41%.

Drugi ističu da će 10-godišnje preživljenje iznositi 49% kod bolesti ograničene na organ (< pT3a), a kod lokalno raširene bolesti samo 22,8% (44).

Madersbacher i kolege tako nalaze da će, nakon 5 godina, bez lokalnog recidiva biti 76% bolesnika za stadij pT1, 74% za stadij pT2, 52% za pT3 i 36% za pT4 (38).

Iz svega je jasno da su patološki stadij i status limfnih čvorova neovisni prediktori preživljenja (45). Hautmann i kolege pokazali su na 788 bolesnika podvrgnutih samo radikalnoj cistektomiji bez neoadjuvantne ili adjuvantne terapije da će 44,9% bolesnika preživjeti 10 godina (36).

Samo 6% lokalnih recidiva kod bolesnika s bolešću ograničenom na organ i negativnim limfnim čvorovima te 13% lokalnih recidiva u bolesnika s lokalno proširenom bolesti i negativnim limfnim čvorovima pokazuje da radikalna cistektomija uz regionalnu limfadenektomiju omogućava najbolju lokalnu (zdjeličnu) kontrolu bolesti (46, 47).

Bolesnici s pozitivnim limfnim čvorovima imaju znatno kraće preživljenje. 52% bolesnika s bolešću ograničenom na organ uz pozitivne limfne čvorove preživi 5 godina, dok s lokalno proširenom bolešću 5-godišnje preživljenje ima samo njih 17%. Još jedanput se jasno vidi krucijalna uloga patološke procjene stadija bolesti za preživljenje.

Kakve izgleda daje radikalna cistektomija bolesnicima sa zahvaćenom prostatom?

Pagano i suradnici definirali su dva različita puta zahvaćanja prostate (46):

- proširenje tumora uretre u prostatu
- izravno širenje tumora mjehura u samu prostatu.

Oni su našli da će samo 21,5% bolesnika sa zahvaćenom prostatom preživjeti 5 godina.

Kasnije su studije pokazale bolje 5-godišnje preživljenje za bolesnike kojima karcinom uretre zahvaća prostatu (46%) u odnosu prema bolesnicima s izravnim proširenjem karcinoma mjehura (7%).

Što je s bolesnicima koji su stari, odbijaju radikalnu cistektomiju ili jednostavno nisu sposobni podnijeti takav zahvat? Ili onima koji imaju lokalno uznapredovalu bolest (pT4b)

gdje tumor zahvaća zid zdjelice ili trbušnu stijenku? Ovakvi bolesnici postaju nevjerojatno težak klinički izazov pri čemu opet treba razmišljati o kirurgiji na individualnoj osnovi. Urinarna diverzija s cistektomijom ili bez nje, palijativna kemoterapija, radioterapija, ponovljeni TURBT, arterijska embolizacija, moguće su opcije.

Što učiniti s bolesnicima s ponovljenim hematurijama, jakim lokalnom boli, teškim dizurijama, opstrukcijom donjeg i gornjeg urinarnog trakta?

Indikacije za palijativnu cistektomiju jesu, općenito, lokalno uznapredovala bolest s teškim iritacijskim simptomima mokrenja, bol i recidivne hematurije koje zahtijevaju ponovljene transfuzije krvi. Jasno je da takvi bolesnici imaju povećan perioperativni morbiditet i mortalitet (47).

Može li limfadenektomija biti kurativna ili služi samo za precizno određivanje stadija bolesti?

Budući da CT i MRI imaju nisku senzitivnost (do 30%), kirurško odstranjenje limfnih čvorova i njihovo histološko ispitivanje daju najpreciznije podatke o statusu limfnih čvorova.

Povijesno, uz cistektomiju bez limfadenektomije s pozitivnim limfnim čvorovima, petogodišnje preživljenje iznosilo je 4 – 7% (48).

Godine 1982. Skinner izvješćuje o poboljšanju petogodišnjeg preživljenja na 36% kod bolesnika s pozitivnim čvorovima uz limfadenektomiju, dok Stein i suradnici izvješćuju o 35% bolesnika s petogodišnjim, odnosno 34% s desetogodišnjim preživljenjem (37, 48).

Svi ovi nalazi dovode do koncepta proširene limfadenektomije. Općenito bi se moglo reći da bolesnici sa zahvaćanjem limfnih čvorova ili bez njega imaju koristi od proširene limfadenektomije. Činjenice govore da kod bolesnika gdje se radi proširena limfadenektomija nije porastao morbiditet ili mortalitet, iako sam zahvat uzima nešto više vremena (49).

Na kraju treba istaknuti da mortalitet nakon radikalne cistektomije iznosi od 0,8 do 8,3% (50, 51). Procjena mortaliteta 30 dana nakon zahvata napuštena je te se traži procjena nakon 90 dana.

Isbarn i suradnici pokazali su da je smrtnost nakon 30 dana iznosila 1,1%, nakon 60 dana 2,4% i 3,9% nakon 90 dana (52).

Danas se smatra da važnu ulogu ima iskustvo samog operatera, zato broj operacija u jednom centru i broj operacija po jednom kirurgu utječu na broj komplikacija i mortalitet (53). Clavienov sustav uz njegove modifikacije standard je za izvješćivanje o komplikacijama i mortalitetu nakon kirurškog zahvata (54).

LITERATURA

- Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP i sur. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol* 2007;25:285–95.
- American cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta, Georgia: American cancer Society 2006.
- McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997;79:91–3.
- 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.
- Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991;46:6–15.
- Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S i sur. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer causes control* 2003;14:907–14.
- Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt HM. Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol* 2004;21:382–91.
- 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;119:510–5.
- Travis LB, Curtis RE, Glimelius B i sur. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:524–30.
- Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B i sur. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995;63:1–6.
- Boorjian S, Cowan JE, Konety BR 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.
- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988;48:3853–5.
- Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75(Suppl 1):316–29.
- El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643–8.
- Kamat AM, Gee JR, Dinney CP i sur. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175:881–5.
- Sauter G, Algaba F, Amin MB i sur. Non-invasive urothelial neoplasias: WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors. U: Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I, ur. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004, str. 110–23.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W i sur. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk table; a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–5.
- Mian C, Pycha A. Risk stratification in superficial bladder cancer: fact or fiction. *EAU-EBU Update Series* 2007;5:63–9.
- 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.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M i sur. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(Suppl 1):4–34.
- American Urological Association. Guidelines for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. Linthicum, MD: AUA; 2007.
- Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdú-Tartajo F, Bueno-Chomón G, Leal-Hernández F, Bielsa-Carrillo A. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol* 1999;36:221–4.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB i sur. Bladder tumour markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(Suppl 1):35–63.
- Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ i sur. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol* 2003;170:226–9.
- Maruniak NA, Takezawa K, Murphy WM. Accurate pathological staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling. *J Urol* 2002;167:2404–7.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303–14.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004;63:682–6.
- Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169:1706–8.
- Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy—often too late? *Eur Urol* 1987;13:361–7.
- Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;53:146–52.
- van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y i sur. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56:430–42.
- Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol (Suppl)* 2009;8:542–8.
- Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. *Eur Urol* 2007;51:690–7, discussion 697–8.
- Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD i sur. Prospective study of (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314–20.

36. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486–92.
37. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R i sur. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666–75.
38. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F i sur. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690–6.
39. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74–6.
40. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165:808–10.
41. Jakse G, Hall R, Bono A i sur. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001;40:144–50.
42. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004;94:1258–62.
43. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002;41:440–8.
44. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N i sur. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogenous patient cohort. *J Urol* 1999;161:1494–7.
45. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449–54.
46. Pagano F, Bassi P, Ferrante GL i sur. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol* 1996;155:244–7.
47. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005;174:1177–82.
48. Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982;128:34–6.
49. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H i sur. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139–44.
50. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D i sur. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007;51:397–402, discussion 401–2.
51. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PM, Harrison SC. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43:246–57.
52. Isbarn H, Jeldres C, Zini L i sur. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2009;182:70–7.
53. Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, Joslyn SA. Impact of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality from radical cystectomy: data from the health care utilization project. *J Urol* 2005;173:1695–700.
54. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Ivan Gilja, prim. dr. med.
Zavod za urologiju KB „Sveti Duh“
10000 Zagreb, Sveti Duh 64
e-mail: ivan.gilja@zg.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

10. 1. 2015. / January 10, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. 4. 2015. / April 14, 2015

