

## Pregled liječenja i epidemioloških obilježja u bolesnika liječenih zbog tumora mokraćnoga mjehura, pijelona i uretera u zadnjih 10 godina na Klinici za urologiju, Kliničke bolnice Osijek

Dalibor Šimunović, Josip Galić, Antun Tucak

Klinika za urologiju, Klinička bolnica Osijek

Stručni članak

UDK 616.62.-006-085

Prispjelo: 14. listopada 2005.

Hrvatska se kao i druge države svijeta suočava s visokim porastom incidencije karcinoma, a karcinom mokraćnog mjehura ističe se porastom više od 2 puta u zadnjih 10 godina. U ovoj retrospektivnoj studiji analizirali smo sve bolesnike operirane na našoj klinici od 1994. do 2003. zbog tumora mokraćnoga mjehura, kanalnoga sustava bubrega i uretera. Ukupno je zbog tumora kanalnoga sustava i uretera operirano 84 bolesnika, prosječno stara 70,2 godine, od kojih je nešto više žena. Zbog tumora mokraćnoga mjehura operirano je 1079 bolesnika, od toga je u 41 bolesnika rađena cistektomija. Prosječna starost je bila 66,3 godine, a muškarci su 3,4 puta češće oboljeli. Ukupno su bile dvije perforacije mokraćnoga mjehura i dva smrtna slučaja nakon cistektomije. Općenito su sve osobine naših bolesnika u skladu s očekivanim podatcima.

**Ključne riječi:** epidemiologija, klinika, liječenje, tumor mokraćnog mjehura, pijelona i uretera

### UVOD

Incidencija svih oblika raka je u stalnome porastu u cijelome svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. Rak mokraćnoga mjehura je u zadnjim desetljećima u posebno velikom porastu. U svjetskim razmjerima oko 6% svih tumora čine tumori mokraćnoga mjehura, a dijagnoza se postavlja uglavnom u starijih od 60 godina (1). U Hrvatskoj je broj novih slučajeva u zadnjih 15 godina porastao za 100%, pa je tako 1990. godine bilo 325 slučajeva raka mokraćnoga mjehura u muškaraca, 1993. godine 385 slučajeva, 2003. godine 638 muškaraca je oboljelo, a ukupno su u toj godini 852 osobe oboljele od raka mokraćnoga mjehura. Ukupno rak mokraćnoga mjehura čini 4,3% od svih tumora 2003. godine u Hrvatskoj, 6% u muškaraca i 2,4% u žena, s većinskom muškom populacijom u omjeru muški - žene 3:1. Zahvaljujući boljoj medicinskoj skrbi, koja je i dostupnija, danas se s lakoćom može dokazati rak mokraćnoga mjehura. Dobro su poznati i etiološki faktori koji mogu doprinijeti razvoju raka mokraćnoga mjehura: pušenje, radnici u industriji (gume, kože, boja), a postoje dokazi i da trauma urotela mokraćnoga mjehura povećava rizik za razvoj raka mokraćnoga mjehura (2). U vrijeme dijagnoze oko 85% tumora mokraćnog mjehura je ograničeno na mjehur, a 15% je lokalno invazivno ili su prisutne udaljene metastaze (1). Trenutačno se najviše primjenjuje TNM klasifikacija tumora mokraćnoga mjehura (tablica 1), bazirana na dubini invazije tumora u stijenku mokraćnoga mjehura (3). S obzirom da je, naročito kod manjih tumora, teško odrediti proširenost prije operativnog liječenja, u preko polovice slučajeva tumora mokraćnog mjehura klinički je podcijenjena proširenost bolesti. Histološki preko 90% svih tumora mokraćnoga mjehura jeste karcinom prijelaznoga epitela, a manjim udjelom nalazi se planocelularni karcinom, adenokarcinom ili metastaze drugih tumora. Bolesnici se većinom prezentiraju s bezbolnom hematurijom, bilo makroskopskom ili mikroskopskom, bez drugih simptoma zbog uglavnom lokalizirane bolesti. Laboratorijska analiza urina i cistoskopija se uglavnom primjenjuju za postavljanje dijagnoze, dok se s intravenskom urografijom i/ili CT-om

zdjelice dobiva uvid u postojanje tumora u kanalnom sustavu bubrega, ureterima ili podatak o proširenosti bolesti. Iako sada postoje brojne sheme liječenja tumora mokraćnoga mjehura, kirurško liječenje ostaje metoda prvoga izbora. Transuretralna resekcija je metoda izbora za tumore do T2, a po nekim autorima u kombinaciji sa zračenjem i/ili intravezikalnom kemoterapijom može se primijeniti i za tumore T2 stadija. Svi bolesnici s tumorom T3 su kandidati za radikalnu cistektomiju s derivacijom urina, iako brojni centri preporučuju da se i kod T2 tumora učini cistektomija (čak i T1 tumori, ako su visokog stupnja malignosti - G3, u nekim centrima liječe se cistektomijom), (4,5,6). U svih bolesnika, kod kojih je to moguće, treba učiniti kontinentnu derivaciju urina s konstrukcijom mokraćnoga mjehura jednom od brojnih metoda, iako se u selektiranih bolesnika i s nekontinentnim derivacijama urina postižu odlični rezultati. Imunoterapija, s BCG-om, i perioperativna intravezikalna kemoterapija preporučuju se u slučajevima karcinoma in situ te kod recidivnih malih i neproširenih tumora mokraćnoga mjehura (do T2) kao nadopuna kirurškoga liječenja. Kod inoperabilnih slučajeva tumora mokraćnoga mjehura, u prisutnosti udaljenih metastaza, te kao priprema ili nadopuna radikalne cistektomije, provodi se zračenje i/ili sistemska kemoterapija. Tumori kanalnoga sustava bubrega ili uretera su rijetki tumori, čine oko 4% svih tumora uroloških organa i uglavnom se pojavljuju u sedmom desetljeću života (7,8). U Hrvatskoj je 2003. godine bilo ukupno 38 oboljelih, 22 muškarca i 16 žena, što znači s manjim omjerom muškarci - žene od tumora mokraćnoga mjehura od 1,4:1. Svi etiološki faktori koji su povezani s tumorom mokraćnoga mjehura povezani su i s tumorima prijelaznoga epitela kanalnoga sustava i uretera, uz još od prije poznatu povezanost Balkanske endemske nefropatije s istim tumorima, koja je i odgovorna za značajan udio tumora kanalnoga sustava i uretera u bolesnika liječenih na našoj klinici. Simptomi i postavljanje dijagnoze, uz obaveznu intravensku urografiju, te po potrebi retrogradnu pijelografiju, isti su kao u slučajevima tumora mokraćnoga mjehura. Liječenje je kirurško: radikalna nefroureterektomija s resekcijom uretera i pripadajućim dijelom

TABLICA 1.  
TNM klasifikacija proširenosti tumora mokraćnog mjehura  
TABLE 1  
TNM staging of the spreading of urinary bladder cancer

T STUPANJ / T STAGE	PROŠIRENOST / SPREADING
Tis	karcinoma in situ carcinoma in situ
Ta	ne probija laminu propriju sluznice does not invade lamina propria of the mucous membrane
T1	probija laminu propriju sluznice invades lamina propria of the mucous membrane
T2a	invazija površinskog sloja mišića invades superficial bladder muscles
T2b	invazija dubokih slojeva mišića invades deep bladder muscles
T3a	mikroskopska invazija perivezikalne masti microscopic perivesical fat invasion
T3b	makroskopska invazija perivezikalne masti macroscopic perivesical fat invasion
T4a	invazija prostate, uterusu, vagine tumour invades prostate gland, uterus and vagina
T4b	invazija stijenke zdjelice ili abdomena tumour invades pelvic wall or abdominal wall

sluznice mokraćnoga mjehura. Iako je etiologija tumora mokraćnoga mjehura i kanalnog sustava dobro poznata, postavljanje dijagnoze relativno lako, a metode liječenja provjerene i učinkovite, stalno rastuća incidencija tih tumora postavlja nove izazove za urologe u godinama što dolaze.

#### METODE I BOLESNICI

Prilikom izvođenja ove retrospektivne analize bolesnika liječenih na našoj Klinici upotrijebili smo kompletne povijesti bolesti, ambulantne nalaze, operacijske protokole i sve druge povezane izvještaje za svakoga pojedinoga bolesnika. U analizu smo uključili: 1. sve bolesnike liječene zbog tumora mokraćnoga mjehura od 1994. do 2003. (ako su liječeni transuretralnom resekcijom) ili od 1984. do 2003. ako su liječeni cistektomijom; 2. bolesnike liječene zbog tumora kanalnoga sustava ili uretera od 1994. do 2003. godine. Svi bolesnici su operirani na našoj klinici, međutim dio je obrađivan i postoperativno praćen u vanjskim ustanovama. Patohistološka analiza je provedena na Odjelu za patologiju Kliničke bolnice Osijek.

#### REZULTATI

Ukupno su 84 bolesnika operirana zbog tumora kanalnoga sustava bubrega i uretera, s prosječnom starošću operiranih od 70,2 godine. Prosječna starost muške i ženske populacije je bila u prosjeku ista, a žene su bile češći bolesnici s omjerom 52 žene prema 32 muškarca. U svih operiranih bolesnika patohistološki nalaz je bio karcinom prijelaznoga epitela.

Ukupno 1079 bolesnika liječeno je zbog dijagnoze tumora mokraćnoga mjehura. Učinili smo ukupno 41 cistektomiju, od toga je bilo 34 muškarca i 7 žena, a prosječna starost operiranih

je bila 58,3 godine. Gledano po tipu operacije učinili smo 34 cistektomije s formiranjem ileuma conduita, jednom bolesniku smo napravili novi mjehur, a ostalo su uglavnom bile ureterokutaneostomije. Patohistološka analiza pokazala je u 81,5% bolesnika karcinom prijelaznog epitela, dok je u 18,5% bolesnika nađen planocelularni karcinom.

Transuretralna resekcija ili samo elektrokoagulacija tumora mokraćnoga mjehura je urađena u 1038 slučajeva, od toga transuretralna resekcija tumora u 802 slučajeva, a elektrokoagulacija u 236 slučajeva, s tim da je elektrokoagulacija urađena u 85% slučajeva kod malih recidivnih tumora mokraćnoga mjehura. Muškarci su upečatljivo češći, njih 619 je operirano nasuprot 183 žene. Prosječna starost operiranih transuretralnom resekcijom ili elektrokoagulacijom je bila ista: 66,3 godine. Patohistološka analiza je pokazala karcinom prijelaznoga epitela u 92,8% slučajeva, planocelularni karcinom u 3,6%, i ostalo u 3,6% slučajeva (metastaze, adenokarcinom). Kod svih operiranih transuretralnom resekcijom bile su samo dvije perforacije mokraćnoga mjehura koje su zahtijevale reviziju laparatomijom, a u slučajevima cistektomiranih bolesnika dva su umrla u postoperativnom tijeku. U naših bolesnika zabilježili smo 60% recidiva tumora mokraćnoga mjehura.

Zastupljenost stupnjeva histološke gradacije karcinoma mokraćnoga mjehura i TNM stadiji za sve bolesnike prikazani su na tablici 2. i 3., a u 10,5% slučajeva cistektomiranih bolesnika našli smo pozitivne regionalne limfne čvorove.

#### RASPRAVA

Iako po svojoj prirodi karcinom mokraćnoga mjehura ne pripada u visoko maligne tumore zbog značajnog porasta incidencije te zbog svoje sklonosti recidiviranju predstavlja, značajan

TABLICA 2.  
Histološki stupanj (grade) tumora mokraćnoga mjehura (u %)  
TABLE 2  
Histologic grade of urinary bladder cancer (in %)

GRUPA GROUP	STUPANJ (GRADE)		
	1	2	3
Svi bolesnici All patients	22	43	35
Novi bolesnici New patients	24	35	41
Recidivi Recurrent patients	18	54	28

TABLICA 3.  
TNM stadiji za operirane bolesnike (u %)  
TABLE 3  
TNM staging for operated patients (in %)

GRUPA GROUP	T STADIJ T STAGE				
	a	1	2	3	4
TUR – novi bolesnici TUR – new patients	43	32	19	6	-
TUR – recidivi TUR – recurrent patients	41	36	19	2	2
Cistektomije Cystectomies	0	18,5	31,5	31,5	18,5

urološki problem (1). Svi bolesnici koji dobiju karcinom mokraćnoga mjehura, bez obzira na uspjeh liječenja, vezani su uz doživotnu i prilično čestu urološku kontrolu te cistoskopije koja je sve samo ne ugodna. Također, o mutilirajućem učinku cistektomije, te utjecaju na kakvoću života u operiranih mora se voditi posebno računa. Prisutnost Balkanske endemske nefropatije te povezanost pripadajućih tumora prijelaznoga epitela u kanalnom sustavu bubrega i ureterima, koji su vrlo često obostrani, te utjecaj prisutnog zatajenja bubrega imaju snažan utjecaj na kakvoću života bolesnika. Stoga smo i pristupili ovoj analizi da bismo dobili sveobuhvatan uvid u opseg i rezultate liječenja bolesnika s tumorima prijelaznoga epitela (7,8,9).

Prema izvješćima Državnoga zavoda za statistiku vrlo je jasno da incidencija karcinoma mokraćnoga mjehura raste strmoglavo uz prisutno dvostruko povećanje broja novih slučajeva u manje od 15 godina, što vrijedi i za tumore kanalnoga sustava. Isto je vidljivo i prema broju operiranih na našoj klinici kojih je 1994. godine bilo 53, a 2003. ukupno 133 bolesnika. Mora se napomenuti da treba uzeti u obzir i rat u našoj državi, koji je posebno pogodno naše područje.

Naši podaci o bolesnicima s karcinomom kanalnoga sustava bubrega ili uretera su u skladu sa svjetskim podacima, osim što su kod nas češći u žena nego u muškaraca što nije u skladu s opće prihvaćenim normama. Objašnjenje za ovo se nalazi vjerojatno u određenom broju bolesnika s Balkanskom endemskom nefropatijom, jer je poznato da su tumori prijelaznoga epitela kanalnoga sustava bubrega i uretera češći u žena s endemskom nefropatijom.

Prosječna starost i omjer muškaraca i žena u naših bolesnika s karcinomom mokraćnoga mjehura u skladu su s prije opisanim normama. Godišnje se na našoj klinici napravi 4-5 cistektomija, a razlog relativno manjega broja cistektomija treba tražiti u činjenici da bolesnici mogu odbiti predloženu operaciju, kao i u prisutnosti drugih bolesti koje značajno povećavaju rizik operacije. Metoda izbora za derivaciju urina je ileum konduit kojim se postiže dobra kontrola bolesti i s obzirom na reakcije bolesnika zadovoljavajuću kakvoću postoperativnog života. Prisutan je nešto veći postotak planocelularnoga karcinoma koji dodatno pogoršava prognozu, a i nešto veći postotak (18,5% lokalne invazije i 10,5% metastaze u limfne čvorove) proširene bolesti u odnosu na svjetske standarde. Nažalost, jedino objašnjenje za ovo je kasno postavljanje dijagnoze, iako je mreža uroloških ambulanti raširena. Ne tako rijetko čuje se da bolesnik navodi trajanje hematurije od godinu dana i duže prije javljanja liječniku.

Sve karakteristike naših bolesnika kojima smo učinili transuretralnu resekciju su u skladu s podacima drugih autora. Isti podaci nam daju za pravo kada prakticiramo samo elektrokoagulaciju kod malih tumora mokraćnoga mjehura, prvenstveno recidiva, iako se time ne dobiva materijal za patohistološku analizu. Postotak recidiva od 60% je u skladu s podacima drugih autora, te se može zaključiti da elektrokoagulacija malih recidivnih tumora ne ugrožava bolesnika, a kontrola bolesti je kao i u institucijama koje ne prakticiraju elektrokoagulaciju kao metodu liječenja (9). Prosječna starost operiranih, kao i omjer muškaraca i žena je očekivan, bez bitnijih odnosa od prihvaćenih vrijednosti.

Tijekom analiziranih 10 godina bile su samo dvije perforacije koje su zahtijevale laparatomiju i zbrinjavanje bolesnika, što je u rangu najboljih, objavljenih rezultata liječenja. Također, dva smrtna slučaja postoperativno poslije cistektomije bila su u bolesnika lošijega općega statusa i s intraoperativno procijenjenom proširenijom bolesti nego što je preoperativna obrada pokazala.

U zaključku se može reći da iako je incidencija karcinoma prijelaznoga epitela mokraćnoga mjehura, kanalnoga sustava bubrega i uretera u stalnome porastu, naši bolesnici ne odstupaju značajno od svjetskih standarda te da primaju odgovarajuću terapijsku skrb. U vremenu u kojemu živimo neuobičajeni podaci o makrohemiturijama, koje traju godinu dana i duže, sugeriraju potrebu za preventivnim i edukacijskim mjerama koje u konačnici mogu dovesti do smanjenja incidencije tumora prijelaznoga epitela te još boljih rezultata liječenja.

#### LITERATURA

1. Tanagho EA, McAninch JW. Smiths General Urology (Lange Clinical Science). 16. izd. 2004. str. 324-400
2. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13(5):291-8

3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, i sur. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading and diagnosis. *Urology* 2005;66(6):4-34
4. Soliman AS, Levin B, El-Badaway S, Nasser SS, Raouf AA, Khaled H, I sur. Planning cancer prevention strategies based on epidemiological characteristic. *Public Health Rev.* 2001;29(1):1-11
5. Carrion R, Seigne MB. Surgical management of bladder carcinoma. *Cancer Control.* 2002;9(4):284-92.
6. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol.* 2004;22(2):86-92.
7. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52(4):594-601
8. Lee SH, Lin JS, Tzai TS, Chow NH, Tong YC, Yang WH, i sur. Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol.* 1996;29(3):266-70
9. Šimunović D, Galić J, Koproščec D. Transurethral treatment of bladder cancer (1994 - 2003) at Department of urology, Clinical Hospital Osijek.
10. Slovenian urological symposium: book of abstract. 12-13 Velenje, Slovenia: Opća bolnica Slovenjegrade; 2005.

### OVERVIEW OF TREATMENT AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS TREATED FOR URINARY BLADDER TUMORS, PYELON TUMORS AND URETER TUMORS OVER THE PAST 10 YEARS AT THE CLINIC FOR UROLOGY OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OSJEK

Dalibor Šimunović, Josip Galić, and Antun Tucak  
Clinic for Urology, University Hospital Osijek

#### ABSTRACT

Croatia, as many other countries, is facing an increased number of cancer patients, and especially bladder cancer is showing more than double-fold increase in incidence. In this retrospective study we analysed all patients operated at our Clinic from 1994-2003 due to urinary bladder cancer or cancer of the collecting system. The total of 84 patients, predominately women with the average age of 70,2 were operated for cancer of the collecting system. 1079 patients were operated for bladder cancer, 41 of them underwent cystectomy and the other were treated by means of transurethral resection and the average age of all patients was 66,3 years. We had two bladder perforations, and two deaths after cystectomy. Overall, all descriptive factors of our patients were as expected.

**Key words:** cancer, urinary bladder, transitional epithelium, treatment, epidemiology