

## Neke novije spoznaje o karcinomu mokraćnog mjehura

**Ruder Novak, Darko Kröpfl i  
Antun Tucak**

Stručni rad  
UDK 616.62-006.6  
Prispjelo: 11. veljače 1994.

Klinika za urologiju Kliničke bolnice Osijek i Klinik für Urologie, Kinder Urologie und Urologische Onkologie, Evangelische Huyssens Stiftung/Knappschaft GmbH, Essen, Njemačka

U uvodu su izneseni neki noviji pogledi na patogenezu i razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, pri čemu je naglašeno značenje karcinoma in situ kao samostalne, ali i kao prateće pojave; zatim lamine proprije u procjeni invazivnosti karcinoma i, konačno, stupnja diferencijacije kao faktora izbora terapije i prognoze bolesti.

Klasičnim bazičnim pretragama (citologija, citoskopija, endoskopska biopsija, bimanuelni pregled u anesteziji i iv.urografija) danas su

priključene kompjutorizirana tomografija i ultrazvuk.

Nabrojani su također i ukratko objašnjeni prediktori malignog rasta, podijeljeni na kliničke, histološke, molekularne i antigenske.

Iznesen je također pregled suvremene terapije karcinoma mjehura, klasificiranog iz praktičkih razloga na površne, invazivne, uznapredovale, te na karcinome u bolesnika visokog rizika.

**Ključne riječi:** karcinom mokraćnog mjehura

### PATOGENEZA

Neoplastična transformacija nekog tkiva odražava međusobno povezanu akciju dvaju događaja, nazvanih inicijacija i promocija. Inicijacija je proces biokemijskih promjena u dezoksiribonukleinskoj kiselini (DNA) staničnih jezgara nepoznatog uzroka. Na ove promjene kancerogeni djeluju na dva načina: ili ometaju oporavak oštećene DNA, ili ubrzavaju množenje stanica s tako oštećenim jezgrama (9, 11). Promocijom, pak, nazivamo selektivnu stimulaciju proliferacije upravo tih stanica u kojima se dogodila inicijacija (27).

Smatra se da je potreban dugi period kumulativnog djelovanja inicijativnih i promotivnih agensa na urotel, da bi došlo do razvoja klinički prepoznatljivog karcinoma mokraćnog mjehura (16). Prema današnjem shvaćanju, promocijom izazvana proliferacija stanica vodi do benignog bujanja uroepitela, ono poprima invazivnu narav tek djelovanjem nekog, za sada nepoznatog faktora sa strane domaćina (20).

### ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

U središtu je interesa rano otkriće karcinoma na temelju premalignih promjena u rasponu od displazije uroepitela do karcinoma in situ, što je posebno istraženo u radnika izloženih poznatim karcinogenima, kao što su aromatski amini, duhan, umjetni zaslađivači, šistozomijaza i fenacetin (10, 11, 8, 30, 33, 44, 46, 61, 68, 69). Za sve ove kancerogene zajednička su dva svojstva: dugi period latencije i kumulacija efekta (12, 54).

Odnos spolova je 2,9-4,8: 1 u korist muškaraca, uz napomenu da se taj odnos neprestano smanjuje u prilog žena, paralelno s porastom učešća žena u proizvodnim aktivnostima, a sličan je odnos između spolova i u mortalitetu (28).

Kao što je poznato, oko 80% karcinoma mjehura nastaje nakon 50-te godine života, s najvišom učestalošću u prvoj polovici 7-og desetljeća (41).

Dakle, prema našim saznanjima o etiologiji i epidemiologiji karcinoma mokraćnog mjehura, izuzev saznanja o sve učestalijem obolijevanju žena, nismo mnogo napredovali.

## PATOHISTOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Od kliničkog su interesa tri pojma: 1) "grading", 2) "staging" i 3) Cis.

1. "Grading", stupanj stanične displazije. U kategorizaciji stanične displazije postoji prilična zbrka. Patolozi uglavnom razlikuju četiri, a kliničari tri kategorije (6, 37). Bitna je, međutim, povezanost "gradinga" sa "stagingom": što je stupanj displazije viši, veća je i vjerojatnost tumorske invazije. Tako, na primjer, stupanj I. po Bergkvistu praktički nije invazivni tumor, stupanj II. u 50% slučajeva postaje invazivni, stupanj III. u 80%, dok je stupanj IV. u 100% slučajeva invazivni karcinom (34, 49).

2. "Staging" - stupanj tumorske invazije. Iako TNM klasifikacija razlikuje 4 grupe, u praksi je bitan samo odgovor na pitanje da li je tumor invazijom prošao laminu propriju i prodro u mišić - ili nije (60). Ako je prošao laminu propriju, onda je to invazivni karcinom s velikom učestalošću metastaza u trenutku dijagnoze i lošom prognozom, a ako nije, onda je to površni karcinom, u pravilu bez metastaza i, uz korektnu terapiju, s dobrom prognozom (43).

3. Cis - intraepitelni tumor sa svim karakteristikama karcinoma. Otkrio ga je Melicow prije 40 godina, ne uvidjevši njegovo pravo značenje (45). Danas, međutim, znamo da ovaj tumor, izoliran prije ili poslije, poprima invazivnu narav, a da u pratnji primarnog karcinoma znatno pogoršava prognozu bolesti (1).

U zaključku možemo reći da ono što danas smatramo bitnim u prosudbi značenja histološkog nalaza jeste da ustanovimo dubinu prodora karcinoma, pri čemu je prijelomna razina lamina proprija. Zatim da ustanovimo stupanj stanične displazije i, konačno, treba utvrditi postojanje Cis-a.

## SIMPTOMATOLOGIJA

Na području simptomatologije karcinoma mjehura nema ništa novog: bezbolna hematurija ostaje dominantni simptom u 80-85% slučajeva (51, 63). Nešto je češća pojava iritabilnosti mjehura, po svoj prilici uzrokovana sve učestalijom endoskopskom terapijom, kojom prilikom je važno naglasiti da intenzitet simptoma ne ide uporedo s progresijom i opsegom bolesti (53).

## DIJAGNOZA

Dijagnostički se postupak osniva na 1) temeljnim i 2) dopunskim pretragama.

### 1. Temeljne pretrage

a) *Citološki* pregled mokraće. Danas smatramo da ovaj pregled služi u prvom redu preventivnom pregledu ugrožene populacije, a zatim praćenju tijekom

bolesti kod liječenog karcinoma. Kompjutorizacijom ovog pregleda povećava se njegova točnost i objektivnost, uz mogućnost reprodukcije (38).

b) *Cistoskopija*: ovom se klasičnom pretragom ustanovljuje postojanje tumora, njegov makroskopski izgled, broj tumora i promjene u njegovoj okolini, uz napomenu da, kraj svih novih i sofisticiranih (a daleko skupljih) pretraga, cistoskopija svojim značenjem još nije nadmašena (48).

c) *Bimanuelni* pregled u anesteziji neizbježan je klinički pregled, nerijetko zanemaren u eri invazije tehnoloških pomagala. Daje dragocjene podatke o veličini, pomičnosti i konzistenciji tumora, ukazujući time na njegov maligni potencijal (48, 51, 53).

d) *Endoskopska* biopsija uzeta iz sredine tumora, njegove baze i neposredne okolice, daje elementarne podatke o histološkoj morfologiji tumora, dubini penetracije i eventualnom prisustvu karcinoma in situ (53).

e) *I. v. urografija*: asimetrični zastoj ukazuje na invazivnu narav karcinoma, uz napomenu da 15% neinvazivnih karcinoma također pokazuje asimetrični zastoj (51, 53).

f) *Kompjutorizirana* tomografija daje pozitivnu sliku intravezikalne protruzije, zadebljanje stijenke uslijed tumorske infiltracije (ali i zbog opetovanog TUR-a !), perivezikalni prodor i povećane limfne čvorove zdjelice (51, 53, 58).

g) *Ultrazvuk* je danas neizostavna i sve više inicijalna pretraga, čija preciznost raste sa stupnjem invazije (17, 32). Prednosti su ove pretrage u jednostavnosti izvedbe, dobroj toleranciji bolesnika i jeftinoći.

### 2. Dopunske pretrage

Ove su pretrage prije svega od znanstvenog značenja, jer se prvenstveno ispituje maligni potencijal površnog karcinoma. To su antigeni krvnih grupa na površini tumorskih stanica, kromosomska analiza, protočna citometrija, karcinoembrionski antigen te encimi u stanicama površnog karcinoma (18, 24, 39, 47, 59). O tome će više govora biti u slijedećem poglavlju.

U zaključku je važno naglasiti da su temeljne pretrage, s ultrazvukom i kompjutoriziranom tomografijom, povećane na ukupno 6. Bez ovih se pretraga danas ne može postaviti egzaktna dijagnoza i prognoza bolesti, kao niti izvršiti korektan izbor liječenja. Od ovih se pretraga, nažalost, u praksi često zanemaruju one najjednostavnije i najjeftinije, kao što su bimanuelni pregled u anesteziji, cistoskopija i intravenska urografija, koje nam najčešće pružaju sve elementarne podatke.

## PREDIKTORI MALIGNOG POTENCIJALA POVRŠNOG KARCINOMA

Dovoljno je pogledati bilo koji urološki udžbenik od prije 15 i više godina da bismo se uvjerali da ovog poglavlja nema, dok je danas nezamislivo govoriti o karcinomu mjehura, a ne spomenuti prediktore malignog rasta, odnosno tzv. tumor markere.

Površnim se karcinomom smatra tumor ograničen na sluznicu i laminu propriju stijenke mjehura, odnosno tumor koji ne infiltrira mišić. Prosječno preživljenje s tim tumorom iznosi 90%, dok invazivni rast poprima 10-15% ovih tumora (22).

Prediktori malignog rasta površnog karcinoma (od kojeg, kako se pretpostavlja, potječe i invazivni karcinom), od posebnog su praktičnog značenja, jer klasificiraju ove tumore na osnovu rizika recidiva i potencijalnog malignog rasta. Time ujedno prediktori diktiraju i izbor terapije.

Oni se dijele u 4 grupe: klinički, histološki, molekularni i antigenski.

### 1. Klinički prediktori

a) *Veličina* tumora: postoji direktni odnos između veličine primarnog tumora i brzine pojave recidiva, dubine invazije, progresije bolesti i preživljenosti (19, 22, 25, 49, 51).

b) *Multifokalnost*: ovaj faktor posebno povećava rizik recidiva, a manje invazivnog rasta. Rizik recidiva u upravnom je razmjeru s brojem tumora (19, 29, 42, 43, 51).

c) *Vrijeme* pojave recidiva: ovaj faktor čvrsto korespondira s učestalošću recidiva i progresijom bolesti. Što se recidiv brže pojavljuje, to je veća mogućnost ponovnih recidiva i progresije bolesti (14, 19).

### 2. Histološki prediktori

a) *"Grading"* - stupanj dediferencijacije stanica tumora. Najčešće korišteni sistem "gradinga" je onaj po Bergquistu (6). Uprkos subjektivnim ocjenama, "grading" je moćni prediktor recidiva, progresije bolesti i preživljenja bolesnika (22, 51).

b) *"Staging"* - stupanj prodora tumora u dubinu, u direktnoj je proporciji s gradingom i sigurni je prediktor recidiva, progresije bolesti i preživljenosti bolesnika, pri čemu je prelomna točka prodor kroz laminu propriju (2, 25, 51).

c) *Karcinom in situ* (Cis) je klasificiran kao G III. po Bergquistu, lociran je intraepitelno i prividno je neinvazivan. U pratnji papilarnog tumora, znatno pogoršava prognozu bolesti, prelazeći u 85% slučajeva u invazivni karcinom unutar 2 godine, dok izoliran može ostati inaktivan i 10 godina (22, 67, 70).

d) *Promjene okolne* sluznice u obliku stanične displazije različitog stupnja utječu na učestalost recidiva, dok progresiju bolesti povisuju s 8 na 33% (22, 25, 57).

### 3. Molekularni prediktori

Molekularni su prediktori osjetljiviji od histoloških jer su potonji samo posljedica prvih, a sastoje se u promjenama broja i izgleda kromozoma. Broj može biti povećan iznad normalnih 46, što se mjeri indirektno, ocjenjujući pomoću protočne citometrije ukupnu koncentraciju DNA. Promjene izgleda kromosoma sastoje se u pojavi atipičnih "marker" kromosoma (obično je to 11-ti kromosom) (18).

### 4. Antigenski prediktori

a) *Na površini* normalnog uroepitela nalaze se antigeni krvnih grupa (ADO/H/) i tzv. Lewisovi antigeni. Tijekom neoplastičnog procesa ovi se antigeni uništavaju, pa se njihova koncentracija smanjuje uporedo s malignom transformacijom tumora, sve do ispod detektabilnih vrijednosti, mjerenih indirektnom imunofluorescencijom (40).

b) *Unutar* tumorskih stanica nalaze se antigeni kojih nema u normalnoj sluznici mjehura. Među njima je najznačajniji karcinoembrionski antigen (CEA) koji se dokazuje u mokraći, ali i u serumu bolesnika s karcinomom mjehura, uz napomenu da su osjetljivost i specifičnost testa preniski za praktičnu primjenu (26, 64, 65).

U zaključku se može reći da za redovne potrebe, u praktičnoj medicini, dostaju klinički i histološki prediktori koji daju dovoljno podataka za dijagnozu, prognozu bolesti i izbor terapije. Indirektno kompjutorsko mjerenje kvantuma DNA pomoću snopa laserskih zraka previše je skupo i komplicirano, slično kao i utvrđivanje antigenskih prediktora, da bi za sada imalo drugo značenje osim znanstvenog ispitivanja.

## INDIKACIJE ZA LIJEČENJE

U osnovi površni se karcinom liječi endoskopski, invazivni radikalnom kirurgijom, a uznapredovali karcinom palijativnim i simptomatskim mjerama. Od toga, međutim, ima dosta odstupanja.

### Površni karcinom (Ta, T1, Tis)

Ovaj tumor čini dvije trećine karcinoma mjehura. Prognozu pogoršava paralelni nalaz displazije, kao i Tis u naoko zdravoj sluznici, što u 50-70% slučajeva ukazuje na invazivni rast u bliskoj budućnosti (29).

Metoda izbora za liječenje je endoskopska resekcija s adjuvantnom BCG terapijom, kojom se postiže potpuna remisija bolesti u 70%, za razliku od TUR-a samog, koji potpunu remisiju postiže u svega 30% slučajeva (36). Dok je pozitivni utjecaj adjuvantne BCG terapije na recidiv bolesti nedvojbjen, utjecaj na progresiju bolesti nije statistički dokazan, iako su i u tom smislu objavljeni povoljni rezultati (52). Zasad je sigurno samo to da je učinak BCG na progresiju bolesti efektivniji u slučaju visoko nego u slučaju nisko diferenciranog karcinoma (52).

Nalaz Cis-a u okolici, pogotovo uz prisustvo drugih kliničkih i histoloških prediktora malignog rasta, čini bolesnika kandidatom za radikalnu kirurgiju (55).  
Invazivni karcinom (T2/3)

Prognoza ovog karcinoma je loša, budući da se bez obzira na terapiju za sada ne može postići više od 40 do 50% 5-godišnjeg preživljenja (24, 50, 60). Najbolje rezultate pruža kombinirana terapija: preoperativna radioterapija (kratka i intenzivna), neposredna radikalna kirurgija, na koju se nadovezuje generalna kemoterapija (3, 66).

S obzirom da je kirurgija dosegla svoj maksimum, njeno se daljnje poboljšanje rezultata može očekivati samo boljom selekcijom bolesnika, zahvaljujući sve savršenijoj dijagnostičkoj tehnici, ali i sve moćnijim, a manje toksičnim kemoterapeutcima (60).

#### Uznapredovala bolest (T4 N+ M+)

Gotovo jedna trećina bolesnika već ima metastaze prilikom dijagnoze, a tijekom liječenja polovica bolesnika s invazivnim karcinomom razvija metastaze (7).

U prvom je planu kemoterapija, koja je u slučaju generalizirane bolesti mahom i jedini modus liječenja. Ako se, međutim, radi o lokoregionalnom relapsu, u obzir dolazi i tzv. "salvage" cistektomija, uz napomenu da kirurgija u ovoj grupi prvenstveno predstavlja simptomatsku terapiju (7, 21, 62).

Također je važno napomenuti da radioterapija relapsa bolesti, bez obzira na primarno liječenje, samo povećava učestalost komplikacija, a ne utječe na preživjelost bolesnika (55).

#### Karcinom u bolesnika visokog rizika

Zahvaljujući kvalitetnoj preoperativnoj pripremi, anesteziji i postoperativnoj njezi, dob bolesnika minimalno utječe na neposredne, ali izrazito negativno na kasne rezultate cistektomije (5). Ukupan neposredni postoperativni mortalitet jednak je onome u mlađoj dobi, ali su rane i kasne komplikacije znatno češće u starijem bolesnika (15).

Supravezikalna derivacija bez cistektomije praktički nema mortaliteta ni u bolesnika povišenog rizika (4, 48, 71).

Positivni učinak kemoterapije, koja se u ovakvim prilikama koristi kao monoterapija, nije potvrđen (56).

Stoga možemo zaključiti da je kod površnog karcinoma učinjen veliki napredak u smislu smanjenja učestalosti recidiva primjenom adjuvantne BCG terapije. Kod invazivnog karcinoma, daljnje se poboljšanje rezultata liječenja može očekivati u boljoj selekciji bolesnika za radikalni zahvat, zahvaljujući napretku dijagnostičkih mogućnosti.

U slučaju uznapredovale bolesti, stanovito se poboljšanje rezultata liječenja može očekivati otkrićem novih kemoterapeutika, ali i zahvaljujući

boljem poznavanju molekularnih zbivanja prilikom razvoja kemorezistencije (31).

U bolesnika visokog rizika, s napretkom pratećih struka, danas je moguće provesti i opsežni zahvat sa zadovoljavajućim rezultatom.

#### LITERATURA

1. Althausen AF, Prout Gjr, Daly JJ. Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116: 575-7.
2. Anderstrom C, Johanssen S, Nilsson S. The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol* 1980; 124: 23-9.
3. Azab M, Theodore C, Cukier J, Beurton D, Drez JL. Chimiotherapie adjuvante dans les cancers infiltrants de la vessie. *J d'urol* 1989; 95: 450-63.
4. Barlogie B, Drewinke B, Schuman J. Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man. *Am J Med* 1980; 69: 195-9.
5. Begg CB, Carhorne PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. *Cancer* 1983; 52: 1986-92.
6. Bergkvist A, Ljungkvist A, Moberger G. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. *Acta Chir Scand* 1965; 130: 371-8.
7. Blandy JP, England HR, Evans SJW. T3 bladder cancer: the case for salvage cystectomy. *Brit J Urol* 1980; 52: 506-10.
8. Brand KG. Shistosomiasis - cancer: etiological considerations. *Acta Trop (Basel)* 1979; 36: 203-10.
9. Brooker P. Chemical carcinogenesis. *Br Med J* 1980; 36.
10. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates. *Br J Int Med* 1954; 11: 75-81.
11. Cohen SM. Urinary bladder carcinogenesis: initiation-promotion. *Semin Oncol* 1979; 6: 157-60.
12. Cohen SM. Urinary bladder carcinogenesis: Initiation-promotion. *Semin Oncol* 1979; 6: 157-61.
13. Cole O. Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet* 1979; 1: 1335-9.
14. Das G, Buxton NJC, Stewart PAH. Prognostic Significance of ABH antigenicity of mucosal biopsies in superficial bladder cancer. *J Urol* 1986; 136: 1194-7.
15. Drago JR, Rohner Thjr. Cystectomy and urinary diversio: a safe procedure for elderly patients. *Urology* 1983; 21 (1): 17-9.
16. Droller MJ. Bladder Cancer. U: Graham SDjr. *Urologic Oncology*. Raven Press: New York 1986; 293-321.
17. Fišter H, Radović N, Novak R. Predoperativna procjena invazivnosti karcinoma mokraćnog mjehura intravezikalnom zvučnom sondom. *Med Vjesn* 1989; 21: 53-6.
18. Fišter H, Končar M, Novak R. Kromosomska analiza stanica površinskog karcinoma mokraćnog mjehura. Simpozij o raku mokraćnog mjehura. *Med fak: Zagreb* 1987; 28-9.
19. Fitzpatrick JM, Weste AB, Butler AM. Superficial bladder tumors: the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 1986; 135: 920-4.

20. Friedell GH, Jacobs JB, Nagy GK. The pathogenesis of bladder cancer. *Am J Path* 1977; 89: 431-8.
21. Goodman GB, Hislop TG, Elwood JJ, Balfour J. Conservation of bladder following definite irradiation or selective cystectomy in case of invasive bladder cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1981; 7: 569-73.
22. Predictive Markers in Recurrence and invasion of TCC. U: Prout GRjr.: *Bladder Cancer*. Vol. 2, No 3. Lippincott: Philadelphia 1988; 320-34.
23. Gustafson H, Tribukait B, Esposti PL. DNA pattern, histological grade and multiplicity related to recurrence rate in superficial bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 16: 135-40.
24. Hendry WF. Diagnosis and management of primary bladder cancer: a British perspective. U: Raghavan D.: *Bladder Cancer*. Arnold: London 1988; 69-93.
25. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ. Superficial bladder cancer: progression and recurrence 1983; 130: 1083-6.
26. Hetherington JW, Ewing J, Cooper EH. Evaluation of a Double Monoclonal Radioimmunoassay for the Measurement of CEA in the Urine of Patients with Bladder Cancer. *Europ Urol* 1986; 12: 270-3.
27. Hiatt HA, Watson JD, Winsten JA (ed). *Origins of Human Cancer*. Cold Spring Harbor: New York 1977;
28. Hill G. Epidemiological considerations. U: Javadpour N. *Bladder Cancer*. Williams & Wilkins: Baltimore 1984; 5-36.
29. Hofstädter F, Delgado R, Jakse G, Judmaier W. Urothelial dysplasia and CIS of the bladder. *Cancer* 1986; 57: 356-61.
30. Hoover R, Cole P. Population trends in cigarette smoking and bladder cancer. *J Epidemiol* 1971; 94: 409-13.
31. Huben RP. Metastatic bladder carcinoma. U: Prout GRjr. *Problems in Urology*. Vol 2. Number 3. Lippincott: Philadelphia 1988; 370-82.
32. Husband J. Noninvasive investigation of the patient with bladder cancer. Arnold: London 1988; U: Raghavan D. *Bladder Cancer*; 94-117.
33. Johansson S, Wahlqvist L. A prognostic study of urothelial renal pelvic tumors. *Cancer* 1979; 43: 2525-9.
34. Kern WH. The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer* 1984; 53: 1185-9.
35. Kern W. *Bladder Cancer: Flow Cytometry, ABO predictors and Tumor Markers*. U: Skinner DG. *Urological Cancer*. Crune & Stratton: New York 1983; 137-48.
36. Khanna OP. Multicenter study of superficial bladder cancer treated with intravesical BCG or Adriamycin. *Urology* 1990; 35 (2): 101-8.
37. Khoury S, Chatelain C. *Classification of Urological Cancer SCI*. Paris 1989; 20-30.
38. Koss LG, Bartels PH, Bibbo M. Computer discrimination between benign and malignant urothelial cells. *Acta Cytol* 1975; 19: 378-82.
39. Lange OH, Limas C, Fraley EE. Tissue blood group antigen and prognosis in low stage transitional bladder cancer. *J Urol* 1978; 119: 52-5.
40. Lange OH, Limas C. Molecular markers in the diagnosis and prognosis of bladder cancer. *Urology* 1984; 23 (suppl 3): 46-54.
41. Leadbetter WF. *Bladder Malignancies*. U: Glenn JF. *Urologic Surgery*. Harper & Row: New York 1975; 323-47.
42. Loening S, Narayama A, Yoder L. Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 1980; 123: 29-32.
43. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127: 250-4.
44. Mahoney JF, Storey BG, Ibarez RC, Stewart JH. Analgesic abuse renal parenchymal disease and carcinoma of the kidney or ureter. *Aust NZJ Med* 1977; 7: 463-71.
45. Melicow M.M. Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasm in total cystectomy. *J Urol* 1952; 68: 621-7.
46. Morisson AS, Cole P. Epidemiology of bladder cancer. *Urol Clin N Ame* 1976; 3: 13-25.
47. Murphy WM, Chandler RW, Trafford RM. Flow cytometry of deparaffinised nuclei compared to histological grading for the pathological evaluation of transitional cell carcinoma. *J Urol* 1986; 135: 694-7.
48. Novak R. Karcinom mokraćnog mjehura. U: Novak R, Tucak A. *Urološka onkologija*. Med nakl: Zagreb 1994; 355-77.
49. Novak R. Evolution de cancer superficiel de la vessie. *J Urol Nephrol* 1987; 93: 21-3.
50. Novak R, Kraus A. Radikalna kirurgija u liječenju karcinoma mjehura. Simpozij o raku mokraćnog mjehura: Zagreb 1987; 47-51.
51. Novak R, Dimanovski J, Fišter H, Kraus O, Trnski D. Vrijednost uroloških pretraga u procjeni invazivnosti karcinoma mokraćnog mjehura. *Liječ Vjesn* 1984; 106: 402-5.
52. Novak R, Tucak A, Vančura K. Progression du carcinome superficiel de la vessie au cours de 5 ans. *J Urol Nephrol* 1992; 98: 225-9.
53. Olsson CA, DeVere White RW. *Cancer of the bladder*. U: Javadpour N. *Principles and Management of Urologic Cancer*. Williams & Wilkins: Baltimore 1979; 337-77.
54. Oyase Y, Hopp ML. The etiology of the cancer of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 97-100.
55. Raghavan D. The management of bladder cancer: current practice and future prospects. U: Raghavan D. *The Management of Bladder Cancer*. Arnold: London 1986; 317-32.
56. Raghavan D, Grundy R, Malden LT. Cytotoxic Chemotherapy in the elderly. U: Raghavan D. *The Management of Bladder Cancer*. Arnold: London 1987; 174-88.
57. Schade ROK, Swinney J. Precancerous changes in the bladder epithelium. *Lancet* 1968; 943-8.
58. Seidelman FE, Cohen WN, Bryan PH. Computerised tomography staging of bladder cancer. *Radiol Clin N Am* 1977; 14: 419-28.
59. Significance of the chromosome in vesical cancer. SIU XIII Congr. Vol II, Livingstone: Edinburgh 1965; 111-21.

60. Skinner DG, Kaufman JJ. Management of invasive and high grade bladder cancer. U: Skinner DG, deKernion JB. Genitourinary Cancer. Saunders: Philadelphia, London, Toronto 1978; 269-94.
61. Sontag JM. Experimental identification of genitourinary carcinogens. Urol Clin N Am 1980; 7:803-10.
62. Stewart BH, Nowick A. Current perspectives on paliative therapy of cancer of the bladder. Cancer Res 1977; 37: 2781-5.
63. Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH. Superficial bladder tumor aspects of clinical progression. Urology 1974; 4: 414-8.
64. Wahren B, Esposti P, Zimmerman R. Ceraterisation of urothelial carcinoma with respect to the content of CEA in exfoliated cells. Cancer 1977; 41: 1511-8.
65. Wahren B, Nilsson B, Zimmerman R. Urinary CEA for prediction of survival time and recurrence in bladder cancer. Cancer 1982; 50: 139-45.
66. Wajzman Z, Klimberg IW. Multimodality Therapy for Invasive Bladder Cancer. U: Prout RG. Bladder Cancer. Lippincott: Philadelphia 1988; 419-32.
67. Weinstein R, Coon J, Schwartz D. Pathology of superficial bladder cancer with emphasis on carcinoma in situ. Urology 1983; 26(suppl): 2-7.
68. Wynder EI, Stellman SD. Artificial sweetener use and bladder cancer. Science 1988; 207: 1214-9.
69. Wydner EL, Goldsmith R. The epidemiology of bladder cancer - a second look. Cancer 1977; 40: 1246-51.
70. Zincke H, Utz D, Farrow G. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. Urology 1983; 26(suppl): 39.
71. Zingg EJ, Bonet B, Bishop MC. Urinary Diversion in the Elderly Patient. Europ Urol 1980; 6: 347-51.

---

### **Abstract**

#### **SOME NEW ASPECTS OF BLADDER CANCER**

**Ruder Novak, Darko Kröpfl and Antun Tucak**

**Urological Clinic, Osijek Clinical Hospital, Croatia**

**Urological Clinic, Paediatric Clinic and Urological Oncology, Evangelic Huysen/Knappschaft GmbH Essen, Germany**

**Some new aspects of bladder cancer development, its clinical signs and therapy are discussed. The significance of carcinoma in situ for further cancer progression is underlined, as well as the importance of lamina propria for bladder wall invasion. Cancer cell differentiation is stressed**

**as a factor in determining disease progression and therapy.**

**Basic diagnostic procedures now include computerised tomography and ultrasonography, adding two more classical cystoscopy, cytology, endoscopic biopsy, bimanual palpation (in anaesthesia) and urography.**

**The predictors of malignant potential are classified as clinical, hystological, molecular and antigenic.**

**Therapy is reported according to the practical division of bladder cancer into superficial, invasive, advanced and carcinomas in frigh risk patients.**

---

**Key words:** carcinoma of the bladder