

# Etiologija karcinoma mokraćnog mjehura

---

Šverko, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:064947>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ana Šverko

ETIOLOGIJA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ana Šverko

ETIOLOGIJA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Komentor rada: doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

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

3. izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

Rad sadrži 34 stranice, 3 slike, 2 tablice, 35 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se izv.prof.dr.sc. Deanu Markiću na mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem mojoj obitelji i prijateljima koji su mi pružali potporu kroz cijeli studij.

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	7
1.1. ANATOMIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	7
1.2. HISTOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA .....	3
1.3. RAZVOJ MOKRAĆNOG MJEHURA.....	4
1.4. PATOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	5
1.5. FIZIOLOGIJA MOKRENJA .....	9
2. SVRHA RADA.....	10
3. ETIOLOGIJA KARCINOMA MOKRAĆNOGA MJEHURA - PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	11
3.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	11
3.2. GENETSKA OSNOVA ZA RAZVOJ UROTELNOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA .....	12
3.3. OKOLIŠNI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA RAZVOJ KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA .....	14
3.3.1. PUŠENJE CIGARETA.....	14
3.3.2. INDUSTRIJSKI KEMIJSKI SPOJEVI .....	15
3.3.3. ARISTOLOHIČNA KISELINA.....	16
3.3.4. VODA ZA PIĆE.....	16
3.4. RAZNI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA RAZVOJ KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA .....	18
3.4.1. JATROGENI UZROCI.....	18
3.4.2. KRONIČNE INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA .....	19
3.4.3. TUMORI GORNJEG DIJELA MOKRAĆNOG SUSTAVA .....	21
3.4.4. AUGMENTACIJA MOKRAĆNOG MJEHURA .....	21
3.4.5. KONZUMACIJA KAVE I UMJETNIH SLADILA .....	21
3.4.6. ZAGAĐENJE ZRAKA .....	22
3.4.7. SHISTOSOMIJAZA.....	22
4. RASPRAVA.....	23
5. ZAKLJUČAK .....	26
6. SAŽETAK.....	27
7. SUMMARY .....	28

8. LITERATURA.....	29
9. ŽIVOTOPIS .....	34

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

4-ABP- 4-aminobifenil

AK- aristolohična kiselina

CDKN- cyclin-dependent kinase inhibitor

COX-2- ciklooksigenaza 2

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

EGFR- receptor epidermalnog čimbenika rasta

FGFR3- receptor 3 čimbenika rasta fibroblasta

HPV- humani papiloma virus

MSH- melanocit stimulirajući hormon

NSAID- nesteroidni protuupalni lijekovi

PAH- polycyclic aromatic hydrocarbons

PPAR- $\gamma$ - peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PTEN- phosphatase and tensin homolog

RB- retinoblastoma protein

THM- trihalometan

TNM- tumor, nodus, metastaza

## 1. UVOD

### 1.1. ANATOMIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

Mokraćni mjehur, *vesica urinaria*, je šuplji organ koji služi za skupljanje mokraće proizvedene u bubrezima. Smješten je iza simfize i preponskih kostiju. (1) Anatomski ga možemo podijeliti na bazu (*fundus vesicae*), vrat (*cervix vesicae*) tijelo (*corpus vesicae*) i vrh (*apex vesicae*). (2) Baza je donji, ali i stražnji dio mokraćnog mjehura i orijentiran je prema dolje i prema natrag, dok je tijelo srednji dio. Vrh mokraćnog mjehura gleda gore i naprijed.

(1)

Kod žena se mokraćni mjehur nalazi ispred prednje rodničke stijenke te je gornja površina u stražnjem dijelu u dodiru s maternicom. Kod muškaraca je iza odvojen od rektuma retrovezikalnom udubinom, a gornja stijenka dodiruje *colon sigmoideum* i završne vijuge iluema. (2) Baza mjehura je u odnosu s prostatom, sjemenim mjehurićima i krajnjim dijelovima sjemenovoda.

Prazan mjehur nalazi se samo u maloj zdjelici iza simfize, ali se punjenjem diže te dolazi u preperitonealni prostor. Tada prednja stijenka dolazi u kontakt s mekom trbušnom stijenkom i samo je donji dio mjehura u kontaktu sa simfizom. Od vrha mjehura do pupka proteže se *lig. umbilicale medianum* (ostatak urahusa) koji uzdiže peritoneum u nabor, *plica umbilicalis mediana*.



Na stražnjoj strani baze mokraćnog mjehura ulaze mokraćovodi, čija se ulazišta vide na unutarnjoj površini stijenke (desni i lijevi *ostium ureteris*). Sprijeda iz baze mjehura izlazi mokraćna cijev, a ispred i ispod ulazišta mokraćovoda na unutarnjoj strani nalazi se njeno izlazište (*ostium urethrae internum*). Spojnice ova tri otvora tvore *trigonum vesicae*. (1) Ureteri koji ulaze koso u mokraćni mjehur okruženi su kružnim mišićnim vlaknima. Između uretera se izdiže *plica interureterica* koja kao ventil sprječava povratak mokraće u uretere. *Ostium urethrae internum* okružuje sluznički nabor koji sadrži *m. sphincter vesicae*.

Unutarnji otvor mokraćne cijevi na stražnjoj stijenci ima izbočenje zvano *uvula vesicae* koje se nastavlja u uretru kao izbočenje zvano *crista urethralis*.

Stijenka mokraćnog mjehura ima tri sloja: adventiciju, mišić (*musculus vesicae*) i sluznicu. Na mjestu gdje se nalazi *trigonum vesicae* nedostaje podsluznički sloj te je mišić prirasato čvrsto uz sluznicu. Taj se dio naziva *m. trigoni vesicae* i sastoji se od *m. trigoni vesicae superficialis et profundus*.

*M. pubovesicalis*, *m. rectovesicalis*, *m. vesicoprostaticus* (kod muškaraca) i *m. vesicovaginalis* (kod žena) učvršćuju mjehur za tvorbe u maloj zdjelici. Ogranci unutarnje ilijačne arterije, *a. vesicalis inferior* (neposredni ogranak) i *aa. vesicales superiores* (ogranak *a. umbilicalis*), opskrbljuju mokraćni mjehur arterijskom krvlju. Vene tvore splet kod donjeg dijela mjehura, *plexus venosus vesicalis*, iz kojeg krv odlazi u unutarnju ilijačnu venu. Kod muškaraca se splet spaja s prostatičnim venskim splotom i ulijeva u donje vezikalne vene pa nakon toga u unutarnju ilijačnu venu. (2) Kod žena postoje veze s venom opturatorijom i s venama rodnice i maternice. (1) Limfa iz gornjeg dijela mjehura ide u *nodi lymphoidei iliaci externi*, dok ona iz donjeg dijela u *nodi lymphoidei iliaci interni*.

Preko pelvičnih splanhičnih živaca dolazi parasimpatička inervacija mokraćnog mjehura (inerviraju *m. detrusor vesicae* i inhibiraju unutarnji sfinkter mokraćne cijevi). Simpatička

inervacija dolazi iz segmenata Th11 do L2. Parasimpatička i simpatička vlakna tvore splet nazvan *plexus verticalis*. (2)

## 1.2. HISTOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

Mokraćni mjehur ima osnovnu histološku građu kao i bubrežna nakapnica, bubrežni vrčevi te mokraćovod. Njegovu sluznicu čine prijelazni epitel i lamina proprija koju čini vezivno tkivo različite gustoće okruženo gusto spletenim glatkim mišićnim stanicama. Spomenuti epitel ima različit sastav u mlohavom i rastegnutom stanju kada je mjehur pun mokraće. U mlohavom stanju se sastoji od pet ili šest slojeva stanica, a u rastegnutom od tri ili četiri. Površinske stanice u mlohavom stanju su okrugle i izbočene u lumen te su često poliploidne s dvije jezgre. U rastegnutom stanju one su spljoštene. Stanična membrana navedenih stanica sadrži posebna područja odijeljena uskim tankim membranama u oblik debelih ploča koja su osmotska barijera između mokraće i tekućine tkiva. Kontrakcija mjehura nabire membranu tamo gdje je tanja, a uvrće spomenute debele ploče tako da one stvaraju vretenaste citoplazmatske mjehuriće koji su rezerva debelih ploča za pokrivanje uvećane stanične površine kad je mjehur pun, a čuva ih citoplazma stanica praznog mjehura. U Golgijevu kompleksu se stvara površinska membrana čiji polarni lipidi kao glavni sastojak imaju cerebrozide.

Kada mokraćovod koji ima spiralno raspoređene mišićne slojeve dosegne mokraćni mjehur mišićne stanice se uzdužno poredaju. U stijenci mjehura dok se ne približe njegovom vratu mišićni snopovi teku bez reda tj. u svim smjerovima. Tek kada se približe vratu jasno se razlikuju tri sloja i to: unutrašnji uzdužni sloj, srednji sloj i vanjski uzdužni sloj. Kod muškaraca unutrašnji uzdužni sloj niže od vrata mjehura postaje kružan oko prostatičkog

dijela mokraćne cijevi, a kod žena se proteže do vanjskog ušća mokraćne cijevi. Snopovi unutrašnjeg uzdužnog sloja tvore pravi sfinkter mokraćne cijevi koji nije pod utjecajem volje. Završetak srednjeg sloja je na vratu mjehura, a vanjski uzdužni sloj se proteže do kraja prostate kod muškaraca i kod žena do vanjskog ušća mokraćne cijevi.

Kroz stijenku mokraćnog mjehura koso prolaze mokraćovodi koji stvaraju zalistak za sprječavanje vraćanja mokraće. Dio tih mokraćovoda ima samo uzdužni sloj mišićnih stanica. Izvana su mokraćni putovi pokriveni adventicijom, a gornji dio mokraćnog mjehura serozom.

(3)

### **1.3. RAZVOJ MOKRAĆNOG MJEHURA**

U razdoblju od četvrtog do sedmog tjedna razvoja embrija dolazi do podjele kloake na urogenitalni sinus sprijeda i na analni kanal straga. Između urogenitalnog sinusa i primitivnog analnog kanala se nalazi sloj mezoderma koji se zove urorektalna pregrada (*septum urorectale*) od čijeg vrška nastaje perineum (međica). Tri se dijela mogu razlikovati na urogenitalnom sinusu i to: mokraćni mjehur, zdjelični dio urogenitalnog sinusa i falički dio urogenitalnog sinusa. Mokraćni mjehur je njegov gornji i najveći dio koji odmah na samom početku izravno prelazi u alantoid. Kada alantoidov lumen nestane od njega ostaje urachus kao debeli vezivni tračak koji povezuje vrh mjehura i pupak i kod odraslih ljudi se zove *ligamentum umbilicale medianum*. Dalje idući prema dolje mokraćni mjehur se nastavlja u zdjelični dio urogenitalnog sinusa koji je kod muškaraca osnova za prostatički i membranski dio mokraćne cijevi. Falički dio urogenitalnog sinusa je njegov završni dio koji je spljošten s obje strane i pomiče se naprijed u tijeku rasta spolne kvržice.

Razvoj faličkog dijela urogenitalnog sinusa se jako razlikuje kod ženskog i muškog spola. Dok traje pregrađivanje kloake u stijenku mokraćnog mjehura bivaju ugrađeni donji dijelovi

Wolffovih kanala, a mokraćovodi koji su nastali iz njihovih izdanaka ulaze u mokraćni mjehur odvojeno od njih.

Uspinjanje bubrega uzrokuje pomicanje prema gore otvora mokraćovoda i međusobno približavanje Wolffovih kanala koji ulaze u prostatički dio mokraćne cijevi i kod osoba muškog spola postaju ejakulacijski kanali (*ductus ejaculatorius*).

Dio sluznice nastao ugrađivanjem Wolffovih kanala i mokraćovoda (*trigonum vesicae*) je u početku razvoja mezodermalnog podrijetla kao što su i oni, a daljnjim razvojem se mezodermalni epitel u trigonumu zamjenjuje endodermalnim epitelom i on oblaže u potpunosti unutrašnjost mjehura. (4)

#### **1.4. PATOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA**

Postoje dvije skupine zloćudnih tumora, a to su karcinomi i sarkomi. Karcinomi čine više od 99 % svih postojećih malignih tumora mokraćnog mjehura. Sarkomi su rijetki i pretežito se pojavljuju kod djece.

Gledano makroskopski i mikroskopski karcinomi se dijele na papilarne tumore (koji su puno češći) i ravne tj. nepapilarne tumore. I jedan i drugi tip mogu biti invazivni ili neinvazivni.

Kod papilarnih tumora ovisno o makroskopskom izgledu te histološko/citološkim značajkama i dubini prodora tumora u stijenku razlikuju se njihovi sljedeći oblici:

- papilarna novotvorina niskoga malignoga potencijala,
- papilarni karcinom niskog stupnja malignosti i
- papilarni karcinom visokog stupnja malignosti.

Papilarna novotvorina niskog stupnja malignoga potencijala je egzofitična tvorba koja mikroskopski pokazuje samo blagu atipiju. Nije ju lako razlikovati od benignih urotelnih papiloma. Oboljele treba pažljivo pratiti jer ove vrste tumora često recidiviraju.

Kod papilarnog karcinoma niskog stupnja malignosti je moguće odmah mikroskopski utvrditi da se radi o zloćudnoj tvorbi zbog poremećenosti arhitekture epitela (orijentacija jezgara, broj redova stanica) i posve jasne nuklearne atipije. U 10 % ovih karcinoma razvija se invazivni karcinom. Recidivi su također česti.

Kod papilarnog karcinoma visokog stupnja malignosti je isto tako moguće odmah mikroskopski utvrditi da se radi o zloćudnoj tvorbi zbog potpunog poremećaja arhitekture epitela s izraženom atipijom stanica. Kod ovog tipa tumora postoje brojne mitoze često i atipične i izvan bazalnog sloja. Ovaj tip papilarnog karcinoma invadira mišićni sloj u čak 80% bolesnika.

Kod ravnih (nepapilarnih) tumora razlikujemo nekoliko oblika, a to su:

- urotelni karcinom in situ,
- invazivni urotelni karcinom,
- invazivni karcinom pločastog epitela i
- adenokarcinom.

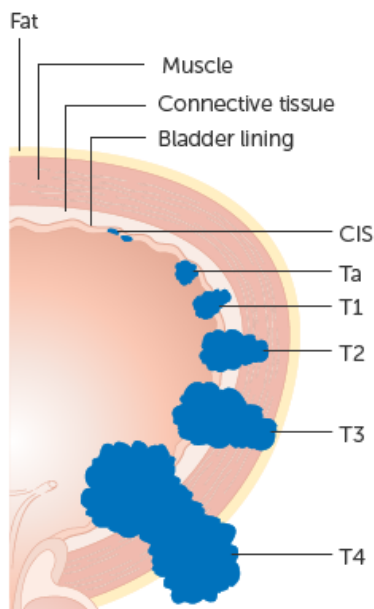
Urotelni karcinom in situ je ravna maligna pretvorba urotela, a ona može prethoditi invazivnom karcinomu. Unutar urotela vide se velike stanice s nepravilnim hiperkromatskim jezgrama smještene iznad neoštećene bazalne membrane. Pri tome cijela debljina epitela ne mora biti zauzeta tumorskim stanicama, a na površini se mogu vidjeti „stanice poput kišobrana“. Česte su i mitoze koje se većinom nalaze u gornjem dijelu epitela.

Invazivni urotelni karcinom najčešće nastaje iz papilarnih urotelnih karcinoma visokog stupnja malignosti, a može nastati *de novo* iz ravnog urotelnog karcinoma in situ. Invazivni tumori urastaju u mišićni sloj mokraćnog mjehura, a nerijetko zahvaćaju i najbliže organe te metastaziraju u zdjelične limfne čvorove.

Invazivni karcinom pločastog epitela je najčešći u Egiptu zbog shistosomijaze, a kod nas i u drugim dijelovima svijeta je jako rijedak. Mikroskopski je sličan planocelularnim karcinomima ostalih organa.

Adenokarcinom je tumor koji nastaje iz ostataka uruhusa, periuretralnih i periprostatičnih žlijezda i iz metaplastičnog urotela ekstrofičnoga mjehura. Mikroskopski je isto tako sličan adenikarcinomima drugih organa. (5)

TNM klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura prikazana je na slici 1 i tablici 1, a stadiji bolesti u tablici 2.



Slika 1. Proširenosti primarnog tumora (oznaka T prema TNM klasifikaciji) (6)

Tablica 1. TNM-klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura (7)

<b>T – Primarni tumor/Primary Tumor</b>	
TX	– primarni se tumor ne može procijeniti/ <i>Primary tumor cannot be assessed</i>
T0	– nema dokaza o postojanju primarnog tumora/ <i>No evidence of primary tumor</i>
Ta	– neinvazivni papilarni karcinom/ <i>Noninvasive papillary carcinoma</i>
Tis	– karcinom <i>in situ</i> („ravni tumor“)/ <i>Urothelial carcinoma in situ: “flat tumor”</i>
T1	– tumor invadira subepitelno vezivno tkivo/ <i>Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)</i>
T2	– tumor invadira muskularis propriju/ <i>Tumor invades muscularis propria</i> pT2a – tumor invadira superficijalnu muskularis propriju (unutarnju polovicu) <i>/Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)</i> pT2b – tumor invadira duboki dio muskularis proprije (vanjsku polovicu) <i>/Tumor invades deep muscularis propria (outer half)</i>
T3	– tumor se širi u perivezikalno tkivo/ <i>Tumor invades perivesical tissue</i> pT3a – mikroskopski/ <i>Microscopically</i> pT3b – makroskopski (ekstravezikalna masa)/ <i>Macroscopically (extravesical mass)</i>
T4	– tumor invadira bilo koju od ovih struktura: stromu prostate, sjemenske mjehuriće, maternicu, vaginu, zdjeličnu ili trbušnu stijenku <i>/Extravesical tumor directly invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall</i> T4a – tumor invadira stromu prostate, sjemenske mjehuriće, maternicu ili vaginu <i>/Extravesical tumor invades prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina</i> T4b – tumor invadira zdjeličnu ili trbušnu stijenku/ <i>Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall</i>
<b>N – Regionalni limfni čvorovi/Regional Lymph Nodes</b>	
NX	– regionalni limfni čvorovi ne daju se procijeniti/ <i>Lymph nodes cannot be assessed</i>
N0	– nema rasadnica (metastaza) u regionalne limfne čvorove/ <i>No lymph node metastasis</i>
N1	– rasadnica (metastaza) u jednome limfnom čvoru zdjelice (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni) <i>/Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node)</i>
N2	– rasadnica (metastaza) se nalazi u više od jednoga regionalnog limfnog čvora (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni)/ <i>Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)</i>
N3	– rasadnica (metastaza) u limfnom čvoru ili limfnim čvorovima uza zajedničku ilijakalnu arteriju <i>/Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes</i>
<b>M – Udaljene rasadnice (metastaze)/Distant Metastasis</b>	
M0	– nema udaljenih rasadnica (metastaza)/ <i>No distant metastasis</i>
M1	– udaljene rasadnice (metastaze)/ <i>Distant metastasis</i>
M1a	– rasadnice (metastaze) u neregionalnim limfnim čvorovima/ <i>Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs</i>
M1b	– ostale udaljene rasadnice (metastaze)/ <i>Non-lymph-node distant metastases</i>

Tablica 2. Stadiji karcinoma mokraćnog mjehura (7)

Stadij/Stage	T	N	M
Ois	Tis	N0	M0
Oa	Ta	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
II	T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1	M0
IIIB	T1-4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	bilo koji N/ <i>Any N</i>	M0
IVA	bilo koji T/ <i>Any T</i>	bilo koji N/ <i>Any N</i>	M1a
IVB	bilo koji T/ <i>Any T</i>	bilo koji N/ <i>Any N</i>	M1b

## 1.5. FIZIOLOGIJA MOKRENJA

Proizvedena mokraća prolazi iz sabirnih cijevi u bubrežne vrčeve te ih rasteže što pobuđuje peristaltične kontrakcije koje se šire dalje u nakapnicu i dalje uz cijelu dužinu mokraćovoda potiskujući mokraću prema mjehuru.

Peristaltične kontrakcije mokraćovoda pojačava parasimpatička stimulacija, a smanjuje ih simpatička stimulacija.

Mokraćovode pritišće normalni tonus detruzorskog mišića koji je smješten u stijenci mokraćnog mjehura i time sprječava vraćanje mokraće iz mjehura. Svaki peristaltični val u mokraćovodu povisuje tlak u njemu zbog čega se otvara dio mokraćovoda koji prolazi kroz stijenku mokraćnog mjehura, a to omogućuje ulazak mokraće u mjehur.

Napunjeni mokraćni mjehur se prazni kroz proces mokrenja. Proces mokrenja se odvija u dva dijela. Najprije se mokraćni mjehur puni sve do trenutka kada napetost njegove stjenke ne premaši određeni prag i na taj način potakne drugi dio procesa, a to je živčani refleks koji nazivamo refleks mokrenja. Refleks mokrenja uzrokuje da se mokraćni mjehur isprazni, a ako se ne isprazni izaziva svjesnu želju za mokrenjem. Iako je ovaj refleks autonomni refleks leđne moždine, nastanak tog refleksa mogu spriječiti ili potpomoći centri u moždanoj kori ili moždanom deblu. (8)



## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je pregledno prikazati etiološke čimbenike koji utječu na nastanak i razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. Pošto je karcinom mokraćnog mjehura deveta najčešća zloćudna novotvorina na svijetu bitno je ukazati na čimbenike rizika za razvoj karcinoma kako bi se moglo utjecati na prevenciju nastanka ove bolesti.

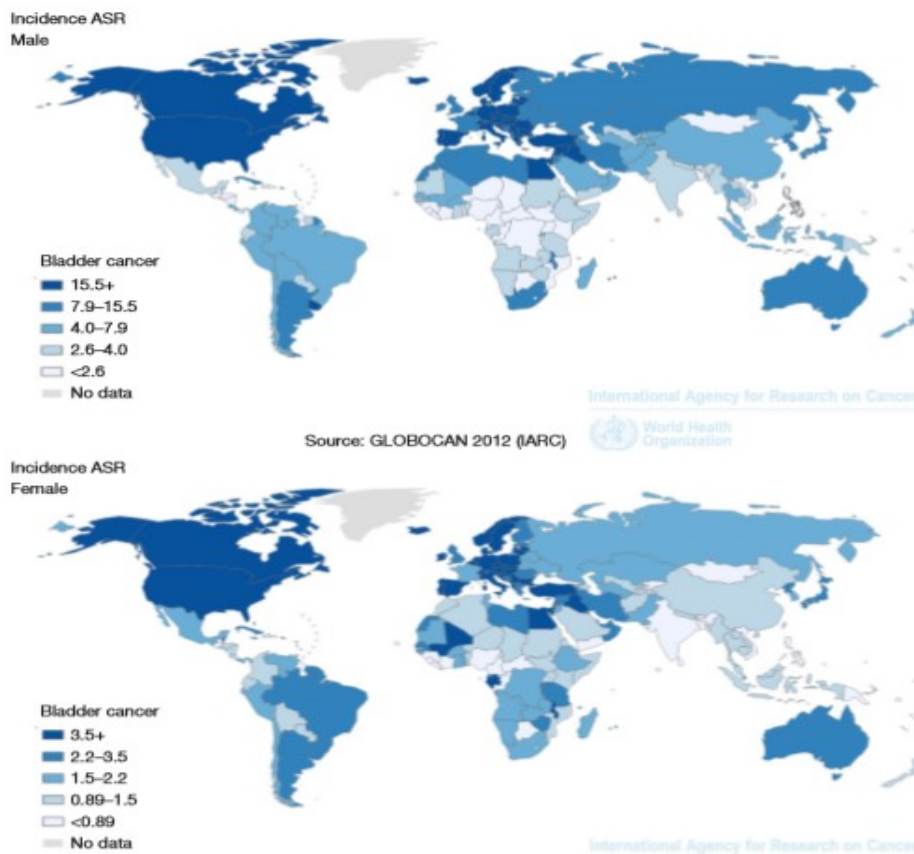
### **3. ETIOLOGIJA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA - PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **3.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Maligni tumori mokraćnog mjehura deveta su najčešća zloćudna bolest na svijetu. Novih je bolesnika 2012. godine bilo ukupno 429 793 od kojih je otprilike 118 000 zabilježeno u Europi (slika 2). Ukupno je smrtnih slučajeva 2012. godine bilo 165 084 (52 000 u Europi). U Sjedinjenim Američkim Državama i zapadnoj Europi prevladava pojava urotelnog karcinoma tj. karcinoma prijelaznog epitela koji uzrokuje 90 % slučajeva, dok je u Africi češći karcinom pločastog epitela. U istočnoj Europi i Aziji znatno je niža incidencija ove maligne bolesti nego u Sjevernoj Americi i zapadnoj Europi. (9) Pretpostavlja se da je razlog veće incidencije u razvijenim zemljama posljedica konzumacije duhanskih proizvoda i prisutnost kancerogenih tvari u okolišu. (10)

Karcinom mokraćnog mjehura je češći u muškaraca (tri četvrtine svih oboljelih) dok je kod žena veća smrtnost. Razlozi razlike u rodnoj incidenciji i smrtnosti uključuju razlike u hormonalnim profilima i sustavne razlike u pravodobnosti upućivanja na daljnje pretrage. Zapaženo je da je rizik niži kod žena sa kasnijom menarhom, kod žena koje su rađale i kod žena koje su primale u terapiji estrogen i progesteron. Bolest kod žena biva također često kasnije dijagnosticirana nego kod od muškaraca jer se simptomi prepisuju urinarnoj infekciji koja je kod njih inače češća. Međutim preživljavanje je u svim stadijima manje kod žena nego kod muškaraca. Vjerojatno je da do toga dolazi zbog smanjene efikasnosti liječenja koja je rezultat drugačije biologije tumora i promijenjene interakcije lijekova s njime. (10)

Pojavljuje se češće kod starijih osoba te je većina bolesnika u dobnoj skupini od 50 do 80 godina. (5) Bijelci su podložniji obolijevanju nego ostale rase. (11)



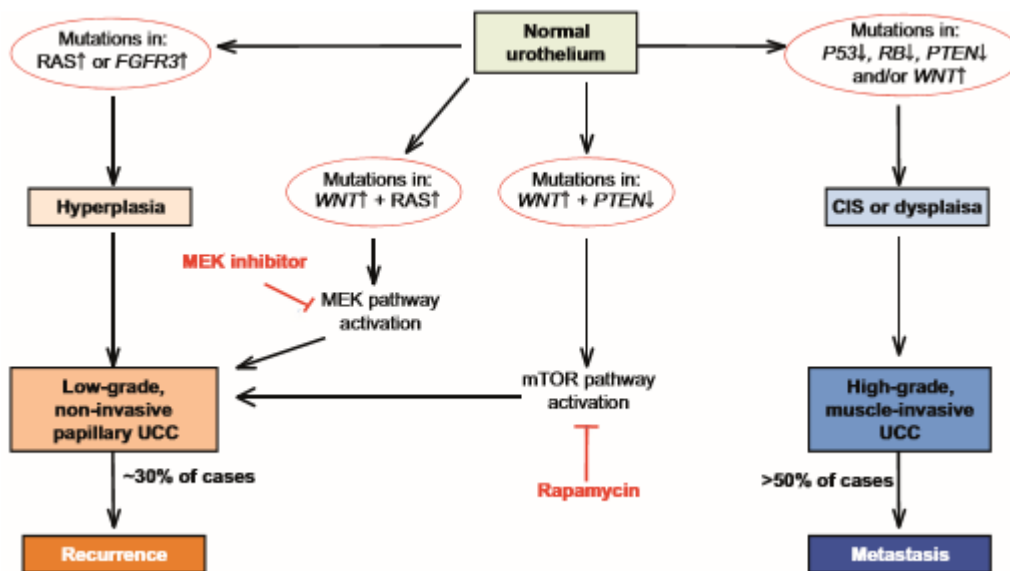
Slika 2. Geografske varijacije incidencije karcinoma mokraćnog mjehura (10)

### 3.2. GENETSKA OSNOVA ZA RAZVOJ UROTELNOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Kancerogeneza unutar urotela, kao posljedica djelovanja kancerogena, rezultat je složenih interakcija onkogenih, tumorsupresorskih gena i amplifikacije ili prekomjerne ekspresije gena koji kodiraju faktore rasta ili njihove receptore. (12)

Neinvazivni papilarni tumori niskog stupnja malignosti (70-80% bolesnika) često su povezani s aktiviranjem mutacija bilo u komponentama RAS-puta ili FGFR3. Agresivni invazivni tumori (20-30% bolesnika) povezani su s gubitkom funkcije p53 ili RB. (13) Delecija dijela kromosoma 17 koji nosi tumorsupresorski gen TP53 je česta u invazivnim tumorima. (5)

Također se smatra da gubitak funkcije PTEN i aktiviranje Wnt signalnog puta igraju ulogu u mišićno-invazivnim tumorima mokraćnog mjehura (slika 3). (13)



Slika 3. Genetska podloga za nastanak urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura (13)

Ostali geni koji mogu biti uključeni kancerogenezu su p16, matriks metaloproteinaze i geni koji su uključeni u metabolizam folata (metilen-tetrahidrofolat reduktaza i metionin sintaza). (12). Na kromosomu 9 nalazi se tumorsupresorski gen p16 te je otkriveno da 50 % svih tumora ima deleciju kromosoma 9 ili njegova kratkoga ili dugoga kraka. (5).

Što se tiče predispozicije za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom istraživanja ukazuju na malo povećanje rizika kod osoba čiji su srodnici oboljeli prije šezdesete godine s time da je rizik veći kod pušača. (12)

Povećani rizik za razvoj ove maligne bolesti povećan je u bolesnika s Lynch sindromom koji nose MSH2 mutaciju što ukazuje da karcinom mokraćnog mjehura može biti povezan s mutacijama MSH6 ili MLH1. (14)

### **3.3. OKOLIŠNI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA RAZVOJ KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA**

#### **3.3.1. PUŠENJE CIGARETA**

Pušenje cigareta je jedan od najproučavanijih i najvažnijih čimbenika koji utječe na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura i kod žena i kod muškaraca. Većina oboljelih spada u skupinu kroničnih pušača. U velikom istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama od 1995. do 2006. godine utvrđeno je da je rizik od obolijevanja veći za otprilike 50 % i kod žena i kod muškaraca u odnosu na populaciju koja nije izložena ovom rizičnom faktoru. (15) Kod cjeloživotnih pasivnih pušača taj je rizik oko 22 %. (16) Pušenje lule i žvakanje duhana predstavljaju manju opasnost za razvoj bolesti. (5)

U dimu cigareta ima otprilike 60 poznatih karcinogenih tvari među kojima 4-aminobifenil (4-ABP), policiklički aromatski ugljikovodici, N-nitroso spojevi i nezasićeni aldehidi, međutim spoj koji je direktno odgovoran za nastanak karcinoma nije identificiran. (12) Kancerogene tvari iz dima se nakon ulaska u cirkulaciju i metabolizma u jetri izluče u bubrege te u mokraćni mjehur. (5)

S molekularnog stajališta postoje dva puta patogeneze urotelnog karcinoma uzrokovanog pušenjem ovisno o tome da li je on invazivan tj. urasta li u mišićni sloj mjehura ili neinvazivan. Kod neinvazivnih karcinoma prevladavaju poremećaji u PI3K-AKT-mTOR putu, alteracije u genu za receptor tirozin kinaze FGFR3 i onkogen HRAS dok kod invazivnih karcinoma glavne se promjene tiču tumorsupresorskih gena koji kodiraju proteine odgovorne za regulaciju staničnog ciklusa i apoptoze, uključujući TP53, CDKN2A, CCND1, CDKN1B i RB1.4.

Istraživanja su ukazala na to da iako se kod urotelnog karcinoma najčešće nađe mutacija u tumorsupresorskom genu P53, da bi do nje došlo treba ipak duži vremenski period izlaganja karcinogenim tvarima tj. potrebno je duže vremensko i količinsko izlaganje duhanskom dimu da bi došlo do razvoja invazivnog karcinoma. (17)

Nejasno je da li prestanak pušenja smanjuje rizik od pojave urotelnog karcinoma i javljanja njegovih recidiva. Neka istraživanja govore u prilog tome da duži period apstinencije od pušenja može smanjiti rizik od obolijevanja, međutim većina nije našla poveznicu između prestanka pušenja i manjeg rizika za pojavu ili povratak bolesti. Preporuča se međutim prestanak pušenja zbog negativnih učinka pušenja na druge organske sustave. (18)

### **3.3.2. INDUSTRIJSKI KEMIJSKI SPOJEVI**

U 19. stoljeću je prvi put uočena povećana incidencija karcinoma mokraćnog mjehura kod radnika u industriji anilinskih boja. (5) Od tada je izloženost aromatskim aminima prepoznata kao jedan od značajnih faktora koji utječu na pojavu tumora mokraćnog mjehura.

Spojevi poput 2-naftilamina, 4-aminobifenila i benzidina mogu se naći u proizvodima kemijske industrije te industrije boja i guma. Njihova je prisutnost pronađena i u bojama za zidove, bojama za kosu, cigaretnom dimu, metalu, plastici, fungicidima, ispušnim plinovima automobila i industrijskim zagađivačima.

U istraživanjima provedenima na radnicima u industriji gume uočen je značajan utjecaj 2-naftilamina i 4-aminobifenila na razvoj urotelnog karcinoma.

U jednom od najznačajnijih industrijskih pogona u Leverkusenu (Njemačka), 92 radnika od ukupno 331 izloženih benzidinu prije 1967. oboljelo je od urotelnog karcinoma.

Otkrilo se da osim radnika u industriji i osobe koje koriste boju za kosu dugi niz godina kao i frizeri imaju veći rizik od obolijevanja. Češće korištenje boje (jednom mjesečno) povećava

rizik. I vatrogasci su izloženi u svom poslu raznim kancerogenima iz dima pa tako i aromatskim aminima te češće razviju bolest.

Osim aromatskih amina 4,4'-metilenbis (2-kloroanilin) (MBOCA), koji se koristi za proizvodnju dijelova od lijevanog poliuretana, se isto navodi kao potencijalni kancerogen nakon što je provedeno istraživanje u jednom industrijskom pogonu u Taiwanu. Preporuča se radnicima u takvim industrijama tuširanje poslije posla i ne nošenje radne odjeće svojim kućama pošto je moguća apsorpcija preko kože. Poželjno je imati dobru ventilaciju u tvornici i ograničiti vremenski kontakt radnika s ovim spojem.

Procijenjeno je da je za oko 18% karcinoma mokraćnog mjehura odgovorna profesionalna izloženost kancerogenima.(19)

### **3.3.3. ARISTOLOHIČNA KISELINA**

Aristolohična kiselina (AK) je snažni kancerogen koji se nalazi u biljkama iz roda *Aristolochia* (vučja stopa). Izloženost aristolohičnoj kiselini više je prisutna na Istoku, gdje se ova biljna vrsta široko koristi u tradicionalnoj medicini. No, također se i u Republici Hrvatskoj nalazi endemsko žarište pokraj Slavenskog Broda. Mutacije kod karcinoma mokraćnog mjehura uzrokovanog AK-om slične su onima već nađenima kod karcinoma gornjeg dijela urinarnog sustava povezanim s izloženošću ovom kancerogenu. (20) Karakteristične su mutacije TP53 s tranzverzijom A:T u T:A (21).

### **3.3.4. VODA ZA PIĆE**

Postoje snažni dokazi koji povezuju karcinom mokraćnog mjehura i izloženost arsenu iz vode za piće. Arsen prirodno možemo naći u zraku, zemlji i vodi u organskim i anorganskim oblicima. Anorganski arsen je toksičan. U nekim zemljama poput Bangladeša, Kine,

Mađarske i Indije arsen se može naći u visokoj koncentraciji u podzemnim vodama i tlu. Opasne koncentracije arsena kreću se od 300 – 500 µg/l.

Smatra se da manje koncentracije nisu kancerogene osim ako osoba nije izložena još nekom rizičnom faktoru za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura ili unosi dodatni arsen iz nekog drugog izvora (zrak, hrana, profesionalna izloženost i duhan).

Način na koji arsen djeluje na nastanak tumora ostaje nejasan. Smatra se da arsen inhibira indirektno enzime koji sadrže sulfhidril i ometa stanični metabolizam zbog svoje citotoksičnosti, genotoksičnosti i inhibicije enzima s antioksidacijskom funkcijom. Međutim moguće je da je i mutacija u genu za p53 odgovorna za određeni dio slučajeva karcinoma nastalih zbog izloženosti arsenu. Jedno je istraživanje dokazalo da je kancerogena aktivnost arsena podložna modulaciji obzirom na genetske razlike u procesu popravka DNA. (19)

Kloriranje, najčešće korišteni postupak za dezinfekciju vode, također može utjecati na razvoj karcinoma zbog stvaranja trihalometana (THM) kao nusprodukta ovog postupka. Rizik za razvoj tumora mokraćnog mjehura povećava se kad je osoba izložena visokim koncentracijama THM-a u dužem vremenskom periodu. (22)

Što se tiče unosa tekućine postoji pretpostavka da povećanje ukupnog unosa tekućine može razrijediti kancerogene i smanjiti vrijeme kontakta s urotelom.(12) Istraživanja međutim nisu jednoznačna što se tiče ove teze te se smatra da visok unos tekućine može čak doprinijeti razvoju tumora ovisno o tome kakva je kvaliteta unesene vode.

Otkrilo se da je u Europi i Sjevernoj Americi povećani unos vode rizični čimbenik, dok je u Aziji on protektivan zbog navike prokuhavanja vode i česte konzumacije čajeva koji sadrže polifenole koji djeluju kao antioksidansi. (23)



Smatra se da i nitrati kao zagađivači pitke vode nastali iz poljoprivrednih izvora, mogu djelovati kancerogeno zbog endogeno stvorenih N-nitrozo spojeva. Dugotrajna konzumacija vode s povišenim koncentracijama nitrata povećava rizik za pojavu tumora. (24)

### **3.4. RAZNI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA RAZVOJ KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA**

#### **3.4.1. JATROGENI UZROCI**

Od jatrogenih uzroka dokazana je povezanost nastanka urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura s liječenjem ciklofosfamidom i ifosfamidom. Ciklofosfamid je vrlo učinkovit lijek za liječenje pacijenata s ozbiljnim autoimunim bolestima, ali njegova primjena može biti povezana sa značajnom toksičnošću za mokraćni sustav zbog učinaka akroleina. Mokraćni mjehur je najizloženiji ovom lijeku zbog dugotrajnog kontakta te je zbog toga karcinom na ovoj lokaciji najčešći. Hemoragični cistitis i indukcija raka mokraćnog mjehura dobro su prepoznate komplikacije oralne terapije ciklofosfamidom u bolesnika s Wegenerovom granulomatozom, sistemskim eritematoznim lupusom i reumatoidnim artritismom. (25)

Smatra se da akrolein, metabolit ciklofosfamida i ifosfamida, može inducirati stvaranje mutagenih akrolein DNA adukata i tako dovesti do nastanak tumora. On djeluje i kao ko-mutagen pospješujući oštećenje DNA od strane drugih mutagena dok istodobno uzrokuje disfunkciju popravka DNA modificirajući proteine zadužene za njen popravak. Veći je rizik za nastanak karcinoma kod osoba koje uzimaju veće doze lijeka, pušača i kod onih koji razviju mikroskopsku neglomerularnu hematuriju kao posljedicu cistitisa uzrokovanog ciklofosfamidom. (26)

Zračenje također spada u jatrogene uzroke karcinoma mokraćnog mjehura. Nekoliko studija pokazalo je povezanost između zračenja zdjelične regije zbog neke druge maligne bolesti

(npr. karcinoma prostate) i povišenog rizika za nastanak sekundarne maligne bolesti na mokraćnom mjehuru.

Važno je da se pacijenti koji su bili izloženi radioterapiji zdjeličnog područja prate da bi se primijetile moguće maligne promjene na mokraćnom mjehuru u što ranijoj fazi bolesti. (27)

Primijetilo se da lijek fenacetin ima kancerogeno djelovanje na urotel. Taj lijek povučen je iz prodaje u prošlom stoljeću no pošto je paracetamol metabolit fenacetina postoji pretpostavka da bi i on mogao imati isti učinak. Međutim dokazi za ovu teoriju nisu pronađeni. S druge strane acetilsalicilna kiselina i drugi NSAID imaju čak i protektivno djelovanje. Oni su inhibitori ciklooksigenze, a pronađeno je da enzim COX-2 ima prekomjernu ekspresiju u većini tumora mokraćnog mjehura. Uporaba acetilsalicilne kiseline povezana je sa smanjenim rizikom za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, osobito za razvoj uznapredovalog karcinoma s pozitivnom TP53 mutacijom. (28)

Neka istraživanja ukazuju na to da kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji koriste tiazolidinone postoji određeni rizik za razvoj karcinoma. Djelovanje tiazolidinona se ostvaruje preko aktivacije PPAR $\gamma$  (peroksisom proliferator aktivirani receptor gamma) koji također sudjeluje u putovima tumorske supresije. Određeni rizik je nađen kod ljudi koji su koristili pioglitazon dok za druge lijekove ove skupine nije bilo dokaza da bi bili odgovorni za veći rizik od obolijevanja. (29)

### **3.4.2. KRONIČNE INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA**

Postoji snažna povezanost između kroničnih infekcija mokraćnog sustava i rizika za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. Infekcije mokraćnog sustava uključujući infekcije uzrokovane bakterijama, parazitima, gljivicama i virusima faktor su rizika za pojavu i napredovanje karcinoma mokraćnog mjehura.

Bakterije su glavni uzrok infekcije mokraćnog sustava, pri čemu se velika većina (70-80 %) pripisuje upravo infekciji *Escherichia coli*. Istraživanja su pokazala da infekcija *Escherichia coli* može djelovati dodatno i sinergistički na proces karcinogeneze i da ponavljajuće bakterijske infekcije mokraćnih putova mogu rezultirati kroničnom upalom koja može dovesti do stvaranja tumora. Jedna od ključnih molekula koja povezuje kroničnu upalu i karcinom mokraćnog mjehura spada u NF- $\kappa$ B obitelj transkripcijskih faktora.

Kronična upala koju su uzrokovali mikroorganizmi može djelovati na patogenezu stimulirajući maligne stanice na rast, invaziju i metastaziranje pomoću djelovanja upalnih stanica i signalnih molekula. (30) Upalne stanice, uključujući neutrofile, eozinofile i makrofage, su bogati izvori reaktivnih kisikovih spojeva i lokalna infiltracija ovim stanicama u sluznici mokraćnog mjehura osigurava angiogene i limfangiogene čimbenike rasta, citokine i proteaze, što sve može pospješiti progresiju tumora. (12)

Upala može također povećati apsorpciju kancerogena. Isto tako bakterijska flora u urinu može doprinijeti proizvodnji nitrita kod kojih dolazi do stvaranja kancerogenih nitrozamina. (30)

I varijacije gena koji su uključeni u upalni odgovor mogu uzrokovati njihovu različitu ekspresiju i funkciju potencijalno utječući na rizik od nastanka raka mokraćnog mjehura pri uvjetima kronične upale. Dugoročna iritacija može dovesti do metaplastičnih promjena, zatim displazije i na kraju karcinoma. U ovim je uvjetima značajno veća učestalost ne-urotelnog karcinoma (osobito karcinoma pločastih stanica). (12)

Postoji također veza između infekcije ljudskim papiloma virusom (HPV) i karcinoma mokraćnog mjehura. Većina slučajeva je uzrokovana visokorizičnim serotipovima HPV-a, posebno HPV-om 16. (31)

### **3.4.3. TUMORI GORNJEG DIJELA MOKRAĆNOG SUSTAVA**

Urotelni karcinomi bubrežne nakapnice i uretera posljedica su istih etioloških čimbenika kao urotelni karcinom mokraćnog mjehura te zbog toga ne čudi činjenica da su pacijenti s karcinomom gornjih mokraćnih putova izloženi velikom riziku za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. (12)

Također uznapredovali stadij tumora i prisutnost tumora visokog stupnja faktori su rizika ne samo loše prognoze za tumor gornjeg dijela urinarnog sustava, već i za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura. Od iznimne je važnosti redovito pratiti pacijente koji boluju od karcinoma uretera ili bubrežne nakapnice da bi se rano prepoznao mogući novonastali karcinom mjehura. (32)

### **3.4.4. AUGMENTACIJA MOKRAĆNOG MJEHURA**

Postupak koji se koristi kod liječenja neurogenog mokraćnog mjehura može doprinijeti razvoju tumora na mokraćnom mjehuru. U novijim publikacijama sve se više spominju slučajevi karcinoma koji nastaju iz crijevnih segmenata koji se koriste za augmentaciju mokraćnog mjehura. Većina tumora su adenokarcinomi, ali također je zabilježen i urotelni karcinom. Većina prijavljenih slučajeva dogodila se kod odraslih koji su imali druge višestruke čimbenike rizika. Čini se da je augmentacija mokraćnog mjehura neovisni faktor rizika za razvoj karcinoma. Preporučuje se endoskopski nadzor svih pacijenata koji su bili podvrgnuti ovom zahvatu počevši s pregledima otprilike deset godina nakon početne operacije. (33)

### **3.4.5. KONZUMACIJA KAVE I UMJETNA SLADILA**

Kava je složeno piće koje sadrži mnogo kemijskih spojeva, uključujući poznate ili moguće karcinogene poput PAH-a i nitrozamina.

Dokazano je da kofein utječe i na popravak DNA. Međutim, s druge strane, valja napomenuti da drugi spojevi u kavi, uključujući kahweol, polifenole, kofeinsku kiselinu i klorogenu kiselinu imaju antikancerogena svojstva. Prema istraživanjima konzumacija kave može predstavljati određeni rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura ako se konzumira u velikim količinama, osobito ako se kombinira s konzumacijom cigareta. (34)

Što se tiče umjetnih sladila poput saharina i ciklamata neka su istraživanja na štakorima otkrila njihov potencijalno kancerogeni učinak, međutim rezultati su nejasni kod proučavanja njihovog učinka na primata i ljude. (12)

### **3.4.6. ZAGAĐENJE ZRAKA**

Što se tiče zagađenje zraka studije su dale konfliktne rezultate. Jedna studija iz Španjolske ustanovila je 30-postotni povećani rizik za razvoj karcinoma prijelaznog epitela kod pojedinaca koji su živjeli više od 40 godina u gradu s populacijom većom od 100.000 stanovnika, vjerojatno zbog emisije policikličkih aromatskih ugljikovodika i dizela iz industrije. Druge studije nisu dokumentirale višak karcinoma povezanih s onečišćenjem zraka u usporedbi s općom populacijom. (12)

### **3.4.7. SHISTOSOMIJAZA**

Kronična upala koju uzrokuje *Shistosoma haematobium* dovodi do pločaste metaplazije urotela na mjestima gdje ovaj parazit odlaže svoja jaja. Karcinomi pločastog epitela izazvani shistosomijazom češći su u dijelovima svijeta gdje je ova infekcija češća kao npr. u Egiptu. Tamo je i incidencija karcinoma mokraćnog mjehura deset puta veća nego u Europi. (5)

Ovi karcinomi pločastog epitela su agresivniji od urotelnog karcinoma i zahvaćaju mlađu populaciju. Njihova agresivnost proizlazi vjerojatno zbog toga što dolazi do pretjerane ekspresije p53 i EGFR. (35)

#### 4. RASPRAVA

Maligni tumori mokraćnog mjehura deveta su najčešća zloćudna bolest na svijetu. Bolest je češća u Sjedinjenim Američkim Državama i zapadnoj Europi nego u Aziji i istočnoj Europi te prevladava pojava urotelnog karcinoma tj. karcinoma prijelaznog epitela. U Africi je češći karcinom pločastog epitela. Karcinom mokraćnog mjehura je češći kod muškaraca, starijih osoba i kod bijele rase. Kod žena je prisutna veća smrtnost od ovog karcinoma nego kod muškaraca. (9-11)

Kancerogeneza unutar urotela rezultat je kompleksne interakcije onkogeni, tumorsupresorskih gena i amplifikacije ili prekomjerne ekspresije gena koji kodiraju faktore rasta ili njihove receptore. Neinvazivni papilarni tumori niskog stupnja malignosti su često povezani s aktiviranjem mutacija bilo u komponentama RAS-puta ili FGFR3. Agresivni invazivni tumori povezani su s gubitkom funkcije p53 ili RB. (12, 13)

Pušenje cigareta je jedan od najproučavanijih i najvažnijih čimbenika koji utječu na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura i kod žena i kod muškaraca. U dimu cigareta ima otprilike 60 poznatih karcinogenih tvari među kojima 4-aminobifenil (4-ABP), policiklički aromatski ugljikovodici, N-nitroso spojevi i nezasićeni aldehidi, međutim spoj koji je direktno odgovoran za nastanak karcinoma nije identificiran. (12,15)

Izloženost aromatskim aminima bitan je faktor koji utječe na pojavu tumora mokraćnog mjehura kod ljudi koji rade s takvim spojevima. Spojevi poput 2-naftilamina, 4-aminobifenila i benzidina mogu se naći u proizvodima kemijske industrije te industrije boja i guma. 4,4'-metilenbis (2-kloroanilin) (MBOCA), koji se koristi za proizvodnju dijelova od lijevanog poliuretana, se isto navodi kao potencijalni karcinogen. (19)

Aristolohična kiselina (AK) je snažni kancerogen koji se nalazi u biljkama iz roda *Aristolochia*. Izloženost ovoj kiselini češća je u Aziji, gdje se ove biljke koriste u tradicionalnoj medicini. (20)

Spojevi u vodi za piće mogu utjecati na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. Arsen iz vode za piće potencijalni je kancerogen. Njegov anorganski oblik je toksičan. U nekim zemljama (npr. Bangladeš, Kina, Mađarska, Indija) arsen se može naći u visokoj koncentraciji u podzemnim vodama i tlu. Koncentracije arsena koje mogu biti opasne kreću se od 300 – 500 µg/l. Kloriranje vode također može utjecati na razvoj karcinoma zbog stvaranja trihalometana (THM) kao nusprodukta ovog postupka. Unos velikih količina tekućine može doprinijeti razvoju tumora ili djelovati protektivno ovisno o tome kakva je kvaliteta unesene vode ili pića. I nitrati kao zagađivači pitke vode mogu djelovati kancerogeno zbog endogeno stvorenih N-nitrozo spojeva. (12, 19, 22-24)

Od jatrogenih uzroka dokazana je povezanost nastanka karcinoma mokraćnog mjehura s liječenjem ciklofosfamidom i ifosfamidom. Akrolein, metabolit ciklofosfamida i ifosfamida, može inducirati stvaranje mutagenih akrolein DNA adukata i tako dovesti do nastanak tumora. Zračenja zdjelične regije zbog neke druge maligne bolesti (npr. karcinoma prostate) može potaknuti razvoj karcinoma. (25-27)

Od ostalih lijekova otkriveno je da fenacetin ima kancerogeno djelovanje na urotel te je taj lijek povučen iz prodaje. Paracetamol je metabolit fenacetina, no ne postoje dokazi o njegovoj kancerogenosti. Acetilsalicilna kiselina i drugi NSAID imaju protektivno djelovanje. Neka istraživanja ukazuju na to da kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji koriste tiazolidinone (osobito pioglitazon) postoji određeni rizik za razvoj karcinoma. (28, 29)

Kronične infekcije mokraćnog sustava povećavaju rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura.

Kronična upala uzrokovana mikroorganizmima može djelovati na patogenezu stimulirajući maligne stanice na rast, invaziju i metastaziranje pomoću djelovanja upalnih stanica i signalnih molekula. Upala također može i povećati apsorpciju kancerogena te bakterijska flora u urinu može doprinijeti proizvodnji nitrita od kojih se stvaraju kancerogeni nitrozamini. Postoji također veza između infekcije ljudskim papiloma virusom (osobito HPV-om 16) i karcinoma mokraćnog mjehura. (30, 31)

Karcinomi gornjeg dijela mokraćnog sustava posljedica su istih etioloških čimbenika kao urotelni karcinom mokraćnog mjehura te su zbog toga takvi bolesnici izloženi velikom riziku za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. (12)

Konsumacija kave može predstavljati određeni rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura ako se konzumira u velikim količinama, osobito u kombinaciji s cigaretama. Umjetna sladila poput saharina i ciklamata imaju potencijalan kancerogeni učinak kao i zagađenje zraka zbog emisije policikličkih aromatskih ugljikovodika i dizela iz industrije. (12, 34)

Kronična upala koju uzrokuje *Shistosoma haematobium* dovodi do pločaste metaplazije urotela. Karcinomi pločastog epitela izazvani shistosomijazom češći su u dijelovima svijeta gdje je ova infekcija češća kao npr. u Egiptu. (5)



## **5. ZAKLJUČAK**

Najbitniji etiološki čimbenici koji utječu na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura su oni okolišni među kojima je najznačajniji pušenje cigareta. Ostali bitni i česti uzroci su: izloženost aromatskim aminima, kancerogeni spojevi u vodi za piće (npr. arsen) te jatrogeni uzroci. Izloženost ovim rizičnim faktorima uvelike povećava mogućnost obolijevanja od ove maligne bolesti.

## 6. SAŽETAK

Maligni tumori mokraćnog mjehura deveta su najčešća zloćudna bolest na svijetu. Karcinom mokraćnog mjehura je češći kod muškaraca, starijih osoba i kod bijele rase. Kancerogeneza unutar urotela rezultat je kompleksne interakcije onkogenih, tumorsupresorskih gena i amplifikacije ili prekomjerne ekspresije gena koji kodiraju faktore rasta ili njihove receptore.

Pušenje cigareta je jedan od najproučavanijih i najvažnijih čimbenika koji utječu na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura i kod žena i kod muškaraca. Izloženost aromatskim aminima u industriji je također bitan faktor koji utječe na pojavu tumora mokraćnog. Isto tako spojevi u vodi za piće mogu utjecati na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura (arsen, trihalometani, nitrati).

Od jatrogenih uzroka dokazana je povezanost nastanka karcinoma mokraćnog mjehura s liječenjem ciklofosamidom i ifosfamidom. Zračenje također može potaknuti razvoj karcinoma. Od ostalih lijekova otkriveno je da fenacetin ima kancerogeno djelovanje te potencijalno i pioglitazon.

Kronične infekcije mokraćnog sustava povećavaju rizik za razvoj karcinoma. Postoji također povezanost između infekcije ljudskim papiloma virusom i karcinoma mokraćnog mjehura. Karcinomi gornjeg dijela mokraćnog sustava posljedica su istih etioloških čimbenika kao urotelni karcinom mokraćnog mjehura te su zbog toga takvi bolesnici često razviju i karcinom mokraćnog mjehura. Augmentacija mokraćnog mjehura, aristolohična kiselina, konzumacija velikih količina umjetnih sladila te izloženost zagađenom zraku mogu doprinijeti razvoju karcinoma. Shistosomijaza uzrokuje karcinom pločastoga epitela koji se više pojavljuje u dijelovima svijeta gdje je ova infekcija češća.

Ključne riječi: karcinom mokraćnog mjehura, etiologija, rizični faktori

## 7. SUMMARY

Malignant bladder tumors are the ninth most common malignant disease in the world. Bladder cancer is more common in men, the elderly and Caucasians. Carcinogenesis within the urothelium is the result of a complex interaction between oncogenes, tumor suppressor genes and the amplification or overexpression of genes encoding growth factors or their receptors.

Cigarette smoking is one of the most studied and most important factors influencing the development of bladder cancer in both women and men. Exposure to aromatic amines in the industry is also an important factor influencing the occurrence of urinary tumors. Also, compounds in our drinking water can affect the development of bladder cancer (arsenic, trihalomethanes, nitrates).

Out of the iatrogenic causes, an association between the development of bladder cancer and treatment with cyclophosphamide and ifosfamide has been demonstrated. Radiotherapy can also encourage the development of cancer. Out of the other drugs, phenacetin was found to be carcinogenic and potentially pioglitazone.

Chronic urinary tract infections increase the risk of developing cancer. There is also an association between the human papilloma virus infection and bladder cancer. Upper urinary tract cancers are the result of the same etiological factors as urothelial bladder cancer, which is why such patients often develop bladder cancer. Bladder augmentation, aristolochic acid, consumption of large amounts of artificial sweeteners, and exposure to polluted air can all contribute to the development of bladder cancer. Schistosomiasis causes squamous cell carcinoma that is more common in parts of the world where this infection is more common.

Key words: urinary bladder cancer, etiology, risk factors

## 8. LITERATURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997. (158-162 str.)
2. Krmptić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka (drugo izdanje), Medicinska naklada Zagreb, Zagreb, 2007. (361-363 str.)
3. Junqueira LC i sur. Osnove histologije, prema X američkom izdanju, Školska knjiga, Zagreb, 2005. (399-400 str.)
4. Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija, prijevod X izdanja, Školska knjiga, Zagreb, 2008. (239-240 str.)
5. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija, Četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2014. (571-573 str.)
6. Cancerresearchuk.org [Internet]. London: Cancer Research UK. [ažurirano 22.10. 2018.; citirano 13.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/stages>
7. Jazvić M, Ružić B, Krušlin B, Šitum M, Pešutić Piasc V, Omrčen T, et al. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with bladder cancer. Lijec Vjesn. 2019;141(11–12):326–35.
8. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija (dvanaesto izdanje), Medicinska naklada Zagreb, Zagreb, 2012. (327-330 str.)
9. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. Sci Rep. 2018 18;8(1):1129.

10. Cumberbatch MGK, Noon AP. EAU Young Academic Urologists - Urothelial Cancer working party OB of T. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*. 2018 Sep 27;8(1):5–11.
11. Wang Y, Chang Q, Li Y. Racial differences in Urinary Bladder Cancer in the United States. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):12521.
12. Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. U: UpToDate, Raghavan D. ed. UpToDate [Internet]. Shah S: UpToDate; 2020 [citirano 20.5.2020.] Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>
13. Ahmad I, Sansom OJ, Leung HY. Exploring molecular genetics of bladder cancer: lessons learned from mouse models. *Dis Model Mech*. 2012 May;5(3):323–32.
14. Van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):464–70.
15. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):737–45.
16. Yan H, Ying Y, Xie H, Li J, Wang X, He L et al. Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Sep 21;10:3781–91.
17. Martignoni G. Discovering smoking-related pathway alterations in urothelial cell carcinoma pathogenesis. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2013 Apr 29;12.

18. Hou L, Hong X, Dai M, Chen P, Zhao H, Wei Q et al. Association of smoking status with prognosis in bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Nov 25;8(1):1278–89.
19. Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Health*. 2012 Jun 28;11(Suppl 1):S11.
20. Poon SL, Huang MN, Choo Y, McPherson JR, Yu W, Heng HL, et al. Mutation signatures implicate aristolochic acid in bladder cancer development. *Genome Med*. 2015;7(1):38.
21. Chen C-H, Dickman KG, Moriya M, Zavadil J, Sidorenko VS, Edwards KL, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012 May 22;109(21):8241–6.
22. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control*. 1996 Nov;7(6):596–604.
23. Liu Q, Liao B, Tian Y, Chen Y, Luo D, Lin Y, et al. Total fluid consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis with updated data. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(33):55467–77.
24. Jones Rena R, Weyer Peter J, DellaValle Curt T, Inoue-Choi Maki, Anderson Kristin E, Cantor Kenneth P et al. Nitrate from Drinking Water and Diet and Bladder Cancer Among Postmenopausal Women in Iowa. *Environmental Health Perspectives*. 2016 Nov 1;124(11):1751–8.
25. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I et al. Cyclophosphamide-Induced Cystitis and Bladder Cancer in Patients with Wegener Granulomatosis. *Annals of Internal Medicine*. 1996 Mar 1;124(5):477–84.

26. Lee H-W, Wang H-T, Weng M, Hu Y, Chen W, Chou D et al. Acrolein- and 4-Aminobiphenyl-DNA adducts in human bladder mucosa and tumor tissue and their mutagenicity in human urothelial cells. *Oncotarget*. 2014 Jun 15;5(11):3526–40.
27. Suriano F, Altobelli E, Sergi F, Buscarini M. Bladder Cancer After Radiotherapy for Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2013;15(3):108–12.
28. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J et al. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol*. 2007 Aug 10;7:13.
29. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Sep 4;184(12):E675–83.
30. Anderson-Otunu O, Akhtar S. Chronic Infections of the Urinary Tract and Bladder Cancer Risk: a Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):3805–7.
31. Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human Papillomavirus Infection and Bladder Cancer Risk: A Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2011 Jul 15;204(2):217–23.
32. Wang Q, Zhang T, Wu J, Wen J, Tao D, Wan T et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China. *BMC Urol*. 2019 Apr 18;19(1):24
33. Gurocak S, Nuininga J, Ure I, De Gier RPE, Tan MO, Feitz W. Bladder augmentation: Review of the literature and recent advances. *Indian J Urol*. 2007;23(4):452–7.
34. Wu W, Tong Y, Zhao Q, Yu G, Wei X, Lu Q. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*. 2015 Mar 12;5(1):9051.

35. Rambau PF, Chalya PL, Jackson K. Schistosomiasis and urinary bladder cancer in North Western Tanzania: a retrospective review of 185 patients. *Infect Agents Cancer*. 2013 May 24;8(1):19.



## **9. ŽIVOTOPIS**

Ana Šverko rođena je 26. 11. 1994. u Rijeci. Nakon završene Osnovne škole „San Nicolò“ 2009. godine upisuje Srednju talijansku školu u Rijeci, smjer opća gimnazija. Srednjoškolsko obrazovanje završava 2013. godine. Akademske godine 2013./2014. upisuje studij medicine.

Od stranih jezika koristi se engleskim, talijanskim, španjolskim i njemačkim jezikom.