

# Utjecaj COVID-19 pandemije na liječenje mišićno-invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura u Kliničkom bolničkom centru Rijeka

---

**Cerovski, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:184:932116>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ana Cerovski

UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA LIJEČENJE MIŠIĆNO – INVAZIVNOG  
KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU

RIJEKA

Diplomski rad



medri

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ana Cerovski

UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA LIJEČENJE MIŠIĆNO – INVAZIVNOG  
KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU

RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristian Krpina, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

---

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med
2. Izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med
3. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med

Rad sadrži 25 stranica, 10 slika, 6 tablica, 20 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

*Od srca zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Kristianu Krpini, dr. med., na prenesenom znanju, savjetima, strpljenju, trudu i izdvojenom vremenu prilikom pisanja ovog rada.*

*Hvala Antoniji Srok na velikoj pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Hvala svim mojim prijateljima i kolegama s fakulteta koji su mi uljepšali studentske dane i stvorili nezaboravne uspomene.*

*Na kraju, najveće hvala cijeloj mojoj obitelji i najbližim prijateljima, posebno mami, tati, bratu i Leu, što su mi sve ovo omogućili i uvijek podržali sve moje želje i odluke. Hvala vam što vjerujete u mene.*

## Sadržaj rada

1.	UVOD .....	1
1.1.	PANDEMIJA COVID-19.....	1
1.2.	MIŠIĆNO-INVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA .....	1
1.2.1.	ETIOLOGIJA .....	2
1.2.2.	KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA.....	3
1.2.3.	TNM KLASIFIKACIJA.....	4
1.2.4.	LIJEČENJE .....	4
2.	SVRHA RADA .....	7
3.	ISPITANICI I POSTUPCI .....	7
3.1.	ISPITANICI.....	7
3.2.	STATISTIČKA ANALIZA .....	8
4.	REZULTATI.....	8
4.1.	SPOL PACIJENATA .....	9
4.2.	DOB PACIJENATA .....	9
4.3.	TRANSURETRALNA RESEKCIJA TUMORA MOKRAĆNOG MJEHURA (TURBT) .....	10
4.4.	BROJ DANA IZMEĐU TURBT-a I RADIKALNE CISTEKTOMIJE .....	11
4.5.	RADIKALNA CISTEKTOMIJA .....	12
4.5.1.	PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOZA NAKON RADIKALNE CISTEKTOMIJE .....	12
4.6.	VELIČINA TUMORA .....	13
4.7.	LOKALIZACIJA TUMORA .....	14
5.	RASPRAVA .....	15
6.	ZAKLJUČCI .....	20
7.	SAŽETAK .....	21
8.	SUMMARY.....	22
9.	LITERATURA.....	23
10.	ŽIVOTOPIS.....	25

## **Popis skraćenica i akronima**

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

NMIBC – nemišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura

MIBC – mišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura

CIS – karcinom in situ

RC – radikalna cistektomija

CT – računalna tomografija

TNM – tumor, limfni čvorovi, presadnice

AJCC – Američko zajedničko povjerenstvo za rak

PD-1 – receptor liganda programirane stanične smrti 1

PD-L1 – ligand programirane stanične smrti 1

TMT – trimodalno liječenje

BIS – Bolnički informacijski sustav

TUR – transuretralna resekcija

TURBT – transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura

PHD – patohistološka dijagnoza

OECD – Organizacija za gospodarsku suradnju i razvoj

KBC – klinički bolnički centar

## **1. UVOD**

### *1.1. PANDEMIJA COVID-19*

Usljed izrazito brzog širenja SARS-CoV-2 virusa, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) u ožujku 2020. godine proglašava pandemiju bolesti COVID-19. Od izbijanja pandemije svijet se suočio s jednim od najvećih globalnih zdravstvenih izazova u modernoj povijesti. Upravo to brzo širenje bolesti imalo je značajne učinke na zdravstvene sustave. Zbog visokog rizika prijenosa virusa, nedostatka kurativnih terapija i ograničenog pristupa cjepivima, glavni fokus temeljio se na fizičkom distanciranju. Između ostalog, medicinske ustanove bile su prisiljene odgoditi elektivne kirurške i medicinske postupke kako bi povećale kapacitet bolnica za COVID- pozitivne pacijente (1). Stoga je pandemija imala velik utjecaj na sve pacijente, a posebno na one koji se bore s onkološkim bolestima. Smanjen pristup zdravstvenoj skrbi, otkazivanje pregleda i dijagnostičkih postupaka te odlaganje liječenja značajno su otežali pravovremeno prepoznavanje i početak terapije.

### *1.2. MIŠIĆNO-INVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA*

Tumori mokraćnog mjehura su izrazito heterogena skupina bolesti, a termin se odnosi na dobroćudne i zloćudne promjene. Broj dobroćudnih promjena u postotku je izrazito malen i odnosi se na promjene tipa papiloma. Zloćudne promjene ili karcinomi su u najvećem postotku (oko 95%) maligni tumori prijelaznog epitela. Ostale grupe zloćudnih promjena, adenokarcinomi i skvamozni karcinomi su, u principu, vrlo rijetke bolesti u europskim zemljama (2). Svake godine, od karcinoma mokraćnog mjehura, oboli više od 430 tisuća ljudi. Uzrok je oko 170 tisuća smrti godišnje. Češće obolijevaju muškarci (u omjeru 3:1). Medijan dobi dijagnosticiranja bolesti je 69 godina kod muškaraca i 71 godina kod žena iz čega proizlazi da je starija životna dob jedan od



glavnih rizičnih čimbenika za nastanak ovog karcinoma (3). Karcinomi prijelaznog epitela najčešće su papilarni karcinomi s tendencijom površinskog rasta, dobro su diferencirani i rastu prema van dok su sesilni tumori su podmukliji i rano invadiraju stijenku i metastaziraju (4). Obzirom na dubinu invazije stijenke, tj. zahvaćanje mišićnog sloja, razlikujemo nemišićno – invazivni (NMIBC) i mišićno – invazivni karcinom (MIBC). NMIBC obuhvaća različite entitete, uključujući: karcinom in situ (CIS), papilarni neinvazivni tumor i papilarne tumore koji invadiraju laminu propriju. Tumori koji invadiraju mišić detruzor nazivaju se mišićno invazivni karcinomi mokraćnog mjehura i imaju veću sklonost širenju u limfne čvorove i druge organe. MIBC predstavlja otprilike 20% novo dijagnosticiranih slučajeva karcinoma mokraćnog mjehura. Unatoč neoadjuvantnoj kemoterapiji, radikalnoj cistektomiji (RC) i disekciji zdjeličnih limfnih čvorova, otprilike 50% pacijenata na kraju razvija bolest na udaljenim mjestima zbog diseminiranih mikrometastaza (3).

### *1.2.1. ETIOLOGIJA*

Osim već spomenute starije životne dobi, rizični čimbenici za nastanak karcinoma su: pušenje cigareta, kronična iritacija, industrijske kemikalije, shistosomijaza i kemoterapija citostaticima. Pušenje cigareta, uz stariju dob, najvažniji je identificirani epidemiološki uzrok karcinoma. Većina oboljelih ubraja se u kronične pušače. Smatra se da pušenje povećava rizik nastanka karcinoma pet do sedam puta. Vjeruje se da karcinogene tvari iz cigaretnog dima ulaze u cirkulaciju te se nakon metabolizma u jetri izluče kroz bubrege, u mokraći. Tijekom prolaska kroz mokraćni mjehur te tvari djeluju na sluznicu mjehura i pridonose nastanku tumora (5).

### 1.2.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

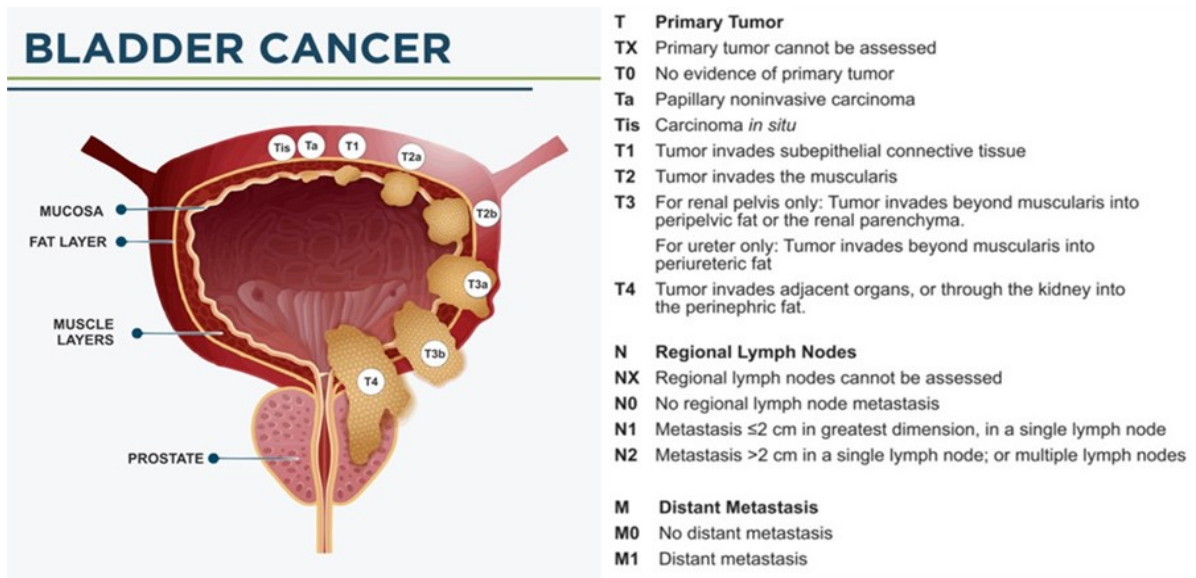
Najčešći i glavni simptom karcinoma mokraćnog mjehura je bezbolna hematurija, tj. prisutnost krvi u urinu bez dizuričnih tegoba. Polakisurija, urgencija mokrenja i dizurija također mogu biti prisutne kao početni simptomi, ali u značajno manjem postotku bolesnika. Osim toga, rjeđi simptomi koji se mogu pojaviti su: osjećaj punoće u predjelu iznad stidne kosti, bol koja je ujedno i čest simptom u uznapredovaloj bolesti te slabost i bljedoća koje se mogu pojaviti nakon dugotrajnog gubitka krvi. Početni simptomi i znakovi slični su onima nekih benignih stanja poput cistitisa, prostatitisa i bubrežnih konkremenata pa zbog toga mogu dovesti do zablude i zakašnjelog dijagnosticiranja. Češće je to slučaj kod žena i upravo jedan od uzroka slabijeg preživljenja u odnosu na muškarce. Ukoliko je prisutna hematurija nepoznatog podrijetla, potrebno je isključiti karcinom mokraćnog mjehura. U svrhu isključivanja, potrebno je napraviti opsežnu obradu cijelog mokraćnog sustava, osim u pacijenata kod kojih je jasno da je hematurija posljedica glomerularne geneze (6,7).

Dijagnostika karcinoma mokraćnog mjehura uključuje: laboratorijske nalaze krvi i urina, cistoskopiju, procjenu bubrežne funkcije i slikovne pretrage gornjeg urinarnog trakta poput CT urografije ili CT abdomena i zdjelice (8). Cistoskopija i biopsija promijenjenih područja ili resekcija tumora nužni su za dijagnozu i procjenu proširenosti. Postoje i genski testovi, ali se oni rutinski ne koriste u dijagnostici. Koriste se kod pacijenata kod kojih sumnjamo na malignu bolest, a negativan je nalaz citologije urina (4).

Ako se utvrdi da tumor invadira mišićni sloj stijenke ( $\geq$  stadiji T2; MIBC) potrebno je učiniti CT toraksa, abdomena i zdjelice kako bi se utvrdila proširenost karcinoma (utvrđivanje eventualnih presadnica ) (4).

### 1.2.3. TNM KLASIFIKACIJA

Klinički stadij bolesti ključan je kod izbora liječenja i prognoze bolesti. Obzirom na TNM klasifikaciju, Američkog zajedničkog povjerenstva za rak (AJCC), karcinomi se svrstavaju u 4 stadija.



Slika 1. TNM klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura (9)

Tablica 1. Stadiji karcinoma obzirom na TNM (4)

Stadij	Tumor	Metastaze u regionalne limfne čvorove	Udaljene metastaze
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Bilo koji T	N1-N3	M0
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

### 1.2.4. LIJEČENJE

MIBC obično zahtijevaju radikalnu cistektomiju s derivacijom urina, dok je parcijalna cistektomija moguća samo kod manjeg broja pacijenata. Sve češće se cistektomija

provodi nakon prethodne neoadjuvantne kemoterapije kod pacijenata s MIBC. Proširena disekcija limfnih čvorova tijekom operacije također može poboljšati izgled za preživljenje. Očuvanje mjehura putem kemoterapije i zračenja može biti opcija za određene starije pacijente ili za one koji odbiju radikalni zahvat, s mogućim produženjem petogodišnjeg preživljenja, no neki će ipak zahtijevati naknadnu cistektomiju. Pacijenti trebaju redovite kontrole radi praćenja eventualne progresije ili recidiva, obično svakih 3-6 mjeseci.

Kod metastatskih i rekurentnih karcinoma, kemoterapija na bazi cisplatine često je učinkovita, ali rijetko dovodi do potpunog izlječenja, posebice ako su metastaze već proširene. Kombinirana kemoterapija može produžiti život, dok su nove imunoterapije s inhibitorima PD-1 i PD-L1 opcija za pacijente koji nisu kandidati za cisplatinu ili su već proveli kemoterapiju (4).

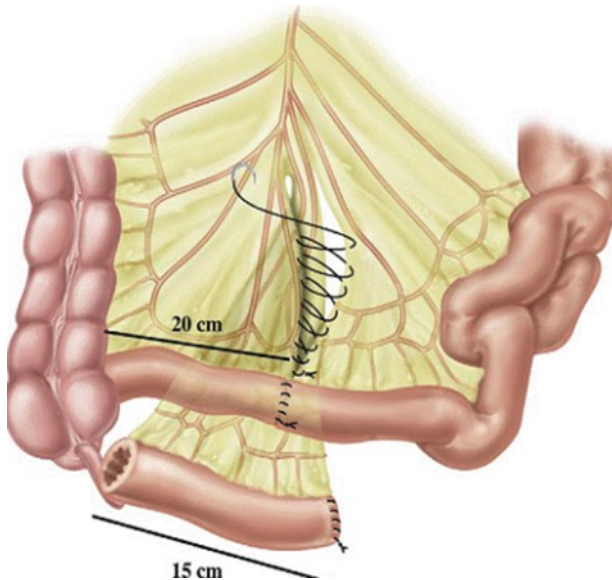
#### 1.2.4.1. Radikalna cistektomija

Unatoč povećanoj upotrebi neoadjuvantne kemoterapije ili adjuvantne imunoterapije, dugoročne stope preživljavanja nakon radikalne cistektomije ili trimodalne terapije (TMT) za mišićno – invazivni rak mjehura (MIBC) ostaju praktički nepromijenjene desetljećima. (10) Radikalna cistektomija transperitonealna je "en block" ekstirpacija mjehura, prostate i vezikula zajedno s limfnim čvorovima zdjelice. U žena operacija u pravilu obuhvaća ekstirpaciju uterusa, adneksa i proksimalne trećine vagine (11).

Nakon radikalne cistektomije kirurg će rekonstruirati dijelove mokraćnog sustava kako bi mokraća koja se stvara mogla istjecati iz tijela.

Posljednji statistički podaci europskog i američkog urološkog društva ukazuju kako je kod većine postupaka (više od 60%) korišteno tanko crijevo u svrhu otjecanja urina na

kožnu stomu, tzv. ureteroileokutaneostomijom po Brickeru (12). Izolira se segment proksimalnog ileuma, dug oko 15 cm, 20 cm od ileocekalne valvule. Na oralni se kraj anastomoziraju ureteri, a aboralni kraj se koristi za stvaranje kožne urostome u donjem desnom kvadrantu abdomena. Urin kontinuirano nesmetano otječe i skuplja se u receptakulum urostome“ (12).



**Slika 2. Ureteroileokutaneostomija po Brickeru (12)**

Druga metoda je kontinentni urinski rezervoar („pouch“) uz abdominalnu stomu. Krpina (2014.): „Oni nisu toliko zastupljeni u svakodnevnom kliničkom radu i predstavljaju manji postotak rekonstrukcija koje se koriste. Rezervoar se prazni putem periodičke, intermitentne kateterizacije, a tehnika kojom se priprema crvuljak (ili dio ileuma) omogućuje kontinenciju“ (12).

Treća metoda je 'neobladder' („novi mjehur“), ona predstavlja kontinetnu derivaciju mokraće. Omogućuje bolesniku kontinenciju po danu i noći. Najčešće se koristi kod mišićno – invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura koji nije lokalno uznapredovao te kod mladih bolesnika zbog toga što dovodi do bitno bolje kvalitete života u odnosu na

druge metode (13). Koristi se odsječak tankog crijeva dužine 40-60 cm da bi se konstruirao spremnik za pohranu urina. U obliku slova U, S ili W napravi se rezervoar. Potom se ureteri anastomoziraju na jedan kraj tog rezervoara, a drugi kraj je povezan s uretrom. Pacijent mora povremeno prazniti rezervoar i to tako što opušta mišiće zdjelice i napreže mišiće trbuha. Ovim načinom omogućena je prirodnim putem, pacijent nema stomu i postiže se bolje psihofizičko zdravlje (13).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada bila je utvrditi u kojoj mjeri je pandemija COVID-19 utjecala na liječenje mišićno – invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Postavljena je hipoteza kako će u pandemijskoj godini kod većeg broja pacijenata karcinom biti dijagnosticiran u kasnijem stadiju. Bilo je za očekivati kako će restrikcije u kretanju, strah od zaraze u zdravstvenim ustanovama i preopterećenost zdravstvenog sustava rezultirati odgodom traženja medicinske pomoći. Time bi se povećao udio pacijenata kojima je bolest dijagnosticirana u uznapredovaloj fazi, u usporedbi s razdobljima prije pandemije. Cilj rada je bio analizirati podatke o stadiju bolesti prilikom prispjeća PH nalaza („konačna patologija“) po završenom radikalnom kirurškom liječenju te usporedba s podacima iz godine prije pandemije.

## **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. ISPITANICI**

U ovom retrospektivnom istraživanju, odobrenom od strane etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka, sudjelovali su pacijenti koji su 2018. i 2021. godine bili podvrgnuti radikalnoj cistektomiji na Klinici za urologiju, Kliničkog bolničkog centra Rijeka. 2018. godina odabrana je kao predpandemijska godina, a 2021. kao godina u

pandemiji. Podaci su prikupljeni preko Bolničkog informacijskog sustava (BIS) pregledom patohistoloških nalaza na Klinici za urologiju i Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Uključivali su: dob i spol pacijenta, godinu hospitalizacije, datum TUR-a uz patohistološki nalaz, datum cistektomije uz patohistološki nalaz te lokalizaciju i promjer tumora. Prikupljeni podaci uneseni su u programski paket Microsoft Word za obradu teksta te u Microsoft Excel za izradu tabličnih prikaza.

### **3.2. STATISTIČKA ANALIZA**

Korištena je deskriptivna statistika za opis podataka pomoću numeričkih i grafičkih prikaza: duljina uzorka odnosno broj podataka, najmanji podatak i najveći podatak, raspon, tj. razlika između najmanjeg i najvećeg podatka, frekvencija, postotak određene vrijednosti u uzorku i kumulativni postotak. Korištene su i mjere centralne tendencije (medijan), mjere varijabilnosti ili rasipanja (raspon podataka, kvantili četvrtog reda odnosno kvartili )

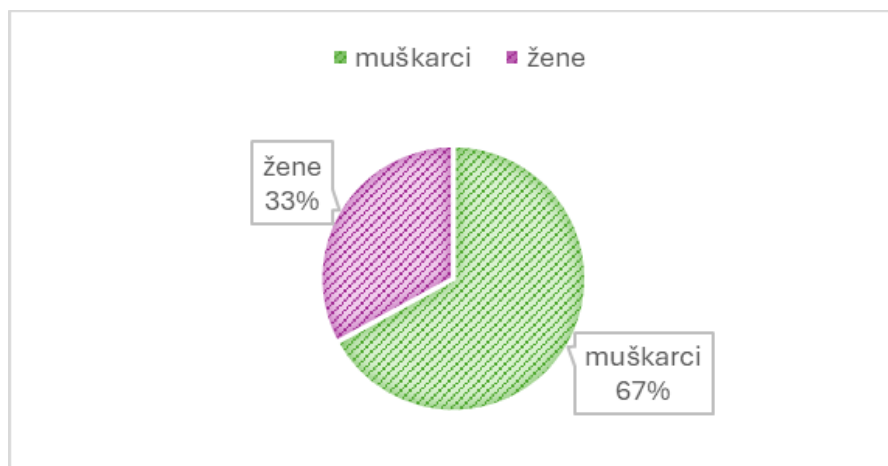
Shapiro Wilk test je korišten kako bi se provjerila normalnost podataka, odnosno jesu li podaci normalno distribuirani. Za numeričke podatke je korišten Mann Whitney test. Njime je provjereno jesu li distribucije podataka u dvije grupe jednake. Chi<sup>2</sup> test je korišten za usporedbu dvije grupe kategoričkih podataka.

## **4. REZULTATI**

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 82 pacijenata koji su zbog mišićno – invazivno karcinoma mokraćnog mjehura bili podvrgnuti radikalnoj cistektomiji.

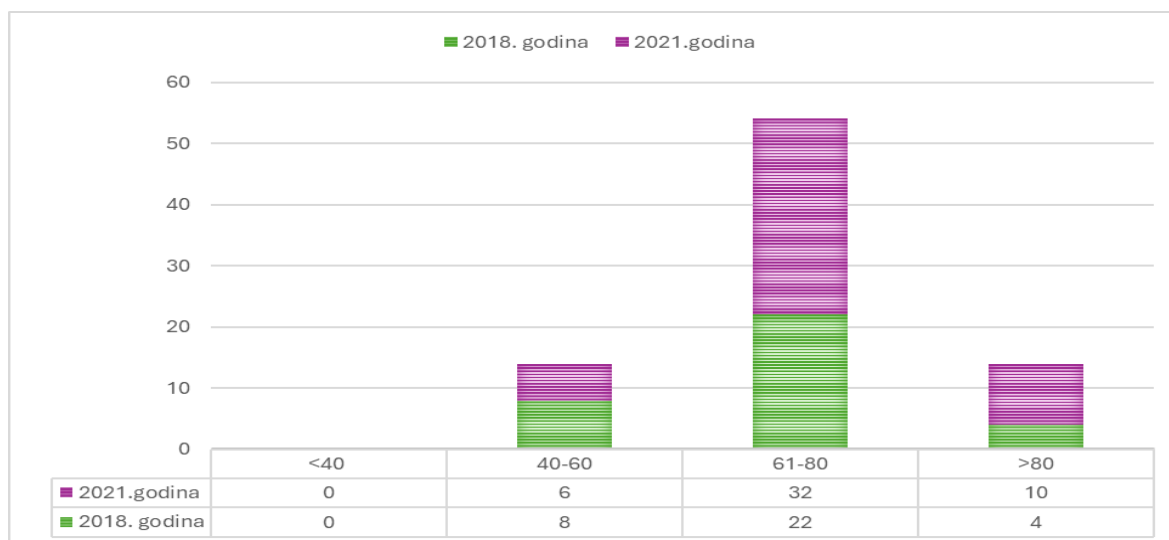
#### 4.1. SPOL PACIJENATA

Od 34 pacijenata iz 2018. godine, 19 je bilo muškaraca (56%) i 15 žena (44%), dok je od 48 pacijenata iz 2021. godine bilo 36 muškaraca (75%) i 12 žena (25%). Nema statistički značajne razlike u omjeru muškaraca i žena u predpandemijskoj i pandemijskoj godini ( $p=0.07$ ). Slika 3. prikazuje udjele po spolu u ukupnom broju ispitanika.



**Slika 3. Udio pacijenata obzirom na spol**

#### 4.2. DOB PACIJENATA



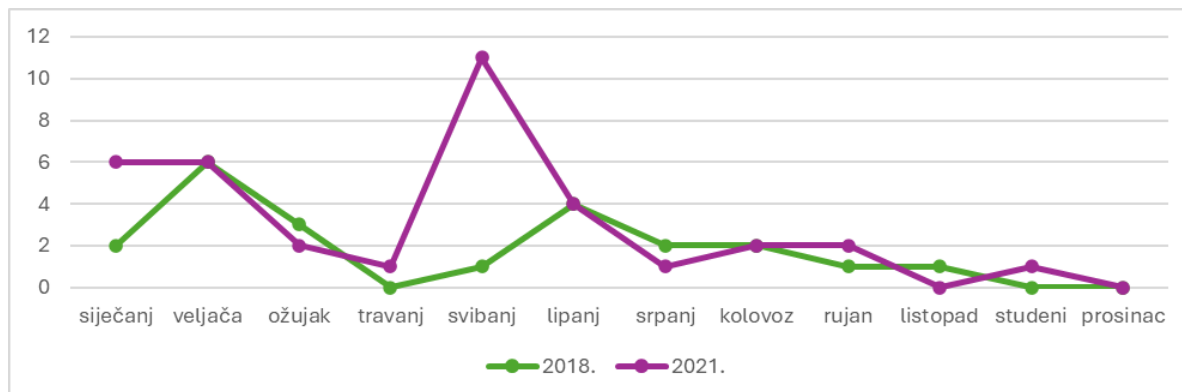
**Slika 4. Raspodjela pacijenata obzirom na dob u vrijeme operativnog zahvata**

Kao što je vidljivo iz Slike 4., većina pacijenata bila je u dobi 61 – 80 godina i to 32 iz 2021. godine (67%) i 22 iz 2018. godine (65%). Medijan dobi za 2018. godinu je 75.5 godina, a za 2021. godinu 72 godine. Nema statistički značajne razlike u medijanima za



starost ( $p=0.126$ ). Rezultat potvrđuje stariju životnu dob kao jedan od vodećih rizičnih faktora za nastanak karcinoma.

#### 4.3. TRANSURETRALNA RESEKCIJA TUMORA MOKRAĆNOG MJEHURA (TURBT)



**Slika 5. Usporedba broja TURBT-a po mjesecima**

58 od 82 (71 %) pacijenata imalo je TURBT u istoj godini kao i radikalnu cistektomiju.

Preostali pacijenti, njih 24, imali su TURBT u godini ranije ili je TURBT izvršen u vanjskoj ustanovi. U 2018. godini 22 pacijenata imalo je TURBT u istoj godini kao i cistektomiju, a u 2021. godini 36. Slika 5. prikazuje da je najviše pacijenata iz 2018. godine imalo TURBT u veljači, a iz 2021. u svibnju. Nema statistički značajne razlike u broju TURBT-a po mjesecima za 2018. i 2021. godinu ( $p=0.423$ ).

**Tablica 2. Patohistološke dijagnoze dobivene TURBT-om**

<i>PHD (T)</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>ne može se odrediti</i>	<i>ukupno</i>
<b>2018.</b>	2	15	5	22
<b>2021.</b>	6	24	6	36
<b>ukupno</b>	8	39	11	58

Patohistološke dijagnoze dobivene TURBT-om prikazane su u Tablici 2. Za 11 od 58 pacijenata nije bilo moguće odrediti dubinu invazije u dobivenom uzorku. Usporedbom

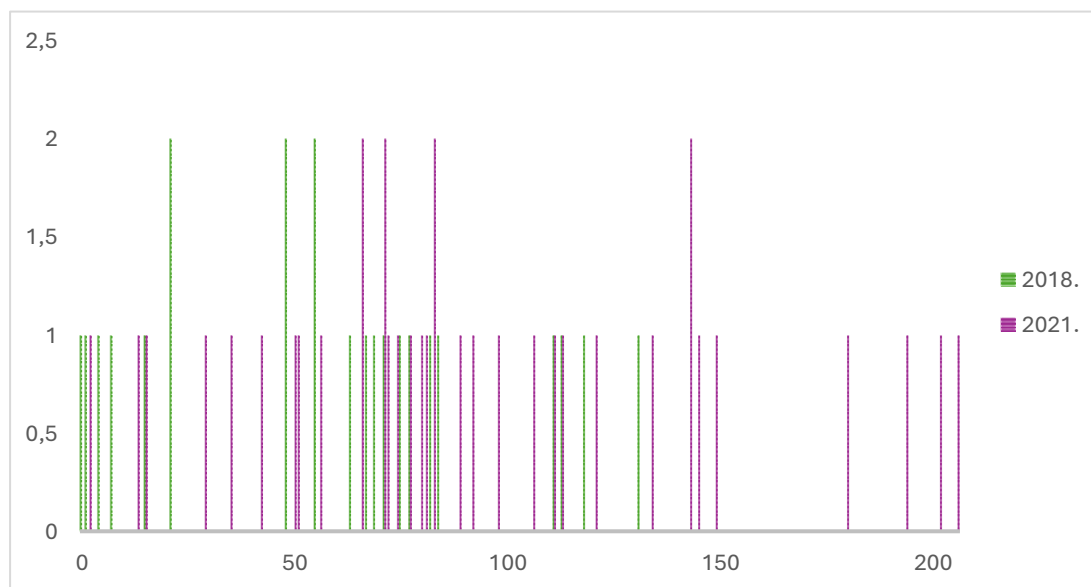
T1 i T2 stadija nije dobivena statistički značajna razlika. U 2018. godini 12% pacijenata imalo je T1 stadij, dok je 88% imalo T2 stadij. U 2021. godini 20% imalo je T1, a 80% T2.

#### 4.4. BROJ DANA IZMEĐU TURBT-a I RADIKALNE CISTEKTOMIJE

**Tablica 3. Broj dana između TURBT-a i cistektomije**

	<i>broj pacijenata</i>	<i>min</i>	<i>p50</i>	<i>max</i>
<b>2018.</b>	<b>22</b>	<b>0</b>	<b>63</b>	<b>131</b>
<b>2021.</b>	<b>36</b>	<b>2</b>	<b>82</b>	<b>206</b>
<b>ukupno</b>	<b>58</b>			

Tablica 3. prikazuje minimalan i maksimalan broj dana te medijan broja dana između TURBT-a i radikalne cistektomije. Minimalan broj dana u 2018. godini je 0, a maksimalan 131. U 2021. godini minimalno je 2 dana, a maksimalno 206. Medijan za 2018. je 63 dana, a za 2021. 82 dana.

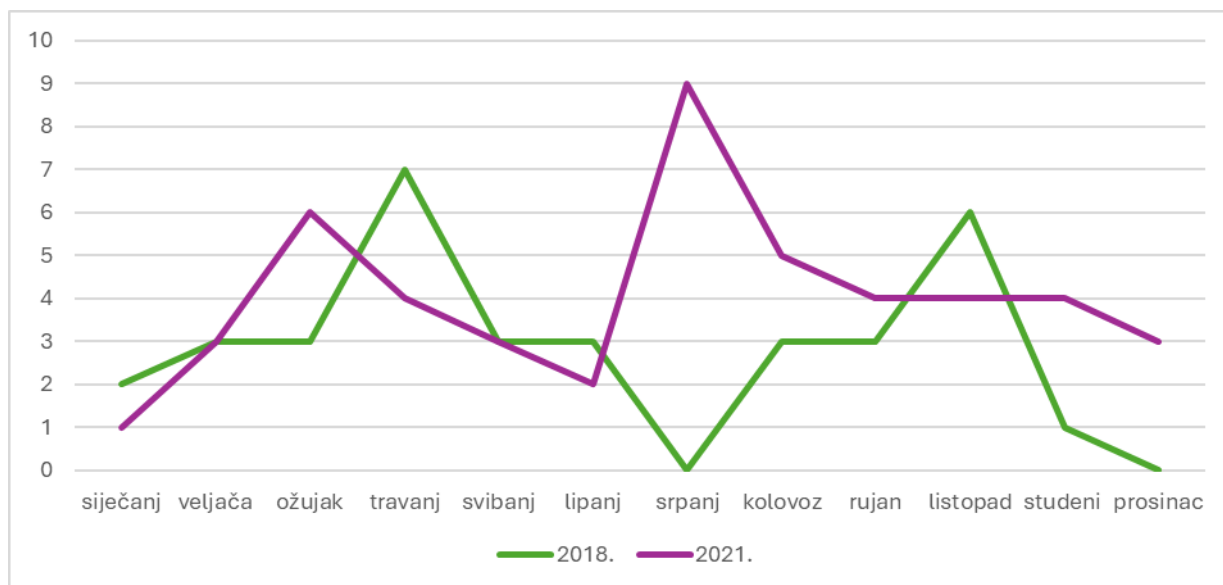


**Slika 6. Odnos broj pacijenata i broja dana između TURBT-a i cistektomije**

Iz slike 6. vidljivo je kako je u 2018. više pacijenata imalo kraći broj dana između TURBT-a i cistektomije, dok je u 2021. većina vrijednosti veća od 100 dana. Napravljen je Shapiro Wilk test za normalnost. Prema Mann Whitney testu postoji značajna razlika u

prosječnom broju dana, odnosno distribuciji, između TURBT-a i cistektomije u 2018. i 2021. ( $p=0.0123$ )

#### 4.5. RADIKALNA CISTEKTOMIJA



**Slika 7. Usporedba broja cistektomija po mjesecima**

Slika 7. prikazuje broj radikalnih cistektomija po mjesecima. Iz grafa je vidljivo kako je najviše cistektomija u 2018. godini učinjeno u travnju (21%), a u 2021. godini u srpnju (19%). Među raspodjelom po mjesecima nema statistički značajne razlike ( $p=0.171$ ).

#### 4.5.1. PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOZA NAKON RADIKALNE CISTEKTOMIJE

**Tablica 4. PHD-T uzoraka dobivenih radikalnom cistektomijom**

PHD (T)	Tis	T1	T2	T3	T4	ukupno
<b>2018.</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>34</b>
<b>2021.</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>48</b>
<b>ukupno</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>16</b>	<b>82</b>

Nakon radikalne cistektomije 5 pacijenata dobilo je patohistološku dijagnozu Tis, odnosno karcinoma in situ, 9 pacijenata bilo je u stadiju T1. Od ukupnog broja ispitanika njih 14 (17%) nije imalo mišićno – invazivni karcinom.

25 pacijenata dijagnosticirano je u stadiju T2 i to 10 (29%) iz 2018. i 15 (31%) iz 2021. T3 stadij imalo je 12 (35%) pacijenata iz 2018. i 15 (31%) iz 2021. T4 stadij imalo je 8 (24%)

pacijenata iz 2018. i 8 (17%) pacijenata iz 2021. Provedenom statističkom analizom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u PHD (T)-u za 2018. i 2021. ( $p=0.740$ ), tj. nije potvrđena hipoteza postavljena na početku istraživanja.

**Tablica 5. PHD-N uzoraka dobivenih radikalnom cistektomijom**

<i>PHD (N)</i>	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>NX</i>	<i>ukupno</i>
<i>2018.</i>	19	1	6	1	7	34
<i>2021.</i>	27	5	5	0	11	48
<i>ukupno</i>	46	6	11	1	18	82

Uzorak limfnih čvorova dobiven je za 64 pacijenata. Njih 46 od 64 (72%) nije imalo tumorsku invaziju u limfne čvorove. Tumorsku invaziju u jedan čvor u maloj zdjelici (N1) imalo je 6 pacijenata. Zahvaćena  $\geq 2$  limfna čvora u maloj zdjelici (N2) imalo je 11 pacijenata i pozitivan  $\geq 1$  zajedničkih ilijskih limfnih čvorova (N3) imao je samo 1 pacijent. Raspodjela pacijenata obzirom na PHD (N) nije statistički značajna ( $p=0.299$ ).

NX označava pacijente kod kojih nije dobiven uzorak limfnih čvorova nakon radikalne cistektomije. Radi se o pacijentima starijim od 75 godina, za koje je ranije provedenim istraživanjima, utvrđeno da limfadenektomija nema značajan utjecaj na preživljenje, kao što je to slučaj kod mlađih pacijenata.

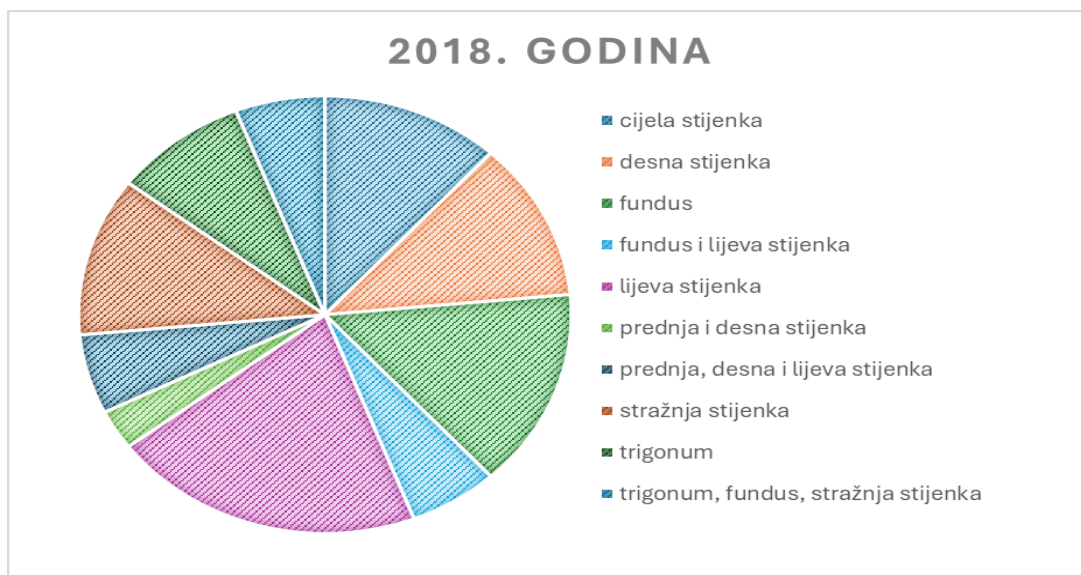
#### 4.6. VELIČINA TUMORA

**Tablica 6. Promjer tumora**

	<i>min</i>	<i>p25</i>	<i>p50</i>	<i>p75</i>	<i>max</i>
<i>2018.</i>	2	3	4.25	5	9
<i>2021.</i>	1.5	2.5	3.75	5.75	11

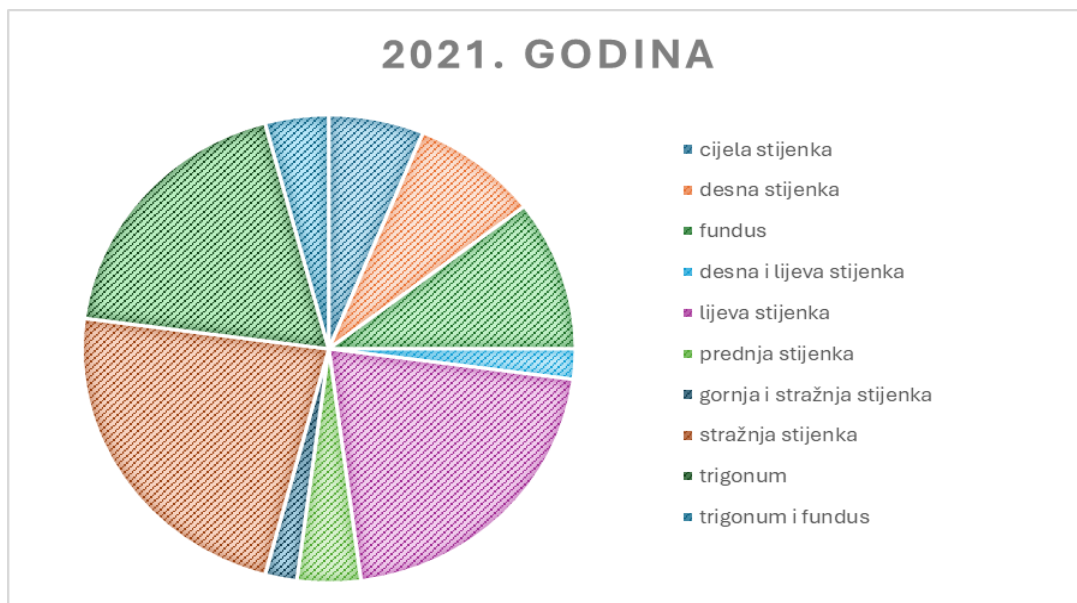
Veličina tumora označena je kao promjer u centimetrima. Promjer je za sve pacijente od 1.5 cm do 11 cm, medijan je 4 cm. Medijan za 2018. godinu iznosi 4.25 cm, a za 2021. godinu 3.75 cm. Napravljen je Shapiro Wilk test za normalnost i Mann Whitney za usporedbu. Kao rezultat dobiven je  $p= 0.2948$  što znači da razlika u veličini tumora, za dvije promatrane godine, nije statistički značajna.

#### 4.7. LOKALIZACIJA TUMORA



**Slika 9. Lokalizacija tumora u 2018. godini**

Slika 9. prikazuje lokalizacije tumora kod pacijenata operiranih u 2018. godini. Najčešća lokalizacija bila je lijeva stijenka.



**Slika 10. Lokalizacija tumora u 2021. godini**

Slika 10. prikazuje udio pojedinih lokalizacija kod pacijenata operiranih u 2021. godini.

Najčešće lokalizacije su trigonum, lijeva i stražnja stijenka.

## 5. RASPRAVA

Dobiveni rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je broj radikalnih operacija u pandemijskoj godini premašio broj operacija u predpandemijskoj godini, isto kao što je i utvrđena jasna razlika u protražiranom razdoblju planiranja operativnog zahvata ( u pandemijskoj godini „produljeno” je vrijeme „čekanja” na operativni zahvat ). Dobiveni rezultati nisu dokazali razliku u konačnim nalazima kliničkog i patološkog stadija između predpandemijske i pandemijske godine.

Dokazano je kako su restrikcije u kretanju, strah od zaraze u zdravstvenim ustanovama i preopterećenost zdravstvenog sustava doista rezultirali odgodom kirurških zahvata, odnosno statistički je značajno produljeno vrijeme koje je proteklo od postavljanja dijagnoze invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura TURBT-om i radikalne cistektomije korištene u svrhu liječenja.

Prema Smjernicama za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom mokraćnog mjehura, izdanim 2019. godine u Liječničkom vjesniku, cistektomija treba biti provedena do 12 tjedana od postavljanja dijagnoze ako kod bolesnika nije proveden neki drugi oblik aktivnog liječenja (14). U 2021. godini medijan je bio 12 tjedana, a većina pacijenata imala je i više nego dvostruko dulje vrijeme čekanja.

U studiji Spencer-Bowdage i suradnika, provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu 2020., također je dokazano kako su restrikcije za vrijeme pandemije rezultirale odgodom dijagnostičkih i terapijskih zahvata kod pacijenata oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura (15).

Ovo i brojna druga provedena istraživanja dokazala su da je pandemija COVID-19 značajno utjecala na rad cijelog zdravstvenog sustava. Takva situacija naglašava važnost izrade detaljnih planova za budućnost kako bi se osigurala kontinuirana i učinkovita zdravstvena skrb u slučaju sličnih globalnih zdravstvenih kriza. Proaktivno planiranje i brza implementacija strategija mogu pomoći u smanjenju negativnih posljedica na pacijente i omogućiti zdravstvenim sustavima da budu otporniji i spremniji za suočavanje s budućim izazovima.

Glavna pretpostavka bila je da će, zbog ranije navedenih odgoda, pacijenti dolaziti u kasnijem stadiju bolesti za vrijeme trajanja pandemije, no ipak nije bilo tako. Prilikom statističke analize nije uočena statistički značajna razlika u stadiju bolesti. Razlog tome je patološka distribucija bolesti koja je bila prisutna i prije pandemije. Naime, već tada su pacijenti često dolazili u izrazito uznapredovalim stadijima bolesti, što ukazuje na postojeće nedostatke u ranom otkrivanju i liječenju. Pandemija je dodatno pogoršala ovaj problem, ali ga nije uzrokovala. Ova situacija naglašava potrebu za sustavnim

poboljšanjem zdravstvene skrbi i ranog dijagnosticiranja, kako bi se osiguralo pravovremeno liječenje pacijenata i smanjila stopa uznapredovalih slučajeva, bez obzira na vanjske krizne čimbenike. Osim kasnog dijagnosticiranja, jedan od uzroka problema mogla bi biti i slaba iskoristivost neoadjuvantne kemoterapije u KBC-u Rijeka. U buduća istraživanja trebalo bi uvrstiti i podatke o korištenju neoadjuvantne kemoterapije. Češća primjena neoadjuvantne kemoterapije mogla bi biti jedno od rješenja u procesu smanjenja smrtnosti ove vrste karcinoma.

U studiji Dogana i suradnika, provedenoj u turskom gradu Tekirdađu 2022., također nije dobivena statistički značajna razlika u patohistološkom stadiju karcinoma mokraćnog mjehura u predpandemijskim i pandemijskim godinama (16).

Prema smjernicama iz 2019. godine, ako je bolesnik kandidat za cistektomiju, dva modaliteta liječenja (neoadjuvantna kemoterapija i liječenje koje uključuje očuvanje mokraćnog mjehura sa združenom primjenom kemoradioterapije – tzv. trimodalitetni pristup) preporučuju se s najvišom razinom dokaza. Ako je bolesnik sposoban primiti cisplatinu, tada se preporučuje neoadjuvantna kemoterapija prije radikalnog kirurškog liječenja (14).

Hrvatski Registar za rak godišnje bilježi oko 1000 novih slučajeva karcinoma mokraćnog mjehura, dok godišnja smrtnost iznosi oko 50%. Od 2011. do 2019. karcinom mokraćnog mjehura imao je najveći porast smrtnosti od svih drugih sjela karcinoma u Hrvatskoj, a podaci OECD-a za Hrvatsku za 2023. godinu govore o stabilnosti tog trenda rasta. U 2021. godini zabilježena je najveća smrtnost, u odnosu na broj oboljelih (17).

U periodu od 2011. do 2019. godine smrtnost se smanjila za većinu vrsta raka, dok je smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura narasla za gotovo 15%. Neki od



potencijalnih uzroka su: visoka stopa prevalencije pušenja u Hrvatskoj te manji broj liječnika i opreme uključenih u protokol liječenja karcinoma mokraćnog mjehura u odnosu na prosjek Europske unije. Također, zamjetan je ograničeniji pristup liječenju u ruralnim sredinama kao i manji broj kliničkih ispitivanja, nego u drugim državama Europske unije (18).

Diplomski rad kolegice Bilobrk, izrađen 2021. godine u Kliničkom bolničkom centru Split bavio se usporedbom patohistoloških karakteristika invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura pacijenata liječenih tijekom 2019. godine i 2020. godine obilježene pandemijom. Studija je otkrila da su rezultati već prije pandemije bili izrazito nepovoljni obzirom na distribuciju kliničkog stadija bolesti, odnosno kako je već i prije pandemije značajnom broju pacijenata dijagnosticiran karcinomom visokog gradusa. U 2020. godini dijagnosticirano je manje mišićno – invazivnih karcinoma mokraćnog mjehura, nego što je to bilo u 2019. godini (19).

Identičan problem uočen je i u KBC-u Rijeka, gdje je u 2020. godini dijagnosticirano oko 10% manje karcinoma, ali je nažalost posljedično tome 2021. značajno porastao broj radikalnih kirurških zahvata (20). Iste godine ( 2021.g. ) u KBC-u Rijeka zabilježen je do sada najveći broj radikalnih operativnih zahvata ( radikalna cistektomija ).

Svi navedeni rezultati ukazuju kako postoji ozbiljan problem invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura na nacionalnoj razini. Obzirom na porast incidencije i smrtnosti, trebali bismo ovo shvatiti kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema i sukladno tome djelovati.

Osmišljavanje odgovarajućih koraka uključuje suradnju svih relevantnih dionika, uključujući zdravstvene stručnjake, donositelje politika, civilno društvo i javnost. To

može uključivati edukaciju javnosti o glavnim faktorima rizika i preventivnim mjerama te pokretanje nacionalnog programa za rano otkrivanje karcinoma mokraćnog mjehura, kao što je to slučaj za ostale karcinome s visokom incidencijom (karcinom dojke, vrata maternice, debelog crijeva, pluća i sl.).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Usporedbom predpandemijske i godine u pandemiji dokazano je da COVID-19 pandemija nije značajno utjecala na broj pacijenata podvrgnutih radikalnoj cistektomiji uslijed mišićno – invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura u KBC-u Rijeka. Također, nije bilo značajne razlike ni u spolnoj ni u dobnoj strukturi pacijenata kao ni u veličini tumora i lokalizaciji.
2. U pandemiji je značajno bilo produženo vrijeme čekanja između postavljene dijagnoze invazivnog karcinoma TURBT-om i radikalne cistektomije kao terapijskog zahvata.
3. Patohistološke dijagnoze, odnosno stadij bolesti u kojem su pacijenti dijagnosticirani, ne pokazuju značajnu razliku prije i za vrijeme pandemije. Razlog tome leži u veoma lošim rezultatima već i prije pandemije, tj. većina pacijenata je i prije pandemije dijagnosticirana u kasnijim stadijima bolesti.
4. Obzirom na ovo, ali i na druga istraživanja provedena u Republici Hrvatskoj, jasno je da se radi o nacionalnom problemu koji zahtijeva ozbiljan pristup u smislu prevencije, ranog otkrivanja i liječenja. Brzi početak rješavanja ovog problema ključan je kako bi se smanjila opterećenost bolešću i poboljšao opći javni zdravstveni status.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** utvrditi u kojoj mjeri je pandemija COVID-19 utjecala na liječenje mišićno – invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura u KBC-u Rijeka. Bilo je za očekivati kako će restrikcije u kretanju, strah od zaraze u zdravstvenim ustanovama i preopterećenost zdravstvenog sustava rezultirati odgodom traženja medicinske pomoći.

**Ispitanici i metode:** podaci su prikupljeni preko Bolničkog informacijskog sustava (BIS), pregledom patohistoloških nalaza pacijenata nakon radikalne cistektomije u 2018. i 2021. godini, na Klinici za urologiju i Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC-a Rijeka.

**Rezultati:** nije dobivena statistički značajna razlika u spolnoj ( $p=0.07$ ) i dobnoj strukturi ( $p=0.126$ ) niti u lokalizaciji i veličini tumora. Također, nema statistički značajne razlike u broju TURBT-a po mjesecima ( $p=0.423$ ) kao ni u uspoređivanju T1 i T2 stadija uzoraka dobivenih TURBT-om. Među raspodjelom broja cistektomija po mjesecima nema statistički značajne razlike ( $p=0.171$ ). Prema Mann Whitney testu postoji značajna razlika u prosječnom broju dana, odnosno distribuciji, između TURBT-a i cistektomije u 2018. i 2021. godinu ( $p=0.0123$ ). Provedenom statističkom analizom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u PHD (T)-u za 2018. i 2021. ( $p=0.740$ ), a ni raspodjela pacijenata obzirom na PHD (N) nije statistički značajna ( $p=0.299$ ).

**Zaključci:** pandemija je značajno utjecala samo na broj dana između TURBT-a i radikalne cistektomije, dok na samu konačnu dijagnozu nije.

**Ključne riječi:** mišićno – invazivni karcinom mokraćnog mjehura, pandemija COVID-19, radikalna cistektomija

## 8. SUMMARY

**Diploma thesis title:** to determine the extent to which the COVID-19 pandemic has impacted the treatment of muscle-invasive bladder cancer at the Clinical Hospital Center Rijeka. It was anticipated that movement restrictions, fear of infection in healthcare facilities, and healthcare system overload would result in delays in seeking medical assistance.

**Participants and Methods:** data were collected through the Hospital Information System (HIS), reviewing the pathological findings of patients undergoing radical cystectomy in 2018 and 2021 at the Clinic for Urology and the Clinical Department for Pathology and Cytology of the Clinical Hospital Center Rijeka.

**Results:** there was no statistically significant difference in the gender ( $p=0.07$ ) and age structure ( $p=0.126$ ), nor in tumor localization and size. Additionally, there was no statistically significant difference in the number of TURBT procedures per month ( $p=0.423$ ) or in the comparison of T1 and T2 stage samples obtained by TURBT. There was no statistically significant difference in the distribution of the number of cystectomies per month ( $p=0.171$ ). According to the Mann-Whitney test, there was a significant difference in the average number of days between TURBT and cystectomy in 2018 and 2021 ( $p=0.0123$ ). Statistical analysis revealed no significant difference in definitive pathology (T) between 2018 and 2021 ( $p=0.740$ ), and the distribution of patients based on definitive pathology (N) was also not statistically significant ( $p=0.299$ ).

**Conclusions:** the pandemic significantly affected only the number of days between TURBT and radical cystectomy, but not the final diagnosis itself.

**Keywords:** muscle-invasive bladder cancer, COVID-19 pandemic, radical cystectomy

## 9. LITERATURA

1. Tulchiner G, Staudacher N, Fritz J, Radmayr C, Culig Z, Horninger W, Pichler R. The "COVID-19 Pandemic Gap" and Its Influence on Oncologic Outcomes of Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 7;13(8):1754.
2. Fučkar Ž, Španjol J. *Urologija II (specijalni dio)*, 1. izdanje. Rijeka: Medicinski fakultet u Rijeci, 2013. 137.-140. str.
3. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Sep;70(5):404-423.
4. Ryan M. J. Karcinom mokraćnog mjehura: HeMED (mrežne stranice). (citirano 10. svibnja 2024.) Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=13006>
5. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. *Patologija*, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2018. 566.-570. str.
6. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. *Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment*. *Am Fam Physician*. 2017;96(8):507-514
7. Lotan Y, Choueiri TK. *Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer: UpToDate (mrežne stranice)*. Waltham: UpToDate.com,2014. (ažurirano 31. siječnja 2024; citirano 9. svibnja 2024.) Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-bladder-cancer>
8. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. *Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guideline*. *Journal of Urology*. 2012 Dec;188(6S):2473–81.
9. Bukavina L. *Bladder Cancer Guidelines: Cancer Therapy advisor (mrežne stranice)*, 16. svibanj 2023. (citirano 10. svibnja 2024.) Dostupno na : <https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/bladder-cancer-made-simple/>
10. Gakis G. *Management of Muscle-invasive Bladder Cancer in the 2020s: Challenges and Perspectives*. *European Urology Focus*. 2020 15 July; 6(4): 632-638
11. Maričić A. i suradnici: *Radikalno operacijsko liječenje raka mokraćnoga mjehura - naša iskustva*. *Med Vjesn* 2005; 37 (1-4): 53-58
12. Krpina K. *Rekonstrukcijska urologija za bolju kvalitetu života*. *Nar Zdravst List*. 2014. siječanj-veljača; 56 (648-649): 10-12
13. Kropfl D., Novak R., Tucak A. i sur. *Rekonstrukcijska urološka kirurgija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1999. 320. str.
14. Jazvić M, Ružić B, Krušlin B, Šitum M, Pešutić Pisac V, Omrčen T, Boraska Jelavić T, Kaštelan Ž, Gamulin M, Alduk AM, Čorić M, Murgi J, Mažuran B, Šitum K, Drežnjak Madunić M, Miletić D, Vojnović Ž. *Smjernice za dijagnosticanje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom mokraćnog mjehura*. *Liječ Vjesn* 2019; 141:326 – 335

- 15.** Spencer-Bowdage S, Russell B, Rigby J, O’Kelly J, Kelly P, Page M, Raw C, Allchorne P, Harper P, Crew J, Kockelbergh R, Knight A, Van Hemelrijck M, Bryan RT. The experience of UK patients with bladder cancer during the COVID-19 pandemic: a survey-based snapshot. *BJU Int* 2021; 127: 179–181
- 16.** Dogan C, Yazici CM, Akgül HM, Cinar O, Ateş H, Yaz I. The delay in the diagnosis and treatment of newly diagnosed bladder cancer patients during COVID 19 pandemic. *African Health Sciences*, 2022 september ; 22 (3): 241 – 249
- 17.** Registar za rak: Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (mrežne stranice); 2. veljače 2024. (ažurirano 12. veljače 2024., citirano 4. lipnja 2024.) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
- 18.** OECD (2023), Pregled trendova i stanja zdravstvene skrbi u području raka po zemljama: Hrvatska 2023, OECD Publishing, Paris (mrežne stranice); 1. veljače 2023. (citirano 8. lipnja 2024.) Dostupno na: <https://doi.org/10.1787/64eeb85a-hr>.
- 19.** Bilobrk J. Usporedba patohistoloških karakteristika infiltrativnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura pacijenata liječenih u KBC-u Split tijekom 2019. godine i 2020. godine obilježene pandemijom SARS-CoV-2 [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2021 [pristupljeno 03.06.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:139732>
- 20.** Bukša I, Smolić K, Srok A, Španjol J, Krpina K. IMPACT OF THE COVID PANDEMIC ON PROSTATE CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT: RESULTS FROM A CROATIAN TERTIARY REFERRAL CENTER. *Acta Clin Croat (Suppl. 2)* 2024; 63:40-44

## 10. ŽIVOTOPIS

Ana Cerovski rođena je u Zagrebu 21. studenog 1999. godine.

Školovanje započinje školske godine 2006./2007. u Osnovnoj školi Brezovica. Osnovnu školu završava 2014. godine i tada upisuje XI. gimnaziju Zagreb, smjer opća gimnazija.

Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, 2018. godine upisuje Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Fakultetsko obrazovanje završava u akademskoj godini 2023./2024.

Za vrijeme trajanja studija sudjelovala je u brojnim aktivnostima u organizaciji Fakulteta i Sveučilišta. Neke od njih su: pasivno sudjelovanje na 11. i 12. MedRi znanstvenom PIKNIK-u, 7. i 8. Kongresu hitne medicine i 12. Studentskom kongresu neuroznanosti NeuRi. Također, članica je nekoliko studentskih sekcija u čijem radu aktivno sudjeluje.