

Povezanost pušenja kao čimbenika rizika u bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura

Zečević, Ante

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:184:138690>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ante Zečević

POVEZANOST PUŠENJA KAO ČIMBENIKA RIZIKA U BOLESNIKA S
KARCINOMOM MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

RIJEKA, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ante Zečević

POVEZANOST PUŠENJA KAO ČIMBENIKA RIZIKA U BOLESNIKA S KARCINOMOM
MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

RIJEKA, 2021.

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

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u / na
_____ pred povjerenstvom u sastavu:

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

Rad sadrži 30 stranica, 1 sliku, 2 tablice i 41 literaturni navod.

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Stanislavu Sotošku dr. med. na mentorstvu, suradljivosti i pristupačnosti. Zahvaljujem se svojoj obitelji na potpori i ljubavi koje su mi pružali. Hvala prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	6
2. SVRHA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1 MOKRAĆNI MJEHUR.....	3
3.1.1 ANATOMIJA I TOPOGRAFIJA MOKRAĆNOG MJEHURA	3
3.1.2. HISTOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	4
3.1.4. PATOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA	5
3.2. KARCINOM I PUŠENJE	9
3.2.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	9
3.2.2. ETIOLOGIJA	9
3.2.3. TOKSIČNOST DUHANSKOG DIMA	10
3.2.4. VRSTE DUHANSKIH PROIZVODA.....	11
3.2.5. PASIVNO PUŠENJE	12
3.2.6. MOLEKULARNA OSNOVA KARCINOGENEZE MOKRAĆNOG MJEHURA.....	12
3.3. KLINIČKI PRIKAZ KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	15
3.3.1. MIŠIĆNO NEINVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA (NIMBC)	15
3.3.2. MIŠIĆNO INVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA (MIBC)	16
3.3.3. SIMPTOMI I ZNAKOVI	16
3.3.4. DIJAGNOSTIKA.....	17
3.3.5. LIJEČENJE	18
4. RASPRAVA	20
5. ZAKLJUČAK.....	22
6. SAŽETAK	22
7. SUMMARY	24
8. LITERATURA	25
9. ŽIVOTOPIS.....	30

SKRAĆENICE I AKRONIMI

BCG – lat. bacillus Calmette-Guerin

CIS – lat. carcinom in situ

CYP - eng. Cytochromes, citokrom

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

HDL - eng. high density lipoprotein

LDL - eng. low density lipoptotein

LIG - lat. ligamentum

M. - lat. musculus

MIBC – lat. muscular invasive bladder cancer

MSCT - eng. multi-slices computed tomography

NIMBC – eng. non invasive muscular bladder cancer, mišićno neinvazivni karcinom mokar

NNK - nitrozaminketon

NNN - nitrozonornikotin

PAF – eng. platelet activating factor, čimbenika aktivacije trombocita

PAH – eng. polycyclic aromatic hydrocarbon, policiklički aromatski hidrokarbon

PET – eng. positron emission tomography, pozitronska emisijska tomografija

PG - prostaglandin

TNM- tumor, nodus, metastaza

TUER - transuretralna elektroresekcija

TUR - transuretralna resekcija

1. UVOD

Pušenje je jedan od vodećih etioloških čimbenika nastanka bolesti u modernoj populaciji. Uvlačenje duhanskog dima predstavlja skup inhalacije kemijskih tvari, aditiva i plinova. U dimu cigarete mogu se naći supstance koje su, ne samo farmakološki aktivne, već potencijalno mutagene i karcinogene. Inhalacijom nikotina povećava se rizik od cerebrovaskularnih, respiracijskih i malignih bolesti. Pušenje je kontraindicirano u trudnica zbog povećanog rizika od preuranjenog porođaja, kongenitalnih anomalija i brojnih malformacija čeda. Pasivno pušenje je također veliki rizični čimbenik, gdje udisanje toksičnog sadržaja može postati „tih ubojica“ populacije. Naime, od 4000 tvari koje sadrži cigaretni dim, 70 ih se povezuje s karcinogenim bolestima (1). Naposljetku, zbog nikotinskog djelovanja na bolje raspoloženje i osjećaj ugone, prestanak pušenja predstavlja još veći izazov u odvikavanju od cigareta (2). Najčešće sjelo karcinoma kod pušača su glava i vrata, pluća te mokraćni mjehur. Pušenje je značajan problem u socijalnom, financijskom te zdravstvenom smislu.

2. SVRHA

Svrha ovog rada je prikazati pušenje cigareta kao važan etiološki čimbenik u nastanku karcinoma mokraćnog mjehura. S obzirom da je pušenje jedan od glavnih karcinogenih faktora, svrha rada je potaknuti svijest o problemu pušenja, prevenciji začetka zlouporabe nikotina te potrebitosti odvikavanja od pušenja kao rizičnog čimbenika u nastanku malignih bolesti mokraćnog sustava.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1 MOKRAĆNI MJEHUR

3.1.1 ANATOMIJA I TOPOGRAFIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

Mokraćni mjehur ili *vesica urinaria* šuplji je organ s mišićnom stijenkom. Sastavni je dio urogenitalnog sustava prosječnog obujma od 300 do 700 cm³. Izgledom sliči jajetu zbog širokih i spljoštenih ploha usmjerenih od straga prema naprijed. Sastoji se od: baze ili *fundusa vesicae urinariae*, koja zauzima donji, širi dio, zatim tijela ili *corpusa vesicae urinariae* koje predstavlja središnji dio i vrha mjehura ili *apex vesicae urinariae*. *Lig. umbilicale medianum* predstavlja vezivnu sponu između vrha mjehura i pupka te izdiže stijenku parijetalnog peritoneuma u nabor *plica umbilicalis mediana*. S obje strane tog nabora, nalaze se simetrično dvije udubine *fossae supravesicales* koje bočno omeđuje *plica umbilicalis lateralis*. Na stražnjoj plohi mjehura nalaze se otvori kroz koje dolaze obostrano mokraćovodi ili *ureteri*. Ulazna mjesta se nazivaju ušća mokraćovoda ili *ostium ureteris*. S prednje i donje strane mjehura izlazi mokraćna cijev ili *urethra*, a njeno izlazno mjesto naziva se *ostium urethrae internum*. Spoj ta tri otvora na stijenci mokraćnog mjehura slikovito se prikazuje kao trokutasto polje te se stoga naziva *trigonum vesicae* (3).

Kod žena, *fundus vesicae urinariae* je u odnosu s vratom maternice ili *cervix uteri* i s rodnicom. Vezivno tkivo koje se nalazi između njih tvori dvije strukture koje se nazivaju *septum vesicouterinum* i *septum vesicovaginale*. Bočne stijenke mjehura naslanjaju se na dijafragmu zdjelice. Prazan mjehur smješten je iza simfize. Punjenjem mjehura on se izdiže iznad simfize i ulazi u preperitonealni prostor. U tom slučaju prednja ploha mjehura u kontaktu je s mekom trušnom stijenkom, a stražnja površina naslanja se na tanko crijevo i maternicu. Prostor između simfize i mokraćnog mjehura ispunjen je rahlim vezivnim tkivom te se naziva *spatium*

praevesicale. Mokraćni mjehur je s okolnim strukturama povezan i vezivnim sponama. Sa simfizom ga spajaju *ligg. pubovesicalia*, a s rektumom *ligg. rectovesicalia* (3).

Kod muškaraca, stražnju plohu mokraćnog mjehura nadilazi peritoneum i stvara džep ili *excavation rectovesicalis*. U kontaktu s tom strukturom su i tanko crijevo i dio debelog crijeva *colon sigmoideum*. Stražnja stijenka mjehura je u kontaktu s prostatom, sjemenim mjehurićima i dijelovima sjemenovoda. (3).

3.1.2. HISTOLOGIJA

Stijenka mokraćnog mjehura sastoji se od tri dijela: sluznice ili *tunica mucosa*, mišićnice ili *tunica muscularis* i serozne ovojnice ili *tunica serosa*.

Sluznica mokraćnog mjehura prekrivena je prijelaznim epitelom, karakterističnim za odvodni dio mokraćnog sustava. Ispod epitela nalazi se vezivno tkivo, *lamina propria*, okruženo glatkom muskulaturom. U području *trigonuma vesicae* sluznica se nastavlja na mišićnicu i ondje se nalaze žlijezde *gll. trigonales* i limfni folikuli. S unutarnje strane sluznice ušća mokraćovoda, nalaze se nabori koji pri povećanom tlaku u mjehuru, sprječavaju refleks mokraće. Stanice urotela višekutnog su epitela i u rastegnutom stanju raspoređuju se u 3-6 redova stijenke. Najpovršnji sloj stanica poprima pločasti oblik. Između staničnih membrana površinskog sloja stanica nalaze se debele ploče odijeljene tankim membranama. Taj sustav predstavlja osmotski filter između unutarstaničnih tekućina i mokraće (4).

Mišićnica je građena od glatkih mišićnih vlakana. Do ulaska mokraćovoda u mokraćni mjehur, raspored mišićnih slojeva je spiralan. U ušću su raspoređeni uzdužni, a po cijelom mjehuru teku u svim smjerovima. U području vrata mjehura razlikujemo tri sloja. Uzdužni unutarnji sloj ispod vrata mjehura postaje koncentričan, posebice oko prostatičkog dijela mokraćne cijevi. Srednji sloj završava na vratu, dok vanjski uzdužni sloj nastavlja do prostate, odnosno vanjskog

ušća mokraćne cijevi kod žena. Sva tri dijela mišićnice se zajedničkim nazivom zovu *m.detrusor*, i svojom kontrakcijom omogućavaju otvaranje ušća mokraćne cijevi (3).

3.1.3 FIZIOLOGIJA MOKRENJA

Mokrenje predstavlja fiziološki proces pražnjenja mokraćnog mjehura. Mokraća dolazi preko sabirnih cijevi i bubrežnih vrčeva gdje se simultanim peristaltičkim kontrakcijama mokraćovoda usmjerava k mokraćnom mjehuru. Peristaltika je potaknuta parasimpatičkim živčanim sustavom, a potiskuje ju simpatički živčani sustav. Peristaltički val uzrokuje otvaranje ušća mokraćovoda i pražnjenje sadržaja u mokraćni mjehur. Uz živčanu potporu, prilikom mokrenja uključuju se *m. detrusor* te sprega vrata mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Nagon za mokrenje se javlja pri napunjenosti od 400 cm³. Izdržljivost mjehura iznad te granice ovisi o snazi voljnog sfinktera. Postoje dvije faze u procesu mokrenja: faza skladištenja i faza pražnjenja. Faza skladištenja traje dok mokraća ne dosegne kritični prag pri čemu se aktivira faza pražnjenja koja rezultira istjecanjem tekućine iz mjehura. Ovaj refleks reguliran je autonomnim centrima leđne moždine.

3.1.4. PATOLOGIJA

Novotvorine mokraćnog mjehura ubrajaju se među najčešće neoplazije u ljudskom tijelu. Mogu biti benigne i maligne. Maligni tumori nastaju neoplastičnom promjenom urotela te se stoga nazivaju urotelni karcinomi. Postoje dvije skupine zloćudnih tumora mokraćnog mjehura: karcinomi (99%) i sarkomi (1%). Prema makroskopskom i mikroskopskom izgledu mogu se podijeliti u papilarne i nepapilarne (ravne).

Papilarni tumori su učestaliji te se prema malignom potencijalu dijele se na:

- papilarne tumore niskog malignog potencijala,
- papilarne karcinome niskog malignog potencijala,
- papilarne karcinome visokog malignog potencijala (5).

Papilarni tumori niskog maligniteta karakterističnog su egzofitičnog oblika. Pokazuju nizak stupanj atipije i teško ih je razlikovati od benignih papiloma. Skloni su recidiviranju.

Papilarni karcinomi niskog stupnja malignosti pokazuju značajnu atipiju i blagi poremećaj arhitekture epitela. U ovoj skupini karcinoma nerijetko nalazimo slučajeve invazije mišićnice.

Papilarne karcinome visokog stupnja malignosti obilježeni su jasnom atipijom, potpunim poremećajem strukture epitela i brojnim mitozama. Česti su slučajevi invazije mišićnice.

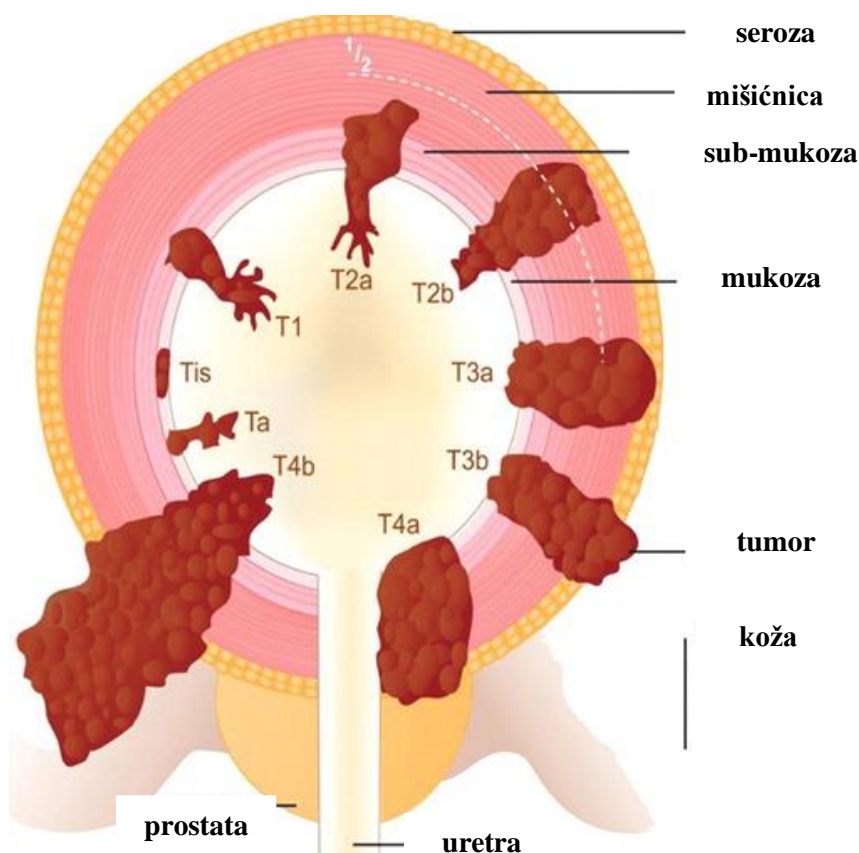
Karcinom *in situ* (Cis) nalazi se mikroskopski unutar urotela i ne prelazi bazalnu membranu. Stanice su ispunjene hiperkromatskim jezgrama i poprimaju specifičan "kišobranasti oblik". U gornjoj trećini epitela nalaze se brojne mitoze.

Invazivni karcinomi prema etiologiji mogu nastati *de novo*, iz karcinoma *in situ* ili iz papilarnih karcinoma visokog stupnja malignosti. Prodorom u okolne stijenke mokraćnog mjehura može doći do daljnjeg napredovanja karcinoma prema okolnim strukturama i metastazama u zdjelične limfne čvorove.

Od ostalih, rjeđih karcinoma mokraćnog mjehura, valja izdvojiti:

- invazivni karcinom pločastog epitela koji je povezan sa shistosomijazom te se kliničkim prikazom ne razlikuju uvelike od inavazivnih urotelnih karcinoma,
- adenokarcinom koji nastaje od dijelova urahusa, okolnih žlijezda i metaplastičnog urotela ekstrofičnog urotela,
- maligni mezenhimalni tumori,
- botroidni rabdomiosarkomi koji se javlja kod djece mlađe od 5 godina.

Sve neoplazije mokraćnog mjehura klasificiraju se prema TNM klasifikaciji. Grafički prikaz nalazi se u tablici 1, slikovni prikaz invazije primarnog tumora nalazi se na slici 1.



Slika 1. Invazija primarnog tumora prema TNM klasifikaciji (slika preuzeta i prilagođena s

Cancers | Free Full-Text | Imaging and Management of Bladder Cancer (mdpi.com)

Tablica 1. Prikaz TNM klasifikacije (izvor: Urinary Bladder Cancer: A Clinicopathological and Histological Study (scialert.net))

OPIS	DEFINICIJA
TUMOR	
Tx	Primarni tumor ne može biti evaluiran
T0	Nema primarnog tumora
TA	Neinvazivni papilarni karcinom
Tis	Karcinom <i>in situ</i>

T1	Tumor prodire u vezivno tkivo ispod epitela (površinski sloj)
T2	Tumor prodire u mišićnicu
T2a	Zahvaćen je površinski sloj mišićice (unutrašnja polovica)
T2b	Zahvaćena je duboka mišićica (vanjska polovica)
T3	Tumor prodire u perivezikalno masno tkivo
T3a	Tumor je mikroskopski uočljiv
T3b	Ekstravezikalni tumor se vidi makroskopski
T4	Tumor prodire u prostatu, maternicu, rodnicu, zdjelicu ili trbušnu stijenku

LIMFNI ČVOR

Nx	Regionalni limfni čvorovi nisu uočeni
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaza u jednom limfnom čvoru < 2 cm u veličini
N2	Metastaza u jednom limfnom čvoru > 2 cm, ali < 5 cm u veličini ili brojni limfni čvorovi < 5 cm u veličini
N3	Limfni čvor > 5 cm u veličini

METASTAZE

Mx	Udaljene metastaze se ne mogu uočiti
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

3.2. KARCINOM I PUŠENJE

3.2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom mokraćnog mjehura spada u 10 najčešćih karcinoma današnjice. Prema istraživanju iz 2012. godišnje se pojavi oko 430 000 novih bolesnika (6). U Ujedinjenom Kraljevstvu pojavljuje se 3-4 puta češće u muškaraca nego u žena. Uglavnom se pojavljuje u ljudi starijih od 60 godina (7). U SAD-u i Europi se smatra da zauzima 5-10% svih malignih bolesti u muškaraca (8). Rizik nastanka karcinoma mokraćnog mjehura prije 75. godine viši je za 4% kod muškaraca i 1% kod žena. Prosječna dob dijagnoze iznosi između 65 i 70 godina (8). Istraživanja su također pokazala da roditelji imaju veći rizik od oboljenja nego nulipare. Mortalitet na 100 000 preminulih iznosi 10 za muškarce, dok kod žena taj broj varira između 2-4 bolesnika (8). Najveću incidenciju pokazuju pripadnici bijele rase, zatim crne rase a najmanji broj bolesnika su pripadnici žute rase (9). Kod crne je rase utvrđeno da se karcinom javlja u kasnijoj dobi i u uznapredovaloj fazi. Također incidencija među zemljama uvelike se razlikuje (učestaliji je u zemljama zapadne Europe i SAD-u nego u zemljama Dalekog istoka). Smrtnost od karcinoma uvelike ovisi o tipu karcinoma. Najčešći oblik malignih tumora u mokraćnom mjehuru predstavlja urotelni karcinom. Najveću smrtnost pokazuju bolesnici s kasno otkrivenim mišićno-invazivnim karcinomom. Čak i kod karcinoma koji su ranije otkriveni dokazani su recidivi u 40-60% bolesnika. Upravo zbog ovog razloga potrebno je intenzivno kliničko praćenje bolesnika.

3.2.2. ETIOLOGIJA

Pušenje je vodeći etiološki čimbenik u incidenciji karcinoma mokraćnog mjehura. Uz njega najčešći uzročnici su: anilinske boje, čađa, bezidin, citostatici i shistosomijaza. Kod pušača je mogućnost karcinogeneze 3-6 puta veća nego u nepušača (10). Utvrđeno je da kod kroničnih pušača treba vremensko razdoblje od 20 godina da bi došlo do pojave atipičnih tumorskih

stanica te rizik raste s brojem popušenih cigareta na dnevnoj razini (11). Učestalo pušenje lule i žvakanje duhana nije toliko opasno, ali također imaju neželjene učinke na stanice mokraćnog mjehura (12). Pušači imaju 3 puta veći rizik za razvoj karcinoma od nepušača, međutim ako dnevno konzumiraju više od kutije cigareta, rizik postaje puno veći (13). Osim što incidencija nastanka karcinoma raste povećanjem intenziteta pušenja, smatra se da još veći rizik predstavlja trajanje pušenja. Povećanje rizika iznosi približno 100% nakon 20 godina pušenja, 300% nakon 40 godina konzumacije, odnosno 500% nakon 60 godina pušačkog staža. Prilikom dijagnosticiranja pušači su u prosjeku 4 godine mlađi od karcinoma te imaju viši gradus, u višem su T stadiju te je tumor makroskopski većih dimenzija u odnosu na nepušače.

3.2.3. TOKSIČNOST DUHANSKOG DIMA

Dim cigarete je heterogena aerosolna smjesa tvari koja nastaje nepotpunim izgaranjem duhana. Temperatura cigarete može iznositi od 30°C u ustima do 900°C u žaru cigarete. Dio tvari u duhanu se razlaže zbog toplinskog djelovanja, a dio ostaje nerazgrađen i tvori, za duhan, nepostojeće spojeve. U cigaretnom dimu nalazi se nekoliko tisuća raznih tvari i spojeva od kojih je većina farmakološki aktivna, dok dio njih ima sposobnost mutacije i karcinogeneze. Najveći udio u plinskoj smjesi čine kisik, dušik i ugljikov dioksid. U mililitru dimu nalazi se do 3 bilijuna čestica od kojih neke imaju veličinu od 0,5 µL i veliku sposobnost distribucije (15).

Nikotin je najpoznatiji sastojak cigareta i cigaretnog dima. Spada u alkaloidne pripravke visoke ovisnosti (zbog gangliostimulacijskog i gangliodepresivnog djelovanja). Njegovo djelovanje posredovano je otpuštanjem katekolamina te stoga ima učinke na kardiovaskularni sustav: podražljivost i ubrzan rad miokarda, povećanje snage i brzine miokarda. Odgovoran je i za povećanu agregabilnost trombocita u pušača, zbog manje koncentracije prostaglandina PGI₂.

Nikotin povećava serumsku koncentraciju glukoze i endorfina. Pušači također imaju povećan rizik u razvoju ateroskleroze zbog poremećenog odnosa HDL i LDL-a te otpuštanja slobodnih radikala. Zbog toga je vodeći predisponirajući čimbenik u razvoju bolesti srca, cerebrovaskularnih bolesti, trombangitisa i obliterirajuće arterioskleroze (15).

Glavni karcinogeni u duhanskom dimu su policiklični aromatski ugljikovodici, nitrozamini i aromatski amini. Uz ove karcinogene, koji djeluju kao inicijatori geneze karcinoma, postoje i promotori tumorskog rasta koji potiču prliferaciju stanica. Zato već i smanjenje pušenja ima ulogu u smanjenju rizika od nastanka karcinoma. Ovi karcinogeni mogu se prema jačini djelotvornosti klasificirati u jake karcinogene, slabe karcinogene i ko-karcinogene.

Jaki karcinogeni su oni koji u laboratorijskih životinja izazivaju tumorsku transformaciju pri malim dozama (policiklički aromatski ugljikovodici, naftilamin).

Slabi karcinogeni su oni koji u laboratorijskih životinja izazivaju tumorsku promjenu isključivo pri visokim koncentracijama (katekol).

Kokarcinogeni su oni koje pri simultanom korištenju drugih produkata izazivaju tumorski rast stanica (katekol i metilkatekol).

3.2.4. VRSTE DUHANSKIH PROIZVODA

Većina radova vezanih za pušenje odnosi se na cigarete. Međutim, konzumenti cigara i lula također su pokazali povećani rizik nastanka karcinoma u usporedbi s nepušačima. Koncentracija karcinogena varira od proizvoda do proizvoda. Duhanski proizvodi mogu sadržavati crni ili bijeli duhan. Crni duhan sadrži veći koncentraciju nitrozonornikotina (NNN) i 2-naftilamina od bijelog duhana, stoga je veći rizik od karcinoma mokraćnog mjehura (16). Tome u prilog govore rezultati studije pokazujući 1,5 puta veće stvaranje adukata hemoglobina uzrokovanih 4-aminobefenilom (karcinogen koji se nalazi u krvi pušača crnog duhana) (17).

Također otpuštanje nitrozamina je manje u crnog duhana nego u bijelog duhana što nam govori o većoj zadovoljenoj potrebi za nikotinom. U usporedbi s bolesnicima koji su nepušači, kod pušača crnog duhana utvrđena je veća stopa mortaliteta nego u pušača bijelog duhana.

3.2.5. PASIVNO PUŠENJE

U okolišne čimbenike, vezane uz nastanak karcinoma mokraćnog mjehura, spada i nenamjerno izlaganje duhanskom dimu te se smatra da je odgovorno za otprilike 20% posljednjih bolesti vezanih uz pušenje uključujući i karcinome. Stoga se pasivno pušenje smatra izrazito toksičnim zbog povećane koncentracije policikličkog aromatskog ugljikovodika (PAH, eng. polycyclic aromatic hydrocarbon) i aldehida u zraku (16). Istraživanja su pokazala veću incidenciju karcinoma mokraćnog mjehura u ispitanika koji su bili kronično izloženi duhanskom dimu od nepušača. Također, istraživanja su pokazala veću količinu DNK adukata i inhibiciju tumor-supresorskog gena p53 u ispitanika s karcinomom (15).

3.2.6. MOLEKULARNA OSNOVA KARCINOGENEZE MOKRAĆNOG MJEHURA

Većina štetnih metabolita transformira se pomoću enzima citokroma P-450 koji povećava njihovu topljivost u vodi i na taj način olakšava izlučivanje iz organizma. Međutim, postoje supstrati koji reakcijom s CYP-450 urokuju njihovu aktivaciju. Proces vezivanja inaktivnih karcinogena u reaktivni oblik koji se veže na DNK naziva se metabolička aktivacija (21). Novonastali reaktivni produkti vezanjem s DNK mogu stvoriti DNK adukate. DNK adukti imaju središnju ulogu u karcinogenezi povezanoj s konzumacijom duhanskog dima. Bitnu ulogu u određivanju doze karcinogena u pacijenata koji su aktivni ili pasivni pušači imaju:

a) PAH

Predstavnici skupine su diol epoksidi koji imaju izomerni oblik u 4 forme. Svaka od 4 forme reagira s DNK na različitim položajima (deoksigvanozinskoj ili deoksiadenozinskoj grupi) i stupnjevima tvoreći DNK adukate (20). Oksidacijom započinje proces aktivacija karcinogena pomoću CYP-450 u oblik u (+) i (-) oksidni enantiomerni oblik kojem je puno veća koncentracija u (+) enantiomernom nego u (-) enantiomernom obliku. Slijedi hidroliza oksida te krajnja aktivacija citokromom P-450 pri čemu nastaje konačan oblik diol epoksid (19).

b) Nitrozamini

Nitrozamini su nastali djelovanjem nikotina i određenih alkaloida. Najveći karcinogeni predstavnici su nitrozaminketon (NNK) i NNN. Aktivacija započinje hidroksilacijom a glavni enzim je CYP-450. Katalizatori su karbonil reduktaze. Postoje dva puta nastanka DNK adukata: α -metilhidroksilacijom kojom nastaju metil adukti i piridiloksobutil adukti koji nastaju α -metil hidroksilacijom (21).

c) Aromatski amini

Metabolička aktivacija aromatskih amina započinje N-oksidacijom do aril-N- hidroksilamina. Katalizator te reakcije je citokrom P-450. N-oksidirati se mogu slobodni amini i acetamidi te između ta dva procesa postoji kemijska ravnoteža. Ta ravnoteža je vrlo važna jer je acetilacija amina do acetamida inaktivacijska reakcija, kao i C-oksidacija aromatskog sustava. N-hidroksilamini i N-hidroksiacetamidi mogu se dodatno aktivirati na način da se aktivira odlazna skupina konjugacijom hidroksi skupina sa sulfatom ili acetatom. Konačni produkt koji reagira s DNK je nitrijum ion (22).

d) PAF faktor

PAF faktor je metabolit lipidnog porijekla uključen u upalne, angiogenetske, tumorske i metastatske procese. On se veže za stanice urotela i uslijed apsorpcije metabolita duhanskih proizvoda uzrokuje transformaciju stanica. Koncentracija PAF faktora je povećana u karcinoma

visokog stupnja malignosti stoga je njegova uloga značajna u dijagnostici i terapiji karcinoma (24).

e) Popravljajući sustav DNK

Značajnu ulogu u nastanku tumora imaju sustavi popravka DNK. Njihova evolucija omogućava eliminaciju DNK adukata iz genoma. Naime, popravak izrezivanjem nukleotida eliminira DNK adukate koji se pretežno sastoje od većih kemijskih grupa vezanih za baze. PAH adukti se popravljaju mehanizmom izrezivanja nukleotida (20). Postupak izrezivanja baza uklanja baze na koje su vezane manje kemijske grupe ili fragmentirane baze nastale oksidacijom ili ionizirajućim zračenjem. Enzimski popravljajući sustav djeluje preko alkiltransferaza kojima se popravljaju pogrešno metilirane baze. Ako popravak oštećenja DNK ne uspije, tijekom replikacije dolazi do zaustavljanja DNK polimeraze na mjestu lezije ili DNK polimeraza zaobilazi leziju s mogućnosti ugradnje krive baze (23). Aktivacija onkogeni i inaktivacija tumor supresorskih gena dva su najvažnija uvjeta u procesu karcinogeneze. Ti se geni mogu aktivirati, odnosno inaktivirati mutacijama koje nastaju kao rezultat DNK adukata. Jedan od najistraženijih onkogeni čija je aktivacija povezana s pušenjem je K-ras gen. U aktiviranom K-ras genu to su mutacije GGT/TGT (58%), GGT/GTT (16%), GGT/GAT (19%). Postoji velika specifičnost u vezi između DNA adukata uzrokovanih karcinogenima iz duhanskog dima i tipa mutacija koje oni uzrokuju. To su G/T transverzije (zbog aktivacije PAH-a) i G/A tranzicije (uglavnom posljedica N-nitrozamina). Tumor supresorski geni služe kao prijelomna mjesta koja reguliraju staničnu proliferaciju. Najčešće mutiran tumor supresorski gen u stanicama raka je p53.

3.3. KLINIČKI PRIKAZ KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

3.3.1. MIŠIĆNO NEINVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA (NIMBC)

NMIBC dijeli se na 3 klinička tipa: pTa, pT1 i karcinom *in situ* (Cis). Oni ukupno predstavljaju 75-85 % novooboljelih pri čemu su 70% pTa, 20%pT1 a 10% su karcinomi *in situ* (25). Najčešće su papilarnog oblika, ograničeni do lamine proprije i klasificirani TNM klasifikacijom. Karcinomi koji su invadirali laminu propriju označeni su kao T1, dok oni koji su isključivo na razini epitela Cis karcinomi. Glavna klinička karakteristika NIMBC-a je njihova velika sposobnost recidiviranja obilježena visokim postotkom (70%).

- Karcinom *in situ*

Cis je ravni, visokostupanjski, neinvazivni urotelni karcinom. Može se krivo prikazati kao upalna lezija tijekom cistoskopije ako prije toga nije napravljena biopsija. Često je multifokalna te se osim u mjehuru može pojaviti i u mokraćovodima, odvodnim prostatičnim kanalima i prostatičnom dijelu uretre. Klinički ga dijelimo u tri kategorije (26):

- primarni – izolirani Cis bez prethodno dijagnosticiranog papilarnog ili Cis tumora
- sekundarni - dijagnosticiran tijekom redovnog praćenja pacijenta s tumorom koji nije Cis
- istovremeni- Cis prisutan zajedno s nekim drugim urotelnim karcinomom u mokraćnom mjehuru
- Ta

Ovaj papilarni karcinom je ograničen na urotel mokraćnog mjehura. Malog je rasta, oblika gljive i može se kirurški odstraniti.

- T1

Ovaj stupanj je karakteriziran invazijom vezivnog sloja ispod urotela, *laminae propriae*. Visokostupanjski T1 tumori imaju tendenciju brzog rasta i vjerojatnost invazije mišićnice (27). 30-40 % T1 karcinoma pokazuje recidivirajuću sposobnost.

3.3.2. MIŠIĆNO INVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNONG MJEHURA (MIBC)

Približno 20 – 30% karcinoma mjehura ima početnu prezentaciju kao mišićno invazivna bolest. Prema TNM klasifikaciji obuhvaća T2-T4 karcinome. Prema zahvaćenosti stijenke i okolnih strukture možemo ih podijeliti na:

T2 - Tumor je zahvatio mišićnicu mokraćnoga mjehura,

- T2a-Tumor se proširen na unutrašnju polovicu mišićnice mokraćnoga mjehura,

-T2b- Tumor se proširio u vanjski sloj mišićnice mokraćnoga mjehura,

T3- Tumor se proširio u perivezikalno tkivo,

-T3a- Tumor raste u perivezikalnom tkivu te je vidljiv pomoću mikroskopa,

-T3b-Rast tumora u perivezikalno tkivo je poprimio makroskopsku vidljivu formu što omogućava lakši klinički pregled i palpaciju,

T4- Tumor se proširio u okolne strukture izvan tkiva mokraćnog mjehura: abdomen, zdjelicu stijenku, prostatu, sjemene mjehuriće, maternicu ili rodnicu,

. -T4a- Tumor se proširio na prostatu, sjemenovode, maternicu ili rodnicu,

-T4b- Tumor se proširio na stijenku zdjelice ili abdomena.

3.3.3. SIMPTOMI I ZNAKOVI

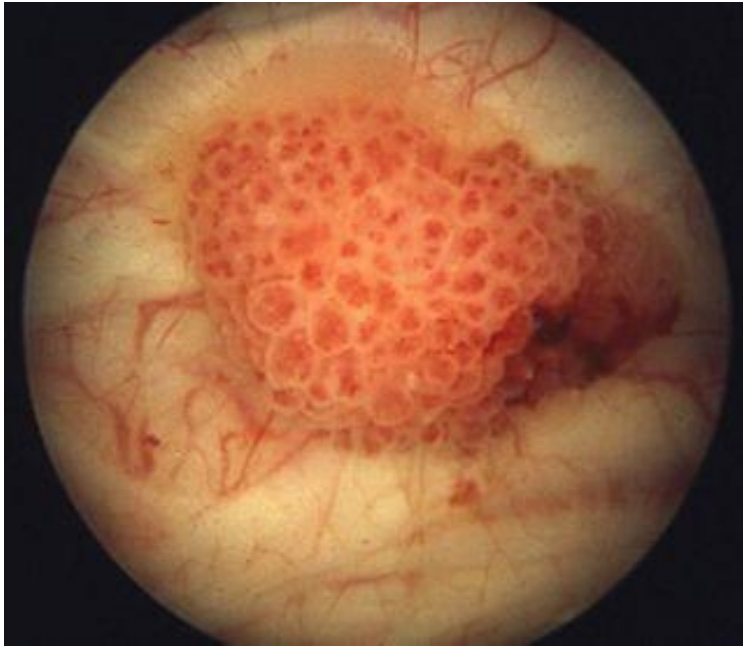
Najčešći klinički simptom je bezbolna makrohematurija koja se pojavljuje u 80 % bolesnika. Kod takvih bolesnika treba isključiti mogućnost infekcije mokraćnog sustava. Uz nalaz

makrohematurije mogu se naći i krvni ugrušci. U bolesnika kod kojih nije utvrđena makrohematurija, velika većina njih ima mikrohematuriju (29). Bolesnici se također javljaju zbog dizurije ili oligurije. Bolesnici ove simptome smatraju vrlo ozbiljnima i traže pomoć liječnika kod prve pojave ovih znakova bolesti. Suprapubična bol u pravilu je simptom kod invazivnih karcinoma jer je kod njih došlo do probijanja lamine proprije pri čemu se vrše opstrukcija i pojačani pritisak na okolne strukture. Pri palpaciji u kliničkom pregledu, može se napipati tvrda masa zbog koje se može posumnjati na tumorsku tvorbu. U uznapredovalim stadijima karcinoma mogu se pojaviti bljedilo i anemija kao posljedica krvarenja (28). Od ostalih simptoma valja izdvojiti bol u leđima, naglu i bolnu potrebu za mokrenjem. 70-90% svih bolesnika će recidivirati ako su liječeni isključivo transuretralnom resekcijom (TUR). Zbog toga su indicirane učestale urološke kontrole s uretrocistoskopijom.

3.3.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostički postupci koji se koriste u otkrivanju novotvorina mokraćnog mjehura pored anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza (specifičnih i nespecifičnih) su: radiološke pretrage koje daju uvid u stupanj proširenosti bolesti (tzv. *staging*), endoskopske pretrage (uretrocistoskopija, ureterorenoskopija) koje vizualiziraju samu promjenu u mokraćnom mjehuru te biopsija patoloških lezija koja daje konačnu potvrdu i narav novotvorine. Intravenska urografija (IVU) se danas rijetko koristi zbog opsolentnosti, dok se MSCT češće koristi zbog visoke specifičnosti. Također se koristi PET/CT koji se primjenjuje kada se opravdano sumnja na metastatsku aktivnost bolesti. Citološka obrada urina je visoko specifična (> 90%), ali je niske senzitivnosti (< 50%), osobito za tumore niskoga gradusa (dobro diferencirane tumore) (30). Treba imati na umu da negativna citološka pretraga urina ne eliminira tumore niskoga gradusa. Smatra se da je najbolje primijeniti citološku pretragu urina kod praćenja bolesnika s tumorima mjehura visokoga gradusa (31). Definitivna dijagnoza

postavlja se uretrocistoskopijom (slika 2). Cistoskopski nalaz daje informacije o obliku, veličini, broju tumora, njihovoj lokaciji, kao i svim abnormalnostima vidljivim u okolini tumora. Fluorescentna cistoskopija je novija metoda koja ima dosta lažno pozitivnih nalaza uslijed upala i drugih procesa.



Slika 2. Prikaz tumora na cistoskopiji

3.3.5. LIJEČENJE

Terapija se planira i provodi ovisno o stupnju diferencijacije stanica novotvorine i stupnju proširenosti bolesti (*staging*). Raspoložive mogućnosti liječenja su: kirurški zahvat (klasični ili TUR/TUER), radioterapija, kemoterapija i imunoterapija.

a) Kirurške metode

TUR je idealna terapijska metoda za mišićno-neinvazivne karcinome, iako se mogu kombinirati s adjuvantnim terapijama ili imunoterapijom. Nakon odstranjenja vrši se

intravezikalna kemoterapija (tiotepa, mitomicin) ili s BCG-om (lat. bacillus Calmette-Guerin).

Ovi lijekovi se apliciraju pomoću urinarnog katetera.

b) Radikalna cistektomija

Ova metoda kirurškog liječenja spada među najkompleksnije zahvate u urologiji. Radi se o iznimno invazivnoj proceduri koja zahtijeva tjedne oporavka, promjene u životnim navikama i brojne komplikacije koje mogu uslijediti. U novije vrijeme se prije cistektomije daje četiri ciklusa kemoterapije (neoadjuvantna kemoterapija). Radikalna cistektomija mokraćnoga mjehura podrazumijeva eksciziju kompletnog mokraćnoga mjehura, zajedno sa prostatom i sjemenim mjehurićima kod muškaraca, a kod žena podrazumijeva obostranu adnektomiju i eksciziju proksimalne trećine prednje stijenke rodnice i maternicu. Pritom je potrebno napraviti i proširenu zdjeličnu limfadenektomiju. Ponekad je moguće napraviti i parcijalnu cistektomiju (ako je tumor na slobodnoj stijenci mokraćnoga mjehura, ako se radi o starijim bolesnicima ili bolesnicima sa većim komorbiditetima).

c) Parcijalna cistektomija

Ovaj kirurški zahvat je u prednosti nad ostalim kirurškim tehnikama zbog očuvanja mokraćne i seksualne funkcije. Najbolji kandidati su bolesnici s jednim tumorom pokraj kupole mjehura, a da prethodno nemaju dijagnosticiran Cis karcinom. Nakon radikalne operacije (odstranjenja mokraćnog mjehura) zahvat se upotpunjava urinarnim derivacijama.

d) Radioterapija

Radiološko zračenje se koristi za uklanjanje tumorskih stanica visokoenergetskim rentgenskim zračenjem. Pokušava se djelovati pošteno na zdrave stanice. Količina i vrijeme zračenja je individualno i može se primijeniti prije, tijekom ili nakon kirurškog zahvata.

e) Kemoterapija

Kemoterapija predstavlja upotrebu lijekova za uništavanje tumorskih stanica i djeluje tako što stanicama tumora ometa rast i razmnožavanje. Primjenjuje se u ciklusima tijekom kojih pacijent prima jedan lijek ili više lijekova istovremeno. Najčešće korišteni kemoterapeutici u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura su gemcitabin i cisplatin po odgovarajućim onkološkim protokolima.

f) Imunoterapija

Sredstva koja se koriste u imunoterapiji su BCG i interferon-cb. Terapija BCG-om se smatra najuspješnijim oblikom ove vrste terapije. BCG predstavlja živi atenuirani oblik bakterije *Mycobacterium bovis*. Moguće su sustavne i lokalne komplikacije. Najčešće su granulomatozne upale prostate, pneumonije, hematurije, artropatije i apscesi bubrega.

4. RASPRAVA

Istraživanja ukazuju na značajan etiološku povezanost između konzumiranja duhanskih proizvoda i razvoja karcinoma mokraćnog mjehura. Tako je pušenje povezano s 50% bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura. Također je dokazana latencija od 20-30 godina između izloženosti cigaretama i dijagnoze. Značajan porast rizika je utvrđen kod sadašnjih pušača i bivših pušača. Za sadašnje pušače taj je rizik 3 puta veći, dok je za bivše pušače 2 puta veći. Postoji povezanost i između količine cigareta na dan. Istraživanja su utvrdila pozitivan trend u intenzitetu u količini cigareta i godina pušačkog "staža" s vrhuncem od 15 cigareta na dan i 50 godina pušenja (35). U usporedbi s povremenim pušačima, kronični pušači imaju veću incidenciju MIBC-a. U Japanu je, kod pušača, ustanovljen period 5 godina ranije dijagnoze karcinoma nego u nepušača (36). Na molekularnoj razini, individualno vidljiva je slabija aktivnost enzima odgovornih za detoksikaciju karcinogena (NAT2). Utvrđen je sporija

enzimatska aktivnost u 50 % Europljana, 35 % Afrikanaca i 15% Azijata (39). S obzirom da su produkti dima ujedno i metabolički aktivne tvari, izražene su veće koncentracije faktora rasta inzulina (IGF-1) i VEGF-1 koji su odgovorni za endotelni rast. Ovi faktori su predisponirajući čimbenik tumorskog rasta stanica (38). Vidljive su razlike i među spolovima. Žene koje su trenutni i kronični pušači imaju veću stopu mortaliteta od muškaraca (37). Istovremeno, žene su pokazale tendenciju kraćih i manjih udisaja duhanskog dima čime se unosi manja količina karcinogena (41). Jedno istraživanje je pokazalo veći rizik za nastanak karcinoma kod pušača cigareta od konzumenata lule ili cigara. Pušenje lule i cigara povezano je s manjim udjelom u incidenciji drugih karcinoma zbog manje koncentracije apsorbiranih karcinogena u odnosu na pušače cigareta (33). Okolišno izlaganje dimu cigarete ili pasivno pušenje odgovorno je za 20% bolesti uzrokovane pušenjem uključujući i karcinom. Meta analiza sastavljena od 14 studijskih istraživanja ukazala je 22% veći rizik od nastanka karcinoma u pasivnih pušača nego u nepušača (34). Prestanak pušenja je također bitan faktor, pokazuje istraživanje gdje je ustanovljen smanjen rizik za 40% unutar 4 godine i povratak na osnovnu razinu rizika prije 20 godina, sugerirajući nelinearnu povezanost između incidencije i pušačkog staža (32). Rizik od smrti uzrokovane pušenjem smanjuje se za 50% ako osoba prestane pušiti u dobi od 50 godina, odnosno nestaje ako se prestanak dogodi prije 30-te godine (40).

5. ZAKLJUČAK

Najvažniji etiološki čimbenik nastajanja karcinoma mokraćnog mjehura je pušenje duhanskih proizvoda. Muškarci češće oboljevaju, ali kod žena se karcinom uglavnom dijagnosticira u uznapredovalom stadiju i ima lošiju prognozu. Vremenski period i intenzitet pušenja su parametri proporcionalni s incidencijom karcinoma. Pasivni pušači imaju veći rizik od nepušača. Crni duhan ima štetniji učinak od bijelog. Najvažniji karcinogeni sastojci duhanskog dima su policiklični aromatski ugljikovodici, nitrozamini i aromatski amini. Apsorpcija ovih karcinogena razvija molekularnu predispoziciju za nastanak tumora. Aktiviraju se aktivni karcinogeni metabolita te dolazi do mutacije tumor-supresorskih gena. Urotelni karcinom najčešći je oblik malignih tumora mokraćnog mjehura. Većina karcinoma je mišićno-neinvazivnog oblika. Uretrocistoskopija predstavlja “zlatni standard” u dijagnostici malignog tumora mokraćnoga mjehura.

6. SAŽETAK

Mokraćni mjehur je šuplji organ urogenitalnog sustava. Njegova stijenka sastoji se od prijelaznog epitela, mišićnice, i serozne ovojnice. Funkcija mokraćnog mjehura je sabiranje mokraće i izlučivanje u mokraćnu cijev. Tumori mokraćnog mjehura mogu biti benigni i maligni. Sve neoplazije se prikazuju u TNM klasifikaciji. Najvažniji maligni tumor mokraćnog mjehura je karcinom prijelaznog epitela. Urotelni karcinom je epidemiološki deveti najčešći tumor u svijetu. Muška populacija češće obolijeva od ženske. Pušenje je najvažniji rizični čimbenik karcinogeneze. Uz nikotin, štetne tvari duhanskog dima su: policiklički aromatski ugljikovodici, nitrozamini i aromatski amini. Histološki, karcinogeni iz duhanskog dima utječu na poremećaj arhitektonike urotela i citološki status stanica epitela. Na molekularnoj razini, ovi karcinogeni se metaboliziraju pomoću citokroma P-450. Također, djeluju depresivno na tumor supresorski sustav. Pasivni pušači više su podložni karcinomu od nepušača. Crni duhan štetniji je od bijelog duhana. Klinički, urotelni karcinomi mogu biti mišićno- neinvazivni i mišićno-invazivni. Pušenje je značajan predisponirajući čimbenik za invazivni oblik karcinoma. Mišićno neinvazivni karcinom mokraćnog mjehura se najčešće prikazuje u papilarnom obliku. Glavna im je karakteristika velika mogućnost recidiviranja. Mišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura pokazuje veću stopu mortaliteta. Bezbolna hematurija je vodeći simptom. "Zlatni standard" u dijagnostici predstavlja uretroscistoskopija, a konačna dijagnoza se postavlja biopsijom i patohistološkom analizom. Terapijske metode mogu biti: kirurške, radioterapijske, kemoterapijske i imunoterapijske.

Ključne riječi: čimbenici rizika, karcinom mokraćnog mjehura, pušenje

7. SUMMARY

The bladder is a hollow organ in the urogenital system. Its wall consists of a transitional epithelium, a muscle, and a serous sheath. The function of the bladder is to collect urine and excrete it into the urethra. Bladder tumors can be benign or malignant. All neoplasms are shown in the TNM classification. The most important malignant tumor of the bladder is transitional cell carcinoma. Urothelial carcinoma is, epidemiologically, the 9th most common tumor in the world. The male population is more likely to get sick than the female. Smoking is the most important risk factor for carcinogenesis. In addition to nicotine, the harmful substances of tobacco smoke are: polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines and aromatic amines. Histologically, carcinogens from tobacco smoke affect the disorder of urothelial architectonics and the cytological status of epithelial cells. At the molecular level, these carcinogens are metabolized by cytochrome P-450. They also have a depressant effect on the tumor suppressor system. Passive smokers are more susceptible to cancer than non-smokers. Black tobacco is more harmful than white tobacco. Clinically, urothelial cancers can be muscular-noninvasive and muscular-invasive. Smoking is a major predisposing factor for the invasive form of cancer. Muscular-noninvasive bladder cancer is mostly presented in papillary form. Their main feature is a high possibility of recurrence. Muscular-invasive bladder cancers show a higher mortality rate. Painless hematuria is the leading symptom. The final diagnosis is made cystoscopically. Therapeutic methods are: surgical, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy.

Key words: bladder carcinoma, risk factors, smoking

8. LITERATURA

1. Rojnić Palavra, I, Pejnović Franelić, I, Musić Milanović S, Puljić K . Pasivno pušenje – aktivni ubojica. *Liječ Vjes.* 2013; 135 (11-12):287-338.
2. Čop-Blažić N, Zavoreo I (2009). There Is No Healthy Level of Smoking. *Acta Clinica Croat.* 2009; 48 (3), 371-6.
3. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3 izdanje, 3. dio. Zagreb: Školska knjiga; 1997., str. 158-62.
4. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije, prema X američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; Zagreb, 2005., str. 399-400.
5. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014., str. 570-3.
6. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018;74(6):784-95.
7. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: © NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int.* 2017;120(6):755-65.
8. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
9. Sung JM, Martin JW, Jefferson FA, Sidhom DA, Piranviseh K, Huang M, et al. Racial and Socioeconomic Disparities in Bladder Cancer Survival: Analysis of the California Cancer Registry. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(5):e995-e1002.
10. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: IARC Press, 2004.
11. Castela JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:538-45.

12. Ćorić M, Ljubanović Galešić D, Damjanov I, Bulimbašić S. Bolesti bubrega i mokraćnog sustava. U: Domjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
13. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J, Garcia J, Ortega J. Environmental nonoccupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp.* 2013;37: 579-86.
14. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija, 8. obnovljeno i izmijenjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
15. Lodovici M, Bigagli E. Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(3):874-88.
16. Mori K, Mostafaei H, Abufaraj M, Yang L, Egawa S, Shariat SF. Smoking and bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol.* 2020;30(5):720-5.
17. Tao L, Day BW, Hu B, Xiang YB, Wang R, Stern MC, et al. Elevated 4-aminobiphenyl and 2,6-dimethylaniline hemoglobin adducts and increased risk of bladder cancer among lifelong nonsmokers--The Shanghai Bladder Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):937-45.
18. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):733-44.
19. Shimada T, Fujii-Kuriyama Y. Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1. *Cancer Sci.* 2004;95(1):1-6.
20. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002;21(48):7435-51
21. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(6):559-603.

22. IARC Monographs Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010;99:1-658.
23. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000;9(1):3-28.
24. Kispert S, Marentette J, McHowat J. Cigarette smoking promotes bladder cancer via increased platelet-activating factor. Physiol Rep. 2019;7(3):e13981.
25. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. Eur Urol 2004; 45 (3): 257-66.
26. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, Sakamoto A, Sesterhenn I, da Silva FC. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol. 1998;4(4-5):130-8.
27. Gospodarowicz MK. Staging of bladder cancer. Semin Surg Oncol. 1994 Jan-Feb;10(1):51-9. doi: 10.1002/ssu.2980100109. PMID: 8115786.
28. Albala MD, Morey FA, Gomella GL, Stein PJ. Urological neoplasia. U: Albala MD, Morey FA, Gomella GL, Stein PJ. Oxford American handbook of urology. Oxford: University Press; 2011.
29. Maričić A, Đorđević G, Krpina K, Fučkar Ž. Mokraćni mjehur: U: Fučkar Ž, Španjol J. Urologija II. : (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakulteti Rijeka; 2013., str. 135-48.
30. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol. 2005;47:736-48
31. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. Lancet. 2009;18;374(9685):239-49.

32. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):234-41.
33. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: A systematic literature review. *World J. Urol.* 2004; 21: 392-401.
34. 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;10:3781-91.
35. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):857-70.
36. Miyazaki J, Nishiyama H, Fujimoto H, Ohyama C, Koie T, et al. Subanalysis of the Japanese Urological Association multi-institutional national database. *Int J Urol.* 2015 ;22(11):1023-7.
37. Rink M, Xylinas E, Trinh QD, Lotan Y, Margulis V, Raman JD, et al. Gender-specific effect of smoking on upper tract urothelial carcinoma outcomes. *BJU Int.* 2013;112(5):623-37.
38. Purdue MP, Moore LE, Merino MJ, Boffetta P, Colt JS, Schwartz KL, et al. An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer.* 2013;132(11):2640-7.
39. Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, Garcia-Closas M, Caporaso NE, Autrup H, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(5):461-7.

40. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
41. Melikian AA, Djordjevic MV, Hosey J, Zhang J, Chen S, Zang E, Muscat J, Stellman SD. Gender differences relative to smoking behavior and emissions of toxins from mainstream cigarette smoke. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(3):377-87.

9. ŽIVOTOPIS

Ante Zečević rođen je 10. 10. 1992. u Virovitici. Nakon završene Osnovne škole “Ivana Brlić Mažuranić” 2007. upisuje Gimnaziju Petra Preradovića u Virovitici, prirodoslovno-matematički smjer. Akademske godine 2011./2012. upisuje Medicinski fakultet u Rijeci, studij medicine. Nastupao je za nogometnu ekipu fakulteta u Unisport ligi te na humanitarno-sportskoj manifestaciji “Humanijada”. Od stranih jezika služi se engleskim jezikom.