

Etiološki čimbenici nastanka karcinoma mokraćnog mjehura

Blažon, Jelena

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:184:701874>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Jelena Blažon

ETIOLOŠKI ČIMBENICI NASTANKA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Jelena Blažon

ETIOLOŠKI ČIMBENICI NASTANKA KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

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

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Nasl.doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži _____ stranica, _____ slika, _____ tablica, _____ literaturnih navoda.

ZAHVALA

Prije svega veliko hvala mentoru prof. dr. sc. Deanu Markiću, dr. med. na srdačnosti, stručnosti i savjetovanju.

Svoj diplomski rad posvećujem mojim roditeljima: tati Ivici i mami Karmenki koji su mi omogućili da i ova moja najveća želja bude ostvarena. Hvala vam na riječima ohrabrenja, utjehe, pohvale, na svakom zagrljaju, suzama kad sam odlazila i osmijehu kad sam se vraćala doma. Bez vas ovo ne bi bilo moguće. Hvala Gabiju koji me svaki put podsjetio da ostanem svoja.

Također, posebne zahvale baki Ceciliji za svaku molitvu za prolaz, baki Veri koja me uvijek pažljivo slušala i pamtila sve datume ispita, hvala dedi Ivanu koji se pobrinuo da nikad ne ostanem gladna u Rijeci.

Hvala svim mojim prijateljima uz koje su fakultetski dani bili lakši, puni smijeha, zabave, a posebno mojim curama: Ani, Leoni, Pauli i Luciji.

Na kraju, ispričala bih se svima koje nisam navela po imenu, ali svi ste mi u srcu i hvala vam što ste bili uz mene u ovih šest godine.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I EMBRIOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	1
1.2.	PATOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	3
1.3.	EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA TUMORA MOKRAĆNOG MJEHURA	5
1.4.	SIMPTOMI I DIJAGNOSTIČKA OBRADA TUMORA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	7
1.5.	LIJEČENJE KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	9
2.	SVRHA RADA	11
3.	PREGLED LITERATURE.....	12
3.1.	PUŠENJE CIGARETA	12
3.2.	INDUSTRIJSKE KEMIČALIJE.....	15
3.3.	INFEKCIJA HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM.....	17
3.4.	INFEKCIJA SHISTOSOMOM	18
3.5.	NEFROLITIJAZA.....	19
3.6.	GENETIKA	20
4.	RASPRAVA.....	21
5.	ZAKLJUČCI.....	23
6.	SAŽETAK.....	24
7.	SUMMARY	25
8.	LITERATURA	26
9.	ŽIVOTOPIS.....	29

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AJCC- American Joint Committee on Cancer

MR- magnetska rezonanca

CT- kompjuterska tomografija

BCG- bacillus Calmette-Guerin

TUR- transuretralna endoskopska resekcija

CG- cisplatina i gemcitabin

MBOCA- 4,4'-metilen-bis (2-kloroanilin)

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

HPV- humani papiloma virus

PCR- polymerase chain reaction

IHC- imunohistochemistry

TERT- telomerazna reverzna transkriptaza

FGFR3- fibroblastni faktor rasta 3

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I EMBRIOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

Mokraćni mjehur, lat. *vesica urinaria*, neparan je i šuplji organ koji služi kao rezervoar mokraće proizvedene u bubrezima, dopremljene mokraćovodima, a iz mokraćnog mjehura odvodi je mokraćna cijev. Osnovni anatomske dijelovi su baza, tijelo i vrh mokraćnog mjehura. Baza mokraćnog mjehura, *fundus vesicae*, široki je, donji i stražnji dio. Jedini ostaje nepromijenjen s obzirom na količinu mokraće. (1) Na stražnjoj mu strani ulaze mokraćovodi, *ureteri*, a sprijeda izlazi mokraćna cijev, *uretra*. Vrh mjehura ili *apex* usmjeren je prema gore i naprijed, dok je tijelo, odnosno *corpus*, srednji i najveći dio između njih. Razlikuju se dvije površine: *facies symphysialis*, prednja površina u kontaktu s simfizom i prednjom trbušnom stijenkom te *facies intestinalis*, stražnja stijenka okrenuta prema maternici i rodnici kod žena, odnosno tankom crijevu kod muškaraca. Također, kod muškaraca ispod mokraćnog mjehura nalazi se prostata kroz koju prolazi mokraćna cijev, a kod žena donja površina leži na dnu male zdjelice. Nekoliko ligamenata i mišića čini fiksacijski aparat mokraćnog mjehura. S prednje strane, simfizu i fundus mokraćnog mjehura spaja parni *ligamentum pubovesicalis*. Ovi ligamenti ujedno čine i produžetak *ligamentuma puboprostaticuma* kod muškaraca, odnosno *ligamentuma pubouretralis* kod žena. Apex je vezan za gornji rub simfize medijanim umbilikalnim ligamentom (lat. *ligamentum umbilicalis medianum*). Sa stražnje strane mokraćni je mjehur fiksiran za završno debelo crijevo s parnim *ligamentumom rectovesicalis*. S lateralne stijenke male zdjelice pružaju se vezivni tračci nazvani *paracystium* za dodatnu fiksaciju. (1) Mokraćni mjehur irigiran je putem arterija *vesicales superior* i arterije *vesicalis inferior*, prednji ogranci arterije *iliace interne*. Uz to krv prima i iz a. *opturatorie*, a. *gluteae inferior*, a kod žena i iz a. *uterine* i a. *vaginalis*. (2) Venska krv odvodi se u

venu ilijaku internu. Mokraćni mjehur inerviran je simpatički vlaknima iz donja dva torakalna i gornja dva lumbalna segmenta kralježnične moždine. Aferentna simpatička vlakna provode osjet boli. Parasimpatičkim vlaknima prenose se impulsi za kontrakciju mišićnice, a aferentna vlakna provode osjet rastezanja stijenke mokraćnog mjehura. Parasimpatička vlakna potječu od drugog do četvrtog sakralnog segmenta. (2)

Histološki razlikujemo sluznicu, podsluznicu, mišićnicu i seroznu ovojnicu. Sluznica (*tunica mucosa*) građena je od prijelaznog epitela i lamine proprije od vezivnog tkiva s gustim glatkim mišićnim stanicama (3). Stanice urotela izgleda su kišobrana pa ih zato nazivamo kišobranastim stanicama odnosno eng. *umbrella cells*. (5) Prijelazni epitel sastoji se od pet ili šest reda stanica u opuštenom mjehuru, a kod punog mjehura stanji se na tri ili četiri sloja. Podsluznica (*tunica submucosa*) od rahlog veziva omogućava da se sluznica nabora kad je mjehur prazan, no izostaje na mjestu *trigonuma vesicae* gdje sluznica liježe direktno na mišićnicu. Mišićnica (lat. *tunica muscularis*) građena je od glatkih mišićnih vlakana. Glatka mišićna vlakna nepravilno su razgranata i tvore mrežu, no razlikujemo tri sloja: vanjski i unutarnji sloj gdje su vlakna poredana longitudinalno te srednji sloj sa cirkularno usmjerenim vlaknima. Vanjski longitudinalni sloj mišićnih vlakana sprijeda se nastavlja u *musculus pubovesicalis*, a straga na vezivnu kapsulu prostate odnosno prednju stijenku vagine i u stijenku rektuma. (2) Unutarnji longitudinalni sloj mišićnih vlakana postaje cirkularan oko prostatičkog dijela mokraćne cijevi. Kod žena se nadovezuje na mišićnicu mokraćne cijevi sve do vanjskog ušća. (3) Sva mišićna vlakna promatramo kao cjelinu i zovemo ih m. detrusor. *Tunica serosa* čini peritoneum koji s trbušne stijenke prelazi na apex mjehura te nadalje oblaže stražnju stijenku mjehura. S mokraćnog mjehura se peritoneum prebacuje na maternicu i stvara izdanak peritonealne šupljene nazvan *excavatio vesicouterina*. (1)

Razvoj mokraćnog mjehura traje od četvrtog do sedmog tjedna intrauterinog života. Nastaje od intermedijarnog mezoderma koji u početku tvori šupljinu kloake. Urorektalna pregrada dijeli kloaku u prednji urogenitalni sinus i stražnji analni kanal. Na urogenitalnom sinusu razlikujemo tri djela, a od gornjeg najvećeg nastaje mokraćni mjehur. U početku izravno prelazi u *alantois*, a kad lumen obliterira ostaje *urachus* koji se u odraslih naziva *ligamentum umbilicale medianum* i čini dio fiksacijskog aparata mokraćnog mjehura. *Trigonum vesicae*, trokut između ušća mokraćovoda i mokraćne cijevi, mezodermalnog je podrijetla, no zamijenjen je endodermom kao i ostatak sluznice mokraćnog mjehura. (4)

1.2. PATOLOGIJA MOKRAĆNOG MJEHURA

Patološke promjene mokraćnog mjehura svrstavamo u tri kategorije: razvojni poremećaji, upale i tumori. Urođene anomalije urinarnog sustava uglavnom nemaju posljedice, no mogu uzrokovati značajne komplikacije. Od mnogih anomalija, najučestaliji je vezikoureteralni refluks. Susrećemo ga u 2-3% djece, a prezentira se učestalim pijelonefritisima kod djece koji mogu neprepoznati dovesti do propadanja bubrega. Ekstrofija mokraćnog mjehura sljedeća je anomalija koja povećava rizik za nastanak karcinoma u odnosu na zdravu populaciju. (5) Kod djece s ekstrofijom mokraćnog mjehura na prednjoj trbušnoj stijenci nalazi se otvoreni mokraćni mjehur s mokraćnom cijevi. Ekstrofična sluznica podložna je upalama i displastičnim promjenama te je iz tog razloga karcinom učestaliji 400 puta. (5) Upala mokraćnog mjehura česta je bolest koja nastaje kao posljedica ascendentne infekcije bakterijama. Može biti i nepoznate etiologije pa je nazivamo intersticijski cistitis. (5) Simptomi su dizuriju (bolno mokrenje), učestalo mokrenje malih količina mokraće (polakisuriju), urgenciju mokrenja (neodgodivu potrebu za mokrenjem). Najčešći uzročnik bakterijskog cistitisa je gram negativna bakterija probavnog sustava *Escherichia coli*.

Bolest je uglavnom samolimitirajuća, no upotrebom antibiotika prevenira se širenje infekcije na bubreg.

Tumore mokraćnog mjehura dijelimo na benigne i maligne, no u 95% bolesnika maligne su prirode. Stupanj malignosti varira od niskog do visokog, a tumori niskog maligniteta su češći. (5) Benigni tumori uglavnom potječu od prijelaznog epitela i nazivamo ih urotelni papilomi (lat. *papilloma urothelia*). Makroskopski izgledaju poput gljive, maleni su nekoliko milimetara do 2 centimetra, i solitarni, rastu egzofitično. Ostali benigni tumori su lejomomi, invertirani papilomi i fibromi. Vrlo su rijetki i u pravilu nakon kirurškog uklanjanja ne recidiviraju.

Maligni tumori mokraćnog mjehura mogu se podijeliti na karcinome i sarkome. (5) Sarkomi su vrlo rijetki i uglavnom se dijagnosticiraju u dječjoj dobi. Karcinomi čine 99% svih zloćudnih novotvorina mokraćnog mjehura i podrijetla su prijelaznog epitela. (5) Dijelimo ih na papilarne i ravne (nepapilarne) karcinome od kojih oba tipa mogu biti invazivnog i neinvazivnog karaktera. Papilarni tumori su češći, a razlikujemo papilarnu novotvorinu niskog malignog potencijala, papilarni karcinom niskog stupnja malignosti i papilarni karcinom visokog stupnja malignosti.

Papilarna novotvorina niskog malignog potencijala pokazuje mikroskopski blagu atipiju stanica pa je iz tog razloga potrebno pratiti takve bolesnike jer tumor može recidivirati.

Papilarni karcinomi niskog stupnja malignosti nedvojbeno su zloćudni tumori građeni od fibrovaskularne strome i sadrže više od sedam redova atipičnih stanica. Imaju mogućnost invazije u mišićnicu mjehura te često recidiviraju. (5)

Papilarni karcinomi visokog malignog potencijala uglavnom invadiraju mišićni sloj mjehura, karakteriziraju ih brojne mitoze i narušena arhitektura atipičnih stanica.

Ravni karcinomi mogu se svrstati u nekoliko entiteta: karcinom *in situ*, invazivni karcinom, invazivni karcinom pločastog epitela i adenokarcinom.

Karcinom *in situ* ravna je maligna pretvorba urotela s atipičnim stanicama koje ne probijaju bazalnu membranu, mitoze su česte, a iz njega može nastati invazivni karcinom.

Invazivni karcinom prodire kroz mišićnicu, a nerijetko i kroz stijenku do masnog tkiva te metastazira u zdjelične limfne čvorove. (5) Razvija se ili *de novo*, ili iz karcinoma *in situ* ili najčešće iz papilarnog urotelnog karcinoma visokog malignog potencijala.

Invazivni karcinom pločastog epitela vrlo su rijetki, a etiološki čimbenik im je infekcija shistosomom pa su češći u krajevima gdje je shistosomijaza prisutna.

Adenokarcinomi su skupina karcinoma podrijetla ostatka urahusa, periuretralnih i periprostatičnih žlijezda. (5) Kao što je već navedeno ekstrofični je mjehur češće zahvaćen karcinomom i to upravo ove vrste.

1.3. EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA TUMORA MOKRAĆNOG MJEHURA

Karcinom mokraćnog mjehura četiri je puta češći kod muškaraca nego kod žena. Također, dvostruko je učestaliji u pripadnika bijele rase u odnosu na crnu rasu. Incidencija se razlikuje među državama pa je tako u zemljama Zapadne Europe i u SAD-u češći, nego u ostatku svijeta. (2) Incidencija raka mokraćnog mjehura iznosi 19,8 na 100 000. (6) Incidencija se povećava s dobi. Oko 70% bolesnika je starije od 65 godina. (2) Prosječna dob bolesnika s navedenom bolesti je 73 godine. (6) Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2021. godinu rak mokraćnog mjehura četvrti je po učestalosti rak kod muškaraca u Republici Hrvatskoj s ukupno 836 bolesnika te godine.

Za klasifikaciju tumora koristi se TNM klasifikacija Američkoga združenog komiteta za rak (eng. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) (tablica 1 i 2). Temeljem TNM klasifikacije procjenjuje se proširenost bolesti i određuje se stadij bolesti. Prema ovim parametrima određuje se terapija i način liječenja.

Tablica 1 TNM klasifikacija raka mokraćnog mjehura (AJCC, 8. izdanje, 2017.) Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/file/338729> (7)

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

Tablica 2 Stadiji tumora mokraćnog mjehura. (AJCC, 8. izdanje, 2017.) Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/file/338729> (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/Any N	M0
IVA	bilo koji T/Any T	bilo koji N/Any N	M1a
IVB	bilo koji T/Any T	bilo koji N/Any N	M1b

1.4. SIMPTOMI I DIJAGNOSTIČKA OBRADA TUMORA MOKRAĆNOG MJEHURA

Simptomi tumora mokraćnog mjehura su pojava krvi u mokraći vidljiva golim okom (makrohematurija) ili pojava mikroskopski vidljivog krvarenja u urinu (mikrohematurija). U bolesnika u kojih tumor smanjuje kapacitet mokraćnog mjehura, pojavljuje se učestalo mokrenje (polakisurija). (6) Također tumor mjehura može davati kliničku sliku cistitisa s dominantnim simptomom bolnoga mokrenja (dizurija). Bolest je najčešće opisana simptomima asimptomatske makrohematurije. U pravilu se bolesnici javljaju liječniku nakon prvih simptoma pa su veoma rijetki slučajni nalazi nakon obdukcije. (2)

Dijagnostički postupci su u početku usmjereni na anamnezu i dobar fizikalni status. U anamnezi osim simptoma važno je ispitati navike pušenja i konzumacije alkohola kao najvažnijeg uzročnika nastanka tumora mokraćnog mjehura. Treba uzeti u obzir epidemiološku anamnezu s obzirom da

su neki krajevi, poput suptropskog i tropskog pojasa, naseljeni metiljem Shistosomom koja je jedan od etioloških čimbenika nastanka. Također, potrebno je pažnju posvetiti socijalnoj anamnezi. Vrsta rada i rad s anilinskim bojama smatramo uzročnikom karcinoma mokraćnog mjehura. U fizikalnom statusu potrebno je dodatno palpirati mokraćni mjehur i uključiti ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura. Prije daljnje dijagnostike potrebno je učiniti laboratorijski pregled sedimentacije urina i citološki pregled istog. (2) Zlatni standard dijagnostike tumora mokraćnog mjehura je cistoskopija te nakon nje transuretralna resekcija prilikom koje se uzima suspektna promjena za patohistološku analizu. U nekih bolesnika indicirana je magnetska rezonanca (MR) ili kompjuterska tomografija (CT) za evaluaciju proširenosti bolesti. Na sljedećim slikama prikazane su radiološke metode dijagnostike tumora mokraćnog mjehura (slika 1 i 2).



Slika 1 Ultrazvučni prikaz karcinoma mokraćnog mjehura.
Preuzeto s: Case courtesy of Craig Hacking, Radiopaedia.org, rID: 173374 (8)



*Slika 2 Cistoskopski prikaz papilarnog karcinoma mokraćnog mjehura iznad lijevog ušća uretera.
Preuzeto s: <https://www.bladdercancerjournal.com/case-17> (9)*

1.5. LIJEČENJE KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Liječenje karcinoma mokraćnog mjehura ovisi o kliničkom stupnju bolesti. Razlikuje se protokol liječenja karcinoma koji probijaju mišićnicu i koji su ograničeni na sluznicu i podsluznicu. U obzir dolaze kirurško liječenje, kemoterapija, radioterapija i imunoterapija. (2) Uzimaju se u obzir svi faktori, određuje se najbolja terapija za tog pacijenta, a pristup je individualan. Prije je spomenuta transuretralna endoskopska resekcija (TUR). Taj zahvat je ujedno i dijagnostički, ali i terapijski kod manjih tumora koji nisu zahvatili mišićnicu. Odstrani se cijeli tumor i šalje na patohistološku analizu. Dodatno kod karcinoma *in situ*, multiplih tumora ili tumora visokog malignog potencijala, uputno je provesti intravezikalnu kemoterapiju ili imunoterapiju. Kemoterapeutici koji se koriste su mitomicin C, doksorubicin ili tiotepa, a imunoterapijska sredstva su bacillus Calmette-Guerin (BCG) i interferon-cb od kojih je BCG uspješniji. (2) Intravezikalna imunoterapija i kemoterapija smanjuje broj recidiva i produljuje preživljenje bez znakova bolesti. (6)

Kod tumora koji su mišićno invazivni, temelj liječenja je cistektomija, radioterapija i sustavna kemoterapija. Cistektomija je kirurško uklanjanje mokraćnog mjehura koja može biti parcijalna ili radikalna. Parcijalna cistektomija je pogodna za mali broj pacijenata. To su pacijenti s jednim tumorom u apeksu mjehura bez drugih karcinoma u mjehuru. Prednost joj je jer čuva seksualnu i mokraćnu funkciju, no pogodna je samo za mali broj pacijenata. Radikalna cistektomija podrazumijeva odstranjenje mokraćnog mjehura, mokraćne cijevi, kod žena još prednje stijenke vagine, maternice, jajnika i jajovoda, a kod muškaraca prostate i pelvičnog djela mokraćovoda. (2)

Nakon radikalne cistektomije potrebno je kirurški formirati novi spremnik mokraće najčešće od vijuga tankog ili debelog crijeva. Radioterapija se može započeti prije kirurškog zahvata ili nakon, isto kao i kemoterapija. Način liječenja ovisi o TNM klasifikaciji, patohistološkom nalazu i stadiju bolesti. Kemoterapija cisplatinom i gemcitabinom (CG protokol) primjenjuje se kao neoadjuvantna kemoterapija kod većine mišićno invazivnih karcinoma. U slučaju metastatske bolesti, također se koristi CG protokol i imunoterapija atezulimumabom ili pembrolizumabom. Moguća je i radioterapija kod metastatske bolesti, ali u svrhu palijativnog otklanjanja boli koštanih metastaza ili zaustavljanja krvarenja. (6)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je sistematično prikazati etiološke čimbenike koji utječu na nastanak i razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. S obzirom da je karcinom mokraćnog mjehura četvrta najčešća zloćudna novotvorina kod muškaraca u Republici Hrvatskoj, a šesta na globalnoj razini, bitno je ukazati na čimbenike rizika za razvoj ove bolesti. Cilj je staviti naglasak na uklanjanje uzročnih faktora i prevencija nastanka karcinoma mokraćnog mjehura.

3. PREGLED LITERATURE

Većina slučajeva raka mokraćnog mjehura povezana je s vanjskim čimbenicima rizika. Oko 4,3% pacijenata s rakom mokraćnog mjehura ima bliskog rođaka s istom dijagnozom, dok do polovice pacijenata s urotelnim karcinomom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. Međunarodna agencija za istraživanje raka iznijela je dovoljno dokaza za sljedeće čimbenike rizika za rak mokraćnog mjehura: pušenje, različite profesionalne izloženosti (npr. proizvodnja aluminija, gume, slikarstvo, profesionalna izloženost različitim bojama), okolišne izloženosti (X i gama zračenje, arsen), određene lijekove (ciklofosfamid i klornafazin), konzumaciju opijuma, infekciju s humanim papiloma virusom (HPV) te infekciju shistosomom. (10) Također, genetski uvjetovan karcinom mokraćnog mjehura zauzima određeni manji postotak u ukupnom broju oboljelih.

3.1. PUŠENJE CIGARETA

Pušenje cigareta najznačajniji je rizični čimbenik za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura. Dokaz tome je činjenica da su većina oboljelih dugotrajni pušači. Smatra se da pušenje povećava rizik od nastanka karcinoma za pet do sedam puta. Karcinogeni iz dima cigareta ulaze u krvotok te se nakon metabolizma u jetri izlučuju kroz bubrege putem mokraće. Dok prolaze kroz mokraćni mjehur, ovi spojevi utječu na mokraćni mjehur i doprinose nastanku tumora. Pušenje lule i žvakanje duhana nisu toliko opasni, ali i ti oblici duhanskog konzumiranja imaju nepoželjno djelovanje na mokraćni mjehur. (5) Duhan sadrži poznate karcinogene poput beta-naftilamina i poliaromatskih ugljikovodika. Ove čestice potiču upalu, a njihov metabolizam u mjehuru i cijelom tijelu rezultira stvaranjem DNA adukata i trajnim genetskim mutacijama. Takve mutacije mogu

aktivirati onkogene ili suzbijati tumorsupresorske gene, potičući na taj način karcinogenezu. Starija dob početka raka mokraćnog mjehura sugerira da postoji latentno razdoblje od otprilike 30 godina od početka pušenja do dijagnoze raka. Međutim, pokazano je da prestanak pušenja smanjuje rizik od raka mokraćnog mjehura za otprilike 40% u samo 1–4 godine, a potpuno vraćanje na početni rizik za 20 godina. Jedna studija je otkrila da su pušači čistih duhanskih cigareta bili pod većim rizikom od pušača isključivo čistih lula ili pušača čistih duhanskih cigara. Yan i sur. u meta-analizi 14 studija pokazali su da postoji 22% povećani rizik od razvoja raka mokraćnog mjehura zbog izloženosti pasivnom pušenju tijekom života kod nepušačkih pacijenata u usporedbi s nepušačkom populacijom koja nije izložena. (12) Osim toga i vrsta konzumiranog duhana (svijetli i crni duhan, koji se suši na dimnjaku i zraku) igra ulogu u nastanku karcinoma. Crni duhan je karcinogeniji zbog veće koncentracije nitrozamina, bifenila i arilamina. (13)

Nova istraživanja pokazuju da su trenutni pušači izloženi većem riziku od raka mokraćnog mjehura nego što se ranije smatralo. Osim toga, udio slučajeva raka mokraćnog mjehura uzrokovanih pušenjem kod žena sada je isti kao i kod muškaraca i iznosi oko 50%. Prethodna su istraživanja sugerirala da je 20% do 30% slučajeva raka mokraćnog mjehura kod žena uzrokovano pušenjem. Međutim, većina tih istraživanja provedena je u vremenima ili područjima gdje je pušenje među ženama bilo manje uobičajeno. Također, sastav cigareta se promijenio tijekom godina, što je utjecalo na rizik. Dok su udjeli katrana i nikotina smanjeni, koncentracije drugih kancerogenih spojeva su porasle. U novom istraživanju, dr. Neal Freedman i njegovi kolege koristili su podatke od preko 450.000 sudionika u istraživanju prehrane i zdravlja NIH-AARP. Studija je započela 1995. godine, s praćenjem do kraja 2006. godine. Rezultati su objavljeni u časopisu *Journal of the American Medical Association* 2011. godine. Istraživači su procijenili da je pušenje odgovorno za oko polovicu slučajeva raka mokraćnog mjehura kod žena - slično kao i

kod muškaraca u ovoj i prethodnim studijama. Porast udjela slučajeva raka mokraćnog mjehura koji se mogu pripisati pušenju kod žena vjerojatno je posljedica veće prevalencije pušenja među ženama. Bivši pušači imaju dvostruko veći rizik od razvoja raka mokraćnog mjehura u odnosu na nepušače, dok su trenutni pušači četverostruko izloženiji riziku. Kao i kod drugih karcinoma povezanih s pušenjem, prestanak pušenja smanjuje rizik od raka mokraćnog mjehura. Iako pušenje nosi isti rizik za muškarce i žene, muškarci su i dalje otprilike 4 puta više skloniji da će biti dijagnosticirani s rakom mokraćnog mjehura. (11)

U posljednje vrijeme, uporaba elektroničkih cigareta raste u većini modernih zemalja. E-cigarete su uređaji na baterije koji zagrijavaju tekućinu kako bi stvorili udisajni aerosol, pare. E-tekućina obično sadrži mješavinu propilen glikola, nikotina i aroma. Percipirane su kao opcija koja ne uključuje katran i štetne nusprodukte izgaranja. Početno, regulacija sastojaka e-cigareta bila je opuštena, a postojali su strahovi zbog prisutnosti poznatih karcinogena poput arsena u malim količinama. No, zakoni o sastojcima e-cigareta sada su stroži. (13). Tekućina za elektroničke cigarete također može sadržavati niz karcinogenih spojeva poput formaldehida i akroleina. Studija provedena na 23 pacijenta otkrila je dva karcinogena spoja (o-toluidin i 2-naftilamin) u većim koncentracijama u mokraći korisnika e-cigareta. Slično tome, pregled 22 studije je pronašao brojne karcinogene spojeve povezane s rakom mokraćnog mjehura u mokraći korisnika e-cigareta. (11)

3.2. INDUSTRIJSKE KEMIKALIJE

Drugi najvažniji faktor rizika za rak mjehura je profesionalna izloženost karcinogenima iz različitih industrija, uključujući aromatske amine, policikličke aromatske ugljikovodike i klorirane ugljikovodike. Ove spojeve često nalazimo u industrijskoj proizvodnji boja, lakova, metala, gume ili naftnih proizvoda. Među radnicima u industriji guma, prijavljen je povećani rizik od smrtnosti za čak 253 puta za one zaposlene u skladištu i otpremi te povećani rizik od 159 puta za one koji rade u sektoru općih poslova. Ostale industrije koje su povezane s većim rizikom od raka mjehura uključuju vatrogasce, frizere i poljoprivrednike koji koriste fungicide. Sveukupno, procjenjuje se da je profesionalna izloženost odgovorna za 18% bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura. Iako se čini da je izloženost od 2 godine dovoljna da poveća rizik, bolest se često ne razvija sve do deset godina nakon izlaganja, slično kao i s pušenjem duhana. (12)

U 19. stoljeću prvi je put uočeno češće pojavljivanje karcinoma mokraćnog mjehura kod radnika u industriji anilinskih boja. (8) Sredinom 1890-ih njemački je kirurg prvi put prijavio slučajeve raka mjehura kod radnika u boji. Ludwig Wilhelm Carl Rehn (1849.-1930.), rođen u Allendorfu, bio je peto dijete njemačkog liječnika. Diplomirao je medicinu na Sveučilištu u Marburgu 1874. godine i počeo raditi kao opći praktičar blizu Frankfurta, koji je bio glavni centar njemačke kemijske industrije. Rehn je primijetio nesrazmjerno visok broj slučajeva raka mjehura među radnicima u boji koji su se prezentirali hematurijom. U travnju 1895., tijekom 24. kongresa Njemačkog udruženja kirurga, prezentirao je svoja otkrića pod nazivom "Tumori mokraćnog mjehura među radnicima s fuchsinskim bojama" ali je naišao na puno neslaganja. (15) Nakon što su primijetili sve veći broj bolesnika s rakom mjehura među radnicima, odlučilo se razjasniti etiologiju provođenjem životinjskih eksperimenata. Hueper je odabrao ženke mješanaca pasa kao pokusne životinje jer je pretpostavio da psi metaboliziraju aromatske amine slično kao

ljudi. Fokusirao se na β -naftilamin među nekoliko aromatskih amina poznatih u to vrijeme. Kao rezultat toga, Hueper i njegov tim postali su prvi koji su uspješno izazvali tumore mjehura karcinogenom u životinjskom modelu praćeno laboratorijskim nalazima, nalazima urina i cistoskopskim pregledima.

Mnogi slučajevi raka mjehura vezani za radne uvjete među radnicima u bojama u SAD-u razvili su se nakon Rehnovog izvještaja iz 1895. Godine 1955. godine prekinuli su proizvodnju i uporabu jedne od otrovnih tvari, β -naftilamina. Danas je dobro poznato da su benzidin, alfa-naftilamin, β -naftilamin, 4-aminobifenil, orto-toluidin i kloroanilin povezani s rakom mjehura. Iako je anilin odbijen kao uzročnik, naziv "anilinski tumori" se ponekad još koriste za opisivanje raka mjehura uzrokovanog aromatskim aminima. (15)

Radna izloženost karcinogenima odgovorna je za otprilike 6% slučajeva. Povijesno, industrije gume i boje pokazale su se kao rizične za radnički BC. Najveći rizik za smrtnost bio je kod radnika u metalnoj industriji. Visoka smrtnost kod tih radnika može se djelomično objasniti izlaganjem bojama poput crvene azo bojila ili fluorescentnih boja. Među poznatim industrijskim karcinogenima koji uzrokuju karcinom mokraćnog mjehura su još i 2-naftilamin, 4-aminobifenil i 4,4'-metilen-bis (2-kloroanilin) (MBOCA). Često ograničenje studija o riziku na radnom mjestu jest heterogenost u klasifikaciji zanimanja, dok su opisi zadaća na radnom mjestu često relevantniji za opis potencijalnih rizika izlaganja. (13)

3.3. INFEKCIJA HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM

Humani papiloma virus (HPV) najznačajniji je uzročnik karcinoma cerviksa maternice kod žena. Osim toga, uzrokuje karcinome anogenitalnog područja, karcinome usne šupljine i prema nekim istraživanjima povezuje ga se s karcinomom mokraćnog mjehura. HPV ima afinitet vezanja za stanice prijelaznog epitela mokraćnog mjehura te je zato uzročnik češće urotelnih karcinoma, nego ostalih vrsta tumora. Visok afinitet HPV-a za skvamozni epitel, prethodno dokazan u cervikalnom karcinomu, karcinomu glave, vrata te anogenitalni karcinom kao i sposobnost virusa da izbjegava i inaktivira imunološki odgovor, moglo bi objasniti mehanizam karcinogeneze u epitelu mokraćnog mjehura. (15) Onkogeni tipovi HPV-a, HPV16 i HPV18 potvrđeni su kod invazivnog karcinoma genitalnih područja. Neoplastične promjene u urotelu imaju nekoliko faza u kojem karcinogen virusa modificira DNK i dovodi do malignosti. U tom smislu, nekoliko je studija ukazalo na uključenost HPV infekcije u razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, osobito karcinoma prijelaznih stanica. S obzirom da HPV nema mogućnost rasti u staničnim kulturama, a testovi na antitijela dostupni su samo u istraživačkim laboratorijima, samo nekoliko metoda razvijeno je za potvrdu HPV-a infekcija u tkivima karcinoma mjehura, a to su: polimerazna lančana reakcija (PCR), in situ hibridizacija i imunohistokemijska (IHC) bojenja. (16) Prvo izvješće o povezanosti karcinoma mokraćnog mjehura i HPV-a iznio je Kitamura na temelju Southern blot analize 1988. godine. (15) Od tada do danas mnoge studije donosile su oprečne zaključke, a mnoge studije povezale su HPV i karcinom mokraćnog mjehura. Zaključak je da povezanost postoji, no do danas nije točno utvrđeno kako prezentacija HPV-a ima utjecaj na dob javljanja karcinoma, spol pacijenata i patohistološki nalaz karcinoma mokraćnog mjehura.

3.4. INFEKCIJA SHISTOSOMOM

Shistosomijaza je infekcija krvnim metiljem roda *Schistosoma*, do koje dolazi preko kože prilikom kupanja u zagađenoj slatkoj vodi. Metilji prodiru u krvne žile probavnog ili mokraćnoga spolnog sustava. Akutni simptomi su dermatitis, a nakon nekoliko tjedana uslijede nespecifični simptomi poput vrućice, zimice s tresavicom, bol u trbuhu, mučnine, proljeva, malaksalosti i bolnost mišića. Kronični simptomi razlikuju se ovisno o vrsti, a uključuju krvavi proljev i hematuriju. Dijagnoza se postavlja otkrivanjem jajašaca u stolici, mokraći ili bioptičkim uzorcima. Liječi se prazikvantelom u akutnoj bolesti, a kronična terapije je simptomatska. U svijetu je zaraženo oko 236 milijuna ljudi. Kod ljudi, infekciju uzrokuje pet vrsta shistosoma, a mokraćni sustav napada vrsta *Shistosoma haematobium*. Široko je rasprostranjena na afričkom kontinentu, uz manja žarišta na Bliskom istoku i u Indiji. (17) *S. haematobium* boravi u venama mokraćnog mjehura sisavaca, gdje polaganjem jajašaca izazivaju upalu i fibrozu tkiva. Osim striktura, priraslica i ožiljaka, dugotrajno izlaganje infekciji uzrokuje planocelularni karcinom mokraćnog mjehura. Planocelularni karcinom mokraćnog mjehura drugi je najrašireniji oblik raka nakon hepatocelularnog karcinoma u zemljama Bliskog istoka i Afrike gdje je dominantna shistosomijaza. (18)

3.5. NEFROLITIJAZA

Bubrežni kamenci su potencijalni uzročnici malignoma urinarnog sustava. Povezanost kalcijских kamenaca i karcinoma bubrega je više istraživana, no ispituje se i povezanost nefrolitijaze i karcinoma mokraćnog mjehura. Putovi koji vode do nastanka karcinom uzrokovanog nefrolitijazom uključuju inaktivaciju tumor supresorskih gena kao što su TP53 i RB1, kao i aktivaciju protoonkogeno kao što su HRAS i PI3K, što rezultira angiogenezom, proliferacijom tumora, staničnom besmrtnošću i metastazama. Projekt Atlas genoma raka (TCGA) opisao je dva različita podtipa raka mokraćnog mjehura, jedan koji vodi do pretežno neinvazivne bolesti i drugi koji vodi do mišićno-invazivne i metastatske bolesti. Postoji okolišno i molekularno interaktivno okruženje koje predisponira prema razvoju raka mokraćnog mjehura zbog kronične iritacije, bilo od duhanskih proizvoda, aromatskih amina i boja, infekcija ili čak stvaranja kamenca, kao primarnih promotora. Ovo je primjer interakcija gena i okoliša gdje genetski polimorfizmi kod osoba predisponiranih za rak mokraćnog mjehura (uključujući GSTM1, UGT1A, NAT2) mogu biti potaknuti izloženošću okolišnim toksinima i dovesti do razvoja raka mokraćnog mjehura. Dokazi dobiveni iz švedskog Nacionalnog registra bolničkih pacijenata (u razdoblju između 1965. i 1983.) istraživali su obrasce incidencije raka kod pacijenata s mokraćnim kamencima, u usporedbi s općom populacijom. Nakon 25 godina praćenja, istraživači su otkrili da kod 61,144 pacijenata hospitaliziranih zbog urinarnih kamenaca, postoji značajno povećan rizik od raka uretera i raka mokraćnog mjehura pri čemu je veći rizik bio kod žena. Većina dijagnosticiranih s tumorima imali su urotelni karcinom, u čak 90.3% slučajeva za rak mokraćnog mjehura, a slijede skvamozni stanični karcinom 5,3%. (19)

3.6. GENETIKA

Otkriveno je da je rak mokraćnog mjehura jedan od najčešćih karcinoma s genskim mutacijama, odmah nakon raka pluća i kože. Delecije na kromosomu 9 (koji sadrži gen CDKN2A), kao i mutacije u genima koji kodiraju receptor fibroblastnog faktora rasta 3 (FGFR3) i PI3K te promotor gena koji kodira TERT pronađeni su kao rani događaji u malignoj aliteraciji mišićno-neinvazivnog urotelnog karcinoma. (21) Među najčešćim mutacijama su one u promotoru genu koji kodira telomeraznu reverznu transkriptazu (TERT), koje se javljaju s učestalošću od 70–80% kod pacijenata s rakom mokraćnog mjehura. (21) Sljedeći po učestalosti je FGFR3 gen. Istraživanja su pokazala da 65% neinvazivnih raka mokraćnog mjehura i 15% mišićno invazivnih raka mokraćnog mjehura nosi FGFR3 mutaciju. Najčešća mutacija bila je S249C (TCC → TGC), koja predstavlja 62% svih rekurentnih FGFR3 mutacija. (20) Identifikacija čestih mutacija potaknula je istraživače na otkrivanje novih terapijskih pristupa.

4. RASPRAVA

Karcinom mokraćnog mjehura šesta je najčešća maligna novotvorina u svijetu, a četvrta kod muškaraca u Republici Hrvatskoj. Kao najznačajniji rizični čimbenik navodi se pušenje cigareta. Tvari u cigareti poput duhana i ostalih kemijskih spojeva uzrokuju upalu kada se metaboliziraju putem jetre i izlučuju putem mokraće. Metaboliti duhana u mokraći djeluju na sluznicu mokraćnog mjehura i doprinose malignoj promjeni. U novije vrijeme popularnost e-cigareta raste, a opaženo je da i sastojci tekućine kod izgaranja stvaraju štetne produkte. Također, istraživanja su pokazala da se izjednačila incidencija kod muškaraca i žena jer su kroz vrijeme i žene počele sve češće pušiti. Karcinom mokraćnog mjehura nastaje s odmakom otprilike tridesetak godina, a s prestankom pušenja smanjuje se pojavnost.

Kronična upala i iritacija sluznice doprinose nastanku karcinom mokraćnog mjehura jer je takva sluznica podložna displastičnim promjenama. Kod učestalih mitozâ veća je vjerojatnost nastanka atipičnih stanica i posljedično maligne alteracije. Infekcije koje su poznati uzročnici navedenih poremećaja su infekcija HPV-om i shistosomijaza. Shistosomijaza je češća u tropskim i subtropskim područjima. HPV je virus koji napada skvamozni epitel, a kako se dominantno prihvaća za stanice urogenitalnog sustava jasno je zašto ga se povezuje s karcinomom mokraćnog mjehura.

Karcinom mokraćnog mjehura ponekad nazivamo anilinski karcinom, iako anilin kao tvar iz kemijskih boja sama po sebi ne uzrokuje karcinom. Postoje mnogi drugi spojevi koji su dokazani uzročnici karcinoma mokraćnog sustava u bojama, lakovima, gumi, asfaltu i sl. Iz tog razloga karcinom mokraćnog mjehura može biti i profesionalna bolest.

Osim vanjskih karcinogena, karcinom mokraćnog mjehura ima i genetski uzrok. Pojačana aktivacija protoonkogeni u kombinaciji s vanjskim faktorima, i inaktivacija tumor supresorskih gena glavni su mehanizam nastanka genetski uzrokovanog karcinoma.

5. ZAKLJUČCI

Najbitniji etiološki čimbenici koji utječu na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura su oni okolišni među kojima je najznačajniji pušenje cigareta. Ostali bitni uzročnici su: izloženost aromatskim aminima, kronični nadražaj sluznice upalom te genetski uvjetovana bolest. Izloženost ovim rizičnim čimbenicima uvelike povećava učestalost obolijevanja od ove maligne bolesti.

6. SAŽETAK

Karcinom mokraćnog mjehura maligna je neoplazma najčešće nastala iz prijelaznog epitela. Četiri je puta češći kod muškaraca nego kod žena. Također, dvostruko je učestaliji u pripadnika bijele rase u odnosu na crnu rasu. (6) Prosječna dob bolesnika s navedenom bolesti je 73 godine. (6) Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2021. godinu rak mokraćnog mjehura četvrti je po učestalosti rak kod muškaraca u Republici Hrvatskoj s ukupno 836 bolesnika te godine. Etiološki čimbenici su najčešće okolišni: pušenje cigareta, profesionalno okruženje anilinskom bojama, infekcija HPV-om, infestacija Shistosomom, mokraćni kamenci, lijekovi poput ciklofosfamida itd. U manjem postotku nalazi se genetski uzrokovani karcinom mokraćnog mjehura, opet najčešće provociran okolišnim čimbenicima. Dijagnosticira se dobrom anamnezom, fizikalnim statusom s uključenim ultrazvukom, a zlatni standard je cistoskopija. Nakon toga u svih bolesnika treba učiniti transuretralnu resekciju tumora. Ona je ujedno i metoda izbora u pojedinih bolesnika. Liječenje se provodi kirurški, radioterapijom, kemoterapijom i imunoterapijom. Izbor načina liječenja je ovisno o TNM klasifikaciji, općem stanju pacijenta i patohistološkom nalazu.

Ključne riječi: karcinom mokraćnog mjehura, etiološki čimbenici, pušenje

7. SUMMARY

Bladder cancer is a malignant neoplasm arising usually from the transitional epithelium. It's four times more common in men than in women. It is also twice as common in Caucasians compared to blacks. (6) The average age of patients with the mentioned disease is 73 years. (6) According to data from the Croatian Institute of Public Health for the year 2021, bladder cancer is the fourth most common cancer in men in the Republic of Croatia with a total of 836 cases that year. Etiological factors are most often environmental: cigarette smoking, professional environment with aniline dyes, HPV infection, Schistosoma infestation, urinary stones, drugs such as cyclophosphamide, etc. In a smaller percentage, there is genetically caused bladder cancer, most often provoked by environmental factors. It is diagnosed with a good medical history, physical status with included ultrasound, and the gold standard is cystoscopy. The transurethral resection is performed in all patients. It is also the method of choice in certain cases. Treatment is carried out by surgery, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy. The choice of means of treatment depends on the TNM classification, the general condition of the patient and the pathohistological findings.

Key words: bladder cancer, etiological factors, smoking

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. Školska knjiga, Zagreb, 1997.
- (2) Fučkar Ž, Španjol J. Urologija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, 2013.
- (3) Junqueira LC i sur. Osnove histologije, prema X američkom izdanju, Školska knjiga, Zagreb, 2005.
- (4) Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija, prijevod X izdanja, Školska knjiga, Zagreb, 2008.
- (5) Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija, Četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2014.
- (6) Vrdoljak E i sur. Klinička onkologija, 3., obnovljeno i izmijenjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
- (7) Jazvić M, Ružić B, Krušlin B, Šitum M, Pešutić Piasc V, Omrčen T, i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom mokraćnog mjehura. Liječnički Vjesnik. 2019;141(11–12):326–35. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/338729>
- (8) Hacking C, Bladder cancer. Case study, Radiopaedia.org (Pristupljeno: 16. svibnja 2024) Dostupno na: <https://doi.org/10.53347/rID-173374>
- (9) Soloway M. Case 17. Bladder Cancer Advocacy Network [Internet] SAD: 2020 (Pristupljeno: 16. svibnja 2024.) Dostupno na: <https://www.bladdercancerjournal.com/case-17>

- (10) Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, Kiemeney L, Lawrentschuk N, Lerner SP, Meeks JJ, Moch H, Necchi A, Panebianco V, Sridhar SS, Znaor A, Catto JWF, Cumberbatch MG. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. [Internet] Eur Urol. 2023 Aug;84(2):176-190. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37198015/>
- (11) Wein H. Smoking and bladder cancer. U: NIH Research matters. [Internet]. SAD, 2011 [citirano 17. svibnja 2024.] Dostupno na: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/smoking-bladder-cancer>
- (12) Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. Med Sci (Basel) [Internet]. 2020 Mar 13;8(1):15. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183076/>
- (13) 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. [Internet] 2018 Sep 27;8(1):5–11. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30976562/>
- (14) Nabavizadeh B, Amend GM, Breyer BN. Workers Died of Dyes: The Discovery of Occupational Bladder Cancers. Urology. [Internet] 2021 Aug;154:4-7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010678/>
- (15) Muresu N, Di Lorenzo B, Saderi L, Sechi I, Del Rio A, Piana A, Sotgiu G. Prevalence of Human Papilloma Virus Infection in Bladder Cancer: A Systematic Review. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2022 Jul 20;12(7):1759. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885662/>

- (16) Abdollahzadeh P, Madani SH, Khazaei S, Sajadimajd S, Izadi B, Najafi F. Association Between Human Papillomavirus and Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Urol J*. [Internet] 2017 Nov 4;14(6):5047-5050. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101759/>
- (17) Pearson R, Shistosomoza. [Internet] HeMed. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13492>
- (18) Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, Ashour ME, Alharayzah MJ. A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus*. [Internet] 2022 Jul 27;14(7):e27330. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36042998/>
- (19) Mihalopoulos M, Yaghoobian A, Razdan S, Khusid JA, Mehrazin R, Badani KK, Sfakianos JP, Atallah WM, Tewari AK, Wiklund P, Gupta M, Kyprianou N. Understanding the link between kidney stones and cancers of the upper urinary tract and bladder. *Am J Clin Exp Urol*. [Internet] 2022 Oct 15;10(5):277-298. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313208/>
- (20) Shi MJ, Meng XY, Lamy P, Banday AR, Yang J, Moreno-Vega A, Chen CL, Dyrskjot L, Bernard-Pierrot I, Prokunina-Olsson L, Radvanyi F. APOBEC-mediated Mutagenesis as a Likely Cause of FGFR3 S249C Mutation Over-representation in Bladder Cancer. *Eur Urol*. [Internet] 2019 Jul;76(1):9-13. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975452/>
- (21) Tran L, Xiao JF, Agarwal N, Duex JE, Theodorescu D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. [Internet] 2021 Feb;21(2):104-121. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268841/>

9. ŽIVOTOPIS

Jelena Blažon, rođena je 18. ožujka 2000. u Čakovcu. Osnovnu školu pohađala je u Područnoj školi Novakovec i Osnovnoj školi Podturen, a potom upisuje Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu. Završenim srednjoškolskim obrazovanjem 2018. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija aktivno i pasivno sudjeluje na fakultetskim kongresima. Bila je aktivna članica Sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu te Sekcije za otorinolaringologiju. Aktivno se služi njemačkim i engleskim jezikom.