

**MINISTARSTVO ODBRANE
UNIVERZITET ODBRANE U BEOGRADU
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
MEDICINSKI FAKULTET**



**PROCENA OPTIMALNE PRIMENE INTRAVEZIKALNE
IMUNOTERAPIJE BACILOM CALMETTE-GUÉRIN U
LEČENJU PACIJENATA OBOLELIH OD MIŠIĆ-
NEINVAZIVNOG TUMORA MOKRAĆNE BEŠIKE
NAKON TRANSURETRALNE RESEKCIJE TUMORA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

potpukovnik dr Radovan Milošević, mr sc

jun, 2014

1. UVOD

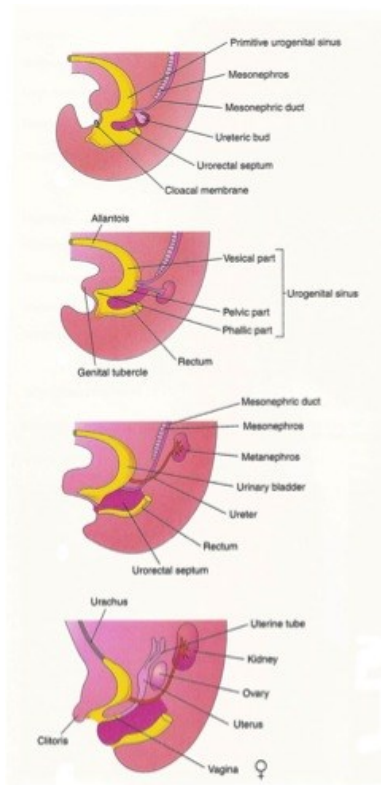
1.1. EMBRIOLOGIJA MOKRAĆNE BEŠIKE

Mokraćna bešika se razvija u toku prvih dvanaest nedelja gestacije (1). U toku intrauterinog rasta mokraćna bešika se u najvećem delu razvija iz ventralnog dela kloake. Kloaka je ovoidni, slepo zatvoreni špag u repnom delu embriona. U kloaku se uliva srednje crevo, a od donjeg pola kloake pruža se u repni deo embriona kratak produžetak, tzv. repno crevo, koji brzo iščezava, kod embriona starosti 32 dana, veličine 5-7 mm.

Ventralno i kranijalno kloaka se nastavlja u alantoidni kanal ili urahus. Početak podele kloake zapaža se kod embriona dužine 4-6 mm, a do kompletne podele dolazi tokom razvića od četvrte do sedme nedelje intrauterinog razvoja (2).

Kloaka se deli na: jedan zadnji deo, anorektalni kanal i jedan prednji, urogenitalni sinus, a deli je urorektalni septum, jedan mezodermalni nabor, koji polazi od ugla alantoisa i zadnjeg creva i spušta se ka kloakinoj membrani.

Na mestu gde se urorektalni septum spaja sa kloakinom membranom, što se dešava krajem sedme nedelje, stvara se primarno perinealno telo, a kloakina membrana se podeli na urogenitalnu membranu, napred, i analnu membranu, pozadi (Slika 1).



Slika 1. Prikaz podele kloake i stvaranja mokracne besike

Odvajanje urinarnog od intestinalnog trakta je kompletno tek kada urorektalni septum dođe do kloakalne membrane, koja ventralno zatvara kloaku čineći njen prednji zid. Kloakalna membrana je sagrađena od spoljašnjeg lista (ektoderm) i unutrašnjeg lista (endoderm) (3).

U urogenitalni sinus se ulivaju levi i desni Wolffov kanal, a odnosu na mesto njihovog ulaska možemo ga podeliti na dva dela: gornji ili pelvični, urinarni i donji, genitalni deo. Urinarni deo se nastavlja na alantoid, i od njega će nastati mokraćna bešika. Od donjeg dela nastaje

prostatična i membranozna uretra kod muškog, odnosno čitava uretra kod ženskog pola (4).

Od verteksa embrionalne bešike polazi alantoidni kanal (urachus), koji se pruža kroz pupčani otvor i pupčanu vrpču (funiculus umbilicalis) van embriona u alantoidni divertikulum. Alantoidni divertikulum služi kao kolektor za mokraću sve do prskanja alantoidne membrane. Nakon uspostavljanja komunikacije između kloake i amnionskog prostora alantoidni kanal gubi lumen i postaje atretičan, obliteracija je potpuna već kod embriona veličine 16 mm, a od njega će nastati urachus, debela fibrozna veza, koja spaja vrh mokraćne bešike i pupak. U odraslih urachus postaje ligamentum umbilicale medianum.

Iz Wolffovih kanala, krajem pete nedelje, će izrasti ureterni pupoljak od koga će se razviti ureter i ostali sabirni kanali uropoetnog sistema. Tokom podele kloake menja se položaj Wolffovih kanala i uretera. Ubrzo posle pojave levog i desnog ureternog pupoljka, zid urogenitalnog sinusa se ampularno proširi na mestu ulivanja Wolffovih kanala, pri čemu dolazi do inkorporacije dela Wolffovih kanala od njihovog ušća do početka ureternih pupoljaka u zid sinusa, tako da se Wolffovi kanali i ureteri ulivaju u urogenitalni sinus.

U sedmoj nedelji embrionalnog razvoja, ureteri se odvajaju od Wolffovih kanala i ulivaju nezavisno i direktno u urogenitalni sinus.

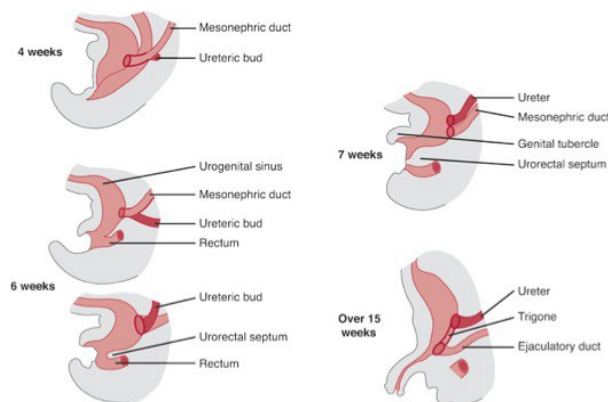
U osmoj nedelji ušća uretera su pomereni više kranijalno, tako da se na kraju ulivaju u mokraćnu bešiku a Wolffovi kanali u uretru. Inicijalno se otvor uretera nalazi ispod i medijalno od otvora

mezonefrosnog kanala, ali nakon procesa veoma komplikovane migracije i rotacije, otvori uretera se pomeraju lateralno i proksimalno a mezonefrosni kanal ukršta ureter idući dole i medijalno. Otvori oba uretera se po završetku ovog procesa nalaze proksimalno i lateralno od otvora Wolff-ovih kanala, koji su pomereni distalno i medijalno u područje Muller-ovog tuberkuluma (5).

Kako su Wolffovi kanali mezodermalnog porekla to je deo epitela mokraćne bešike nastao njihovom inkorporacijom, trigonum mokraćne bešike, takođe mezodermalnog porekla. Ostali deo epitela mokraćne bešike, koji je nastao od urogenitalnog sinusa, je endodermalnog porekla.

Vremenom, tokom potpunog razvića mokraćne bešike, mezodermalni epitel biva zamenjen endodermalnim epitelom, tako da je na kraju ceo epitel mokraćne bešike endodermalnog porekla (6,7,8,9).

Mišićno - vezivno tkivo koje formira tuniku muskularis mokraćne bešike (detruzor) i uretralna muskulatura su istog embrionalnog porekla, mezodermalnog (Slika 2).



Slika 2.

Embrionalni razvoj urogenitalnog sistema

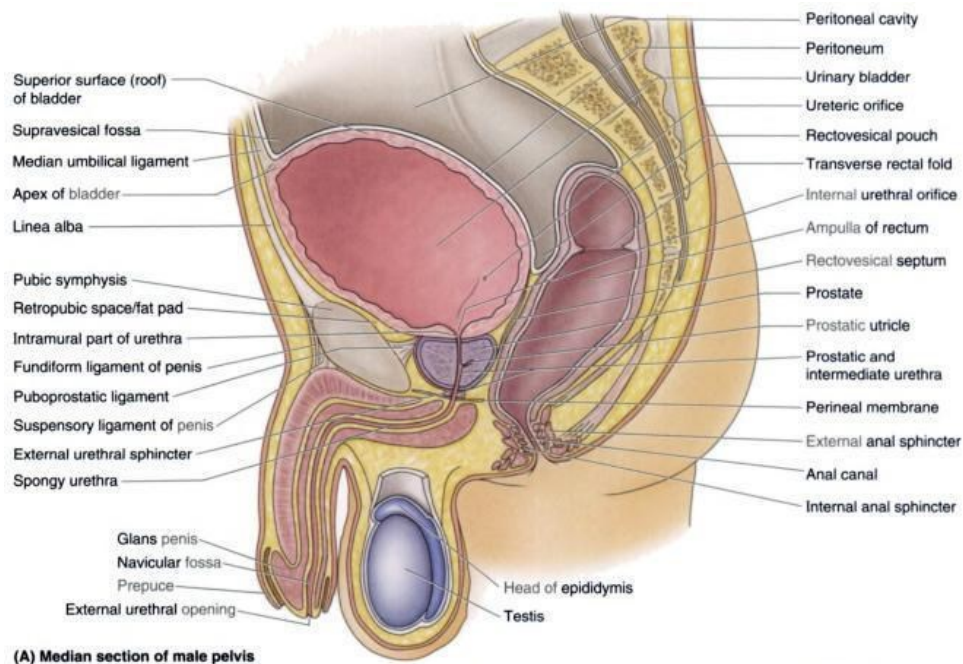
Source: Gerard M. Doherty: *CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery, 13th Edition*
<http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

1.2. ANATOMIJA MOKRAĆNE BEŠIKE

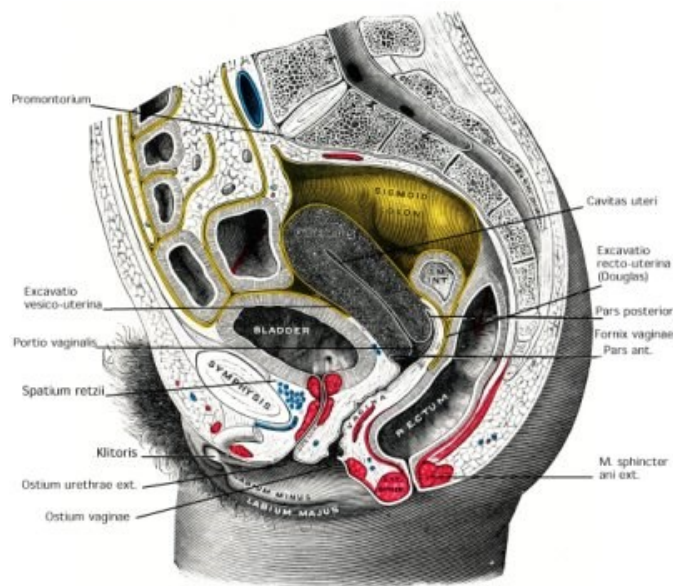
Mokraćna bešika je šuplji sluzo - kožni mišićni organ u kojem se sakuplja mokraća do njenog pražnjenja (10). Mokraća dospeva u mokraćnu bešiku preko desnog i levog mokraćovoda, a otiče iz nje preko mokraćne cevi (11).

Smeštena je u subperitonealnom prostoru karlične duplje, i to u svojoj fibroznoj loži koja se naziva paracystium (12). Ona leži iza preponske simfize, a ispred rektuma u muškarca, odnosno ispred materice i vagine kod žena (13).

Gore je prekrivena parijetalnim peritoneumom, a dole naleže na gornju stranu pelvične dijafragme (14). а бочне зидове чини fascia endopelvina. Предњи зид ове ложе чини fascia vesicoumbilicalis, а задњи fascia prostatoperinealis kod muškaraca, odnosno septum vesicovaginale kod žena (slike 3 i 4).



Slika 3. Sagitalni presek i prikaz odnosa mokraćne bešike sa okolnim organima u muškarca (preuzeto sa: [http://anatomytopics.wordpress.com/updated May 2011](http://anatomytopics.wordpress.com/updated%20May%202011)).

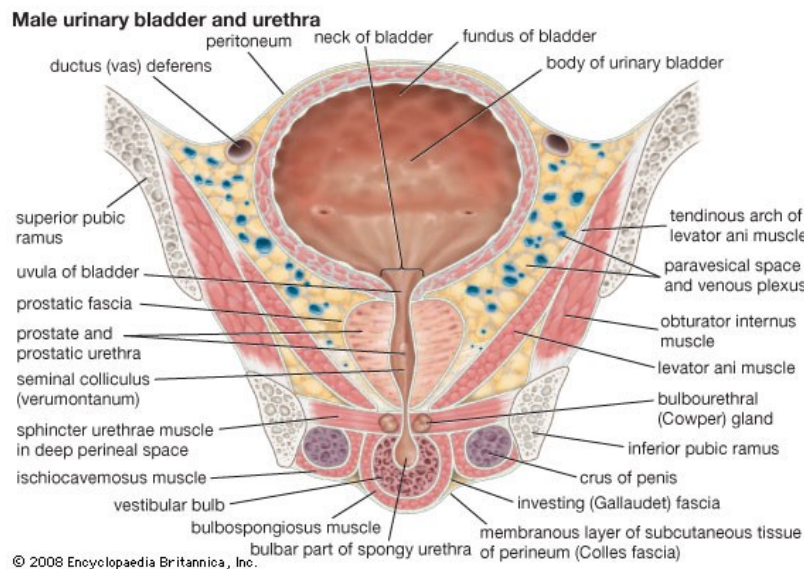


Slika 4. Sagitalni presek i prikaz odnosa mokraćne bešike sa okolnim organima u karlici žene (preuzeto sa: <http://www.urology-textbook.com/bladder-anatomy.html>, updated october 2014)

Mokraćna bešika ima promenljiv oblik i odnose, što zavisi od količine mokraće koju ona sadrži (15). Prazna bešika ima oblik jednog trouglastog ispupčenja čiji je vrh upravljen napred, prema simfizi, a baza nazad, prema rektumu kod muškarca (Slika 5), odnosno prema uterusu i vagini kod žena.

Prilikom punjenja i izdizanja mokraćne bešike, iznad preponske simfize (2-5 cm) ona podiže i parijetalni peritoneum. Njena punkcija se stoga može vršiti neposredno iznad gornje ivice simfize, a da pri tome ne povredimo peritoneum (16,17,18,19).

Mokraćna bešika, kada je puna, ima približno oblik kruške. Na njoj opisujemo: vrh, telo, bazu, ili dno i vrat bešike (20,21,22).



Slika 5. Mokraćna bešika i prostata otvoreni sa prednje strane (preuzeto iz Encyclopedia Britanica, updated 2008)

Vrh bešike (apex vesicae) je njen suženi, gornji deo koji je upravljen naviše i napred prema simfizi. Kada je mokraćna bešika

prazna, ona leži u visini ili pak nešto malo ispod gornje ivice simfize. Od vrha, na gore prema pupku, pruža se lig.umbilicale medianum (zaostatak urahusa).

Telo bešike (corpus vesicae) ima: dve strane – prednju i gornju i tri ivice(dve bočne i jednu zadnju). Prednja strana bešike okrenuta je prema zadnjoj strani simfize i preponskih kostiju, a od njih je odvojena zadpreponskim prostorom (spatium praevesicale Retzii) ispunjenim masnim tkivom i rastresitim vezivom. Ovu stranu oblaže fascia vesicoumbilicalis.

Gornja strana bešike je pokrivena parijetalnim peritoneumom koji se sa prednjeg trbušnog zida prebacuje na ovu stranu bešike, a preko njega je bešika u odnosu sa vijugama tankog creva i sigmoidnim kolonom, a kod žena i sa matericom.

Bočne ivice su zaobljene kada je ona puna i tada one predstavljaju donje - bočne strane bešike. Duž njih se pruža obliterated deo stabla odgovarajuće pupčane arterije (a.umbilicalis) gradeći ligg.umbilicalia medialiala, koje ukršta ductus deferens u muškaraca.

Zadnja ivica se nalazi na spoju gornje strane i dna mokraćne bešike. Sa ove ivice bešike, peritoneum se prebacuje pozadi na rektum u muškarca gradeći excavatio rectovesicalis, a na uterus kod žena gradeći excavatio vesicouterina.

Baza ili dno bešike (fundus vesicae) je upravljena pozadi i dole, pa se naziva i zadnjedonja strana bešike.Ona naleže na bazu prostate,

semene kesice, semevode i prednji zid rektuma kod muškaraca, a na vrat materice i prednji zid vagine kod žena.

Vrat bešike (cervix vesicae) je suženi donji deo bešike koji odgovara mestu gde se lumen bešike otvara u mokraćnu cev (urethra).

Zid mokraćne bešike, idući od spolja put unutra, grade: serozni, mišićni i sluzokožni omotač (23).

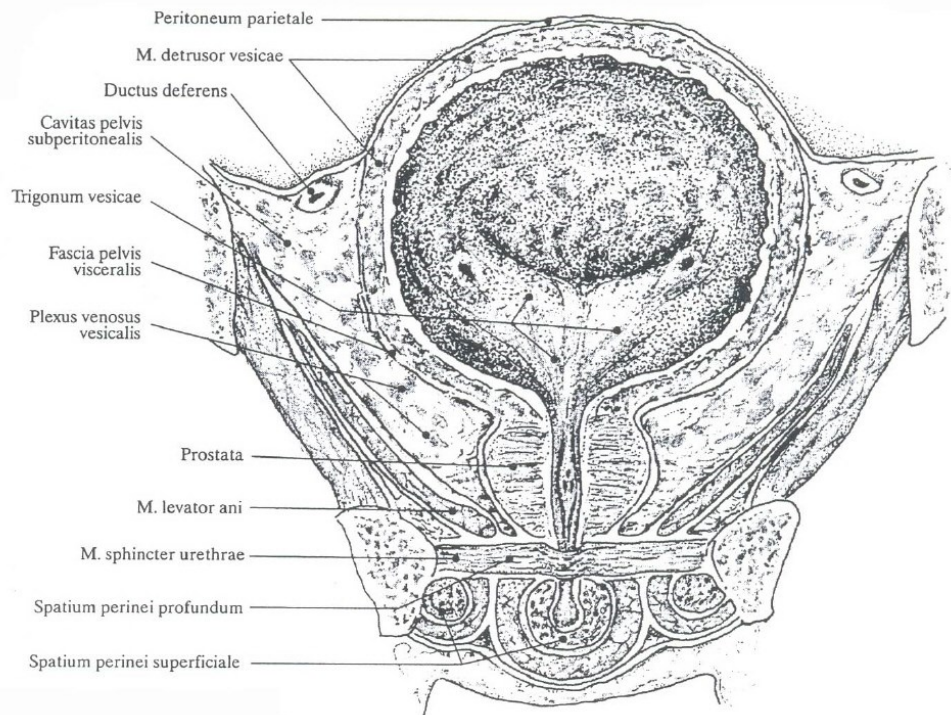
Serozni omotač(tunica serosa) je nepotpun i čini ga parijetalni peritoneum koji oblaže samo vrh i gornju stranu mokraćne bešike.

Mišićni omotač (tunica muscularis) čine glatka mišićna vlakna raspoređena u tri sloja: spoljašnji - uzdužni, srednji - kružni i unutrašnji - uzdužni ili mrežasti sloj. Muskulatura koja gradi zid bešike, nosi naziv m.detrusor vesicae s. m.detrusor urinae, inervisana je parasimpatičkim vlaknima, poreklom iz plexusa pelvica i prouzrokuje svojom kontrakcijom pražnjenje mokraćne bešike.

Kružni mišićni sloj je posebno razvijen u predelu oko vrata bešike, tj. oko početnog unutrašnjeg otvora mokraćne cevi (ostium urethrae internum) i gradi glatki sfinkter bešike (m.sphincter vesicae). Ovaj sfinkter je inervisan simpatičkim vlaknima, poreklom iz plexusa pelvica, a ima funkciju da drži bešiku zatvorenu i da sprečava njeno pražnjenje između dva mokrenja.

Mišić koji podleže dejstvu volje, tj. reguliše pražnjenje mokraćne bešike pod dejstvom volje, ne nalazi se u zidu bešike, već izvan nje, a to

je m. sphincter urethrae koji ulazi u sastav urogenitalne prečage i inervisan je završnom granom n. pudendusa.



Slika 6. Frontalni presek kroz mokraćnu bešiku muškarca ((preuzeto iz Draganic V, editor. Human anatomy (In Serbian). Belgrade: Savremena Administracija; 1997.)

Sluzokožni omotač (tunica mucosa) je izgradjen od slojevitog epitela prelaznog tipa koji sadrži i limfne čvoriće. Sluzokoža mokraćne bešike pokazuje brojne nabore koji iščezavaju kada je bešika puna. Medjutim, u predelu bešičnog trougla (trigonum vesicae) sluzokoža je uvek glatka.

Bešični trougao (trigonum vesicae - Lieutaudi) je jedno trouglasto polje sa glatkom sluzokožom, koje se uočava u unutrašnjosti bešike, i to na njenom dnu (fundus vesicae). Vrh ovog trougla je upravljen napred i predstavljen otvorom uretre (ostium urethrae internum) iza koga se

nalazi sluzokožno ispupčenje, tj. resica bešike (uvula vesicae). Pozadi, na uglovima baze trougla nalaze se dva otvora, preko kojih se u bešiku otvaraju desni i levi ureter (ostium ureteris). Između ušća uretera sluzokoža je uzdignuta i gradi međuureterični nabor (plica interureterica) koji predstavlja bazu pomenutog trougla.

Iza plicae interuretericae nalazi se plića ili dublja zadureterična jama koja je u stvari najniži deo dna mokraćne bešike. Trigonum je posebna anatomska struktura na bazi bešike. On se sastoji iz dva sloja: površnog i dubokog.

Površni trigonum je nastavak muskulature uretera, koja se rasipa u vidu lepeze i od tubularne strukture postaje pločasta. Površni trigonum se sastoji od mekih snopova glatkih mišićnih ćelija, koje imaju pretežno adrenergičnu inervaciju.

Između mišićnih snopova nalazi se gusto kolageno tkivo. Ispod površnog trigonuma nalazi se duboki trigonum, koji nastaje kao produžetak Waldeyerovog omotača uretera. Waldeyerov omotač se nalazi oko terminalnih 3 - 4 cm uretera. Rasipanjem vlakana ove tubularne strukture nastaje mišićna ploča: duboki trigonum. Površni trigonum odgovara unutrašnjem longitudinalnom, a duboki trigonum srednjem cirkularnom sloju mišića bešike.

Arterije koje vaskularizuju mokraćnu bešiku su: aa. vesicales superiores (grane funkcionalnog dela a. umbilicalis) i a. vesicalis inferior (grana a. iliaca interna).

Vene mokraćne bešike grade plexus venosus vesicalis, a odvodne vene ovog spleta ulivaju se u unutrašnje bedrene vene (v. iliaca interna).

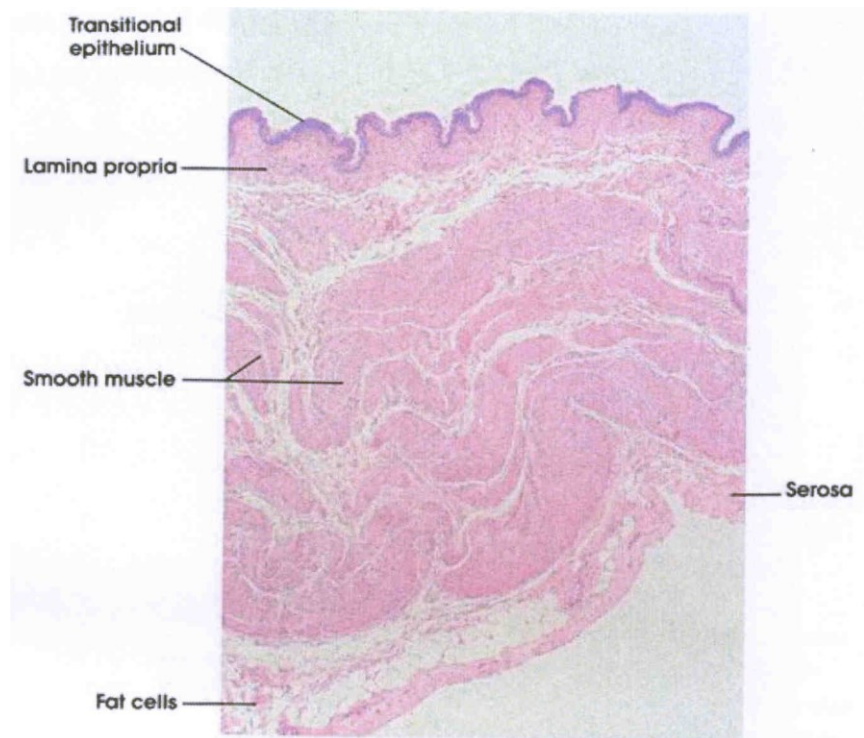
Limfni sudovi bešike odlaze u nodi lymphatici iliaci externi i u nodi lymphatici iliaci interni, a samo iz predela vrata bešike idu u nodi lymphatici subaortici.

Mokraćnu bešiku inervišu bešični spletovi (plexus vesicales) koji prate bešične arterije, a dolaze iz vegetativnog karličnog spleta (plexus pelvicius). Parasimpatička vlakna inervišu m. detrusor vesicae, a simpatička vlakna m. sphincter vesicae.

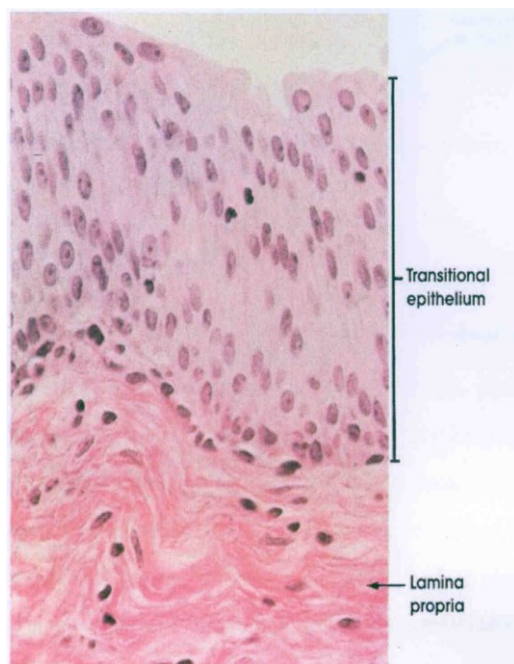
1.3. GRAĐA ZIDA MOKRAĆNE BEŠIKE

Zid mokraćne bešike sastoji se iz tri sloja:

- unutrašnjeg, mukoznog, kojeg sačinjavaju epitel i lamina propria
- srednjeg, glatkomišićnog
- spoljašnjeg, adventicijalnog.



Slika 7. Poprečni presek zida mokraćne bešike



Slika 8. Unutrašnji sloj zida mokraćne bešike: prelazni epitel i lamina propria

Unutrašnjost mokraćne bešike je kompletno prekrivena tzv. prelaznim epitelom (transitional epithelium), koji se sastoji iz nekoliko slojeva ćelija. Prelazni epitel, nazvan još i urotel, se karakteriše izuzetnom rastegljivošću i veoma lako se prilagođava promenama volumena, koje su naročito naglašene kod mokraćne bešike (24). Prilikom istezanja i skupljanja mokraćne bešike urotel prelazi iz jednog oblika u drugi, tako da kod prazne, relaksirane mokraćne bešike ima tri do osam slojeva ćelija, a kod maksimalno restegnute, pune, dva do četiri sloja (25).

Urotel se sastoji iz tri sloja ćelija: bazalnog, središnjeg (intermedijernog) i površinskog (superficielnog), a svaka njegova ćelija je u kontaktu sa bazalnom laminom bez obzira kojem od ova tri sloja pripada (26).

Bazalni sloj (stratum basale) je sastavljen od jednog reda razmaknutih, kubičnih ćelija, koje predstavljaju matične ćelije prelaznog epitela (27,28,29). Između ovih ćelija prolaze produžeci intermedijernih i superficijalnih ćelija i vezuju se za bazalnu laminu. Ćelije se karakterišu umereno heterohromatičnim jedrom i obiljem ribozoma koji su odgovorni za bazofilne osobine citoplazme. Međusobno su povezane dezmozomima i neksusima tako da bazalna lamina predstavlja jedinu barijeru između intersticijuma urotela i vezivnog tkiva.

Središnji sloj (stratum intermedium) prelaznog epitela je sastavljen od jednog do više redova ćelija. Ćelije su oblika teniskog reketa, sa "drškom" koja se provlači između ćelija bazalnog sloja i vezuje se za podepitelnu laminu. U zavisnosti od funkcionalnog stanja

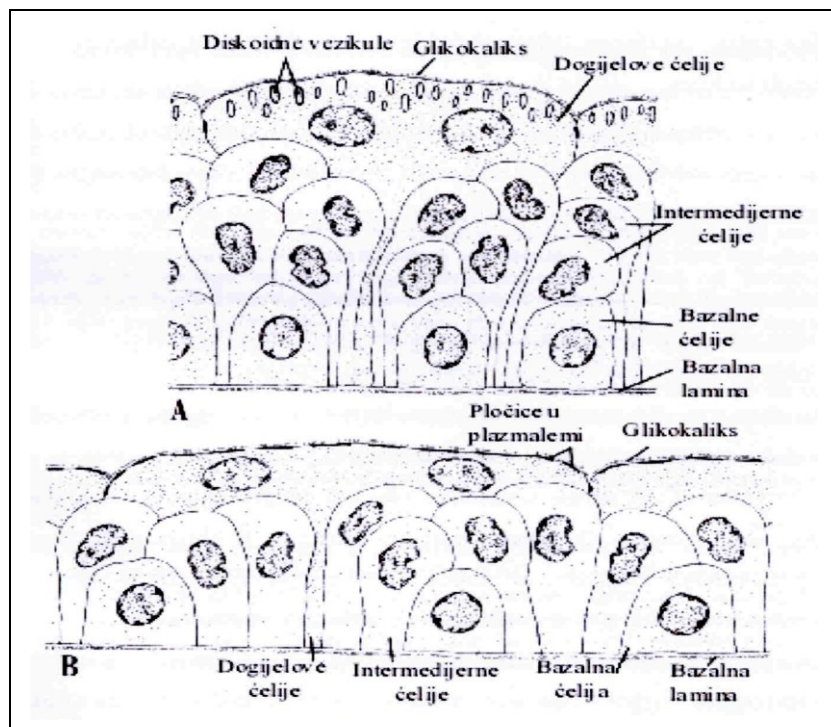
mokraćne bešike, broj i oblik ćelija kao i ćelijskih redova varira. Tako u uslovima maksimalne rastegnutosti (distenzije) mokraćne bešike, intermedijerne ćelije formiraju jedan red, dok u uslovima relaksacije ove ćelije formiraju nekoliko redova. Intermedijerne ćelije su sa svih strana povezane dezmozomima, imaju duguljasto, nazupčeno i euhromatično jedro, a u citoplazmi se ističe Goldžijev aparat.

Ćelije površinskog sloja (stratum superficiale) su najkrupnije ćelije prelaznog epitela mokraćne bešike. Čini ih jedan red acidofilnih, Dogijel – ovih ćelija, koje prekrivaju intermedijerne ćelije u vidu kišobrana. Imaju jedno do dva euhromatična jedra i dobro izražen Goldžijev aparat, mitohondrije, lizosome i u manjoj meri granulisani endoplazmatski retikulum.

Kao i kod intermedijernih, i od ovih ćelija polaze uzani citoplazmatski izraštaji, provlače se između ostalih ćelija prelaznog epitela i vezuju za bazalnu laminu.

Na površini Dogijel – ovih ćelija nalazi se debeo sloj glikokaliksa koji ima antikalkulozni, antibakterijski i antikancerogeni efekat. Najkarakterističnija osobina superficijalnih ćelija je prisustvo diskoidnih vezikula na apikalnom polu ćelija. Diskoidne vezikule imaju membranu koja je znatno deblja od membrana ostalih citoplazmatskih organela. Debljina membrane je oko 12 nm dok je njena struktura identična strukturi pločica koje su inkorporisane u apikalni deo ćelijske membrane. Pločice ugrađene u plazmalemu su krute i nesavrtljive i pri rastegnutom epitelu, obuhvataju tri četvrtine lumenske površine ćelijske membrane. Diskoidne vezikule predstavljaju depo ćelijske

mebrane Dogijel – ovih ćelija. Naime, prilikom rastezanja epitela diskoidne vezikule se u vidu pločica ugrađuju u apikalni deo ćelijske membrane i na taj način povećavaju površinu ćelije, a samim tim i površinu samog epitela. Tokom relaksacije, diskoidne vezikule se izdvajaju iz plazmaleme Dogijel – ovih ćelija i ulaze u unutrašnjost ćelije gde im se broj povećava. U citosolu zatim, jedan deo ovih vezikula biva razložen od strane lizozoma. Između Dogijel – ovih ćelija prisutne su okludentne veze koje sprečavaju gubitak tkivne tečnosti mokraćne bešike u lumen ovog organa, koji bi se inače dešavao zbog veće osmolalnosti (2 - 4 puta) urina (30).

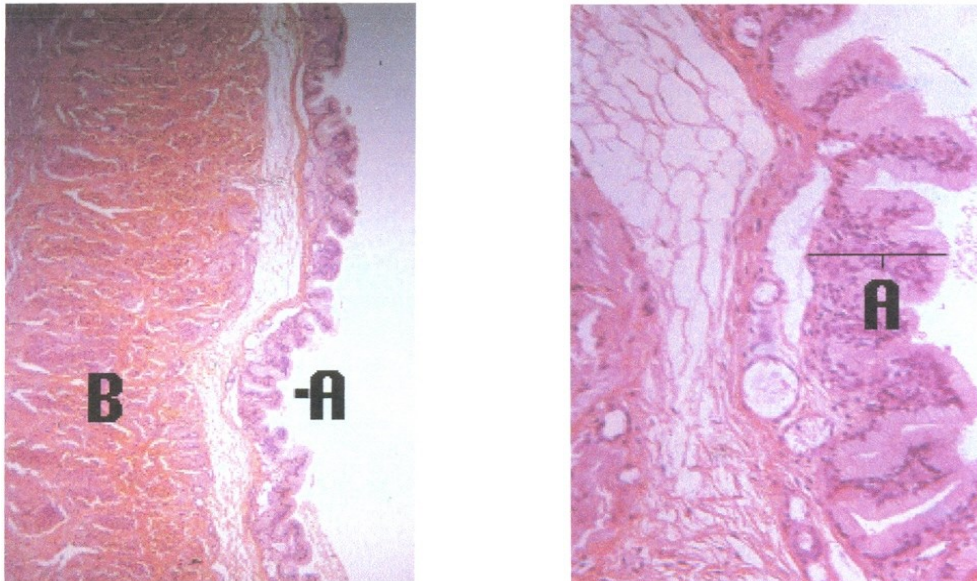


Slika 9. Prelazni epitel zida mokraćne bešike u uslovima A) relaksirane i

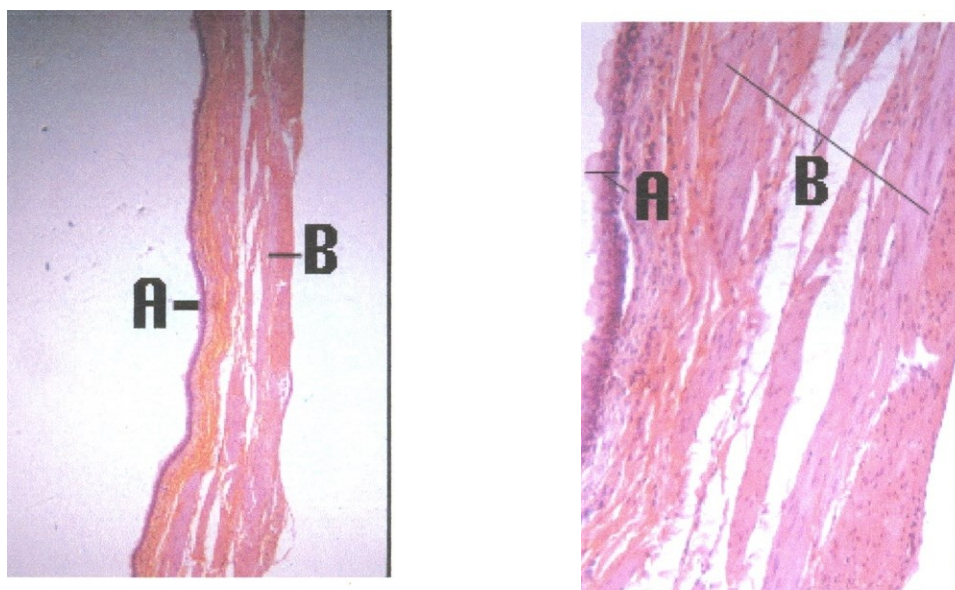
B) distendirane bešike (preuzeto iz Pantović S. Biomechanical characteristics of the wall of the urinary bladder [dissertation]. Kragujevac: Medical Faculty; 2004 (In Serbian).

Ispod prelaznog epitela zida mokraćne bešike, u mukoznom sloju, nalazi se dobro izražena lamina propria. Lamina propria je izgrađena najvećim delom od retikularnih i kolagenih vlakana vezivnog tkiva i u manjoj meri od elastičnih vlakana. Sadrži različite ćelije: limfocite, plazma ćelije, eozinofile, mast ćelije, u sastavu krvnih kapilara i limfnih sudova.

Glatki mišić mokraćne bešike (m. detrusor) se sastoji iz mreže glatkih mišićnih vlakana koja se pružaju u svim pravcima. Najčešće se za muskulaturu mokraćne bešike kaže da se sastoji iz tri sloja, međutim, ova konstatacija je tačna samo ako se opisuje region mokraćne bešike oko njenog izlaza. U ostalom delu ne postoji slojevitost a mišićna vlakna, organizovana u snopove, slobodno se pomeraju iz jednog sloja u drugi (26). Snopovi mišićnih vlakana su široko razdvojeni i presecaju jedni druge, slobodno bez definitivne orijentacije.



Slika 10. Presek zida relaksirane mokraćne bešike:
A – prelazni epitel, B – glatki mišić



Slika 11. Presek zida distendirane mokraćne bešike:
A – prelazni epitel, B – glatki mišić

Dakle, muskulatura mokraćne bešike ne pokazuje pravilnu hijerarhijsku organizaciju, već je spakovana u fascije različitih dijametara, koje zavise od stepena rategnutosti bešike (31). Ovakva građa nije zastupljena u vratu mokraćne bešike. Približavanjem ovoj oblasti, mišićni snopovi se organizuju u:

- spoljašnji longitudinalni sloj
- srednji cirkularni sloj
- unutrašnji longitudinalni sloj (32).

Srednji cirkularni sloj je naročito razvijen oko unutrašnjeg otvora uretre, gde gradi tzv. unutrašnji ili glatki sfinkter bešike (m. sphincter vesicae). Pored unutrašnjeg postoji i spoljašnji ili prugasti sfinkter (m.

sphincter urethrae membranaceae), koji se nalazi oko membranoznog dela uretre. Trigonum je posebna anatomska struktura na bazi bešike. On se sastoji iz dva sloja: površnog i dubokog (33).

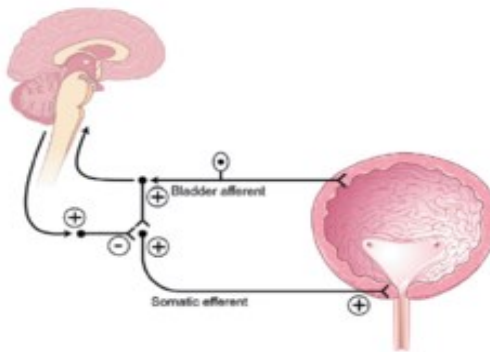
Spoljašnji omotač mokraćne bešike (t. adventitia) sagrađen je od rastresitog vezivnog tkiva, a u sebi sadrži krvne sudove, nerve i leži iznad adipoznog tkiva. U predelu zadnje – gornjeg zida mokraćne bešike nalazi se i peritoneum (t. serosa).

1.4. FIZIOLOGIJA MOKRAĆNE BEŠIKE

Funkcija mokraćne bešike je skupljanje urina koji se aktom mokrenja, povremeno izbacuje. Između dva mokrenja, bešika služi kao rezervoar urina, koji je dobro "zatvoren" dok ne dođe do pražnjenja. Fiziološki kapacitet mokraćne bešike, u proseku, iznosi oko 350 ml. Ova količina mokraće u bešici, obično izaziva nagon na mokrenje. Voljna kontrola mokrenja obuhvata inicijaciju akta mokrenja, kao i supresiju nagona na mokrenje u neprikladnoj situaciji (34).

Funkciju mokraćne bešike kontrolišu specifična jedra i putevi u centralnom nervnom sistemu (CNS). Električna stimulacija specifičnih zona moždanog korteksa ogleđnih životinja inicira ili inhibira kontrakciju detrusora. Ovakvi eksperimenti nisu rađeni kod ljudi, ali je proučavan efekat ablacije neuroloških lezija u frontalnom režnju. Utvrđeno je da destrukcija specifičnih zona, u prednje - donjim delovima prefrontalne zone izaziva hiperrefleksiju detrusora. Talamus je relej za senzorne impulse, koji dolaze iz perifernih receptora u korteks mozga. U talamus dolaze i impulsi iz mokraćne bešike.

Bazalne ganglije utiču na funkciju detrusora. Električna stimulacija putamena i globus pallidusa suprimira refleksnu aktivnost detrusora. Medijator uticaja iz bazalnih ganglija je dorzolateralno tegmentno jedro u ponsu, koje predstavlja centar za refleksne kontrakcije detrusora. Cerebelum reguliše mišićni tonus i vrši koordinaciju pokreta, ali njegov uticaj na periuretralnu prugastu muskulaturu nije poznat.



Slika 12.- Refleksni luk odgovoran za kontrolu mokrenja (Preuzeto sa <http://quizlet.com/15855575/chapter-70-electrical-stimulation-of-the-bladder-flash-cards/> updated october 2014.)

Iz sakralnih segmenata kičmene moždine idu "dugački nervni putevi" do moždanog stabla, i oni sprovode impulse iz mokraćne bešike. Draženje senzornih vlakana pelvičnih nerava evocira reakciju karličnih motornih živaca.

Ova reakcija ima kratak latentni period. U moždanom stablu nalaze se još dva jedra koja kontrolišu mokrenje.

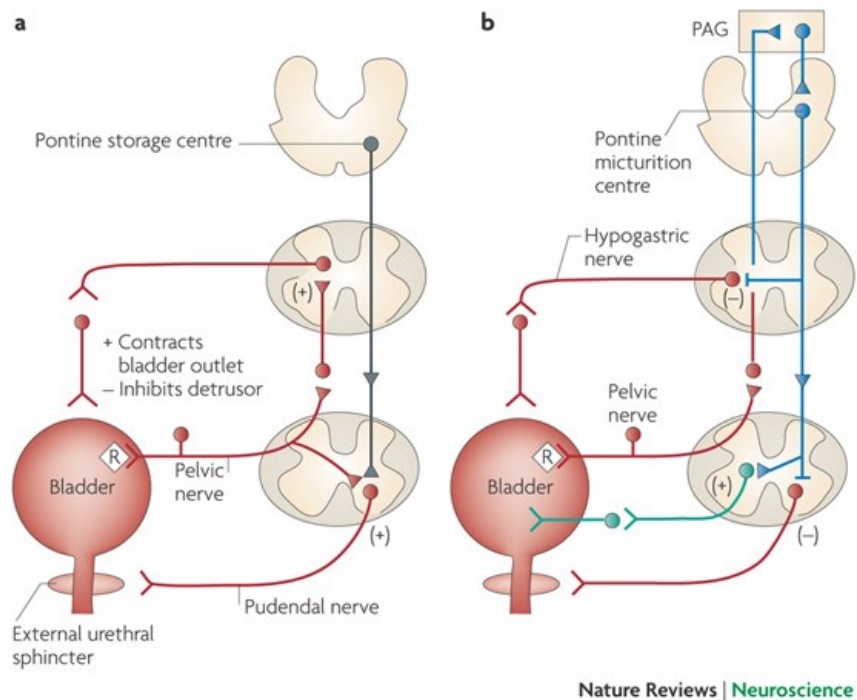
U produženoj moždini nalazi se nucleus gigantocellularis, koji daje ekscitatorne i inhibitorne impulse za pudendalne motorne neurone. Uloga vestibularnog jedra u inervaciji periuretralne prugaste muskulature još uvek nije u potpunosti rasvetljena.

Neuroni u intermediolateralnom ćelijskom stubu, u torakolumbalnim delovima kičmene moždine, primaju impulse iz bešike preko aferentnih sakralnih vlakana i preko aferentnih aksona u sastavu hipogastričnog nerva.

Ovi aferentni impulsi najverovatnije indukuju u torakolumbalnim neuronima motorne impulse, koji se prenose preko hipogastričnog nerva. Neuroni u intermediolateralnom ćelijskom stubu daju impulse, koji izazivaju kontrakciju glatkih mišića proksimalne uretre (draženjem alfa - adrenergičnih receptora) ili njihovu relaksaciju (draženjem beta receptora).

Jedro detrusora u medularnom konusu nalazi se u matriksu sive supstancije. Ovi neuroni učestvuju u mikciji, defekaciji i seksualnoj funkciji. Distenzija mokraćne bešike izaziva ekscitaciju neurona u jedru detrusora a distenzija kolona, izaziva njihovu inhibiciju.

Impulsi iz tenzionih receptora u zidu bešike dolaze u jedro detrusora dugom putanjom "long routing" preko moždanog stabla. Pudendalni i drugi somatski impulsi takođe dolaze u motorno jedro detrusora. Ovi impulsi izazivaju ekscitaciju ili inhibiciju motornih neurona detrusora (35,36).



Slika 13. Centri kontrole akta mokrenja

(Preuzeto sa: http://www.nature.com/nrn/journal/v9/n6/fig_tab/nrn2401_F5.html, updated october 2014)

Kontraktilni i strukturni proteini su distribuirani u glatkom mišiću u dva domena. Prvi domen čine kontraktilni filamenti (debeli i tanki) koji sadrže aktin, miozin, tropomiozin, kao i aktin - vezujuće proteine kaldesmon i kalponoin, dok drugi domen obuhvata intermedijerne filamente u čiji sastav ulaze filamin, aktin, alfa - aktin i dezmin i imaju funkciju citoskeleta (37,38,39). Smatra se da interakcija između kontraktilnih i citoskeletnih filamenata omogućava kontrakciju glatke muskulature mokraćne bešike. Elektronskom mikroskopijom takođe su identifikovane ćelijske strukture, nazvane guste trake (dense bands) koje omogućavaju vezivanje miofilamenata sa komponentama vezivnog tkiva, kao što je elastin.

Još jedna osobina ćelija glatke muskulature mokraćne bešike je vredna pažnje. Naime, pukotinaste veze (gap junctions) koje se nalaze između ćelija glatkog mišićnog tkiva, identifikovane su u humanoj mokraćnoj bešici (40,41) kao i u glatkoj muskulaturi mokraćne bešike drugih vrsta organizama (42). Prisustvo ovih specifičnih struktura smanjuje međućelijski otpor na taj način što omogućava mišićnim ćelijama da funkcionišu kao sincicijum, te se tako olakšava transport električnih signala kroz glatku muskulaturu mokraćne bešike. Kako se smatra, za funkcionisanje pukotinastih veza, zaslužan je nedavno otkriveni strukturni protein koneksin (connexin 43 i 26) (43) koji je do sada detektovan u humanoj mokraćnoj bešici, kao i u mokraćnoj bešici zamorčica i pacova.

Funkcija spoljašnjeg uretralnog sfinktera se može objasniti osobinama poprečnoprugaste muskulature. Vlakna ovog sfinktera, su pretežno spora vlakna (slow-twitch) i poseduju brojne mitohondrije, obilje lipidnih komponenti i široke Z diskove.

Kontraktilne osobine glatke muskulature mokraćne bešike su u potpunom skladu sa njenom funkcijom skladištenja i izbacivanja urina. Pri punjenju mokraćne bešike, u fiziološkim granicama u njoj se održava pritisak u vrednosti do 10 cm vodenog stuba (7,35 mmHg). Istraživanja su pokazala da akutna denervacija mokraćne bešike ne menja značajno ovaj nizak pritisak punjenja (26), što ukazuje da su intrinzičke miogene i visokoelastične osobine ćelijskih i vanćelijskih komponenti odgovorne za popustljivost mokraćne bešike. S druge strane, nervna regulacija je neophodna za brzu kontrakciju glatkih mišića koja omogućava

pražnjenje bešike. Kontrakcijom detrusora pritisak u bešici može da se poveća i do 54-80 cm vodenog stuba (40-60 mmhg) i da na taj način omogući izbacivanje urina iz nje.

Kontrakcija glatke muskulature mokraćne bešike nastaje kao posledica cikličnih interakcija između proteinskih filamenata. Za razliku od poprečnoprugastih mišićnih ćelija, glatke mišićne ćelije sadrže manje aktinskih i miozinskih filamenta. Snopovi ovih filamenata se kroz glatki miocit pružaju u različitim pravcima, longitudinalno, dijagonalno ili spiralno, i na taj način formiraju trodimenzionalnu mrežu.

Akt mokrenja pokreću impulsi koji u detrusor dolaze kroz motorne pelvične živce (n. pelvicius). Kontrakcija detrusora je koordinisana sa proširenjem i skraćanjem proksimalne uretre. Istovremeno se dešava supresija pudendalnih motornih neurona, koja ima za posledicu pasivnu relaksaciju periuretralnih prugastih mišića. Periuretralni mišići su slabije razvijeni u žena i to može da objasni čestu pojavu nevoljnog gubljenja mokraćne pri stresu. Bolje razvijeni prugasti mišići i veća funkcionalna dužina uretre u muškaraca izazivaju veći intrauretralni otpor prema ekspulziji mokraćne.

Mikciona kontrakcija detrusora je koordinisana sa relaksacijom uretralnih sfinktera. Koordinaciju aktivnosti donjeg urinarnog trakta obezbeđuje moždano stablo. U toku refleksa mokrenja smanjena je aktivnost torakolumbalnog simpatikusa. Refleksno otvaranje unutrašnjeg sfinktera je u vezi sa kontrakcijom detrusora a obezbeđeno je koordinisanom nervnom aktivnošću. Klinička i eksperimentalna ispitivanja ne potvrđuju staro shvatanje da kontrakcija detrusora

"otvara" vrat bešike i uretru. Radiografski se vidi otvaranje uretre neposredno pre, ili na samom početku kontrakcije detrusora. Normalni mikcioni pritisak iznosi 30 - 40 cm vodenog stuba. Od rođenja pa do približno šestog meseca života, mokrenje je često i nekontrolisano. Zatim postaje manje često. Između prve i druge godine života postepeno se razvija svesna percepcija vezikalnih senzacija. Nesvesna i voljna inhibicija nagona na mokrenje uspostavlja se između 42. i 48. meseca života. Prvo se uspostavlja kontrola defekacije, a potom kontrola u budnom stanju. Na kraju se uspostavlja kontrola bešike i u toku sna (44).

Urinarna kontinencija zavisi od više faktora, pri čemu neki od njih imaju esencijalni značaj, dok drugi samo doprinose održavanju kontinencije.

Oko unutrašnjeg otvora uretre nalazi se dobro razvijen sloj cirkularnih mišićnih vlakana, koja čine glatki ili "liso-sphincter" mokraćne bešike.

Ovaj sfinkter je inervisan simpatikusom i on osigurava zatvaranje mokraćne bešike. Spoljašnji ili "rhabdo-sphincter" nalazi se oko membranoznog dela uretre. On je inervisan grančicom n. pudendusa i podložan je uticaju volje. Smatra se da otvaranje i zatvaranje vrata bešike obezbeđuje sistem dve suprotno orjentisane mišićne petlje, koje predstavljaju delove prednje odnosno zadnje porcije spoljašnjeg longitudinalnog mišića bešike. Mišićni snopovi detrusora na bazi bešike, oko unutrašnjeg otvora uretre formiraju mišićnu petlju (detrusor loop). Druga (trigonalna) mišićna petlja obuhvata meatus sa dorzalne strane.

Ove dve petlje funkcionalno deluju u suprotnom smeru, zatvarajući uretru sa ventralne odnosno dorzalne strane. Unutrašnji longitudinalni sloj glatkih mišića bešike prelazi preko vrata i nastavlja se u istoimeni sloj uretre. Smatra se da ovaj tanak sloj longitudinalnih vlakana otvara vrat bešike i skraćuje uretru u toku mokrenja.

Prugasti (spoljašnji) sfinkter se nalazi oko membranozne uretre u vidu manžetne (cuff), koja je deblja napred nego pozadi. Kod žena se prugasta mišićna vlakna nalaze oko uretre, samo u srednjoj trećini. Idući ka vratu bešike ova vlakna se nalaze samo na prednjoj strani uretre. Ispod srednje trećine uretre prugasta vlakna obrazuju luk sa konkavitetom prema pozadi, a pripoj ovih vlakana je na lateralnim zidovima vagine. Spoljašnji sfinkter je sagrađen od dve vrste vlakana, pri čemu unutrašnji sloj, koji je u neposrednom kontaktu sa uretrom, ispoljava toničnu aktivnost, jer je sagrađen od vlakana koja se sporo kontrahuju (slow twitch), dok periuretralni sloj potiče od m. levatoris ani, a čine ga vlakna koja se brzo kontrahuju (fast twitch) i obezbeđuju voljnu kontrolu.

Urinarna kontinencija je prisutna ako je intrauretralni pritisak veći od intravezikalnog. Povećanje intraabdominalnog pritiska u normalnim uslovima ne dovodi do gubitka mokraće. Ova kontinencija pri stresu delom zavisi od aktivnosti neuromuskularnog sistema ali je delimično uslovljena i položajem uretre u trbušnoj duplji. Proksimalni deo uretre od unutrašnjeg meatusa pa do rabdosfinktera ima intraabdominalni položaj, tako da se povećanje intraabdominalnog pritiska prenosi podjednako i na bešiku i na proksimalnu uretru. Kada

postoji insuficijencija glatkog mišićnog sfinktera sam radosfinkter nije u stanju da odoli povećanju intraabdominalnog pritiska, pa dolazi do nevoljnog ispuštanja urina. Gubitak aktivnosti radosfinktera ne ugrožava kontinenciju, ako je funkcija liso - sfinktera normalna i uretra ima normalan intraabdominalni položaj. Skok pritiska u proksimalnoj uretri je veći od porasta pritiska u abdomenu, zahvaljujući kontrakciji prugaste periuretralne muskulature (45,46,47).

Raspored mišićnih vlakana u predelu vrata bešike i uretre razlikuje se kod muškaraca i žena. Kod osoba ženskog pola spoljašnji sfinkter je tanak, ali postoje dodatne mišićne strukture, poznate kao "compressor urethrae" i ureterovaginalni sfinkter. Periuretralna prugasta vlakna su relativno oskudna. Pri povećanju intraabdominalnog pritiska kontinencija kod žena zavisi od: pasivnog prenošenja abdominalnog pritiska na proksimalnu uretru i od aktivne kontrakcije spoljašnjeg sfinktera. Zbog slabe razvijenosti mišića distalnog sfinktera posle resekcije vrata bešike lako dolazi do inkontinencije. Kod muškaraca se kontinencija održava posle resekcije vrata bešike, zahvaljujući aktivnosti cirkularnih glatkih mišića uretre u nivou apeksa prostate i duž membranozne uretre.

1.5. TUMORI MOKRAĆNE BEŠIKE

Tumori mokraćne bešike predstavljaju veoma često i rasprostranjeno obolenje savremenog čovečanstva.

Daleko su češći primarni tumori mokraćne bešike, dok su sekundarni, metastatski tumori veoma retki. Sekundarni tumori

mokraćne bešike mogu nastati kao udaljene metastaze tumora želudca, bronha, ovarijuma, žučne kese, malignog melanoma ili urastanjem i lokalnim širenjem tumora okolnih organa uterusa, rektuma ili prostate.

Primarni tumori mokraćne bešike mogu biti epitelnog i mezenhimnog porekla. Prema histološkoj građi primarni tumori mokraćne bešike epitelnog porekla podeljeni su na: tranziciocelularni ili karcinom prelaznog epitela, skvamozni ili planocelularni karcinom, karcinom sitnih ćelija, ciklofosamidni karcinom, adenokarcinom, nediferencirani karcinom i verukozni karcinom.

Mezenhimni tumori mokraćne bešike, zastupljeni su znatno manjom učestalošću, oni čine svega 2-5 % svih tumora mokraćne bešike. Više od polovine mezenhimnih tumora mokraćne bešike otpada na različite tipove sarkoma, a od ostalih tumora mezenhimnog porekla mogu se javiti leiomiomi, hemangiomi, neurofibromi, feohromocitomi i ređe drugi mezenhimni tumori (48).

1.5.1. Karcinom prelaznog epitela mokraćne bešike

Karcinom mokraćne bešike je najčešći tumor mokraćnih organa i 2.5 puta je češći kod muškaraca nego kod žena. Nalazi se na četvrtom mestu po učestalosti tumora kod muškaraca i predstavlja 6.2% svih malignih tumora muške populacije. Kod žena, ovaj procenat je manji i iznosi oko 2.5%. Po učestalosti se karcinom mokraćne bešike u žena nalazi na osmom mestu (49). Karcinomi mokraćne bešike su na sedmom mestu kao uzročnici smrti u poređenju sa ostalim tumorima (49). Dva puta je češći kod belaca nego kod crnačke rase (50).

Karcinomi mokraćne bešike se mogu javiti u svakom životnom dobu ali se najčešće javljaju kod muškaraca u 69.-oj godini života i kod žena u 71.-oj godini života (50, 51).

Oko 30% karcinoma mokraćne bešike su „mišićno invazivne“ forme u momentu dijagnostike kod muškaraca, dok je taj procenat kod ženskog pola značajno veći i iznosi oko 51% (52,53,54,55).

Sa epidemiološke tačke gledišta, nastanak i razvoj karcinoma prelaznog epitela mokraćne bešike, najčešće se dovodi u vezu sa dejstvom egzogenih i endogenih karcinogena. Nema sumnje da su beta-naftilamin, benzidin, 4-aminobifenil i 4-nitrobifenil jaki urinarni karcinogeni. U Japanu je zabranjena njihova proizvodnja, kao i produkcija materija, koje ih sadrže u koncentraciji većoj od 1%.

Profesionalni tumori urotelijuma nađeni su u 10,3% radnika jedne fabrike u Japanu (Wakayama city), u kojoj su pre zabrane proizvođeni benzidin i beta-naftilamin (56). Učestalost urotelnog karcinoma posle ekspozicije benzidinu i beta - naftilaminu u jednoj fabrici u Mančesteru bila je 18,4% uz ekspoziciju od najmanje 6 meseci (57). Pušenje cigareta je najvažniji faktor rizika za pojavu karcinoma prelaznog epitela mokraćne bešike. Smatra se da je 30-40% svih karcinoma bešike u direktnoj vezi sa pušenjem, a broj popušenih cigareta i dužina pušačkog staža su u korelaciji sa rizikom od pojave karcinoma (58, 59).

Epidemiološke studije pokazuju da i neke druge materije imaju kancerogeno dejstvo: ciklofosamid, metaboliti triptofana i fenacetin.

Rizik od pojave urotelnog karcinoma povećavaju aktivacija onkogenih virusa, jonizujuće zračenje, hronična infekcija i iritacija kao i genetička predispozicija.

Neoplastična transformacija prelaznog epitela mokraćne bešike je multifazni proces, i predstavlja sekvencijalnu interreakciju dva procesa 'inicijacije' i 'promocije'. Inicijacija podrazumeva nastajanje biohemijskih poremećaja u dezoksiribonukleinskoj kiselini ćelijskog jedra i drugim ćelijskim makromolekulima. Za inicijaciju je neophodno da ćelije prelaznog epitela, pomoću enzima aktiviraju stabilne karcinogene, koji u aktivne karcinogene prelaze uglavnom metaboličkom konverzijom. Aktivni karcinogeni reaguju sa određenim mestima na lancu dezoksiribonukleinske kiseline, usled čega dolazi do poremećaja u vezivanju nukleotidnih baza, a naknadna mutacija je pokretač karcinogeneze. Promocija je proces selektivne stimulacije ćelija izmenjenih u toku inicijacije. Promene dezoksiribonukleinske kiseline nastale inicijacijom postaju stabilne, a proliferacija ćelija dovodi do nastanka i razvoja tumora. Period trajanja inicijacije je relativno kratak, dok promocija traje znatno duže i predstavlja kontinuiranu izloženost ćelija prelaznog epitela jednom ili više agenasa koji izazivaju promociju. Sama inicijacija nije dovoljna da izazove razvoj tumora, već je nakon inicijacije neophodno da dođe do selektivne stimulacije, da bi nastala fokalna hiperplazija. Novom inicijacijom, nastaju sekundarne fokalne promene, čija promocija konsekutivno dovodi do opstajanja transformisanih ćelija i njihove proliferacije.

Ponovljena promocija izaziva atipičnu hiperplaziju, a ponovljena inicijacija daje displaziju. Sekvencijalno ponavljane inicijacije i promocije daju konačno infiltrativni karcinom.

U ranim fazama transformacije prelaznog epitela mokraćne bešike, moguća je maturacija ili regresija, najverovatnije mehanizmom deskvamacije izmenjenih ćelija, čije mesto zauzimaju normalne ćelije. U odmaklima fazama procesa, posle ponavljanih faza inicijacije i promocije, daleko je manja mogućnost da dođe do maturacije i regresije. Kontinuirana izloženost ćelija prelaznog epitela inicijaciji i promociji je uslov, da dođe do nastanka i razvoja karcinoma urotela.

Dejstvo kancerogenih faktora ima dugačak latentni period. Njihovi efekti su kumulativni i proporcionalni količini karcinogena. Karcinogeni efekat je veći pri zbirnom dejstvu niskih doza egzogenih karcinogena, nego pri izlaganju jednoj velikoj dozi. Smatra se da delovanjem karcinogena uglavnom dolazi do nastanka površnih tumora, a da li će doći i do razvoja infiltrativnog karcinoma zavisi od faktora koji su pre svega vezani za osobenosti organizma pacijenta.

Uloga genoma u kancerogenezi nije u potpunosti poznata, ali pretpostavlja se, uključuje aktivaciju onkogeni ili inaktivaciju ili gubitak gena, koji bi trebalo da suprimiraju nastanak kancera. Poznato je da je gubitak genetičkog materijala na dugačkom kraku hromozoma 9 konstatovan kod karcinoma prelaznog epitela mokraćne bešike, nezavisno od stepena maligniteta. Delecija na kratkom kraku hromozoma 11 i 17 je češća pojava kod karcinoma visokog stepena

maligniteta. Kod preko 60% pacijenata sa invazivnim karcinomom prelaznog epitela, nađena je mutacija gena p53 na hromozomu 17p (60).

Karcinom beške može se razviti iz normalnog, hiperplastičnog ili metaplastičnog epitela. Formirani tumor može ostati površan ili se razvija infiltrativna forma. Za infiltraciju je neophodno da se ćelije tumora najpre vežu za bazalnu membranu. Na površini kancerskih ćelija nalazi se receptor, 'laminin receptor' koji omogućava vezivanje za laminin, glikoprotein bazalne membrane. Ćelije infiltrativnih karcinoma sadrže na svojoj površini veću koncentraciju laminin receptora. Naredna faza infiltracije je destrukcija bazalne membrane tumorskim proteazama. Uslov za dalju progresiju tumora je sekrecija citokina, autokrinih faktora, koji omogućavaju motilitet ćelija, prodor u krvne i limne sudove i nastanak metastaza.

1.5.2. Klasifikacija karcinoma prelaznog epitela mokraćne beške

Najšire, u svetu prihvaćena klasifikacija karcinoma mokraćne beške je TNM (tumor, node, metastases), klasifikacija UICC (Union International Contre le Cancer) iz 1997 g., koja predstavlja unapređenu TNM klasifikaciju iz 1992. g. (61,62). TNM klasifikacija iz 1997. g. razlikuje se od one iz 1992. g. u T2 stadijumu.

Naime, najnovijom klasifikacijom obuhvaćena je infiltracija čitave dubine mišićnog sloja zida mokraćne beške (T2a unutrašnja polovina i T2b spoljašnja polovina). U ovoj klasifikaciji stadijum tumora određen je sa tri parametra

T – dubina infiltracije primarnim tumorom, N – zahvaćenost regionalnih limfnih žlezda, M – prisustvo udaljenih metastaza. Cilj ovakve klasifikacije je da stepenuje tumore prema njihovom kliničkom ponašanju (63).

U tabeli 1 prikazana je TNM klasifikacija iz 1997.g

Tabela 1. Prikaz TNM klasifikacije iz 1997.g

Primarni tumor
Tx nije moguća evaluacija
T0 nema dokaza postojanja primarnog tumora
Ta neinvazivni papilarni tumor
Tis carcinoma in situ
T1 tumor infiltriše subepitelialno vezivno tkivo
T2:
T2a tumor infiltriše unutrašnju polovinu mišićnog sloja zida mokraćne bešike
T2b tumor infiltriše spoljašnju polovinu mišićnog sloja zida mokraćne bešike
T3 tumor infiltriše perivezikalno tkivo
T3a mikroskopski
T3b makroskopski
T4 tumor infiltriše susedne organe
T4a prostatu, uterus ili vaginu
T4b zid karlice ili trbušni zid
Regionalne limfne žlezde :
Nx nije moguća evaluacija
N0 nisu prisutne metastaze
N1 pojedinačna limfna žlezda do 2 cm veličine
N2 pojedinačna limfna žlezda od 2 do 5 cm veličine multiple limfne žlezde do 5 cm veličine
N3 pojedinačna limfna žlezda veća od 5 cm
Udaljene metastaze
Mx nije moguća evaluacija
M0 ne postoje udaljene metastaze
M1 udaljene metastaze

U određivanju stepena maligniteta (grade), odnosno pato - histološkom gradiranju kacinoma prelaznog epitela, prisutne su određene kontroverze od 1998. g., kada je od strane Svetske Zdravstvene Organizacije i Internacionalnog Društva Urološke Patologije (WHO/ISUP), predložena nova klasifikacija (tabela 2), da bi se zamenila prethodna klasifikacija Svetske Zdravstvene Organizacije iz 1973. g. (tabela 3) (64). Klasifikacija iz 1998. g. je naišla na ograničeno prihvatanje među patolozima tako je danas u svetu u najširoj primeni klasifikacija iz 1973. g.

Postoji veoma značajna korelacija između stadijuma tumora i gradusa tumora. Većina invazivnih tumora je slabo diferentovana i većina neinvazivnih tumora je dobro ili srednje diferentovana (65).

Svrha klasifikacije patološkog stadijuma i gradusa tumora je da kliničaru obezbedi informacije, na osnovu kojih je moguće izvesti realnu prognozu bolesti a samim tim omogućiti i racionalan pristup u tretmanu pacijenta. Ako bi se analiziralo kliničko ponašanje karcinoma prelaznog epitela mokraćne bešike, prisutna su tri fenotipa tumora:

1. Neinvazivni TCC.
2. Invazivni TCC.
3. Intermedijerni TCC.

Tabela 2. Klasifikacija urotelialnih neoplazmi WHO/ISUP iz 1998.g.

NORMALAN NALAZ
Hiperplazija
- Ravna hiperplazija
- Papilarna hiperplazija
Ravne lezije sa atipijom
- Reaktivna (inflamatorna) atipija
- Atipija neutvrđenog značaja
- Displazija (intra-urotelialna neoplazija niskog gradusa)
- Carcinoma in situ
Papilarne neoplazme
- Papilom
- Invertni papilom
- Papilarna neoplazma niskog malignog potencijala
- Papilarni karcinom, niskog gradusa
- Papilarni karcinom, visokog gradusa
Invazivna neoplazma
- Invazija lamine proprije
- Invazija mišićnog sloja zida mokraćne bešike

Tabela 3. Klasifikacija urotelialnih neoplazmi Svetske Zdravstvene Organizacije 1973. g.

G Histopatološko gradiranje
Gx Nije moguća evaluacija gradusa diferencijacije
G1 Dobro diferentovan karcinom
G2 Srednje diferentovan karcinom
G3-4 Slabo diferentovan/nediferentovan karcinom

1. Neinvazivni TCC.

Oko 50% svih TCC su papilarni i dobro diferentovani. Njihovo biološko ponašanje karakteriše pojava recidiva, a najčešće recidiviraju u obliku tumora sličnog stadijuma i gradusa, dok se pojava tumora sa većim stadijumom i gradusom dešava samo povremeno.

2. Invazivni TCC.

Oni mogu biti papilarni ili solidni i obično su loše diferentovani. Karakteriše ih infiltracija mišićnog sloja zida mokraćne bešike, često udružena sa pojavom metastaza i izvesnim letalnim ishodom, ukoliko ostanu nelečeni.

3. Intermedijerni TCC.

Ovo je fenotip TCC koji je po svojim karakteristikama između neinvazivnog i invazivnog TCC. Ovi tumori su obično loše diferentovani ali bez infiltracije mišićnog sloja. To su površni TCC sa izraženim invazivnim i malignim potencijalom.

Ovakva podela karcinoma mokraćne bešike prema fenotipu ima podršku u molekularnim podacima (66, 67), tako da su površni invazivni tumori i 'carcinoma in situ' genetički bliži invazivnim nego neinvazivnim površnim tumorima. Cilj je prevideti kako će se tumor ponašati i na taj način odrediti najadekvatniji terapijski pristup.

1.5.3. Dijagnoza karcinoma prelaznog epitela mokraćne bešike

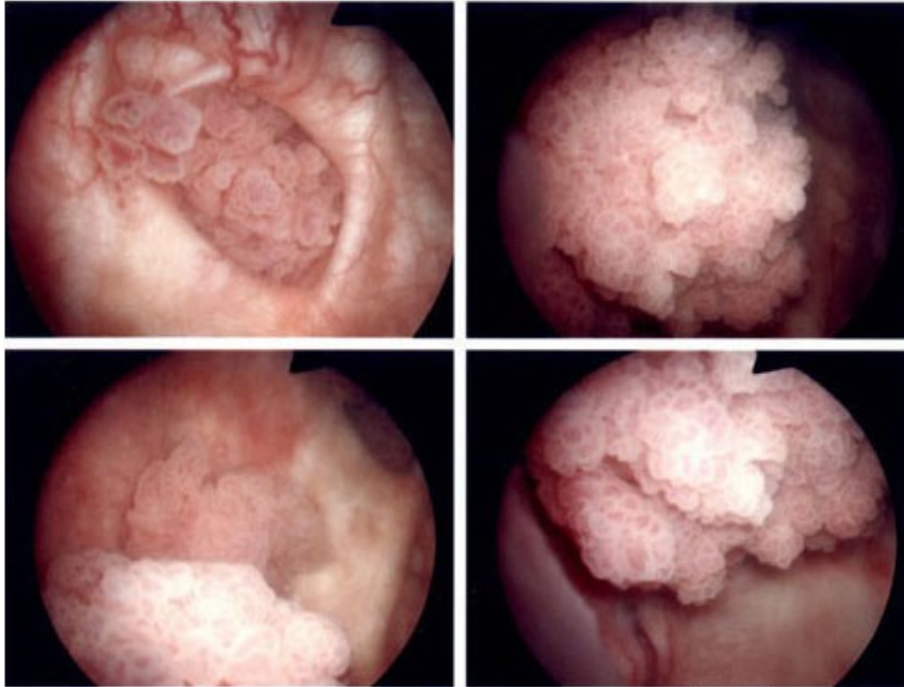
Prepoznavanje ranih simptoma karcinoma bešike i rana dijagnoza su ključ za bolju prognozu i adekvatnije lečenje (68,69). Hematurija je najčešći nalaz kod karcinoma bešike. Mada stepen izraženosti hematurije ne mora uvek da korelira sa ekstenzivnošću bolesti, smatra se da postojanje hematurije u bilo kom stepenu iziskuje dijagnostičku evaluaciju za karcinom bešike, čak i kod dokazanog postojanja nekog drugog potencijalnog uzroka hematurije. Stav prema asimptomatskoj mikrohematuriji je još uvek nejasan, izuzev kod pacijenata preko 50 godina života, koje obavezno treba da pregleda urolog (70,71,72).

Dijagnostički algoritam kod tumora mokraćne bešike podrazumeva:

- fizikalni pregled uključujući digitalni rektalni pregled
- ultrasonografski pregled bubrega i bešike i/ili intravensku urografiju sa descendentnom cistografijom (73,74,75)
- cistoskopiju sa opisom tumora
- pregled urina
- citološki pregled urina (76, 77, 78)

Uretrocistoskopija se danas smatra nezamenljivim dijagnostičkim postupkom kojim se može proceniti veličina, oblik, položaj, izgled i broj tumora u mokraćnoj bešici (slika 6.). Tokom ovog pregleda se mogu videti promene od značaja u uretri, njena prohodnost, zahvatanje uretre

tumorom, infiltracija orificijuma, proceniti veličina i izgled prostatičnih lobusa kod muškaraca i dr.

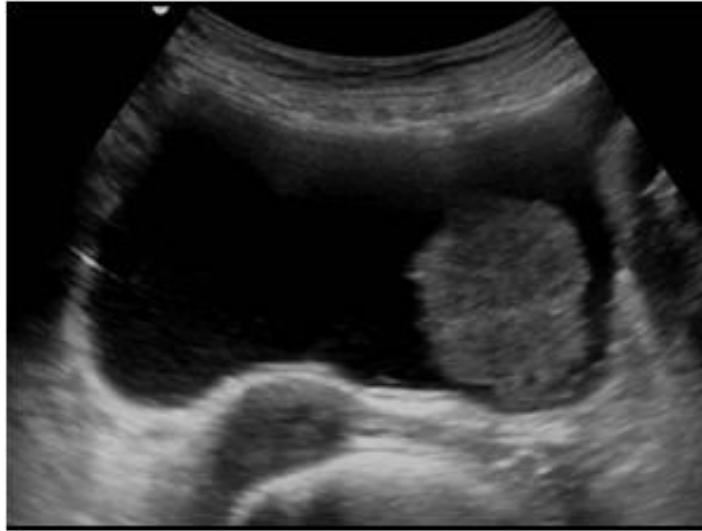


Slika 14. Cistoskopski izgled tumora mokraćne bešike

Bimanuelna palpacija se izvodi u opštoj anesteziji, najčešće neposredno pre eksplorativne cistoskopije odnosno transuretralne resekcije tumora. Pri potpunoj relaksaciji mišića u anesteziji se može u određenim slučajevima proceniti veličina tumora i fiksiranost za okolne strukture.

Ultrasonografija (USG, UZ-ultrazvuk) predstavlja brz, jednostavan, jeftin, pouzdan i za pacijente komforan dijagnostički postupak kojim se mogu dobiti značajni podaci o lokalizaciji, veličini i dubini infiltracije tumora (slika 15.), ali i o stanju susednih i udaljenih organa (prostata, jetra, limfni čvorovi), kao i važni podaci o prisustvu ili odsustvu hidronefroze i kalkuloze mokraćne bešike. Ultrazvučna dijagnostika se

može izvršiti abdominalnim, transrektalnim ili transuretralnim pristupom uz odgovarajuće sonde.



Slika 15. Ultrazvučni pregled mokraćne bešike u kojoj se vidi tumorska promena.

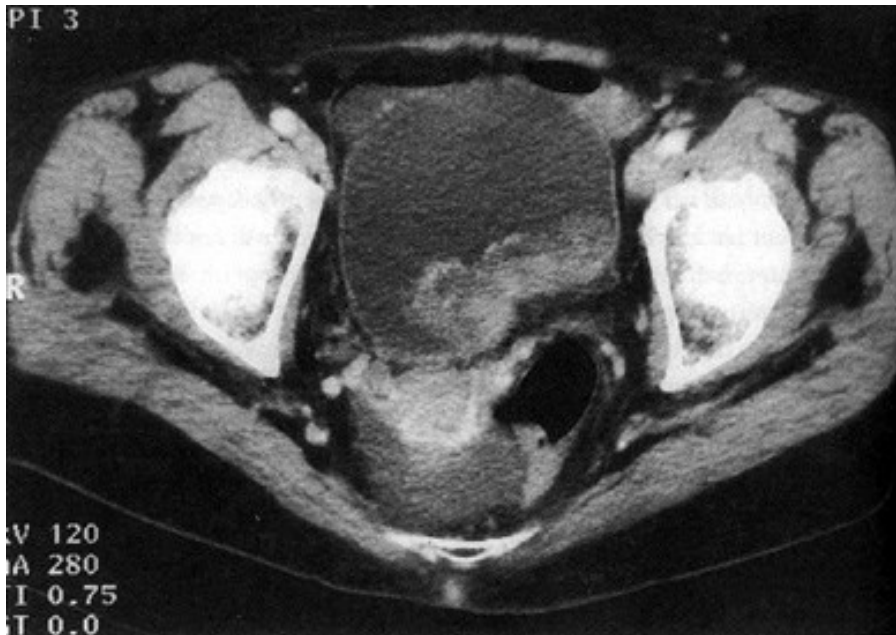
Intravenska urografija (IVU) je vrsta radiološkog pregleda, kojim se nakon aplikacije intravenski datog jodnog kontrastnog sredstva procenjuje funkcija bubrega, prisustvo hidronefroze, kalkuloza, opstrukcija uretera, anomalije gornjeg urinarnog sistema i bešike, lokalizacija i veličina tumora u bešici i dr (slika 16). Kontraindikacije za primenu IVU su izražena bubrežna insuficijencija i alergija na jodni kontrast. Danas se IVU može uraditi u sklopu pregleda multislajsnim skenerom, ili samostalno.



Slika 16. Intravenska urografija urađena tokom kompjuterizovane tomografije pokazuje tumor mokraćne bešike

Tumori mokraćne bešike su u 8 - 10% udruženi sa tumorima gornjeg urotela (79). Ovom metodom se mogu u oko 70% slučajeva dijagnostikovati tumori mokraćne bešike veći od jednog centimetra a vide se kao defekti u punjenju kontrasta („minus senka“) ili kao tzv. „amputacija“ dela mokraćne bešike. Ovom metodom je moguće istovremeno evaluirati i stanje gornjih urinarnih puteva (79).

Pelvična arteriografija i limfografija danas imaju malu praktičnu vrednost. Kompjuterizovanom tomografijom (CT, multislajsna kompjuterizovana tomografija-MSCT) (Slika 17) se mogu dobiti informacije od značaja u vezi lokalizacije i veličine tumora mokraćne bešike, stanja okolnih struktura, udaljenih organa i prisustva eventualnih metastaza, evaluirati veličina limfnih čvorova i dr.



Slika 17.- Kompjuterizovana tomografija tumora mokraćne bešike
(Preuzeto sa:http://urology.jhu.edu/.../bladder_cancer_diagnosis.php)

Za nalaze magnetne rezonance (MR), studije su pokazale da je senzitivnija od nalaza skenera u pogledu procene dubine invazije zida mokraćne bešike i u pogledu procene stanja limfinih čvorova. Tačnost u preoperativnoj proceni mišićne invazije zida mokraćne bešike je 60 - 86%, a sa sigurnošću od 82-92% ukazuje na činjenicu da li se radi o organ ograničenoj bolesti ili ne (80, 81). U oko 30% slučajeva dolazi do greške u proceni stanja limfnih čvorova na osnovu interpretacije nalaza magnetne rezonance, bilo u pogledu »over staging«-a ili »down staging«-a.

Scintigrafija kostiju i jetre nisu standardne dijagnostičke metode, već se izvode samo u proceni i praćenju u slučajevima kada je bolest metastazirala u kosti ili jetru.

Pored navedenih, standardnih i često korišćenih dijagnostičkih procedura u cilju otkrivanja, praćenja i procene terapijskog efekta u lečenju tumora mokraćne bešike, od koristi mogu biti i sledeće analize:

Antigeni krvnih grupa (A,B,H) su najčešće odsutni u maligno transformisanim ćelijama mokraćne bešike. Odsustvo ovih antigena u ćelijama površinskog tumora bešike za 65% povećava verovatnoću invazije u dubinu zida mokraćne bešike (82).

Lewis-ov X antigen se nalazi u 95% ćelija tranziciocelularnog karcinoma, i ne nalazi se u ćelijama normalnog, adultnog urotelijuma sem pojedinačnih Dogielovih ćelija. Imunohistohemijski ga je moguće otkriti u tumorskim ćelijama u mokraći sa većom sigurnošću od standardnog citološkog pregleda urina. Naročito je koristan za ranu detekciju tumora niskog stepena maligniteta (83).

T antigen se nalazi i u ćelijama normalnog urotela ali u skrivenoj formi, dok se njegova ekspresija u 65% slučajeva vezuje za pojavu recidiva (84).

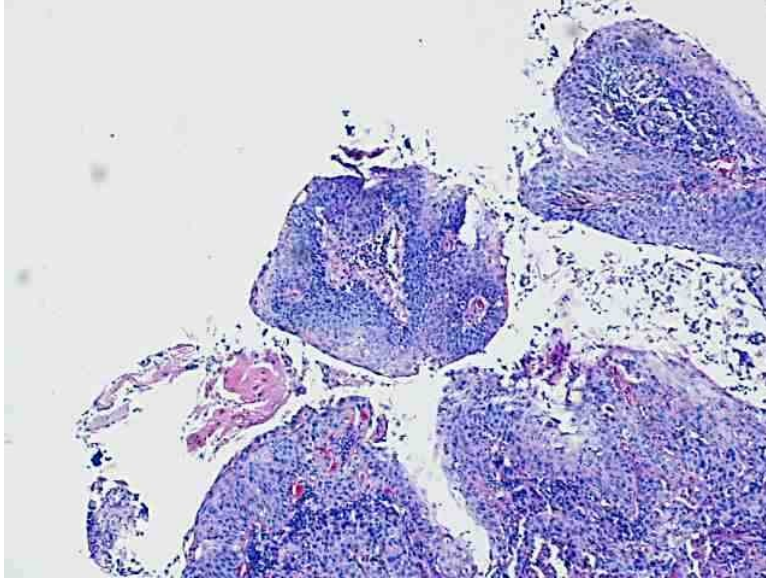
Sledeći biomarkeri mogu do neke mere da pomognu u proceni progresije karcinoma i odgovora na terapiju: onkogeni (c-myc, c-erb-B2, X-ras), hromozomske alteracije na hromozomima 9,13 i 17, ćelijski regulatorni proteini (pRb, p53 protein, p21, p27), "proliferation-associated" antigeni (Ki67, PCNA, MCMc), faktori angiogeneze (fibroblast GF, endotelni GF, interleukini, CD34), ćelijski adhezioni molekuli (E- kadherin, p120, CD44, katenini, integrini, koksaki- i adeno-

virus receptori), citokeratini, telomerase, nuklearni matriks proteini, hijaluronska kiselina i mnogi drugi (85,86).

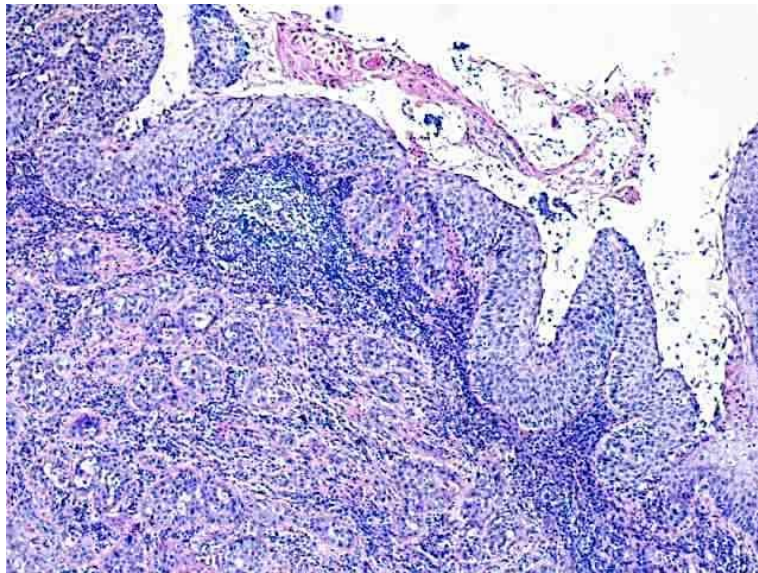
Ektopična produkcija humanog horionskog gonadotropina (HCG) je prisutna kod 27% pacijenata obolelih od karcinoma mokraćne bešike (87). Ovaj hormon se stvara u placenti i trofoblastnim tumorima, a kod obolelih od tumora bešike nađen je u serumu u visokom nivou samo kod pacijenata sa udaljenim metastazama. Može biti detektovan i u mokraći. Visoke vrednosti serumskog i urinarnog HCG-a se smatraju lošim prognostičkim faktorom.

Definitivna dijagnoza tumora mokraćne bešike se postavlja patohistološkom verifikacijom uzorka tkiva dobijenog nakon transuretralne biopsije (TUR biopsio vesicae urinariae), transuretralne resekcije tumora mokraćne bešike (TUR Tu vesicae urinariae) ili uzimanja uzorka tokom otvorene operacije.

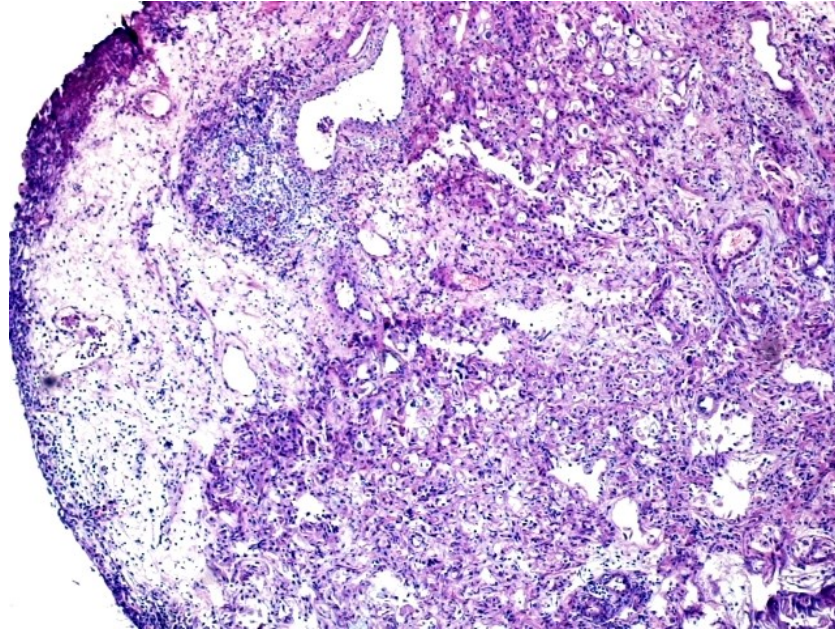
Slikama 18 do 24 prikazani su pato- histološki nalazi dobijeni nakon operativnog lečenja pacijenata obolelih od TCC, koji su operisani u Klinici za urologiju VMA. Pacijenti su operisani endoskopski (TUR) odnosno otvorenom operacijom (radikalna cistektomija).



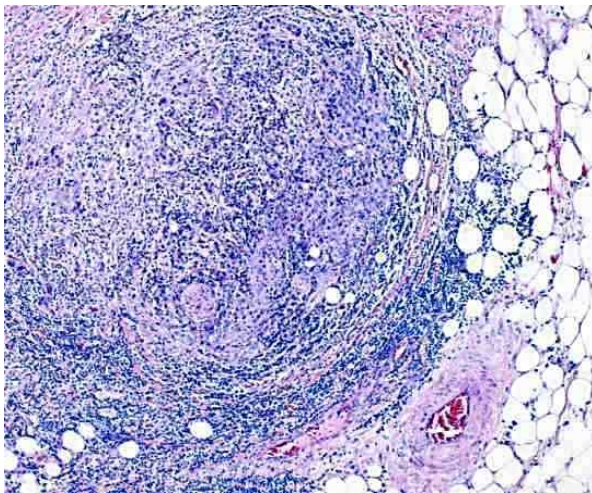
Slika18. Papilarni karcinom urotela visokog malignog potencijala sa skvamoznom diferencijacijom i keratinizacijom u pT1 stadijumu. H&E , 75x



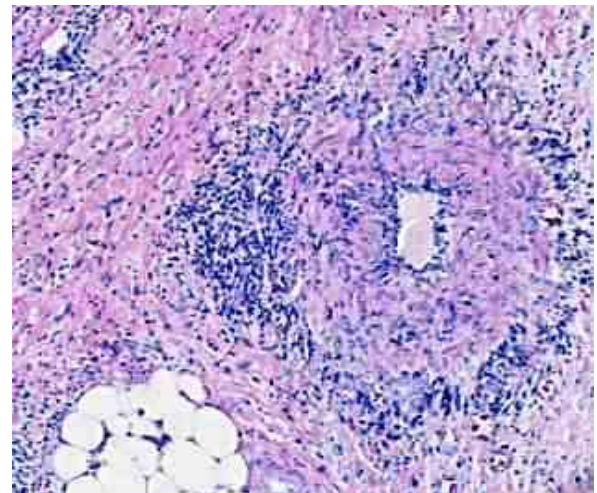
Slika19. Solidni infiltrativni i delom papilarni karcinom urotela visokog malignog potencijala sa bogatom limfoidnom stromom i keratinizacijom u pT2 stadijumu. H&E , 75x.



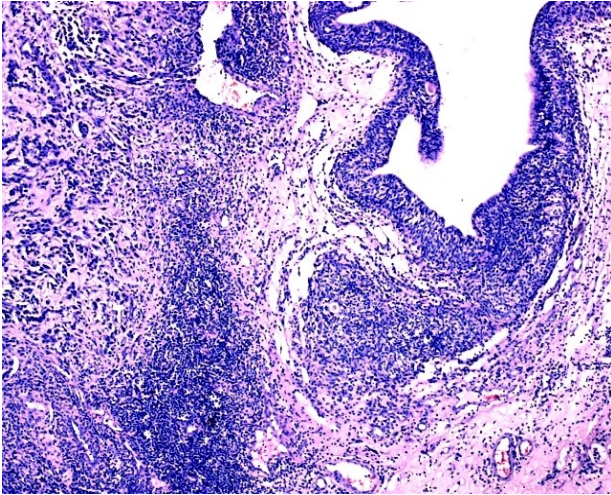
Slika 20. Infiltrativni karcinom urotela visokog malignog potencijala „nested-type“ u pT2 stadijumu. H&E , 75x



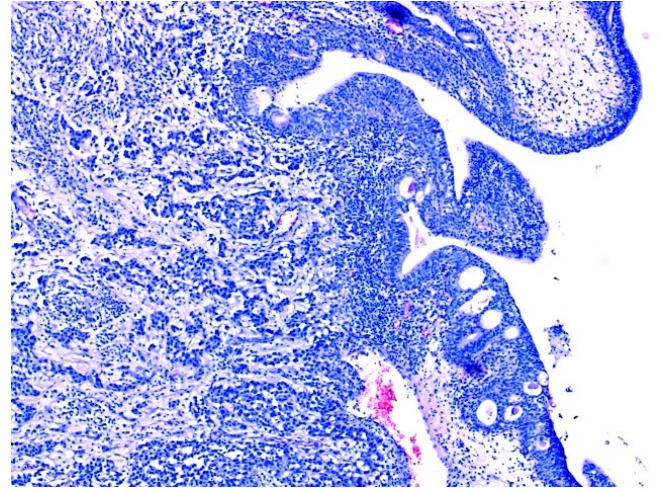
Slika 21. Metastaza urotelnog karcinoma u limfnom čvoru, H&E , 100x.



Slika 22. Infiltracija dubokog mišićnog sloja zida mokraćne bešike urotelnim karcinomom visokog malignog potencijala, perivaskularna i infiltracija masnog tkiva (pT3a stadijum). H&E , 100x



Slika 23. Infiltracija urotelnog karcinoma u mišićni sloj zida orificijuma uretera. H&E , 100x



Slika 24. Infiltracija urotelnog karcinoma u mišićni sloj zida i delovi okolnog netumorskog urotela sa slikom proliferativnog (cističnog) cistitisa. H&E , 100x

1.5.4. Lečenje mišić - neinvazivnih tumora mokraćne bešike

Nakon više od 30 godina istraživanja, intravezikalna instilacija bacillus Calmette-Guérin (BCG) nakon transuretralne resekcije tumora mokraćne bešike (TUR BT) i dalje je najefikasnija intravezikalna terapija kod NMIBC (88). Ključni element BCG antitumorske aktivnosti nalazi se u sposobnosti da se uključi robustan mobilni imuni odgovor, iako je precizan mehanizam delovanja još uvijek nije u potpunosti shvaćen. Kompleks imunoloških kaskadnih dešavanja počinje s početnom adherencijom mikobakterija za urotelni sloj i nastavlja se kroz izlučivanje citokina iz urotelnih ćelija, što je proces koji privlači veliki niz upalnih ćelija (neutrofili, monociti). BCG imunoterapija zahtijeva robustan imuni sistem. BCG je trenutno postala najčešće korišćen

intravezikalni agens i potvrđeno je da je superioran u odnosu na druge oblike intravezikalne terapija za prevenciju recidiva TCC. Standardna BCG terapija se sastoji od šest nedeljnih intravezikalnih instilacija. Mnoge institucije daju 3-21 dodatnih instilacija u prve tri godine, nakon TUR, da bi poboljšale rezultate, u smislu odsustva recidiva (89).

Iako je dokazano da ova terapija značajno smanjuje učestalost progresije i recidiva u NMIBC takođe je registrovano da u manjem broju slučajeva ima i svojih neželjenih efekata, koji se javljaju u 35% -71% bolesnika, ali i značajan morbiditet u 5% -23 % pacijenata, zbog sistematske sepse (90,91). U našoj ustanovi u skladu sa međunarodnim standardima je primenjena ova terapija. Što se tiče pojave recidiva tumora u toku jedne godine od monitoringa, učestalost je bila u skladu sa objavljenim podacima - 15 do 20%, u zavisnosti od perioda praćenja - do. Učestalost i ozbiljnost neželjenih efekata lečenja su takođe u skladu sa podacima iz literature. Prema našem iskustvu, najčešće nuspojave su jeza, groznica, mikro i makrohematuria. Znatno ređe su ozbiljne komplikacije, kao što su razvoj tuberkuloze (TBC) urinarnog trakta, milijarna TBC pluća, kontraktura bešike, smanjenje kapaciteta bešike, stenoza uretre. Najređe su komplikacije kao što su TBC encefalitis i hepatitis. Ova terapija je primenjivana u našoj instituciji regularno do početka 2012. Godine, a nakon toga, zbog prestanka proizvodnje ovog leka (ImmuCist, proizvođač Sanofi Aventis) i kako nijedan sličan medikament nije registrovan, do sada, za tržište Srbije , TUR BT je bio jedini tretman za pacijente obolele od NMIBC. Trenutna situacija, uključujući i neželjene efekte, kao i cenu ove terapije nametnula je ideju da se sprovede istraživanje, kojim bi se ustanovilo da li je upotreba ove

terapije neophodna u svim slučajevima ovog stadiuma bolesti. Cilj našeg istraživanja bio je da se uporedi učestalost recidiva između grupe pacijenata koji su bili podvrgnuti terapiji TUR + BCG i grupe pacijenata koji su bili podvrgnuti samo TUR .

2. CILJ I HIPOTEZA

2.1. RADNA HIPOTEZA

Profilaktička primena intravezikalne imunoterapije bacilom Calmette-Guérin nakon transuretralne resekcije novootkrivenih, solitarnih mišić-neinvazivnih tumora mokraćne bešike, promera do 3 centimetra ne utiče na pojavu recidiva i nastajanje novih tumora, ali smanjuje učestalost pojave recidiva i progresiju bolesti kod multiplih i recidivnih tumora.

2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Kod pacijenata obolelih od NMIBC tretiranih sa ili bez primene intravezikalne BCG imunoterapije nakon TUR ispitati i međusobno uporediti :

1. Učestalost pojave recidiva unutar jedne godine praćenja u ukupnoj populaciji ispitanika.
2. Učestalost pojave recidiva unutar jedne godine i period nastanka recidiva u podgrupama pacijenata formiranih u odnosu na oblik tumora (novootkriveni solitarni tumor do 3 cm, novootkriveni solitarni tumor preko 3 cm odnosno multipli novootkriveni tumori i recidivni tumori).
3. Učestalost i period nastanka progresije bolesti (prema gradusu i stadijumu bolesti) u odnosu na oblik tumora.
4. Učestalost nastanka recidiva, period nastanka recidiva i učestalost

progresije bolesti kod dijagnostikovanog recidiva u odnosu na pol i životnu dob.

5. Povezanost između progresije tumora i vremena recidiviranja tumora.

3. METODOLOGIJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 899 obolelih od NMIBC, oba pola, koji su lečeni i kontrolisani u Klinici za urologiju VMA u periodu 01.01.2007. godine do 01.03. 2013.

Svi oboleli bili su hospitalizovani u Klinici za urologiju VMA, kod svih je učinjena TUR tumora, koja je obavljena u Operacionom bloku VMA dijatermijom marke Electrosurgical generator Valleylab force fx SN-8C F2K 24553 A, i resektoskopom marke Carl Storz.

Kao izvor podataka o pacijentima, operaciji, toku i ishodu lečenja kao i o učinjenim analizama korišćene su istorije bolesti, operativne liste, izveštaji sa redovnih tromesečnih kontrola lekara ordinarijusa, kao i nalazi urološko- onkološkog konzilijuma VMA.

Ispitanici su u zavisnosti od primenjene terapije podeljeni u dve grupe: grupa kod koje je primenjena BCG intravezikalna terapija nakon TUR tumora (TUR+BCG), 674 ispitanika, i grupa kod koje je TUR tumora (TUR) bio jedina terapija, 225 ispitanika. Grupa TUR+BCG uključila je sve pacijente obolele od NMIBC, lečene u Klinici za urologiju VMA, od 01.01.2007. godine do 31.12.2011. godine, a grupa TUR obuhvatila je sve pacijente obolele od NMIBC, lečene u Klinici za urologiju VMA, od 01.01.2012. godine do 01.03.2013. godine. Zbog prestanka proizvodnje medikamenta ImmuCist, proizvođača Sanofi Aventis i kako nijedan

sličan medikament nije bio registrovan, do tog trenutka, za tržište Srbije , TUR BT je bio jedini tretman za pacijente obolele od NMIBC.

Praćena su sledeća obeležja posmatranja:

- pol
- životna dob
- oblik tumora

Dve formirane grupe obolelih su podeljene u podgrupe, prema praćenim obeležjima posmatranja: prema obliku tumora, polu i životnoj dobi obolelih.

U odnosu na oblik tumora formirane su sledeće podgrupe:

- solitarni novootkriveni tumori promera do 3 centimetra (NOS), ovi tumori i prema vodiču Evropskog Udruženja Urologa spadaju u tumore sa niskim rizikom od recidiviranja
- multipli novootkriveni tumori i solitarni novootkriveni tumori promera preko 3 centimetra (MNO)
- recidivni tumori (RCT)

Sve formirane grupe i podgrupe bile su homogene u smislu formiranih obeležja posmatranja: oblika tumora, godina života i polne pripadnosti.

Definitivni patohistološki nalaz u materijalu, dobijenom nakon TUR, obuhvatao je sve standardne parametre prema TNM klasifikaciji. Patohistološka analiza dobijenog materijala obavljena je u Institutu za patologiju VMA.

U skladu sa svetskim standardima, kod grupe pacijenata TUR+BCG, sprovedene su intravezikalne BCG, proizvođača Sanofi Aventis, u obliku suvo smrznutog preparata koji sadrži atenuisane bacile *Mycobacterium bovis* pripremljenog od kulture *Bacillus Calmette-Guérin* u dozi od 800 miliona jedinica, koje formiraju koloniju (colony forming units CFU), instilacije jednom nedeljno šest nedelja, što je sprovedeno u Klinici za urologiju VMA.

Po sprovedenoj terapiji svi ispitanici su bili na redovnim tromesečnim kontrolama, koje su podrazumevale laboratorijske analize: krvna slika, urea, kreatinin, pregled urina, urinokultura, kao i ehosonografski pregled i uretrocistoskopski pregled. Ehosonografski pregledi obavljani su u Funkcijskoj urološkoj dijagnostici Klinike za urologiju VMA na ultrazvučnom aparatu marke BK medical Ultrasound Scanner Type 2202SN 500 1392. Grafički zapis ultrasonografskog nalaza rađen je štampačem marke Sony digital graphic printer UP – D987. Uretrocistoskopski pregledi obavljani su u Funkcijskoj urološkoj dijagnostici Klinike za urologiju VMA, cistoskopom marke Carl Storz.

Na osnovu rezultata dobijenih pri kontrolama, u periodu praćenja od jedne godine, nakon završene terapije, utvrđeno je da li je i kada je došlo do recidiva bolesti u zavisnosti od primenjene terapije, kao i da li je kod pacijenata kod kojih se javio recidiv bolesti došlo do progresije

gradusa i stadijuma bolesti. Utvrđivanje prisustva progresije gradusa i stadijuma bolesti, kod recidiva, obavljano je nakon ponovljene TUR i patohistološke analize recidivnog tumora.

Rezultati su prikazani deskriptivno, tabelarno ili grafički.

Svi rezultati u tekstu, tabelama i grafikonima su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD).

Značajnost razlika distribucije frekvencija pojedinih parametara proveravana je primenom χ^2 -testa ili Kolmogorov-Smirnov testa.

Korelacija pojedinih parametara ispitivana je parametarskom ili neparametarskom korelacionom analizom (Pearson).

Utvrđena su tri nivoa statističke značajnosti - $p < 0.05$ statistički značajna razlika; $p < 0.01$ visoko statistički značajna razlika; i $p < 0.001$ izuzetno visoko statistički značajna razlika.

Proračunata snaga studije, uz verovatnoću α (0,05), ako se uzmu u obzir svi oboleli, zavisno od oblika tumora i posmatrano u odnosu na učestalost recidiviranja, je 85%.

Obrada podataka izvršena je pomoću komercijalnog statističkog softvera za PC računare (Stat for Windows, R.4.5, Stat Soft, Inc., SAD, 1993.).

Etički komitet Vojnomedicinske akademije na svojoj sednici, održanoj 19.06.2013. godine dao je svoju saglasnost za ovakvu vrstu ispitivanja

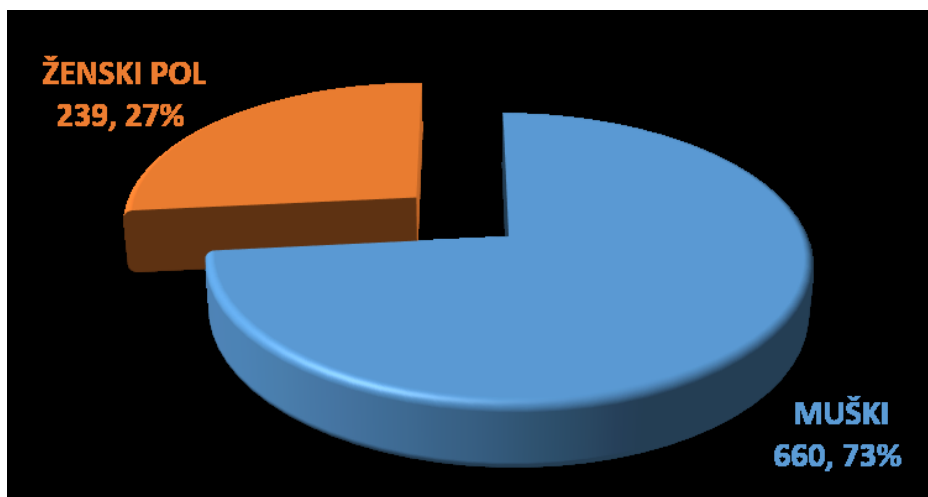
4. REZULTATI

Kliničkom studijom kojom smo analizirani su sledeće socio-epidemiološke i kliničke karakteristike pacijenata obolelih od mišić - neinvazivnog karcinoma mokraćne bešike, koje su prikazane u tabeli 4.

Tabela 4. Socio-epidemiološke i kliničke karakteristike pacijenata obolelih od mišić- neinvazivnog karcinoma mokraćne bešike

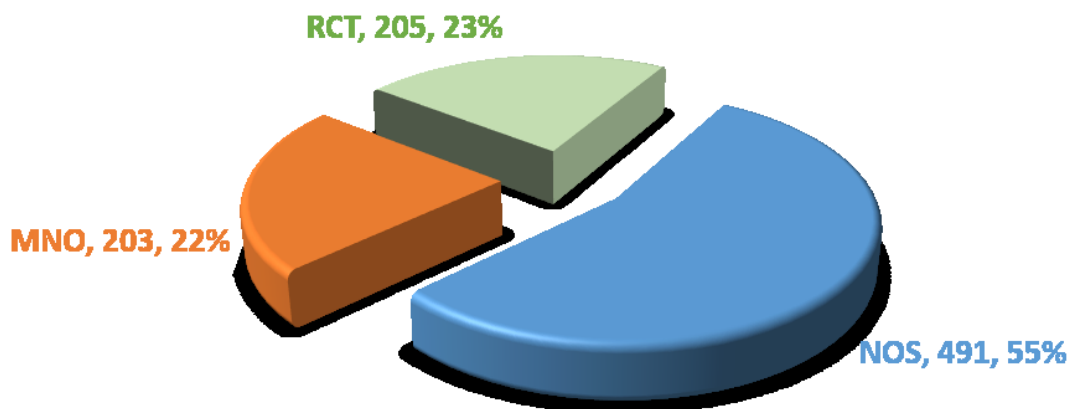
Karakteristike pacijenata	
God. starosti (x ± SD)	61.05 ± 10.52
Pol, n (%)	
Muški	660 (73.4)
Ženski	239 (26.6)
Ukupno	899 (100.0)
Oblici tumora, n (%)	
NOS	491 (54.6)
MNO	203 (22.6)
RCT	205 (22.8)
Ukupno	899 (100.0)

Na grafikonu 1. dat je prikaz zastupljenosti muškog i ženskog pola u ukupnom broju ispitanika.



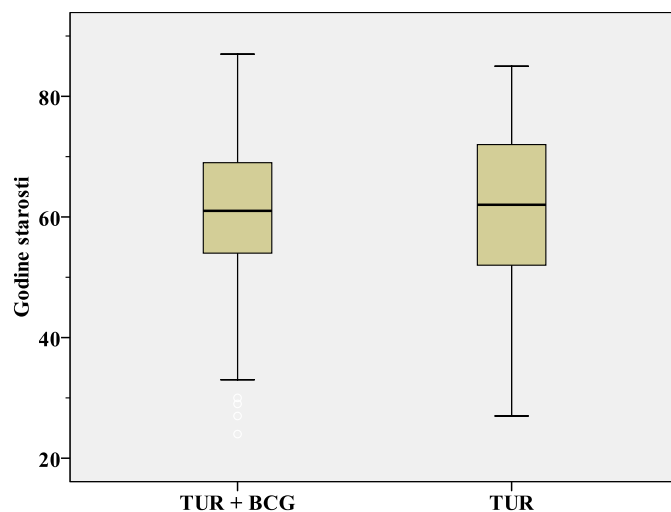
Grafikon 1. Zastupljenosti muškog i ženskog pola u ukupnom broju ispitanika, obolelih od NMIBC.

U grafikonu 2. dat je prikaz zastupljenosti pojedinih oblika tumora u ukupnom broju ispitanika.

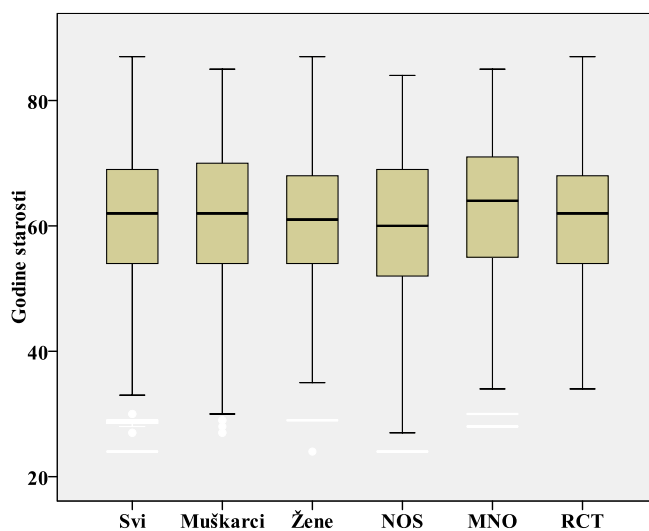


Grafikon 2 Zastupljenosti pojedinih oblika tumora u ukupnom broju ispitanika obolelih od NMIBC.

Na grafikonima 3 i 4 dat je prikaz životne dobi pacijenata u odnosu na primenjenu terapiju (grafikon 3) i pol odnosno oblik tumora (grafikon 4).



Grafikon 3. Prikaz životne dobi pacijenata u odnosu na primenjenu terapiju



Grafikon 4. Prikaz životne dobi pacijenata u odnosu na pol odnosno oblik tumora.

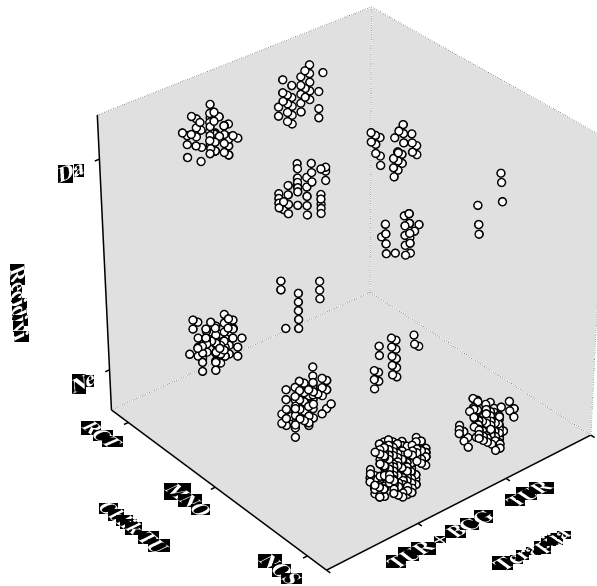
U grupi TUR + BCG podgrupa NOS bilo je 363 (53,9%) ispitanika, u istoj grupi podgrupa MNO 152 (22,5%) ispitanika i u podgrupi RCT 159 (23,6%) ispitanika. U grupi TUR podgrupa NOS bilo je 128 (56,9%) ispitanika, u podgrupi MNO 51 (22,7%) ispitanik i u podgrupi RCT 46 (20,4%) ispitanika.

U tabeli 5. prikazana je zastupljenost oblika tumora u zavisnosti od primenjene terapije.

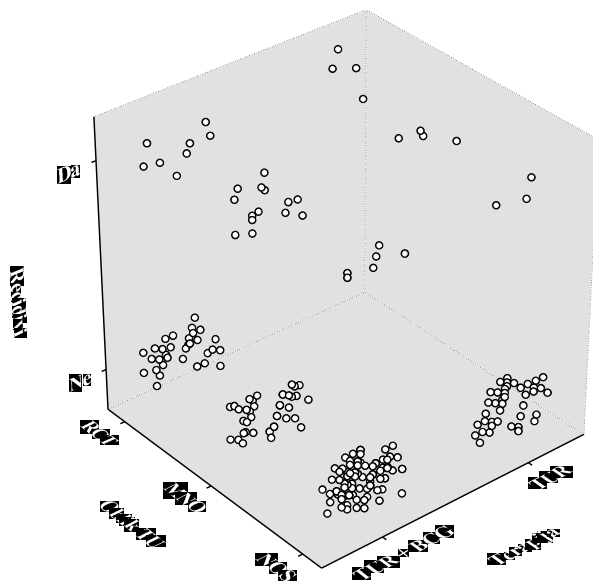
Tabela 5. Zastupljenost oblika tumora u zavisnosti od primenjene terapije

Oblici tumora	Svi bolesnici		Terapija			
			TUR + BCG		TUR	
	n	%	n	%	n	%
NOS	491	54.6	363	53.9	128	56.9
MNO	203	22.6	152	22.5	51	22.7
RCT	205	22.8	159	23.6	46	20.4
Ukupno	899	100.0	674	100.0	225	100.0

Na grafikonima 5. (muški pol) i 6. (ženski pol) dat je prikaz distribucije recidiva bolesti zavisno od oblika tumora i primenjenog oblika terapije.

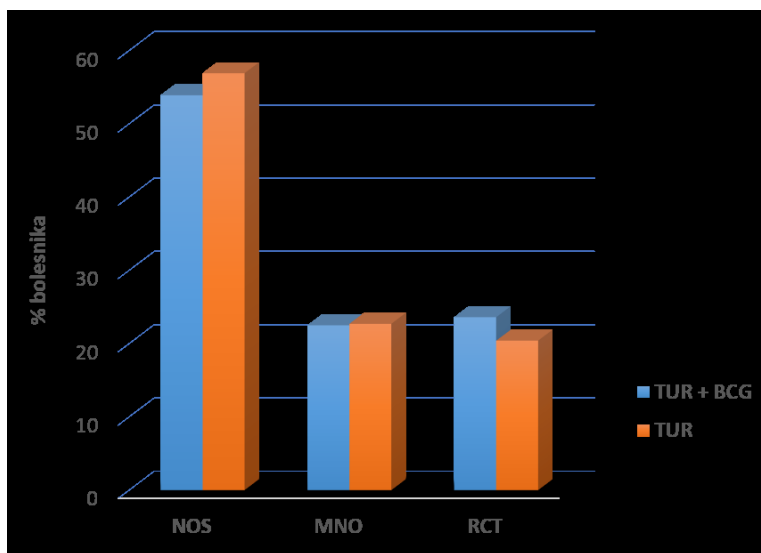


Grafikon 5. Prikaz distribucije recidiva bolesti kod ispitanika muškog pola zavisno od oblika tumora i primenjenog oblika terapije.



Grafikon 6. Prikaz distribucije recidiva bolesti kod ispitanika ženskog pola zavisno od oblika tumora i primenjenog oblika terapije

U grafikonu 7. dat je prikaz zastupljenosti oblika tumora u odnosu na oblik primenjene terapije.



Grafikon 7. Prikaz zastupljenosti oblika tumora u odnosu na oblik primenjene terapije.

Učestalost recidiviranja visoko je statistički manja kod grupe TUR+BCG u odnosu na grupu TUR.

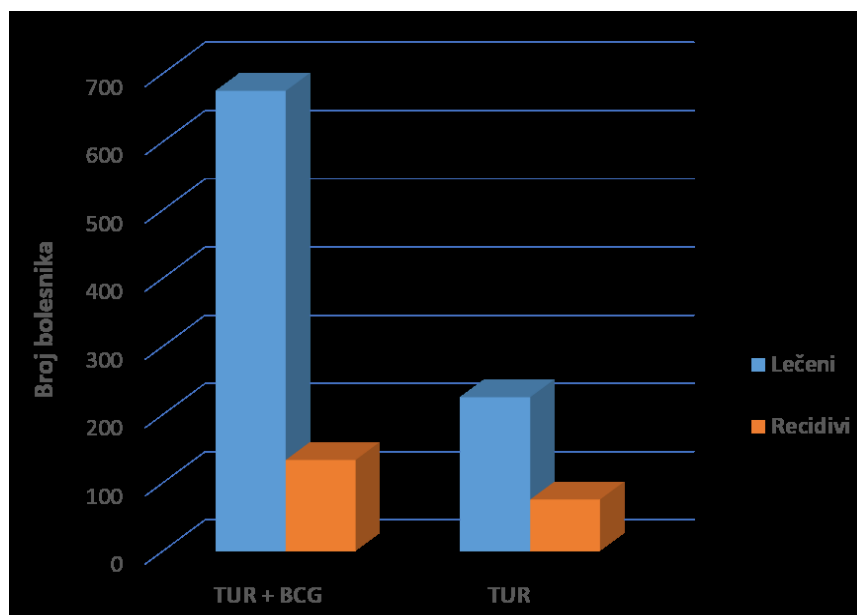
U tabeli 6. Prikazana je učestalost recidiviranja obolenja između dve grupe pacijenata.

Tabela 6. Učestalost recidiva u odnosu na primenjenu terapiju

Terapija	Lečeni (n)	Recidivi	
		n	%
TUR + BCG	674	133	19.73
TUR	225	75	33.33***
Ukupno	899	208	

*** ($\chi^2 = 16.78$; $p < 0.001$)

U grafikonu 8. dat je prikaz učestalosti recidiviranja kod svih ispitanika zavisno od primenjene terapije.



Grafikon 8. Učestalost recidiva u odnosu na primenjenu terapiju

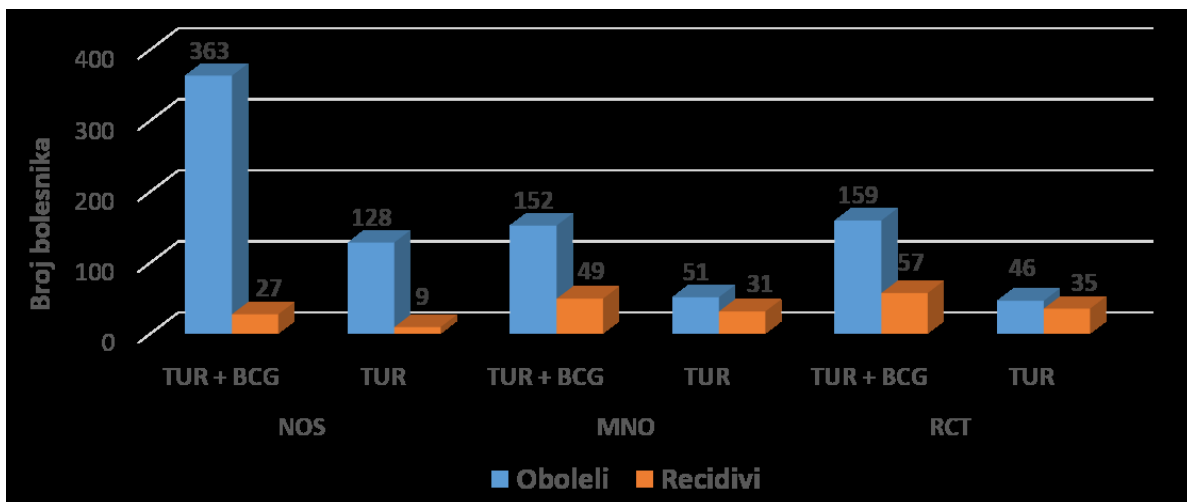
Između podgrupa NOS grupa TUR + BCG i TUR ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja unutar jedne godine praćenja, dok je između podgrupa MNO i RCT učestalost recidiviranja statistički visoko manja u grupi pacijenata TUR+BCG.

U tabeli 7. prikazana je učestalost recidiviranja zavisno od oblika tumora i terapije.

Tabela 7. Učestalost recidiviranja zavisno od oblika tumora i terapije

Tretman	n (%)					
	NOS		MNO		RCT	
	Br. obolelih	Br. recidiva	Br. obolelih	Br. recidiva	Br. obolelih	Br. recidiva
TUR + BCG	363	27 (7.4)	152	49 (32.2)	159	57 (35.8)
TUR	128	9 (7.0)	51	31 (60.8)	46	35 (76.1)
	n.s.		$\chi^2 = 11.86; p < 0.001$		$\chi^2 = 21.75; p < 0.001$	

U grafikonu 9. dat je prikaz učestalosti recidiviranja tumora zavisno od oblika tumora i primenjene terapije.



Grafikon 9. Učestalost recidiviranja zavisno od oblika tumora i terapije

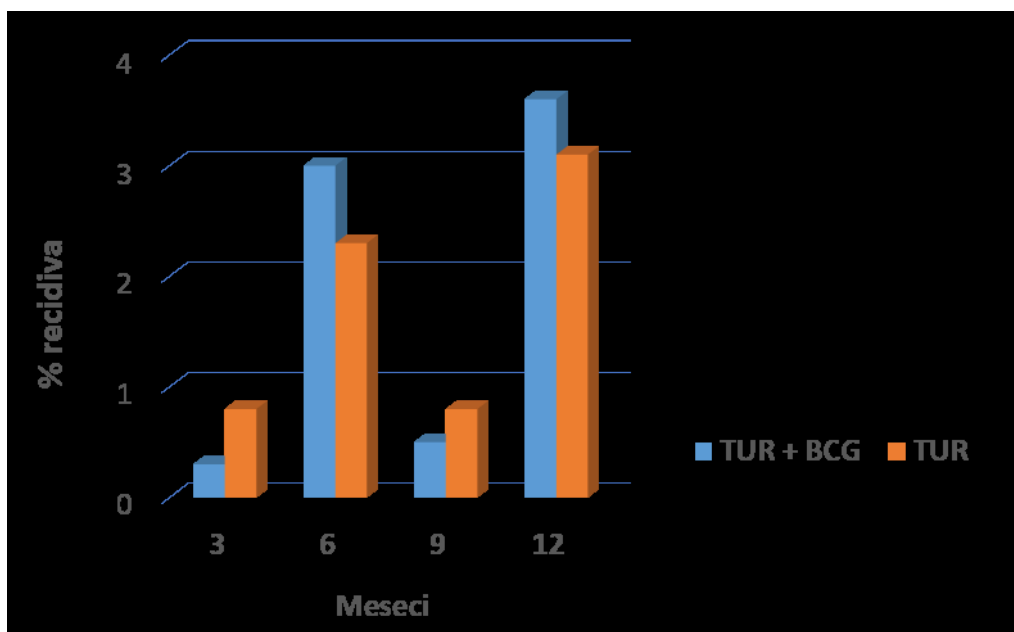
Između podgrupa NOS obe grupe pacijenata ne postoji statistički značajna razlika u periodu nastanka recidiva bolesti.

U tabeli 8. prikazan je period nastanka recidiva bolesti kod podgrupa NOS obe grupe pacijenata.

Tabela 8. Period nastanka recidiva kod NOS zavisno od primenjene terapije

Tretman	Br. obolelih	Recidivi, n (%)			
		Meseci			
		3	6	9	12
TUR + BCG	363	1 (0.3)	11 (3.0)	2 (0.5)	13 (3.6)
TUR	128	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.1)
Kolmogorov-Smirnov		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

U grafikonu 10. dat je prikaz perioda nastanka recidiva podgrupa NOS obe grupe pacijenata.



Grafikon 10. Period nastanka recidiva kod NOS zavisno od primenjene terapije

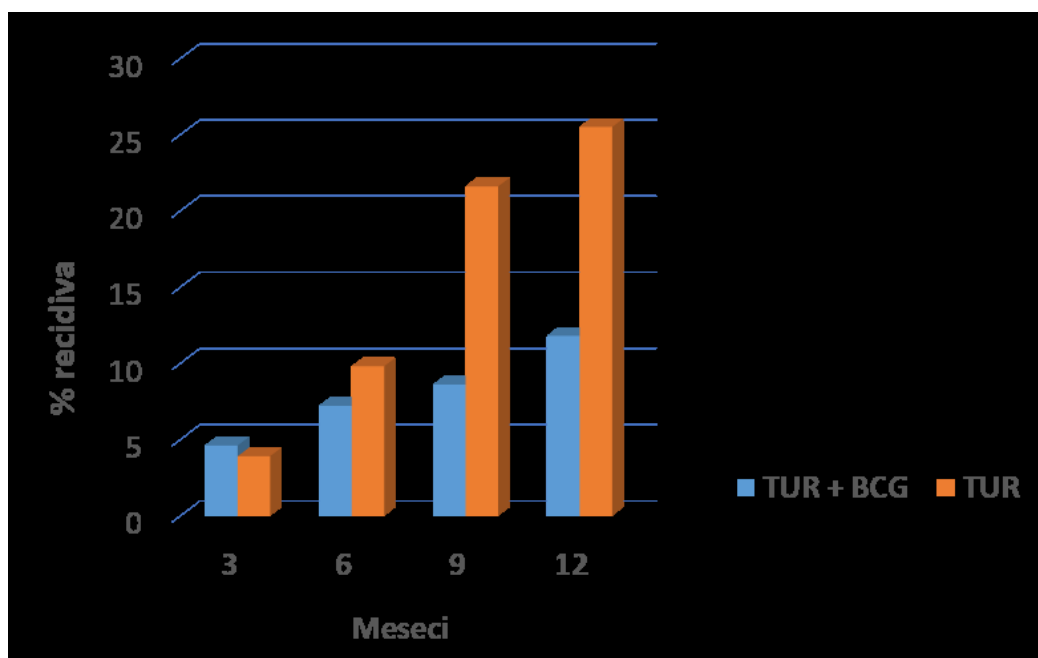
Između podgrupa MNO prisutna je statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja nakon 9 i 12 meseci praćenja, češće su se javljali recidivi kod grupe TUR. Između podgrupa RCT statistička značajnost prisutna nakon 6 i 9 meseci praćenja, češće su se javljali recidivi kod grupe TUR. U tabelama 9. i 10. prikazan je period nastanka recidiva za ove dve podgrupe pacijenata.

Tabela 9. Period nastanka recidiva kod MNO zavisno od primenjene terapije

Tretman	Br. obolelih	Recidivi, n (%)			
		Meseci			
		3	6	9	12
TUR + BCG	152	7 (4.6)	11 (7.2)	13 (8.6)	18 (11.8)
TUR	51	2 (3.9)	5 (9.8)	11 (21.6)	13 (25.5)
χ^2 test		n.s.*	n.s.	5.02; p<0.05	4.49; p<0.05

*Kolmogorov-Smirnov test

U grafikonu 11. dat je prikaz perioda nastanka recidiva kod MNO zavisno od primenjene terapije.



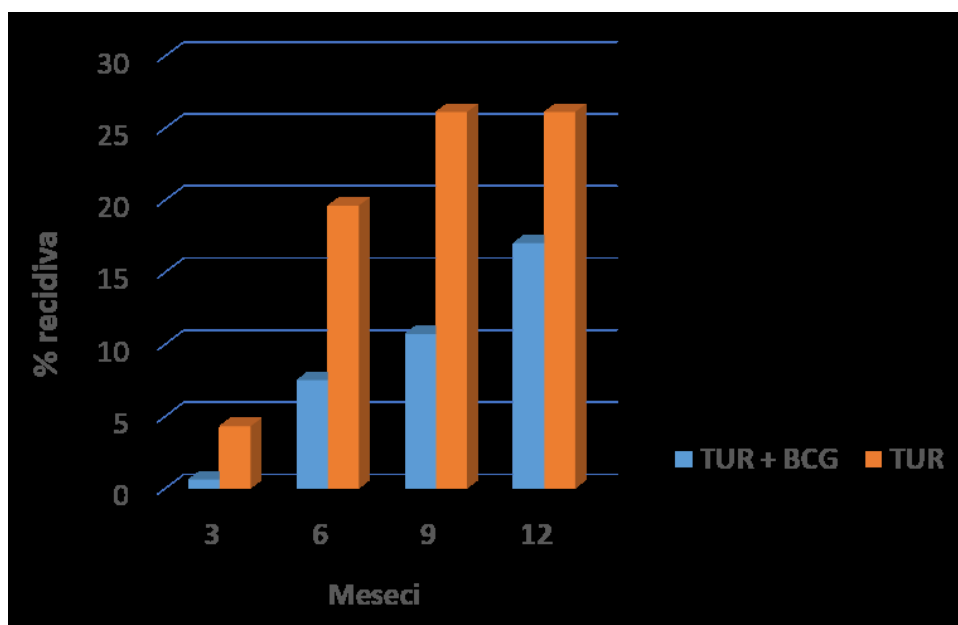
Grafikon 11. Period nastanka recidiva kod MNO zavisno od primenjene terapije

Tabela10. Period nastanka recidiva kod recidivnih tumora zaviso od primenjene terapije

Tretman	Br. obolelih	Recidivi, n (%)			
		Meseci			
		3	6	9	12
TUR + BCG	159	1 (0.6)	12 (7.5)	17 (10.7)	27 (17.0)
TUR	46	2 (4.3)	9 (19.6)	12 (26.1)	12 (26.1)
χ^2 test		n.s.*	4.37; p<0.05	5.75; p<0.05	n.s.

*Kolmogorov-Smirnov test

U grafikonu 12. dat je prikaz perioda nastanka recidiva kod RCT zaviso od primenjene terapije.



Grafikon 12. Period nastanka recidiva kod recidivnih tumora zaviso od primenjene terapije

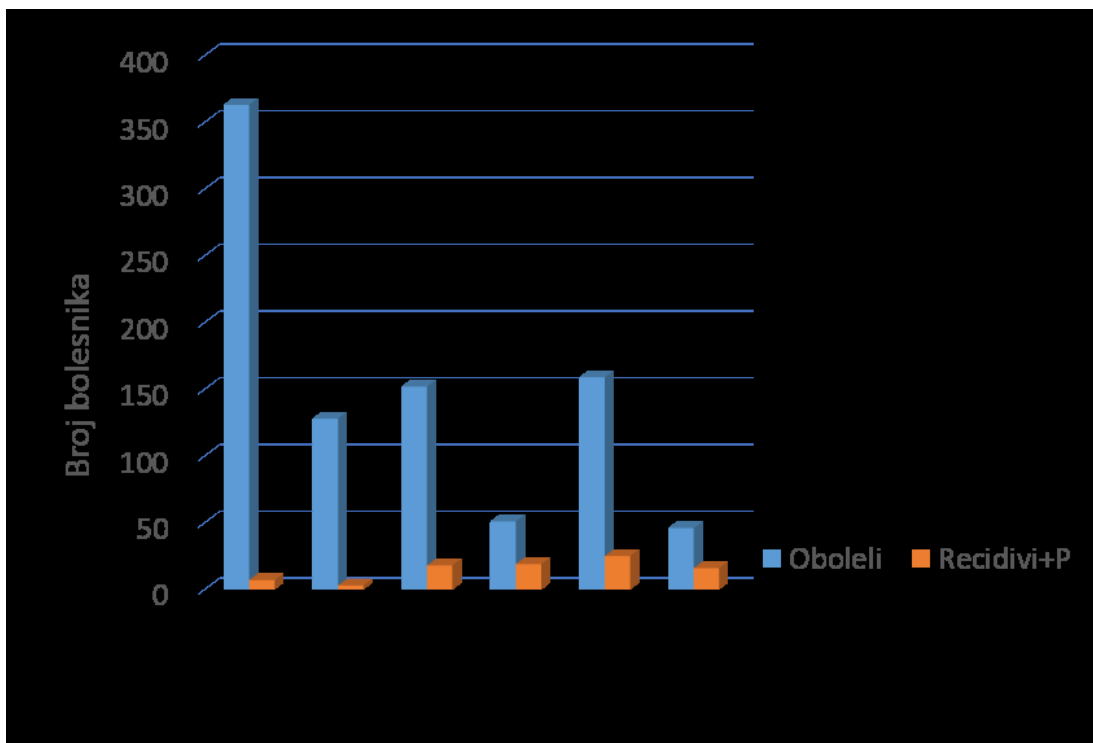
Progresija gradusa bolesti između podgrupa NOS nije bila statistički značajna, dok je razlika u progresiji gradusa između podgrupa MNO i RCT bila na nivou statističke značajnosti, što je prikazano u tabeli 11.

Tabela 11. Progresija iz gradusa G2 u gradus G3 tumora zavisno odoblika tumora i primenjene terapije

Tretman	n (%)					
	NOS		MNO		RCT	
	Broj obolelih	Br. recidiva sa progresijom	Broj obolelih	Br. recidiva sa progresijom	Broj obolelih	Br. recidiva sa progresijom
TUR + BCG	363	7 (1.9)	152	18 (11.8)	159	25 (15.7)
TUR	128	3 (2.3)	51	19 (37.2)	46	16 (34.8)
χ^2 test	n.s.*		14.88; p<0.001		6.95; p<0.01	

* Rađen Kolmogorov-Smirnov test

U grafikonu 13. dat je prikaz učestalosti progresije iz gradusa G2 u gradus G3 tumora zavisno od oblika tumora i primenjene terapije.



Grafikon 13. Progresija iz gradusa G2 u gradus G3 tumora zavisno odoblika tumora i primenjene terapije

Nije zabeležena statistička značajnost u učestalosti progresije stadijuma bolesti T između podgrupa NOS, dok je statistička značajnost

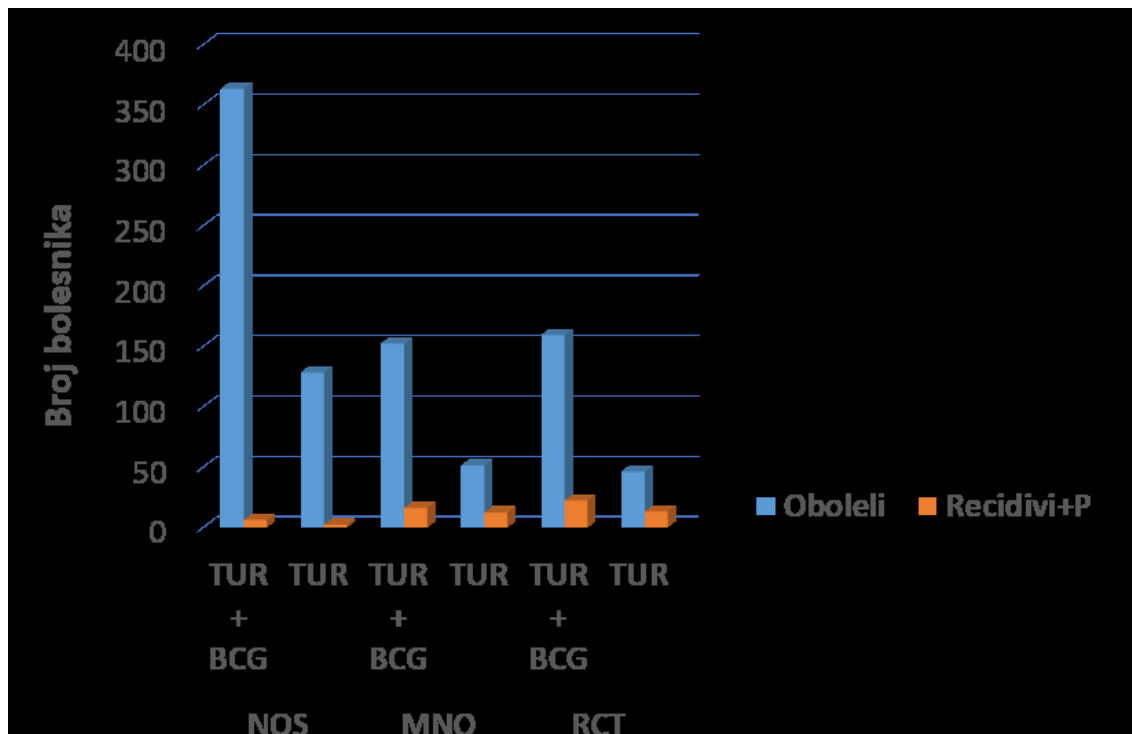
učestalosti progresije stadijuma bolesti T bila prisutna između podgrupa MNO i RCT, što je prikazano u tabeli 12.

Tabela 12. Progresija iz T1 stadijuma u viši stadijum bolesti

Tretman	n (%)					
	NOS		MNO		RCT	
	Broj obolelih	Br. recidiva sa progresijom	Broj obolelih	Br. recidiva sa progresijom	Broj obolelih	Br. recidiva sa progresijom
TUR + BCG	363	6 (1.6)	152	16 (10.5)	159	22 (13.8)
TUR	128	2 (1.6)	51	12 (23.5)	46	13 (28.3)
χ^2 test	n.s.*		4.39; p<0.05		4.27; p<0.05	

* Kolmogorov-Smirnov test

U grafikonu 14. dat je prikaz učestalosti progresije iz T1 stadijuma u viši stadijum bolesti.

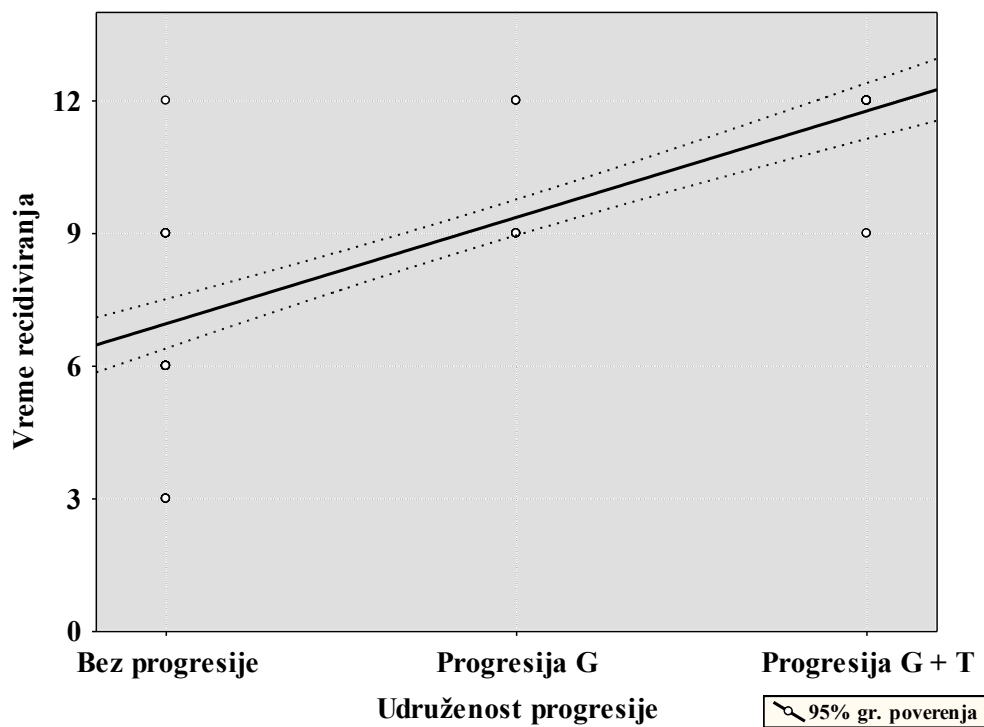


Grafikon 14. Progresija iz T1 stadijuma u viši stadijum bolesti

U tabeli 13. prikazana je korelacija progresije NIMBC i vremena recidiviranja u zavisnosti od primenjene terapije. Statistički visoko značajna korelacija između progresije NIMBC i vremena recidiviranja prisutna je kod pacijenata koji su tretirani terapijom TUR. Ova korelacija grafički je prikazana grafikonom 15.

Tabela 13. Korelacija progresije tumora i vremena recidiviranja u odnosu na vrstu terapije

Terapija	Koef. korelacije (r)	t vrednost	p vrednost
TUR + BCG	- 0,1419	1,64	0,10
TUR	0,8131	11,93	0,001

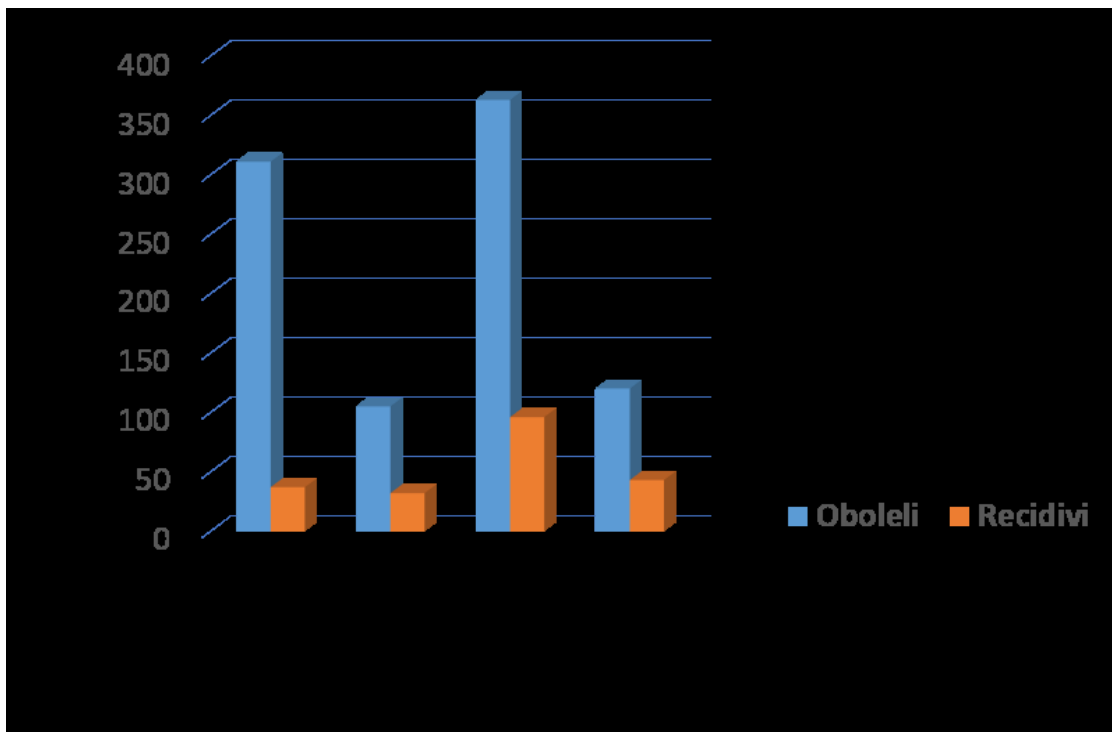


Grafikon 15. Korelacija progresije tumora i vremena recidiviranja u odnosu na vrstu terapije

Tabela 14. pokazuje učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije posmatrajući sve ispitanike, dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 16.

Tabela 14. Učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije

Terapija	n (%)				Značajnost (≤ 60: > 60)
	≤ 60 godina		> 60 godina		
	Br. obolel.	Br. recidiva	Br. obolel.	Br. recidiva	
TUR + BCG	311	37 (11.9)	363	96 (26.4)	$\chi^2=21.47$; $p<0.001$
TUR	105	32 (30.5)	120	43 (35.8)	n.s.
	$\chi^2=18.26$; $p<0.001$		$\chi^2=3.43$; $p=0.064$		



Grafikon 16. Učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije

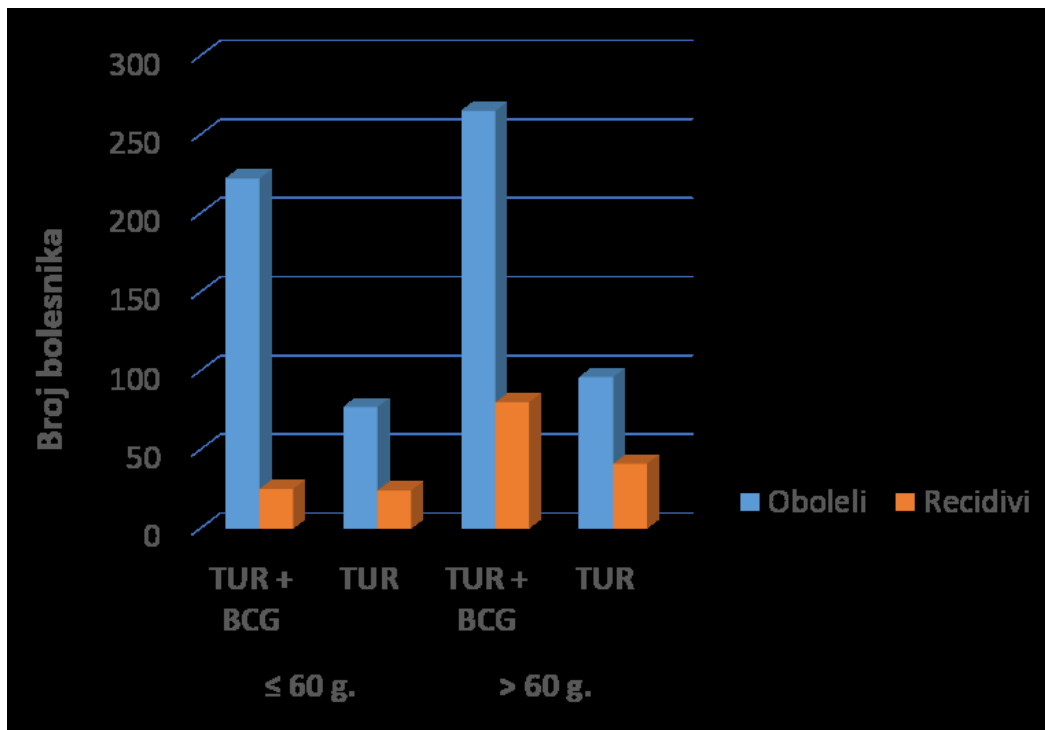
Iz ove tabele se vidi da je kod ispitanika do 60 godina života visoko statistički manja učestalost recidiviranja kod grupe TUR+BCG u odnosu na grupu TUR, dok ova razlika nije prisutna kod ispitanika iznad 60 godina. Istovremeno kod grupe TUR+BCG postoji visoko statistički

značajna razlika u učestalosti recidiviranja zavisno od životne dobi, pri čemu je učestalost recidiviranja visoko statistički veća kod ispitanika starijih od 60 godina, a u grupi TUR se ova značajnost ne uočava.

Tabela 15. pokazuje učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije posmatrajući samo osobe muškog pola, dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 17.

Tabela 15. Učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije kod osoba muškog pola

Terapija	n (%)				Značajnost (≤ 60: > 60)
	≤ 60 godina		> 60 godina		
	Br. obolel.	Br. recidiva	Br. obolel.	Br. recidiva	
TUR + BCG	222	25 (11.3)	265	80 (30.2)	$\chi^2=24.48$; $p<0.001$
TUR	77	24 (31.2)	96	41 (42.7)	n.s.
	$\chi^2=15.11$; $p<0.001$		$\chi^2=4.41$; $p<0.05$		



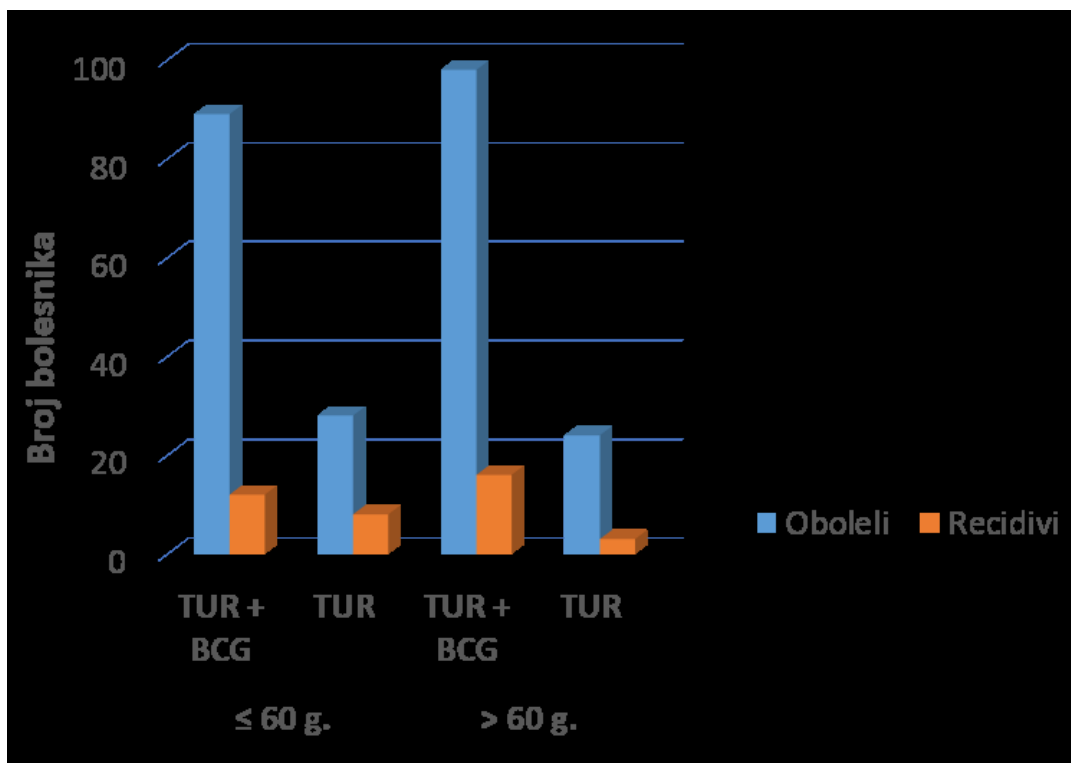
Grafikon 17. Učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije kod osoba muškog pola

Iz ove tabele se vidi da kod muškaraca postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja između grupe TUR+BCG i grupe TUR, s tim što je kod osoba do 60 godina ova razlika čak visoko statistički značajna. Iz iste tabele se vidi da u grupi TUR +BCG postoji statistički visoko značajna razlika zavisno od životne dobi, dok se ova značajnost ne registruje u grupi TUR, mada je procenat recidiva najveći u grupi muškaraca starijih od 60 godina koji nisu primali BCG terapiju nakon TUR.

Tabela 16. pokazuje učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije posmatrajući samo osobe ženskog pola, dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 18.

Tabela 16. Učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije kod osoba ženskog pola

Terapija	n (%)				Značajnost (≤ 60: > 60)
	≤ 60 godina		> 60 godina		
	Br. obolel.	Br. recidiva	Br. obolel.	Br. recidiva	
TUR + BCG	89	12 (13.5)	98	16 (16.3)	n.s.
TUR	28	8 (28.6)	24	3 (12.5)	n.s.
	n.s.		n.s.		



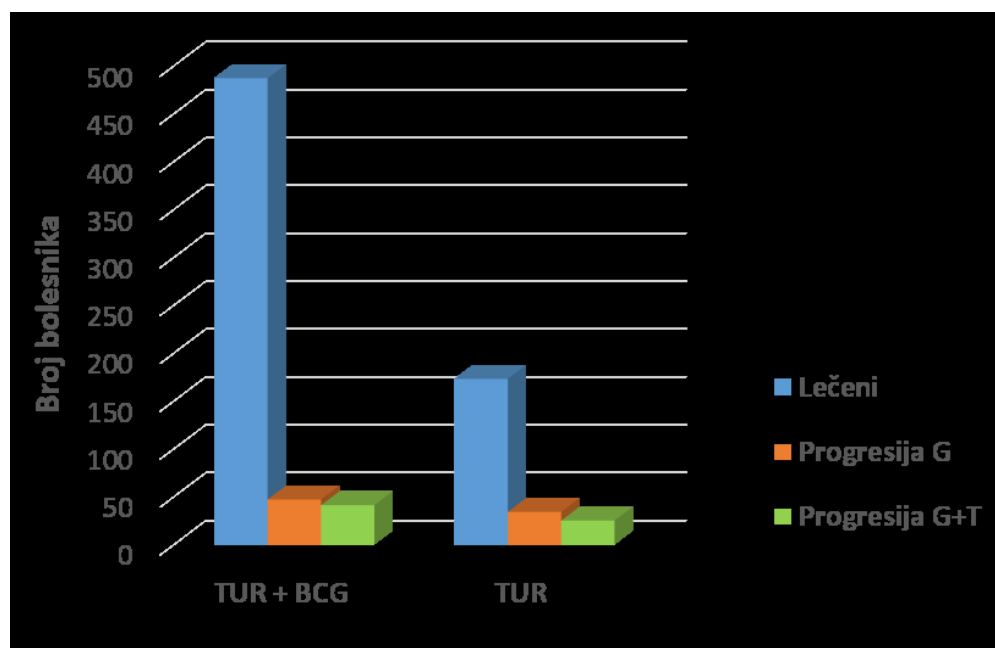
Grafikon 18. Učestalost recidiviranja zavisno od starosnih grupa i primenjene terapije kod osoba ženskog pola

Iz ove tabele se vidi da nije registrovana statistička značajnost u učestalosti recidiviranja kod ispitanika ženskog pola niti u odnosu na primenjenu terapiju niti u odnosu na životnu dob, i pored toga što se procenat recidiva između grupe I i grupe II, kod osoba do 60 godina starosti razlikuje za celih 15%, mada se nameće pitanje relevantnosti ovih poređenja obzirom na male apsolutne brojeve recidiva.

Tabela 17. pokazuje učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva, koji su registrovani kod svih ispitanika muškog pola zavisno od primenjene terapije, dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 19.

Tabela 17. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva kod svih ispitanika muškog pola zavisno od primenjene terapije

Terapija	Lečeni	Recidivi sa progresijom, n (%)	
		Progresija G	Progresija G + T
TUR + BCG	487	47 (9.6)	41 (8.4)
TUR	173	34 (19.6)	25 (14.4)
		$\chi^2=10.95; p<0.001$	$\chi^2=4.51; p<0.05$



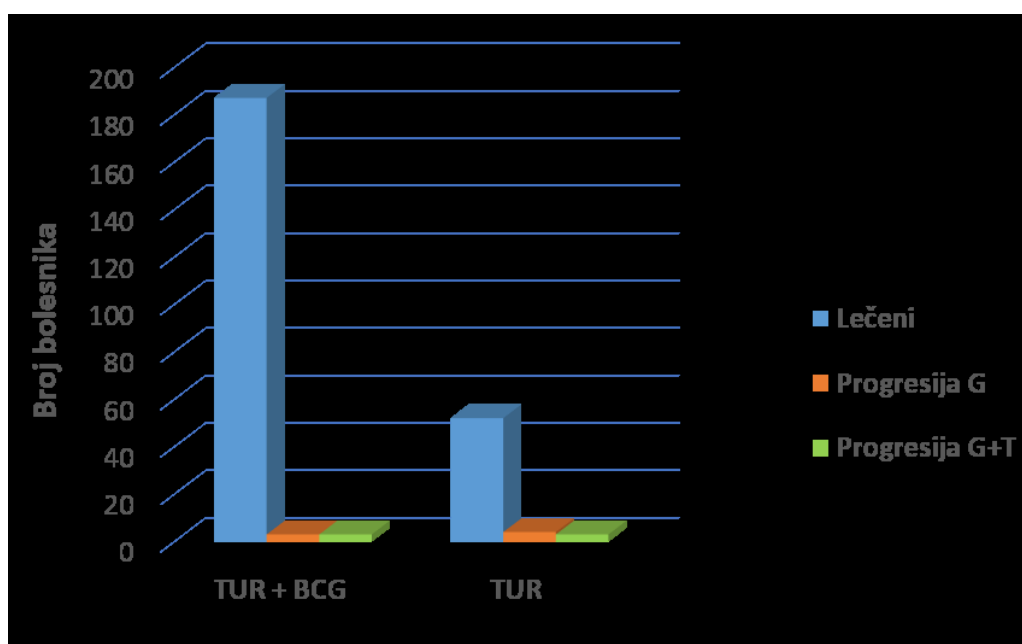
Grafikon 19. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva kod svih ispitanika muškog pola zavisno od primenjene terapije

Iz ove tabele se vidi da postoji statistički značajna razlika u učestalosti progrediranja bolesti kod recidiva, tako da je progresija bolesti statistički značajno češća, kod osoba muškog pola, koje nisu primale BCG terapiju nakon TUR.

Tabela 18. pokazuje učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva, koji su registrovani kod svih ispitanika ženskog pola zavisno od primenjene terapije. Dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 20.

Tabela 18. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva kod svih ispitanika ženskog pola zavisno od primenjene terapije

Terapija	Lečeni	Recidivi sa progresijom, n (%)	
		Progresija G	Progresija G + T
TUR + BCG	187	3 (1.6)	3 (1.6)
TUR	52	4 (7.7)	3 (5.8)
		n.s.	n.s.



Grafikon 20. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva kod svih ispitanika ženskog pola zavisno od primenjene terapije

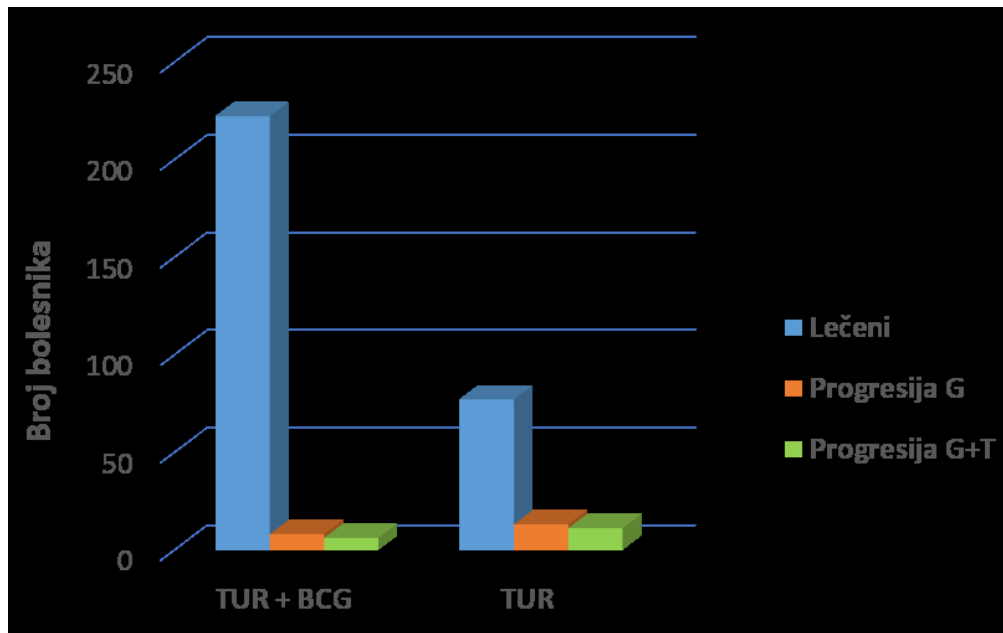
Iz ove tabele se vidi da nije registrovana statistički značajna razlika u učestalosti progresije bolesti kod recidiva koji su registrovani kod osoba ženskog pola zavisno od primenjene terapije, mada ostaje otvoreno pitanje, da li se ova zapažanja mogu smatrati relevantnim, obzirom na niske apsolutne brojeve recidiva sa progresijom.

Tabela 19. pokazuje učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva, koji su registrovani kod ispitanika

muškog pola, životne dobi 60 godina i mlađih, zavisno od primenjene terapije, dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 21.

Tabela 19. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva kod ispitanika muškog pola ≤ 60 godina

Terapija	Lečeni	Recidivi sa progresijom, n (%)	
		Progresija G	Progresija G + T
TUR + BCG	222	8 (3.6)	6 (2.7)
TUR	77	13 (16.9)	11 (14.3)
		$\chi^2=13.47; p<0.001$	$\chi^2=12.22; p<0.001$



Grafikon 21. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva kod ispitanika muškog pola ≤ 60 godina

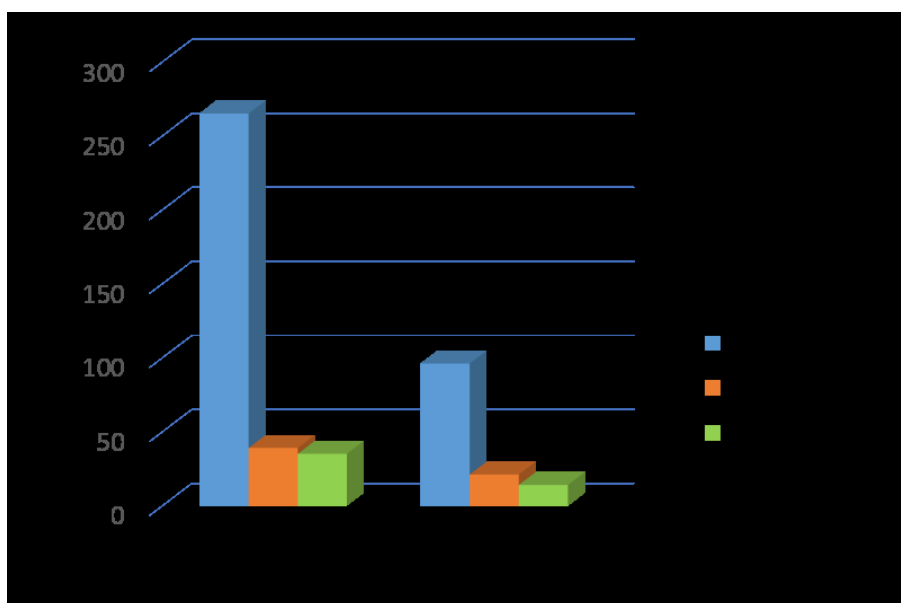
Iz ove tabele se vidi da je prisutna visoko statistički značajna razlika u učestalosti progresije bolesti kod recidiva, kod osoba muškog pola životne dobi 60 godina i mlađih, zavisno od primenjene terapije.

Tabela 20. pokazuje učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod recidiva, koji su registrovani kod ispitanika

muškog pola, starijih od 60 godina, zavisno od primenjene terapije, dok je grafički prikaz ove učestalosti dat u grafikonu 22.

Tabela 20. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod ispitanika muškog pola > 60 godina

Terapija	Lečeni	Recidivi sa progresijom, n (%)	
		Progresija G	Progresija G + T
TUR + BCG	265	39 (14.7)	35 (13.2)
TUR	96	21 (21.9)	14 (14.6)
		n.s.	n.s.



Grafikon 22. Učestalost progresije bolesti u gradusu (G) i stadijumu bolesti (T) kod ispitanika muškog pola > 60 godina

Iz ove tabele se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti progresije bolesti kod ispitanika muškog pola, starijih od 60 godina, zavisno od primenjene terapije.

5. DISKUSIJA

Uloga i značaj BCG intravezikalne imunoterapije, nakon TUR BT, u smanjenju stope recidiviranja potvrđena je brojnim objavljenim radovima, kao što to potvrđuje Gontero P. sa saradnicima u svom radu iz 2010.godine (89). Ova grupa autora u svojoj studiji ističu da je BCG nesumnjivo najefikasniji intravezikalni agens u prevenciji recidiva NIMBC, ali smatraju da su prisutne kontroverze kada je u pitanju uloga ovog agensa po pitanju progresije bolesti. Ova studija se poput naše bavila i ulogom životne dobi u učestalosti nastanka recidiva, smatrajući da starenje umanjuje imunološko reagovanje organizma, a lokalni imuni odgovor je ono na čemu se dejstvo BCG terapije upravo i zasniva. Retrospektivnom analizom koja je sprovedena na 1106 ispitanika ukazuju da su ispitanici stariji od 80 godina imali slabiji odgovor na BCG terapiju. Istovremeno ukazuju da nakon 5 godina kod svega 27% ispitanika starijih od 70 godina je bez recidiva bolesti, dok je kod mlađih od 70 godina ovaj procenat 37%, što je statistički značajna razlika. Naša studija je ukazala na ulogu BCG terapije u prevenciji recidiva bolesti, a takođe je ukazala i na značaj životne dobi u nastanku recidiva bolesti zavisno od primenjene terapije. Za razliku od ove grupe autora mi smo poredili pacijente mlađe i starije od 60 godina.

Brandau i Suttman 2007.g. prikazuju uspešnost ove terapije na osnovu tridesetogodišnjeg iskustva, i ističe da i dalje postoji prostor za unapređenje u primeni ove terapije (88). Oni smatraju da uprkos

velikom uspehu koji je postignut primenom ove terapije, i dalje su otvorena pitanja optimalne kliničke primene, mehanizma delovanja i potencijalnog unapređenja primene ove terapije. Našom studijom smo upravo pokušali da ukažemo na potrebu racionalnog pristupa u optimalnoj primeni ove terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi obzirom da naši rezultati ukazuju na to da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja bolesti kod svih oblika tumora, dok je učestalost javljanja neželjenih efekata ove terapije prisutna nevezano za oblik tumora.

Vasquez-Lavista LG. i saradnici 2007.g. govore o značaju ove terapije i ističu ulogu BCG kao imunomodulatora kod pacijenata obolelih od NMIBC (92). Oni smatraju da se efikasnost ove terapije zasniva na kompleksnoj i dugotrajnoj imunološkoj aktivaciji. Inicijalni korak u ovoj aktivaciji je vezivanje mikobakterija za sloj urotela koji zavisi od interakcije proteina fibronektina na površini bakterije sa fibronektinom u zidu mokraćne bešike. Granulociti i ostale imunokompetentne ćelije bivaju privučene na zid bešike što inicira imuni odgovor. Najvažniji mehanizam je direktna antitumorska aktivnost interferona i citotoksična aktivnost ćelija ubica. Među svim malignomima, kako ističe ova grupa autora, jedino je kod NMIBC dokazana efikasnost ove terapije. Precizan mehanizam delovanja BCG još uvek nije u potpunosti utvrđen. Zlotta sa saradnicima (93) konstatuje, da je kod većine pacijenata maksimalni periferni imuni odgovor registrovan već nakon četiri nedeljne instilacije iako je kod pacijenata koji nisu prethodno imunizovani na BCG antigen neophodno šest nedeljnih instilacija da bi se postigla maksimalna stimulacija.

Takođe je, zbog toksičnosti i neželjenih efekata ove terapija razmatrana mogućnost redukcije doze BCG, kao i smanjenja prepuručenog vremena uriniranja nakon intravezikalne instilacije. Standardno vreme uriniranja nakon intravezikalne instilacije je 1 do 2 sata, da bi se omogućila adekvatna adhezija mikobakterija. Andius sa saradnicima (94) u svom radu iz 2005. godine iznosi mišljenje da vreme uriniranja nakon intravezikalne instilacije može biti skraćeno kao alternativa redukciji doze BCG.

O istorijatu primene ove terapije govore 2008.g. Herr HW i Morales A (95). Ovi autori se u svom istraživanju bave pitanjem kako je BCG vakcina evoluirala do toga da postane standardna terapija za NMIBC. U svom istraživanju oni vrše pregled literature koja se bavi uspostavljanjem BCG terapije kao standarda u lečenju NMIBC, koja eradiciira i sprečava nastajanje recidiva, zaključujući pri tom da je BCG terapija ostala, poslednje tri decenije, najefikasnija lokalna terapija u lečenju NMIBC. O strategijama lečenja NMIBC visokog rizika pišu Sharma P. i saradnici u svom radu iz 2007.g. (96). Ovi autori smatraju da nespecifična imunološka modulacija, koja se dešava pri upotrebi BCG terapije nije u dovoljnoj meri razjašnjena, diskutujući pri tom o kompleksnosti imunog sistema i načinu na koji bi se mogao ostvariti terapijski benefit kod pacijenata obolelih od NMIBC visokog stepena rizika od nastanka recidiva. U kojoj meri je medicina napredovala sa primenom ove terapije u lečenju pacijenta sa NMIBC pišu Jacobs BL i saradnici u svom istraživanju objavljenom 2010.g. (97). Ovi autori komentarišući karcinom bešike kao bolest koja pokazuje izraženu sklonost ka recidiviranju i progrediranju stadijuma bolesti postavljaju

ranu dijagnozu bolesti kao imperativ. Rana dijagnoza i lečenje su neophodni da bi bila izvodljiva prezervacija mokraćne bešike, i da bi se poboljšao kvalitet života i preživljavanje. Konvencionalnu ili cistoskopiju sa belim svetlom smatraju zlatnim standardom u dijagnostici tumora bešike.

Upotreba fleksibilnog cistoscopa sa ili bez koagulacije malih tumorskih masa, koja se izvodi u ordinaciji, nakon intrauretralne administracije lidokain gela ne predstavlja poseban diskomfort za pacijenta i pacijenti je lako podnose (98). Nedostatak konvencionalne cistoskopije može biti otežana vizualizacija ravnih tumorskih lezija, lezija koje su praktično u nivou sluznice mokraćne bešike, kao što je na primer carcinoma in situ (CIS), što može dovesti do nepotpune elektroresekcije i većoj učestalosti recidiviranja. Fluorescentni agensi omogućavaju bolju vizualizaciju tkiva sa povišenim metabolizmom i doprinose potpunijoj inicijalnoj elektroresekciji NMIBC. Fluorescentna endoskopija, često nazivana i fotodinamička dijagnostika sa intravezikalnom aplikacijom fotosenzitivnog agensa, razvijena je da bi se unapredila rana dijagnoza malih NMIBC i CIS. Sve je prihvaćeniji stav da fotodinamička dijagnostika uz upotrebu

5-aminolevulonske kiseline, heksil aminolevulonske kiseline ili hipericina unapređuje detekciju tumora mokraćne bešike, posebno lezija koje nemaju intraluminalni rast ali imaju visok gradus bolesti. Još značajnije je dostignuće da elektroresekcija tumora pod fluorescentnim svetlom smanjuje rizik od lezija mokraćne bešike kao i rizik od nastajanja recidiva bolesti (99). 5-aminolevulonska kiselina je

prekursor biosinteze i dovodi do akumulacije fluorescentnih endogenih porfirina, uglavnom protoporfirina IX u ćelijama epitelnog porekla. Tačan mehanizam selektivne akumulacije protoporfirina IX u kancerskim ćelijama je još uvek nepoznat, mada postoji više teorija, uključujući razlike u ćelijskom metabolizmu, strukturalnim karakteristikama obolelog epitela, inflamaciju i hiperproliferaciju obolelog epitela (100).

Sheley MD sa saradnicima g. objavljuje sistematizovan prikaz randomiziranih studija i meta analiza koje potvrđuju značaj i mesto ove terapije u lečenju pacijenata obolelih od NMIBC (101). Ova grupa autora je u svojoj studiji obuhvatila rezultate dobijene u više od 80 randomizovanih studija i 11 meta analiza. Polazeći od činjenica da je 2002. godine u svetu registrovano 357 000 novoobolelih od karcinoma mokraćne bešike i 145 000 preminulih od ove bolesti, što je čini devetom po učestalosti malignom bolešću u svetu, da je u trenutku dijagnoze u 60-80% slučajeva bilo na nivou NMIBC, da je inicijalni tretman bio TUR, te da se u zavisnosti da li se radi o niskom, srednjem ili visokom stepenu rizika bolesti javlja 20%, 40% i 90% recidiva, nakon analize rezultata pomenutih studija, ova grupa autora dolazi do zaključka da je kod tumora srednjeg i visokog rizika od nastanka recidiva terapija intravezikalnom instilacijom BCG preporučena. Ovakvi rezultati su u skladu sa rezultatima dobijenim u našoj studiji, gde ne postoji statistički značajna razlika niti u učestalosti recidiviranja niti u učestalosti progresije bolesti kod NOS, odnosno kod tumora niskog rizika od recidiviranja.

Potvrđan odgovor na pitanje da li BCG intravezikalna instilacija može redukovati stopu recidiviranja NMIBC daju Han RF i Pan JG u istraživanju objavljenom 2006.g. (102). Ovi autori su u svojoj studiji pretražili rezultate 176 ispitivanja, eliminisali 151 ispitivanje i prepoznali 25 studija gde su imali adekvatnu informaciju o učestalosti recidiviranja kod 4767 pacijenata. Pacijenti obuhvaćeni studijom su podeljeni u dve grupe : oni kod kojih je sprovedena intravezikalna BCG terapija nakon TUR i oni kod kojih ova terapija nije sprovedena. U prvoj grupi od 2342 pacijenta recidiv se javio kod 949 (40,5%), dok se u drugoj grupi od 2425 pacijenata recidiv javio kod 1205 (49,7%). Nakon analize rezultata dobijenih studijama koje su uključili u svoje ispitivanje ovi autori dolaze do zaključka da je adjuvantna intravezikalna terapija BCG nakon TUR efikasna u profilaksi recidiviranja NMIBC, i da bi kod ovih pacijenata ovo trebalo da bude terapija izbora. Rezultati ovih autora su u skladu sa rezultatima naše studije kada se posmatraju svi ispitanici uključeni u studiju. Međutim prisutne su i razlike. Mora se respektovati činjenica da je studija ovih autora rađena na pet puta većem broju ispitanika. Naša studija se bavila i učestalčošću recidiviranja zavisno od oblika tumora, posebno su interesantni ispitanici sa tumorom niskog rizika, ali takođe smo se bavili i uticajem životne dobi i pola na učestalost recidiviranja zavisno od oblika primenjene terapije.

Preporuke za lečenje pacijenata sa NMBIC u kliničkoj praksi daju Lamm DL i saradnici 2008.g.(103). Ovi autori u svojoj studiji objašnjavaju da optimalna doza BCG još uvek nije precizno utvrđena ali da na jednu trećinu redukovana doza BCG daje slične rezultate što se

tiče učestalosti recidiviranja i učestalosti progresije bolesti. Ono što je posebno interesantno jeste da prema istraživanju ovih autora puna doza BCG daje bolje rezultate kod pacijenata sa multifokalnim ili visoko rizičnim tumorima. Ovakva zapažanja svakako daju na aktuelnosti i našim rezultatima, jer smo i mi u našem istraživanju se bavili značajem primene BCG terapije kod različitih oblika tumora, želeći da doprinesemo optimalizaciji primene ove terapije. Naši rezultati takođe indikuju da primena ove terapije nije jednako potrebna kod svih oblika tumora, što svakako dobija na značaju ako se ima cena ove terapije, ali čak i važnija činjenica da je učestalost i ozbiljnost komplikacija ove terapije, jednaka kod svih oblika tumora.

Pored toga što je BCG postala najrasprostranjenija i najšire primenjivana intravezikalna terapija, preporučena vodičem Evropskog Udruženja Urologa u lečenju NMIBC (104) usled neželjenih efekata ove terapije, moralo je doći i do kritičkih osvrta i pitanja da li je zaista ova terapija neophodna kod svih slučajeva pacijenata obolelih od NMIBC. O pokušajima modifikovanja BCG terapije i rezultatima lečenja primenom smanjenih doza BCG terapije pišu, u svojim radovima Ojeda sa saradnicima i Martinez-Pineiro sa saradnicima (105, 106).

O tretmanu pacijenata sa tumorom mokraćne bešike sa oštećenom bubrežnom funkcijom i uticaju BCG terapije na parametere bubrežne funkcije pišu u svojim radovima Escribano sa saradnicima, Modesto sa saradnicima i Bournakis sa saradnicima (107, 108, 109).

Našim istraživanjem utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja kod pacijenata obolelih od NMIBC u

slučajevima kada se radi o novootkrivenom tumoru promera do 3 cm. Takođe kada je reč o ovoj podgrupi pacijenata ne postoji statistički značajna razlika ni u periodu nastanka recidiva, kao ni u učestalosti progresije bolesti ni u pogledu gradusa bolesti niti u pogledu progresije stadijuma bolesti. Kod pacijenata koji imaju multiple novootkrivene tumore ili recidivni tumor postoje statistički značajne razlike, zavisno od primenjene terapije TUR+BCG ili samo TUR i u pogledu učestalosti recidiviranja kao i u pogledu progresije bolesti. Ovim istraživanjem utvrdili smo da je statistički značajno veći rizik od nastanka recidiva kod pacijenata kod kojih je oštećena bubrežna funkcija u trenutku početka lečenja koji su tretirani terapijom TUR+BCG, dok je kod pacijenata koji su tretirani terapijom TUR ovaj rizik visoko statistički značajan.

Ovim istraživanjem je još jednom kao i kod ostalih autora, potvrđen značaj primene BCG intravezikalne imuno terapije nakon TUR tumora.

Međutim, naše istraživanje ukazuje da je moguće a i neophodno biti selektivan pri primeni terapije intravezikalnom instilacijom BCG nakon TUR tumora, jer svaki NIMBC ne iziskuje primenu ove terapije, što je potvrđeno poređenjem učestalosti recidiviranja kod solitarnih novootkrivenih tumora dijametra do 3 cm.

Smatramo da ova činjenica, pored neželjenih efekata koje ova terapija izaziva kao i dosta visoke cene ove terapije otvara dilemu da li je primena ove terapije zaista neophodna kod svakog obolelog od NIMBC.

Pored ovih, već potvrđenih saznanja, našim istraživanjem želeli smo da utvrdimo da li postoji uticaj, i u kojoj meri, životne dobi i pola ispitanika na učestalost recidiviranja i progresije bolesti, kod ispitanika kod kojih je primenjen različit oblik terapije.

Činilo nam se da su ova pitanja i dalje u manjoj meri definisana, u do sada objavljenim istraživanjima, te da su i dalje prisutne kontroverze na ovu temu i kod autora koji su radili istraživanja na respektabilnim brojevima ispitanika, kako u svom istraživanju iz 2004. godine iznose Madeb i Messing (110). Ovi autori svojim istraživanjem potvrđuju činjenicu da značajan uticaj na tok i ishod bolesti, odnosno na učestalost recidiviranja i učestalost progresije bolesti imaju faktori kao što su pol i životna dob pacijenata. Rezultati ovih autora međutim, nisu u saglasnosti sa našim rezultatima ka je u pitanju ženska populacija iznad 60 godina, jer prema njihovim rezultatima bolest se u ovoj populaciji ponaša agresivnije, nego što je to slučaj u našem istraživanju, i ovi autori ovu činjenicu objašnjavaju da je kod njihovih ispitanika u trenutku dijagnostike bilo više komorbiditeta nego kod ispitanica preko 60 godina u našem istraživanju.

Ovim pitanjima se u svom istraživanju iz 2009. godine bavio i Gupta sa saradnicima (111). Ovim istraživanjem bilo je obuhvaćeno 561 ispitanika, srednja životna dob je bila 60.2 ± 4.4 , što je slično kao i u našem istraživanju, dok je kod njih najmlađi ispitanik imao 18 godina, dok je u našem istraživanju najmlađi ispitanik imao 23 godine. Kao i u našem istraživanju i ovi autori za poređenje uzimaju graničnu životnu dob od 60 godina. Slično našim rezultatima i ovi autori dolaze do

zaključka da se bolest, kod mlađih pacijenata prezentuje u manje agresivnom obliku.

Našim istraživanjem (tabela 14.) utvrđeno je da kod ispitanika do 60 godina života postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja između grupe ispitanika koji su nakon TUR primali BCG i grupe ispitanika kojima je TUR bio jedina terapija, dok ova razlika nije prisutna kod ispitanika iznad 60 godina životne dobi. Istovremeno kod grupe ispitanika koji su nakon TUR primali BCG postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja zavisno od životne dobi, pri čemu je učestalost recidiviranja visoko statistički veća kod ispitanika starijih od 60 godina, dok se u grupi ispitanika kojima je TUR bio jedina terapija ova značajnost ne uočava. Iz ovog proizilazi da ako se učestalost recidiviranja posmatra kao jedini parametar, posmatrajući sve ispitanike, najniža stopa recidiva je kod ispitanika koji su primali BCG nakon TUR, što je u skladu sa rezultatima, koje u svojim istraživanjima objavljuju Brandau, Babjuk i Sylvester sa saradnicima (88, 104, 112).

Kada posmatramo samo ispitanike muškog pola (tabela 15.) primećujemo visoku statističku značajnost u učestalosti recidiviranja kod mlađih od 60 godina zavisno od primenjene terapije, dok je kod starijih od 60 godina ova razlika na nivou statističke značajnosti. Ovo se može pripisati određenom stepenu infravezikalne opstrukcije koji je prisutan kod starijih muškaraca. Kod pacijenta koji nisu primali BCG ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja. Iz sledeće tabele (tabela 16.) vidi se da kod osoba ženskog pola ne postoji statistička značajnost u učestalosti recidiviranja, mada je kod žena

mlađih od 60 godina, učestalost recidiviranja ukoliko nisu primale BCG veća za celih 15%. Pri ovome se mora imati na umu činjenica da su, kada je posmatrana samo ženska populacija i kada je ova populacija podeljena na grupe i podgrupe, apsolutni brojevi recidiva mali, tako da ostaje otvoreno pitanje reprezentativnosti ovih rezultata.

Ovi rezultati ukazuju da pored oblika terapije, pol i životna dob, mogu imati uticaj na učestalost recidiviranja kob NMIBC. Ovi rezultati su delom u skladu sa rezultatima, koje u svojim istraživanjima objavljuju Madeb i Messing (110) kao i Chen i Shariat sa saradnicima (113, 114) u svojim istraživanjima.

Shariat i saradnici su u svom radu iz 2010 godine obavili pretraživanje publikacija od januara 1966 do jula 2009 godine. Oni iznose zapažanja da iako su muškarci 3 do 4 puta izloženiji riziku od nastajanja karcinoma mokraćne bešike kod žena je prognoza, tok i ishod bolesti lošija. Ovo objašnjavaju genetskim, anatomskim i hormonalnim razlikama. Ovi autori takođe smatraju da je životna dob, najveći pojedinačni faktor rizika od nastanka karcinoma mokraćne bešike i umiranja od ovog obolenja kada se ono dijagnostikuje. Ovo objašnjavaju time da stariji pacijenti imaju manju šansu da dobiju adekvatnu terapiju, bivaju podvrgnuti manje agresivnoj terapiji i češće budu podvrgnuti subdoziranoj terapiji. Ovakvi zaključci su samo delom u saglasnosti sa našim rezultatima. U našem istraživanju se bolest kod osoba ženskog pola predstavila kao manje agresivna, mada smo već naveli da smo svesni činjenice da kod podela ispitanika ženskog pola na grupe i

podgrupe apsolutni brojevi recidiva su izuzetno niski, što može biti razlog nereprezentativnih rezultata prilikom statističke obrade istih.

Ako posmatramo progresiju bolesti iz naših rezultata se vidi (tabele 17. i 18.) se jasno vidi da je kod muškaraca koji nisu primali BCG učestalost progresije bolesti visoko statistički češća, dok ova značajnost nije registrovana kod osoba ženskog pola. Kako smo već i naveli, pri analizi ovih rezultata, ne sme da se previdi činjenica malih apsolutnih brojeva recidiva sa progresijom bolesti kod osoba ženskog pola. Ovakvi naši rezultati, su saglasni sa rezultatima koje su u svom istraživanjima objavili Takenaka i saradnici (115) ali nisu u saglasnosti sa rezultatima Lerner i saradnika (116) Takenaka i saradnici u svojoj seriji navode da je efekat primenjen BCG terapije bio prisutan kod 86,5% ispitanika dok je petogodišnji period bez recidiva bio prisutan kod 78,5% ispitanika. Lerner i saradnici međutim ističu slabiji efekat BCG terapije kod ispitanika sa tumorima visokog rizika, dok je u našem ispitivanju i u ovoj grupi ispitanika prisutna statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja i progresiji bolesti zavisno od oblika primenjene terapije. Rezultati našeg istraživanja, međutim, pokazuju znatan stepen saglasnosti sa rezultatima koje u svom istraživanju objavljuju Chen i saradnici (113).

Daljom analizom dobijenih rezultata (tabele 19. i 20.) može se videti u kojoj meri životna dob muškaraca, pored oblika primenjene terapije, ima uticaj na učestalost progresije bolesti kod recidiva. Kod osoba muškog pola životne dobi 60 godina i mlađih učestalost progresije bolesti je visoko statistički češća zavisno od toga da li su

primali BCG terapiju ili ne, dok se ova značajnost ne uočava kod ispitanika starijih od 60 godina, što je u saglasnosti sa rezultatima koje u svom istraživanju objavljuju Chen i saradnici (113), i da su delom saglasni sa rezultatima koje su objavili Marsit i saradnici (117).

Svesni činjenice o registrovanim komplikacijama primene terapije intravezikalnom instilacijom BCG, koji se javljaju u 35% -71% bolesnika, ali i značajan morbiditet u 5% -23 % pacijenata, zbog sistematske sepse (90,91), prema svetskoj literaturi, a kako su učestalost i ozbiljnost neželjenih efekata lečenja u našoj ustanovi u skladu sa podacima iz literature, naime prema našem iskustvu, najčešće nuspojave su jeza, groznica, mikro i macrohematuria, dok su znatno ređe bile su ozbiljne komplikacije, kao što su razvoj tuberkuloze (TBC) urinarnog trakta, milijarna TBC pluća, kontraktura bešike, smanjenje kapaciteta bešike, stenoza uretre, pokušali smo našim istraživanjem da doprinesemo optimalnijoj i racionalnijoj primeni ove terapije. Smatramo da naši rezultati, koji govore da nema razlike u učestalosti recidiviranja niti u učestalosti progresije bolesti kod novootkrivenih NMIBC do 3 cm u promeru, dali korisnu informaciju u daljim ispitivanjima koja će se baviti pitanjem da li je primena ove terapije zaista neophodna u svim slučajevima NMIBC.

6. ZAKLJUČCI

U istraživanju, sprovedenom na 899 bolesnika obolelih od NMIBC tretiranih sa ili bez primene intravezikalne BCG imunoterapije nakon TUR, mogu se izvesti sledeći :

ZAKLJUČCI:

1. Intravezikalna imunoterapija BCG nakon TUR smanjuje učestalost recidiva tumorau ukupnoj populaciji ispitanika.
2. Primena intravezikalne imunoterapije BCG nakon TUR ne utiče na učestalost pojave recidiva, period nastanka recidiva, kao ni na učestalost progresije bolesti kod recidiva, kod novootkrivenih solitarnih tumora do 3 cm.
3. Primena intravezikalne imunoterapije BCG nakon TUR smanjuje učestalost recidiva, produžava period nastanka recidiva i smanjuje učestalost progresije bolesti kod recidiva, kod pacijenata sa multiplim novootkrivenim tumorima i sa novootkrivenim solitarnim tumorima većim od 3 cm, odnosno sa recidivnim tumorima.
4. Utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između progresije tumora i vremena recidiviranja i to samo u grupi ispitanika kod kojih nakon TUR nije primenjena intravezikalna BCG imunoterapija.

5. Intravezikalna BCG imunoterapija smanjuje učestalost recidiviranja tumora kod pacijenata muškog pola, ali ne i kod pacijenata ženskog pola i ona je efikasnija u starosnoj dobi do 60 godina

LITERATURA

1. Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle. *J Urol* 1998;160(2): 545-50.
2. Popović S. Human embryology. 3rd ed. (In Serbian). Belgrade: IRO Svetozar Marković; 1983.
3. Marković V. Urology. (In Serbian). Belgrade (SCG): Novinsko-izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1997.
4. Foster CS, Ross JS. Pathology of the urinary bladder. Philadelphia: Elsevier Inc; 2004.
5. Park JM. Development of urogenital system, In: P.C.Walsh's Campbell- Walsh Urology 8 th ed, Saunders- Philadelphia 2002:1748-63.
6. Cunha GR. Overview of epithelial-mesenchymal interactions in the bladder. *Adv Exp Med Biol* 1999; 462: 3-5.
7. De La Rosette J, Smedts F, Schoots C, Hoek H, Laguna P. Changing patterns of keratin expression could be associated with functional maturation of the developing human bladder. *J Urol* 2002; 168: 709-17.
8. Aboseif S, El-Sakka A, Young P, Cunha G. Mesenchymal reprogramming of adult human epithelial differentiation. *Differentiation* 1999; 65: 113-8.

9. Volmar KE, Fritsch MK, Perlman EJ, Hutchins GM. Patterns of congenital lower urinary tract obstructive uropathy:relation to abnormal prostate and bladder development and the prune belly syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 467-72.
- 10.Draganic V, editor. Human anatomy (In Serbian). Belgrade: Savremena Administracija; 1997.
- 11.Droes JT. Observations on the musculature of the urinary bladder and the urethra of the human foetus. *Br J Urol* 1974; 46: 179-85.
- 12.Davies L. Gray`s Anatomy, 34. ed. Longmans, London, 1967.
- 13.Anson BJ, Mc Vay CB . *Surgical Anatomy, Vol 1.* Saunders Company, London 1984.
- 14.Hollingshead WH. *Anatomy for surgeons,Vol. 2, The thorax, abdomen and pelvis.* Harper and Row, New York 1966.
- 15.Gray H. *Anatomy of the Human Body.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1918.
- 16.Lumley JSP, Craven JT, Aitken JT. *Essential Anatomy.* Churchil T, Livingstone, London-New York, 4. ed, 1987.
- 17.Warwick R,Williams P. *Gray`s Anatomy, 36-th.ed,* Churchil Livingstone London, 1980.
- 18.Milisavljevic M, editor. *Clinical Anatomy (In Serbian).* Belgrade: Nauka; 2002.

19. Rob CH, Smith P. Operative surgery-urology. Butterworths, London-Wellington, 1977.
20. Netter F. Atlas of human anatomy. Ciba-Geigy Co, Summit, New Jersey 1989.
21. Norman W. Learning anatomy by dissection. Georgetown University, Washington DC, 1992.
22. Whitfield H, Hendry W. Textbook of genitourinary surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh 1985.
23. Woodburne R, Burkel W. Essentials of human anatomy. Oxford University Press, New York Oxford 1988.
24. Anđelković Z, Somer Lj, Matavulj M, Lačković V, Lalošević D, Nikolić I, Milosavljević Z, Danilović V. Cell and tissue - first edition. (In Serbian). BonaFides, Niš, 2002.
25. Worthen N, Bustillo M. Effect of urinary bladder fullness on fundal height measurements. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 759-62.
26. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Campbell's Urology. (sixth edition) W. B. Saunders Company (EDS.), USA, Vol 1, 1992.
27. Cunha GR. Overview of epithelial - mesenchymal interactions in the bladder. Adv Exp Med Biol 1999; 462: 3-5.

28. Isotalo PA, Robertson SJ, Futter NG. Urinary bladder urachal remnants underlying papillary urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1252-3.
29. Hoyes AD, Ramus NI, Martin BG. Fine structure of the epithelium of the human fetal bladder. *J Anat* 1972; 111: 415-25.
30. Pantović S. Biomechanical characteristics of the wall of the urinary bladder [dissertation]. Kragujevac: Medical Faculty; 2004 (In Serbian).
31. Donker PJ, Droes JTPM, Van Ulder BM. Anatomy of the musculature and innervation of the bladder and urethra. In Chisholm, G. D., Williams DI, (eds.): *Scientific Foundation of Urology*, Chicago, Year Book Medical Publishers, 404-11, 1982.
32. Hald T, Bradley WE. *The Urinary Bladder: Neurology and Dynamics*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1982.
33. Dixon J, and Gosling J. Structure and innervation of human bladder. In Torrens M and Morrison JFB. (Eds.): *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 3-22, 1987.
34. Brading A. Physiology of bladder smooth muscle. In Torrens, M. and Morrison JFB(Eds.): *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 161-91, 1987.

35. Bradley WE, and Sundin T. The physiolog and pharmacology of urinary tract dysfunction: Clin Neuropharmacol 5: 131, 1982.
36. Anderson KE. Clinical relevance of some findings in neuroanatomy and neurophysiology of the lower urinary tract. Clin Sci 70, (Suppl. 14), 70: 215, 1986.
37. Finkbeiner AE. In vitro Responses of Detrusor Smooth Muscle to Stretch and Relaxation. Scand J Urol Nephrol Suppl 201: 5-11, 1999.
38. Finkbeiner AE, O'Donel PD. Responses of Detrusor Smooth Muscle to Stretch and Relaxation: in vitro study. Invest Urol 36: 193-8, 1990.
39. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 76: 967-1003, 1996.
40. Neuhaus J, Weiman A, Stolzenburg JU, Wolburg H, Horn LC, Dorschner W. Smooth muscle cells from human urinary bladder expres connexin 43 in vivo and in vitro. World J Urol 20: 250-4, 2002.
41. Dixon J. and Gosling J. Structure and innervation of human bladder. In Torens, M. and Morrison JFB. (Eds.): The Phisyology of the Lower Urinary Tract. Berlin, Springer-verlag, pp. 3-22, 1987.

42. Neuhaus J, Wolburg H, Hermsdorf T, Stolzenburg JU, Dorschner W. Detrusor smooth cells of the guinea-pig are functionally coupled via gap junctions in situ and in cell culture. *Cell Tissue Res* 309: 301-11, 2002.
43. Shibata Y, Kumai M, Nishii K, Nakamura K. Diversity and molecular anatomy of gap junctions. *Med Electron Microsc* 34: 153-9, 2001.
44. Hutch JA, and Rambo OA. A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. *J Urol* 97: 696, 1967.
45. McGuire EJ. Mechanism of urethral continence and their clinical application. *World J Urol* 2: 272, 1984.
46. Torens MJ. Urethral sphincteric response to stimulation of the sacral nerves in human female. *Urol Int* 33: 22, 1978.
47. Vein AJ and Barrett DB. Voiding function: Relevant anatomy, physiology and pharmacology. In Gillenwater JY, Howards S and Duckett J. (Eds.): *Textbook of Adult and Pediatric Urology*, 1987, pp. 862-80.
48. Kakehi Y, Hirao Y, Kim WJ, Ozono S, Masumori N, Miyanaga N, Nasu Y, Yokomizo A. Bladder Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 Suppl 1:i57-64.
49. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2000;50:7.
50. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75:316.

- 51.Linn JF, Sesterhann I, Mostofi FK. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients, J Urol 1998;159:1493.
- 52.Hamdy FC. Technical Aspects of Radical Cystectomy. EAU Update series, 2005:117.
- 53.Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? J Urol 2001;165:47-50.
- 54.Vuksanović A. Infiltrativni tumori mokraćne bešike. u: J. Nikolić Tumori urogenitalnih organa. Beograd 2005. (In Serbian).
- 55.Stenzl A, Cowan NC, DeSantis M et al.EAU guidelines: Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer; 2010:2-64.
- 56.Shinka T. Clinical study on urothelial tumors in dye workers in Wakyama city. J Urol 1991; 146: 1504.
- 57.Scott TS. Occupational bladder cancer. Brit Med J 1964; 2: 302.
- 58.Cole P. Smoking and cancer of lower urinary tract. New Engl J Med 1971; 284: 129.
- 59.Morrison AS. An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 1984; 131: 650.

60. Olumi AF. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1990; 50: 7081.
61. Hermanek P, Sabin LH. *Classification of Malignant Tumors*, 4th edit. Springer-Verlag: Berlin, 1992.
62. Sobin LH, Wittekind CH. *TNM classification of malignant tumors*. 5th edition. In editors. UICC. New York (NY), John Wiley and Sons. 1997. p. 187-90.
63. Stein JP, Lieskovsky G, Cote RJ. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer; long term results in 1054 patients. *J Clinical Oncology* 2001; 19: 666-75.
64. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The bladder consensus conference committee. The World Health Organisation/ International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435.
65. Jewet HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55: 366.
66. Spruck III CH, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54: 784-8.

67. Richter J, Jiang F, Gorog JP, Sartorius G, Egenter C, Gasser T, et al. Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridisation. *Cancer Res* 1997; 57: 2860-4.
68. Guilliford MC, Petruckevitch A, Burney PGJ. Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *BMJ* 1991; 303: 437-40.
69. Mansson A, Anderson H, Collen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer – influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-5.
70. Mariani AJ, Mariani MC, Machhioni MC, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult haematuria: 1000 haematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1988; 141: 350-5.
71. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton RI. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. *JAMA* 1986; 256: 224-9.
72. Dershaw DD, Panicek DM. Imaging of invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 544-50.
73. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 663-83.

74. Goessi C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997; 157: 480-1.
75. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160: 45-8.
76. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melamed MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. *Semin Urol* 1988; 6: 22-30.
77. Tribukait B, El-Bedeiwy A, Shaaban AA, Ghoneim MA. Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Urol* 1990; 144: 884-7.
78. Roy JY, Staerckel GA, Ayala. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-53.
79. Stenzl A, Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, DeSantis M, Kuczyk M et al. EAU guidelines: Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer; 2010:2-64.
80. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693-6.

81. Tekes A, Kamel I, Imam K. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:121-7.
82. Catalona WJ: Practical utility of specific red cell adherence test in bladder cancer. *Urology* 1981;18:113.
83. Sheinfeld J, Reuter VE, Melamed MR, Fair WR, Morse M, Sogani PC, Herr HW, Whitmore WF, Cordon-Cardo C. Enhanced bladder cancer detection with Lewis X antigens as marker of neoplastic transplantaion. *J Urol* 1990;143:285.
84. Summers JL, Coon JS, Ward RM, Falor WH, Miller AW, Weinstein RS. Prognosis in carcinoma of the urinary bladder based on tissue ABH and T antigen status and karyotype of the initial tumor. *Cancer Res* 1983;43:934.
85. Egawa S, Kuruma H. Search for biomarkers of aggressiveness in bladder cancer. *Eur Urol* 2006;50:20-22.
86. Schrirer BP, Vriesema JL. The predictive Value of p53, p27 and alfa-catenin for progression in superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2006;50:76-82.
87. Iles R, Chard T. Human chorionic gonadotropin expression by bladder cancers.
88. *J Urol* 1991;145:454.
89. Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a success story with

room for improvement. *Biomed Pharmacother* 2007; 61:299–305.

90. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, et al. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Uro* 2010;57:410-29

91. Ströck V, Dotevall L, Sandberg T, Gustafsson CK, Holmäng S. Late bacille Calmette-Guérin infection with large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int* 2010; 107: 1592-7

92. Lamm DL, Van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992, 146:32-5.

93. Vasquez-Lavista LG, Flores-Balcazar CH, Llorente L. The bacillus Calmette-Guérin as immunomodulator in bladder cancer. *Rev Invest Clin* 2007; 59:146-52.

94. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, Drowart A, Decock M, Pirson M, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy. Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol*. 2000;37:470–7.

95. Andius P, Fehrling M, Holmang S. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy: Experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int*. 2005;96:1290–3.

- 96.Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008; 179(1): 53-6.
- 97.Sharma P, Old LJ, Allison JP. Immunotherapeutic strategies for high-risk bladder cancer. *Semin Oncol* 2007; 34:165-72.
- 98.Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010; 60(4):244-72.
- 99.Herr HW, Schneider M. Outpatient flexible cystoscopy in men: a randomized study of patient tolerance. *J Urol*. 2001; 165:1971-1972.
- 100.Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int*. 2005;96(2):217-22.
- 101.Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology*. 2002; 60: 1025-1028.
- 102.Sheley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 195-205.
- 103.Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder

cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67:1216-23.

- 104.Lamm DL, Colombel M, Persad R, Soloway M, Böhle A, Palou J, Witjes A, Akaza H, Buckley R, Brausi M. Clinical practise recommendations for the menagment of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; (Suppl. 7): 651-66.
- 105.Babjuk M, OosterlinckW, Sylvester R, Kassinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2008; 54(2):303-14.
- 106.Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomized prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398–406.
- 107.Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against the recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242–7.
- 108.Escribano MJM, Ruiz EM, Grijalba MO, Martinez EG, Antolin AR, Terente MP. Acute renal failure due to interstitial

- nephritis after intravesical instillation of BCG. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11:238-40.
109. Modesto A, Marty L, Suc JM, Kleinknecht D, de Frémont JE, Marsepoil T, Veyssier P. Renal complications of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Am J Nephrol* 1991; 11(6):501-4.
110. Bournakis E, Dimopoulos MA, Bamias A. Management of advanced bladder cancer in patients with impaired renal function. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(6):931-9.
111. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004; 22:86-92.
112. Gupta P, Jain M, Kapoor R, Muruganandham K, Srivastava A, Mandhani A. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. *Indian J Urol*. 2009; 25(2): 207–10.
113. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder Cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-75.
114. Chen F, Langenstroer P, Zhang G, Iwamoto Y, See WA. Androgen dependent regulation of bacillus Calmette-Guérin induced interleukin-6 expression in human transitional carcinoma cell lines. *J Urol* 2003; 170:2009-13.

- 115.Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. BJUI 2009; 105:300-8.
- 116.Takenaka A, Yamada Y,Miyake I, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcome of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. Int J Urol 2008; 15:309-13.
- 117.Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy in associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2009; 27:155-9.
- 118.Marsit CJ, Houseman EA, Schned AR, Karagas MR, Kelsey KT. Promoter hypermethylation is associated with current smoking, age gender and survival in bladder cancer. Carcin 2007; 8 (28): 1745-51.