

UDK: 616.62-006.44(497.11)"2014/2021"

TUMORI UROTELA MOKRAĆNE BEŠIKE U TOPLIČKOM OKRUGU. EPIDEMIOLOŠKE, DEMOGRAFSKE, KLINIČKO-PATOLOŠKE I MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA LEČENIH U OB „ DR ALEKSA SAVIĆ“ U PROKUPLJU U PERIODU OD 2014. DO 2021. GODINE

Bratislav Vasiljević¹, Bojan Vučković¹, Boban Stamenković², Slađana Manić², Petar Vesović¹, Milan Bašić³, Slađan Petrović¹

¹Opšta bolnica "Dr Aleksa Savić", Odeljenje urologije, Prokuplje, Srbija

²Opšta bolnica "Dr Aleksa Savić", Odsek patologije, Prokuplje, Srbija

³Dom zdravlja Prokuplje, Služba hitne medicinske pomoći, Prokuplje, Srbija

Cilj studije je da ispita i opiše kliničko-patološke karakteristike malignih bolesti urotela mokraćne bešike, kao i komparativnu analizu njihovih patohistoloških rezultata u Topličkom okrugu, a u periodu od 2014. do 2021. godine.

Prospektivna studija je do sada obuhvatila 109 pacijenata sa novodijagnostikovanim tumorima mokraćne bešike u periodu od januara 2014. do decembra 2021. godine. U obzir su uzeti samo tumori epitela prelaznog tipa – urotela. Ukupan broj dijagnostikovanih pacijenata bio je muškarci N = 75 68,81%, žene N = 34 31,19%. Podaci su prikupljeni iz: istorije bolesti, cistoskopskih nalaza, radioloških pretraga (CT, IVU), patohistološkog nalaza.

Većina pacijenata se inicijalno prezentovala hematurijom (85,32% = 93) i srednjim trajanjem simptoma u dužini od 6 nedelja. Tumori epitela mokraćne bešike bez zahvatanja mišića (NMIBC) obuhvatali su 87,16% N = 95 (pTa N = 53 48,62%, pT1 N = 42 38,53%). Mišićno invazivni karcinom je otkriven kod 14 pacijenata (12,84%). Mišićno invazivni karcinom mokraćne bešike (MIBC) je značajno učestaliji uz postojanje solidnog tumora ($p = 0,001$), visokog gradusa tumora ($p = 0,001$) i veličine iznad 3 cm ($p = 0,001$). Procenat pacijenata koji je razvio recidiv je 48% sa prosekom pojave recidiva nakon 4. meseca (IKR:3-12 meseci), dok je 8% napredovalo u višu fazu sa srednjim trajanjem od 16 meseci ne računajući novootkrivene pacijente iz poslednje godine zbog trajanja perioda praćenja.

Tumor urotela obuhvata više od 96% ukupno otkrivenih karcinoma u našoj seriji. Stopa recidiva korelira sa literaturom uz napomenu da je sve veći procenat tumora visokog gradusa. Rezultat koji odstupa od literaturnih podataka je visoka incidenca karcinoma urotela kod žena u našoj seriji. Ovi rezultati su zapravo i glavna smernica za studije koje će uslediti, a u cilju otkrivanja uzročnika koji bi objasnili determinisane trendove.

Ključne reči: tumori, urotel, mokraćna bešika

UROTHELIAL CARCINOMA OF BLADDER IN TOPLICA COUNTY. EPIDEMIOLOGY, DEMOGRAPHICS, CLINICOPATHOLOGICAL FINDINGS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS MANAGED AT GENERAL HOSPITAL „ALEKSA SAVIĆ“, PROKUPLJE FROM 2014-2021. YEAR

The aim of the study is to examine and describe the clinical-pathological characteristics of malignant diseases of the urothelium of the urinary bladder, as well as a comparative analysis of their pathohistological results in the Toplic district, in the period from 2014 to 2021.

The prospective study has so far included 109 patients with newly diagnosed bladder tumors in the period from January 2014 to December 2021. Only tumors of transitional type epithelium - urothelium were taken into account. The total number of diagnosed patients was men N = 75 68.81%, women N = 34 31.19%. Data were collected from: medical history, cystoscopic findings, radiological examinations (CT, IVU), pathohistological findings. tumors, urothelium, urinary bladder

The majority of patients initially presented with hematuria (85.32% = 93) and the average duration of symptoms was 6 weeks. Epithelial tumors of the bladder without muscle involvement (NMIBC) comprised 87.16% N = 95 (pTa N = 53 48.62%, pT1 N = 42 38.53%). Muscle invasive cancer was detected in 14 patients (12.84%). Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is significantly more frequent with the existence of a solid tumor ($p = 0.001$), high-grade tumor ($p = 0.001$) and size above 3 cm ($p = 0.001$). The percentage of patients who developed a relapse was 48% with a median recurrence after 4 months (IQR: 3-12 months), while 8% progressed to a higher stage with a median duration of 16 months, excluding newly diagnosed patients from the last year due to the length of the period monitoring.

Urothelial tumor comprises more than 96% of the total cancers detected in our series. The recurrence rate correlates with the literature, noting that the percentage of high-grade tumors is increasing. A result that deviates from literature data is the high incidence of urothelial carcinoma in women in our series. These results are actually the main guideline for the studies that will follow, with the aim of discovering the causes that would explain the determined trends.

Key words: tumors, urothelium, urinary bladder

Uvod

Karcinom mokraćne beške predstavlja jedan od najčešćih maligniteta u svetu. Predstavlja dvanaesti najčešći karcinom uzevši u obzir oba pola. Karakteristika je da je učestaliji kod muškaraca sa odnosom 3,5 prema 1 u odnosu na ženski pol (1). Uprkos naprednim dijagnostičko-terapijskim protokolima i njihovoj uniformnoj implemetaciji, nema značajnog poboljšanja u lečenju ove bolesti u poslednjih nekoliko decenija (2). Cilj naše studije je da ispitamo epidemiološke, demografske i kliničko-patološke karakteristike pacijenata obolelih od karcinoma mokraćne beške u Topličkom okrugu. Studija je prospektivna sa do sada uključenih 109 pacijenata kod kojih je na odeljenju urologije OB "Dr Aleska Savić" u Prokuplju otkriven i lečen karcinom mokraćne beške od januara 2014. do decembra 2021. godine..

Materijali i metode

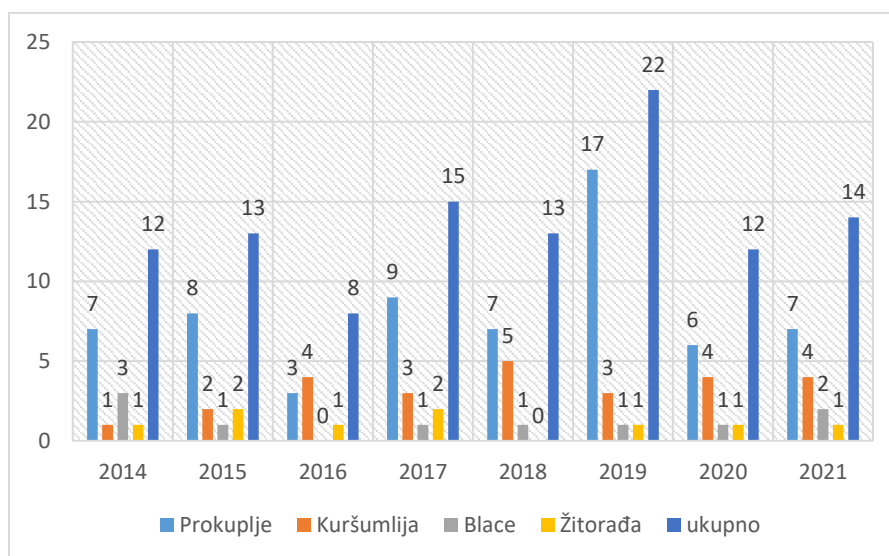
Svi pacijenti su nakon inicijalne dijagnostičke obrade po protokolu EAU inicijalno podvrgnuti transuretralnoj resekciji, kao standardnom postupku u terapiji, i inicijalnoj dijagnostici lečenja tumora mokraćne beške (6). Kod većine pacijenata je prilikom prve resekcije učinjeno potpuno uklanjanje tumora, posebno kod papilarnih formacija. Kod mešovite konfiguracije (papilarna i solidna) taj procenat je bio nešto niži, ali bez značajne statističke razlike. Patohistološke analize su urađene na odeljenju patologije

naše bolnice. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije, za vreme lečenja ili kontrole pacijenata, kao i naknadnim obradama iz dostupne dokumentacije. Patohistološke analize, detalji recidiva bolesti, kao i stadijumi tumorskih procesa pažljivo su razmatrani u kontekstu uspeha lečenja i postojanja eventualnih endemskih osobina u pojavi ove bolesti u Topličkom okrugu. Vreme do prvog recidiva, progresija do nastanka mišićno invazivne bolesti i periodi praćenja se pažljivo dokumentuju. U slučaju sumnje na inicijalno nepotpunu resekciju ili nedostatak mišićnog sloja u PH nalazu, učinjena je druga resekcija unutar 3 do 4 nedelje. Svi pacijenti su nakon PH verifikacije prikazivani Konzilijumu referentnog centra i potom praćeni po odgovarajućim protokolima kontrolnom cistoskopijom na 6 nedelja, potom na 3 meseca unutar 12 meseci, a zatim jednom godišnje.

Podaci su analizirani korišćenjem SPSS programa i izraženi u terminima učestalosti i procentima. Hi kvadrat test je korišćen za bivarijantne analize. Multivarijantne analize su rađene pomoću binarne logističke regresije. P manji od 0,05 je razmatran kao statistička značajnost.

Rezultati

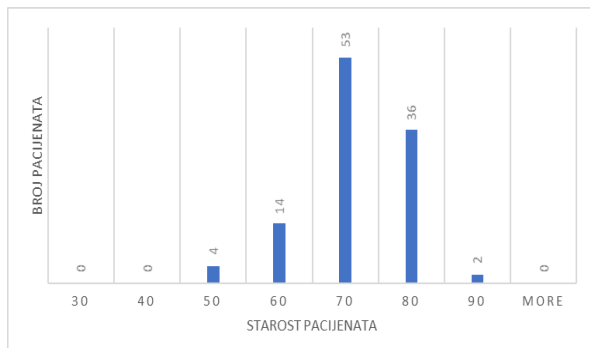
U periodu od 2014. do 2021. godine kod ukupno 111 pacijenata učinjena je transuretralna resekcija nakon inicijalne obrade i dijagnostike zbog sumnje na karcinom mokraćne beške. Grafikon 1.



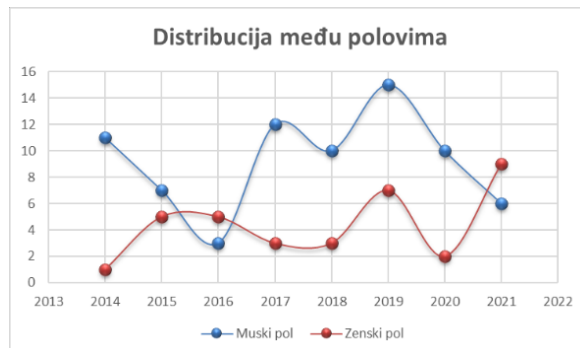
Grafikon 1. Distribucija broja pacijenata sa tumorom prelaznog epitela mokraćne beške u Topličkom okrugu od 2014. do 2021. godine

Nakon isključivanja benignih tumorskih procesa i dva neurotelna carcinoma, ukupno je otkriveno 109 (98,20%) tumora prelaznog epitela

mokraćne beške (muškarci N = 75, 68,81% srednja starost 66,39 godina) (Grafikon 2, Grafikon 3).



Grafikon 2. Starosna struktura pacijenata



Grafikon 3. Distribucija među polovima

Većina pacijenata se inicijalno prezentovala hematurijom koja je započela unutar prethodnih 6 nedelja (N = 100, 91,74%). Kod ostalih pacijenata simptomi su bili: izražene dizurične smetnje (58, 53,21%), izbacivanje ugrušaka bez hematurije (25, 22,94%), suprapubični bolovi (N = 8,7,34%). Kod 10 pacijenata (9,17%) tumor je incidentalno otkriven prilikom rutinskih ili sistematskih pregleda od strane urologa, radiologa ili ginekologa. Kod 88,99% pacijenata (N = 97) tumor je bilo moguće kvantifikovati ultrazvučno. Cistoskopskim pregledom najčešće uočena morfološka karakteristika bila je solidna formacija dijametra oko 20 mm (63%), potom su sledili tumori veličine do 10 mm (N = 19%). Ostalih 18% su bili multifokalni tumori i tumori koji su zahvatili velike površine u mokraćnoj bešici. Većina tumora nalazila se na jednom od bočnih zidova mokraćne beške (N = 69%), dok je 6% tumora bilo obostrano. Trigonum je bio obuhvaćen sa 25,2%, vrat beške 17%, prednji zid 35%, zadnji zid 29% i 9,8% krov mokraćne beške. Nakon PH verifikacije 46% pacijenata (N = 53) imalo je pTa, dok je 36,5% (N = 42) imalo pT1 stadijum bolesti. Trinaest pacijenata (11,3%) se inicijalno prezentovalo mišićno invazivnim karcinomom (MIBC) nakon prve transuretralne resekcije. Jedan (0,9%) pacijent je imao sarkomatoznu komponentu, dva (1,7%) pacijenta neuroendokrinu, dok je kod takođe dva (1,7%) pacijenta pronađena skvamozna komponenta tumora. MIBC je češće bio udružen sa prisustvom čvrstog tumora, kod tu-

mora visokog gradusa, kod tumora većih od 30 mm i kod prisustva zastojnih promena na bubrezima. Kada se u obzir uzme multivarijantna analiza, statističku značajnost je imala samo čvrsta konfiguracija i visok gradus tumora. Svih 109 pacijenata je podvrgnuto inicijalnoj transuretralnoj resekciji i kontrolnim cistoskopijama. Dvanaest (11,01%) pacijenata je podvrgnuto radikalnoj cistektomiji inicijalno nakon prve resekcije. Srednji period praćenja je 17 meseci. Recidiv se javio kod ukupno 55 (50,46%) pacijenata sa srednjim periodom praćenja od 4 meseca. U viši stadijum, unutar srednjeg trajanja od 16 meseci, napredovalo je 11,92% (N = 13). Većina pacijenata se inicijalno prezentovala hematurijom (86,24% N = 94) i srednjim trajanjem simptoma u dužini od 6 nedelja. (Tabela 1).

Tumori epitela mokraćne beške bez zahvatjanja mišića su obuhvatali 87,16% N = 95 (pTa N = 53, 48,62%, pT1 N = 42, 38,53%). Mišićno invazivni karcinom je otkriven kod N = 14 12,84%. U ukupnom broju neoplazmi većinu su činili tumori visokog stepena. MIBC su značajno učestaliji uz postojanje solidnog tumora (p = 0,001), visokog stepena (p = 0,001) i veličine iznad 3 cm. Procenat pacijenata koji je razvio recidiv je 48% sa prosekom pojave recidiva nakon 4. meseca (IKR:3-12 meseci), dok je 8% napredovalo u višu fazu sa srednjim trajanjem od 16 meseci ne računajući novootkrivene pacijente iz poslednje godine zbog trajanja perioda praćenja.

Tabela 1. Poređenje između MIBC i NMIBC.
Prosek starosti, pol, morfološke karakteristike, simptomi.

		MIBC		NMIBC		P vrednost
		N	%	N	%	
Pol	Muški	10	71,42	65	59,63	p = .82
	Ženski	4	28,57	30	27,52	
Prosek starosti		66,64 ± SD11,21		67,12 ± SD10,12		
Hematurija	Da	12	85,71	82	86,32	p = .95
	Ne	2	14,29	13	13,68	
Pr. trajanje simptoma		2,46 ± SD3,21		2,41 ± SD3,21		
Suprapubični bol	Da	2	14,29	6	6,31	p = .29
	Ne	12	85,71	89	93,69	
Incidentalni karcinom	Da	2	14,29	8	8,42	p .48
	Ne	12	85,29	87	91,58	
Hidronefroza	Da	6	42,86	15	15,79	p =.017 significant at p < .05
	Ne	8	57,14	80	84,21	
Veličina tumora	< 3cm	2	14,29	44	46,32	p =.023. significant at p < .05.
	> 3cm	12	85,29	51	53,68	
Konfiguracija	Papilarni	3	21,43	69	72,63	p = .000159 significant at p < .05
	Solidni ili miksni	11	78,57	26	27,37	
Fokalnost	Solitarni	10	71,43	62	65,26	p = .65
	Multipli	4	28,57	33	34,74	
Gradus	High grade	13	92,86	31	32,63	p = .000018 significant at p < .05
	Low grade	1	7,15	64	67,37	

Diskusija

Studija opisuje kliničke i patohistološke karakteristike karcinoma urotela, njegovu učestalost, demografske karakteristike i ishode lečenja u Topličkom okrugu unutar 8 godina. Incidenca tumora mokraćne beške u svetu iznosi 9,6 na 100 000 stanovnika, dok je u posmatranoj seriji u periodu od 2014. do 2021. godine incidenca 13,33 na 100 000 stanovnika (1). Starosna struktura je prikazana na Grafikonu 2 i korelira sa literaturom. Takođe, nije bilo značajne statističke razlike u pogledu prosečne starosti novootkrivenih pacijenata komparativno unutar poslednjih 15 godina prema dostupnim podacima. Tumor mokraćne beške predstavlja dvanaesti najčešći tumor u svetu, dok je 7. po redu u muškoj populaciji (1). Kada ovo uzmemo u obzir, u pogledu distribucije prema polu, naša serija korelira sa literaturom uz napomenu da je u 2021. godini došlo do odstupanja u smislu većeg broja novootkrivenih tumora kod osoba ženskog pola N = 9 60% naspram 6 pacijenata muškog pola (40%) (3). Da li je ovo trenutno statističko odstupanje ili početak drugačijeg epidemiološkog trenda, pokaže nastavak ispitivanja serije. Poseban osvrt u

ovome ćemo imati u planiranoj studiji koja za cilj ima sagledavanje učestalosti tumora mokraćne beške kod žena u kontekstu diferencijalne dijagnoze iritativnih simptoma donjeg urinarnog trakta i njihovim konačnim dijagnozama. Kao što se očekivalo, MIBC je statistički značajno povezan sa postojanjem solidnog tumora kao konfiguracije, visokim gradusom tumora i njegovom veličinom iznad 3 cm (4). Takođe, postojanje hidronefroze ima statističku značajnost za prisustvo MIBC što se može komentarisati kao posledica lokane invazije na jukstavezikalni i intravezikalni deo uretera u kome je prisutna infiltracija tumorskog tkiva. Kao i u dostupnim podacima iz literature, prisutan je određeni broj površnih tumora koji su imali hidronefrozu N = 15 (15,79%) (5). Razlog za ovu pojavu za sada nije pronađen i ostavlja mesta za ispitivanje lokalizacije ovih tumora, ispitivanje poremećaja kinetike Waldeyevovih prstenova i antirefluksnih mehanizama koji očigledno postaju insuficijentni u pojedinim slučajevima (6). Kao objašnjenje se može razmatrati i edem tkiva nastao kao posledica inflamacije na nivou vezikoureteralnog spoja. U ukupnom broju, tumor urotela je činio 98,20% dok su kod 2 pa-

cijenta pronađeni karcinosarkom i karcinoma *in situ* (CIS).

Zaključak

Tumor urotela obuhvata više od 96% ukupno otkrivenih karcinoma u našoj seriji. Stopa recidiva korelira sa literaturom uz napomenu da je sve veći procenat tumora visokog gradusa. U periodu praćenja od 2014. do 2021. godine, a u odnosu na prethodnih 10 godina, možemo zaključiti da se broj pacijenata sa dijagnostikovanim tumorom prelaznog epitela mokraćne bešike u Topličkom okrugu višestruko uvećao. U prilog ovome svakako ide ranija dijagnostika, multidisciplinarni pristup i promptni tretman inicijalnom resekcijom. Incidenca od 13,3 na 100 000 stanovnika predstavlja značajno višu vrednost u odnosu na svetski prosek od 9,6 na 100 000 stanovnika. Starosna struktura naše kohorte potvr-

đuje korelaciju ugroženosti starije populacije. Potrebno je napomenuti da demografija Topličkog okruga sa skretanjem ka staroj populaciji potencira penjanje incidencione krive. Epidemiološki podaci zahtevaju dalju obradu u kontekstu životnih navika (pušenje, alkohol) i prisustva faktora okoline (opštih i posebnih) i radne sredine kao progenitora ove bolesti. Poseban akcenat se odnosi na učestalost tumora bešike među polovima, jer naši podaci iz 2021. godine značajno odstupaju od literature i dostupnih studija iz regiona. U smislu dijagnostike, možemo zaključiti da morfološke karakteristike inicijalno mogu razlikovati mišićno invazivni karcinom (MIBC) od površnih tumora. Pridružena simptomatologija (hidronefroza, suprapubični i lumbalni bol) predstavljaju pozitivne faktore koji, uz prisutan tumorski proces, takođe imaju statističku značajnost u predikciji otkrivanja infiltrativnih tumora mokraćne bešike.

Literatura

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020 Mar 13;8(1):15.
2. Wallace D, Bryan R, Dunn J, Begum G, Bathers S. Delay and survival in bladder cancer. *BJU Int*. 2002;89(9):868-78.
3. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, et al. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55:368-71.
4. Park JC, Citrin DE, Agarwal PK, Apolo AB. Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer. *Curr Probl Cancer*. 2014 May-Jun;38(3):80-108.
5. Wong VK, Ganeshan D, Jensen CT, Devine CE. Imaging and Management of Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 19;13(6):1396.
6. Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, et al. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer* 2013;108:1534-40.
7. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol*. 2012;43(12):2097-108.