

# Adjuvantno intravezikalno liječenje mišićnoneinvazivnog karcinoma mokraćnog mjehura

---

Ključević, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:249111>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-10**

*Repository / Repozitorij:*

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek  
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Ivana Ključević**

**ADJUVANTNO INTRAVEZIKALNO  
LIJEČENJE NEMIŠIĆNOINVAZIVNOG  
KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Ivana Ključević**

**ADJUVANTNO INTRAVEZIKALNO  
LIJEČENJE NEMIŠIĆNOINVAZIVNOG  
KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2021.**

Rad je ostvaren na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek.

Mentor rada: doc.prim.dr.sc. Vladimir Grošić, dr. med

Lektor hrvatskog jezika: Ines Perlić, univ. bacc. philol. kroat.

Lektor engleskog jezika: Karla Penezić, univ. bacc. litt. comp. et philol. eng.

Rad ima 37 listova, 2 tablice i 4 slike.

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Urologija

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. POSTUPCI.....	2
3. KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA.....	3
3.1. Epidemiologija.....	3
3.2. Etiologija.....	3
3.3. Patologija.....	4
3.4. Stupnjevanje (engl. Staging) i klasifikacije.....	6
3.5. Nastanak, širenje i povrat bolesti.....	7
3.6. Simptomi i dijagnostika.....	8
3.7. Liječenje.....	10
4. NEMIŠIĆNOINVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA.....	12
5. ADJUVANTNO INTRAVEZIKALNO LIJEČENJE.....	14
5.1. Intravezikalna kemoterapija.....	14
5.2. Intravezikalna imunoterapija.....	14
5.3. Praćenje i prevencija.....	16
6. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U ADJUVANTNOM INTRAVEZIKALNOM LIJEČENJU KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	17
6.1. Intravezikalna primjena lijekova.....	19
6.2. Sigurnost.....	22
6.3. Edukacija bolesnika.....	22
6.4. Komplikacije intravezikalne terapije.....	23
6.5. Dokumentiranje postupaka.....	24
7. ZAKLJUČAK.....	25
8. SAŽETAK.....	26
9. SUMMARY.....	27
10. LITERATURA.....	28
11. ŽIVOTOPIS.....	33

## POPIS KRATICA

EAU - engl. European Association of Urology

BCG - Bacillus Calmette–Guérin

CIS - karcinom *in situ*

NAT - N-acetiltransferaza

PUNLMP - engl. Papillary urothelial neoplasia of low malignant potential

TNM – engl. Tumor, Node, Metastasis

ISUP – engl. International Society of Urological Pathology

FGFR-3 gen - engl. Fibroblast growth factor gene 3

RB - retionoblastomski gen

CT – kompjuterizirana tomografija

IVU – intravenska urografija

PSA – prostata specifični antigen

TUR – transuretralna resekcija

MMC – Mitomycin C

CFU – engl. Colony forming units

## 1. UVOD

Karcinom mokraćnog mjehura je deseti najčešće dijagnosticirani tumor. Češće nastaje u pušača. Histološki se u 90% slučajeva radi o karcinomu prijelaznog epitela. Prema dubini invazije i načinu liječenja dijelimo ga na mišićnoinvazivni i nemišićnoinvazivni karcinom. Nemišićnoinvazivni karcinom obilježen je visokom stopom povrata bolesti, a liječi se transuretralnom resekcijom tumora te kasnije dodatnom (adjuvantnom) intravezikalnom terapijom. Intravezikalna terapija, kemoterapija ili imunoterapija, značajno smanjuje stopu povrata bolesti. Prema suvremenim onkološkim standardima, ovim bolesnicima pristupa se na multidisciplinarni način. Budući da sudjeluju na svim stupnjevima dijagnostike i liječenja, medicinske sestre imaju nezamjenjivu ulogu u multidisciplinarnom timu. Medicinske sestre koje vrše intravezikalnu aplikaciju imunoterapije i kemoterapije moraju biti posebno educirane, poznavati indikacije i kontraindikacije za takvo liječenje, biti spremne prepoznati komplikacije i sudjelovati u njihovom liječenju, te voditi računa o svojoj sigurnosti i sigurnosti pacijenta. U ovom radu opisan je multidisciplinarni pristup takvim bolesnicima, mehanizam djelovanja intravezikalne terapije na tumore mokraćnog mjehura te uloga medicinskih sestara u specifičnom onkološkom liječenju.

## 2. POSTUPCI

U svrhu izrade ovog rada pretražena je baza MEDLINE/pubmed. Članci korišteni u tekstu su publicirani nakon 2000. godine, s iznimkom nekoliko starijih radova s probojnim spoznajama u ovom području. Također su korišteni podaci udžbenika iz područja urologije, Campbell Walsh Wein Urology, dvanaesto izdanje, te smjernica Europskog urološkog društva (engl. European Association of Urology, EAU) i Europskog udruženje medicinskih sestara u urologiji (engl. The European Association of Urology Nurses, EAUN).

Korištene su ključne riječi: Bacillus Calmette-Guerin (BCG); Bladder carcinoma; intravesical therapy; Mitomycin C.; urothelial carcinoma.



### 3. KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA

#### 3.1 Epidemiologija

Karcinom mokraćnog mjehura je deseti najčešće dijagnosticirani tumor, a kod muškaraca se nalazi na šestom mjestu. Godišnje se dijagnosticira nešto više od pola milijuna slučajeva te je uzrok smrti za nešto više od 200 tisuća ljudi (1). Incidencija i prevalencija rastu s dobi, s vrhuncem pojavljivanja bolesti u osmom desetljeću (2). Dobno standardizirana incidencija u svijetu za muški spol iznosi 9,5 slučaja godišnje na 100 000 ljudi, a 2,4 slučaja godišnje za ženski spol. Incidencija je najviša u europskim zemljama: Grčkoj, Španjolskoj, Italiji, Belgiji i Nizozemskoj te u Sjevernoj Americi. Uočeni geografski obrazac je odraz visoke prevalencije pušača, što je glavni čimbenik rizika za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. Također određena populacija u Sjevernoj i Subsaharskoj Africi ima višu incidenciju od ostatka populacije, što se povezuje s kroničnom infekcijom krvnim metiljem *Schistosoma haematobium* (1,3). Globalno, incidencija karcinoma mokraćnog mjehura raste, no zadnjih dvadeset godina se bilježi pad stope smrtnosti. Pad mortaliteta u razvijenim zemljama primarno se povezuje s tehnološkim i znanstvenim napretcima u liječenju poput endoskopske resekcije tumora, adjuvantne intravezikalne primjene kemoterapeutika te interaktivne intravezikalne imunoterapije (4). Farmakoekonomske studije su pokazale da je karcinom mokraćnog mjehura jedan od najskupljih karcinoma, gledano prema medicinskim troškovima liječenja i doživotnog praćenja bolesnika (5).

#### 3.2. Etiologija

Nastanak karcinoma mokraćnog mjehura se povezuje sa unutrašnjim (genetskim) čimbenicima i vanjskim čimbenicima rizika poput izlaganja kancerogenima, nutritivnim faktorima, unosu alkohola, upalama, infekcijama, zračenjem i ostalo. Od genetskih faktora zabilježeno je nekoliko polimorfizama u genomu koji su povezani s višom incidencijom. Jedan od njih je u genu koji kodira N-acetiltransferazu (NAT), enzim koji detoksificira nitrozamine, kancerogene za stanice prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Također, enzim glutation – S – transferaza konjugira nekoliko reaktivnih spojeva, uključujući arilamine i nitrozamine, a osobe koje imaju polimorfizam, kod kojeg je funkcija ovog enzima smanjena, imaju veći rizik za nastanak karcinoma mokraćnog

mjehura (6). Zabilježeno je da rođaci u prvom koljenu imaju 2 puta veći rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, no obitelji u kojih više članova imaju istu bolest su rijetke (6).

Od vanjskih čimbenika glavni i najznačajniji za nastanak karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura jest pušenje. U oko 60% muškaraca i 30% žena, nastanak ovog karcinoma se povezuje s pušenjem. Ukupno u pušača je 2 do 6 puta veća šansa za razvoj navedenog karcinoma, gdje su intenzitet (broj cigareta po danu) i godine pušenja linearno povezane s povišenim rizikom (1,7). Rizik za pasivne pušače je nizak i jednak kao kod nepušača (8). Duhanski dim sadrži aromatske amine i policikličke aromatske ugljikovodike koji se izlučuju preko bubrega, koncentriraju u mokraćnom mjehuru i direktno kancerogeno djeluju na stanice prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Također, aromatskim aminima su profesionalno izloženi radnici u industrijskim pogonima koji prerađuju boju, metal i naftne derivate. U razvijenim zemljama su ti rizici smanjeni smjernicama o zaštiti na radu, stoga radnici u toj industriji više nemaju veću incidenciju karcinoma mokraćnog mjehura u odnosu na opću populaciju (4,9). Nadalje, kronična infekcija krvnim metiljem *Schistosoma haematobium* je važan faktor rizika za nastajanje karcinoma pločastog epitela mokraćnog mjehura. To je naročito važno u područjima Subsaharske Afrike, Južne Amerike, Kariba i Srednjeg istoka gdje je takva infekcija endemična (1,10). Izlaganje ionizirajućem zračenju nosi povećani rizik, kao i korištenje lijekova poput ciklofosfamida i pioglitazona (4). Prehrambene navike imaju ograničen utjecaj. Mediteranska prehrana, u sklopu koje je istaknut unos velike količine povrća i nezasićenih masnih kiselina te umjerena konzumacija proteina se povezuje kao protektivni čimbenik kod nastajanja karcinoma mokraćnog mjehura (4,11).

### 3.3. Patologija

Histološki, 90% karcinoma mokraćnog mjehura potječu od prijelaznog epitela (urotela), 5% od pločastih stanica nastalih metaplazijom (pretvorbom stanica prijelaznog epitela u stanice pločastog) te manje od 2% su adenokarcinomi. Karcinom prijelaznog epitela je najčešća maligna bolest urotakta i drugi najčešći uzrok smrti među urogenitalnim tumorima (2). Normalan epitel mokraćnog mjehura je višeslojan, debljine i do sedam slojeva stanica. Lezije preteče karcinomu čine kontinuum koji započinje hiperplazijom. Hiperplaziju fenotipski karakterizira povećanje broja stanica, odnosno debljine epitela. Genotipski se često može raditi o oštećenjima devetog

kromosoma. Nadalje, hiperplaziju prati displazija koju karakteriziraju citološke i nuklearne promjene te čine klasičnu preneoplastičnu pretvorbu. U ovim stanicama se uz oštećenje 9-tog kromosoma može pronaći i oštećenje tumor supresor gena p53 (2). Izolirana displazija može napredovati do karcinoma *in situ* (CIS) u 19% slučajeva, a u bolesnika koji su već imali karcinom mokraćnog mjehura u 60% slučajeva (12). Nadalje, u početku je karcinom mjehura ograničen samo na sluznicu ili okolno tkivo ali ne infiltrira mišićni sloj. Tada ga nazivamo nemišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura. Taj pojam obuhvaća karcinom *in situ*, papilarnu neoplazmu niskog malignog potencijala (engl. Papillary urothelial neoplasia of low malignant potential, PUNLMP), karcinom niskog gradusa (engl. Low grade) i karcinom visokog gradusa (engl. High grade) (2,4).

Karcinom *in situ* je karakteriziran kao nepapilarna ravna promjena gdje površinske stanice epitela sadrže tumorske stanice visokog gradusa. Njegova važnost je što genetske promjene koje se dovode u vezu s njegovim nastankom su značajnije od tumora niskog gradusa, te mu omogućuju širenje ispod zdravog epitela prema mokraćovodima i prostatičnoj mokraćnoj cijevi te ga čine pretečom lezijom invazivnom karcinomu. PUNLMP ima papilarni oblik rasta i karakterizira je minimalna atipija epitelnih stanica koje su obično zadebljane i raspoređene u više od sedam slojeva te najčešće locirane na vratu mokraćnog mjehura. Karcinom niskog gradusa ima tipičnu papilarnu građu na peteljci te se povezuje s značajnijom atipijom stanica od PUNLMPa te multifokalnom prirodom rasta. Karcinom visokog gradusa se sastoji od spojenih papilarnih peteljci, nepravilnog je rasta s značajnim atipijama stanica i većim brojem mitozama. Preko 80% karcinoma visokog gradusa, ako se ne liječi, prodrći će u podležecu stromu i mišićni sloj (2). Kada karcinom mokraćnog mjehura, u pravilu onaj visokog gradusa, infiltrira podležecu laminu propriju, nazivamo ga invazivnim karcinomom. Njega prema dubini invaziji i načinu liječenja dijelimo na nemišićnoinvazivni (gdje pripadaju prethodno nabrojene promjene i invazivni karcinom koji prodire samo u laminu propriju) i mišićnoinvazivni karcinom (koji prodire u mišićni sloj mokraćnog mjehura).

### 3.4. Stupnjevanje (engl. Staging) i klasifikacije

Kao i svaki maligni tumor, tako i karcinom mokraćnog mjehura klasificiramo prema TNM (Tumor, Node, Metastasis) klasifikaciji, gdje T označava primarni tumor, N zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova i M postojanje udaljenih metastaza. Papilarni tumori ograničeni na sluznicu se klasificiraju kao Ta, a oni koji prodiru u laminu propriu kao T1. Ravni tumori visokog gradusa ograničeni na sluznicu se klasificiraju kao karcinom *in situ* (CIS). Svi oni čine skupinu nemišćinoinvazivnih tumora te se mogu liječiti transuretralnom resekcijom u kombinaciji s intravezikalnom primjenom kemoterapije ili imunoterapije. (4,13). U Tablici 1 prikazana je TNM klasifikacija urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura.

**Tablica 1.** TNM klasifikacija urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura (4)

<b>T - Primarni tumor</b>	
TX	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Nema dokaza primarnom tumoru
Ta	Neinvazivni papilarni karcinom
Tis (CIS)	Karcinom <i>in situ</i> (ravni tumor)
T1	Tumor prodire u subepitelno vezivno tkivo (probija laminu propriu)
T2	Tumor prodire u mišićni sloj T2a – površinski sloj (unutarnja polovica debljine) T2b – dubinski sloj (vanjska polovica debljine)
T3	Tumor prodire u prevezikalno vezivno tkivo T3a – vidljivo mikroskopski T3b – vidljivo makroskopski
T4	Tumor prodire u jedno od slijedećega: Prostatičnu stromu, sjemene mjehuriće, maternicu, rodnicu, zdjelični zid, trbušnu stijenk T4a – prodire u prostatičnu stromu, sjemene mjehuriće, maternicu, rodnicu T4b – prodire u zdjelični zid ili trbušnu stijenk
<b>N – Regionalni limfni čvorovi</b>	
NX	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova se ne može odrediti

N0	Bez zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova
N1	Metastaza u jednom limfnom čvoru u maloj zdjelici (hipogastrični, obturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni limfni čvorovi)
N2	Mnogobrojne metastaze u limfnim čvorovima u maloj zdjelici
N3	Metastaze oko zajedničkih ilijakalnih krvnih žila
<b>M – udaljene metastaze</b>	
M0	Bez udaljene metastaze M1a - Metastaze u neregionalne limfne čvorove M1b - Ostale udaljene metastaze

Histološki se karcinom prijelaznog epitela prema Međunarodnom udruženju urološke patologije (engl. International Society of Urological Pathology, ISUP) i Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dijeli na papilarnu neoplazmu niskog malignog potencijala (PUNLMP), karcinom niskog gradusa (Low grade) i karcinom visokog gradusa (High grade), kao što je prikazano u Tablici 2 (4,14).

**Tablica 2.** Histološka klasifikacija urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura (4)

Papilarna neoplazma niskog malignog potencijala (PUNLMP)
Karcinom niskog gradusa (Low grade)
Karcinom visokog gradusa (High grade)

### 3.5. Nastanak, širenje i povrat bolesti

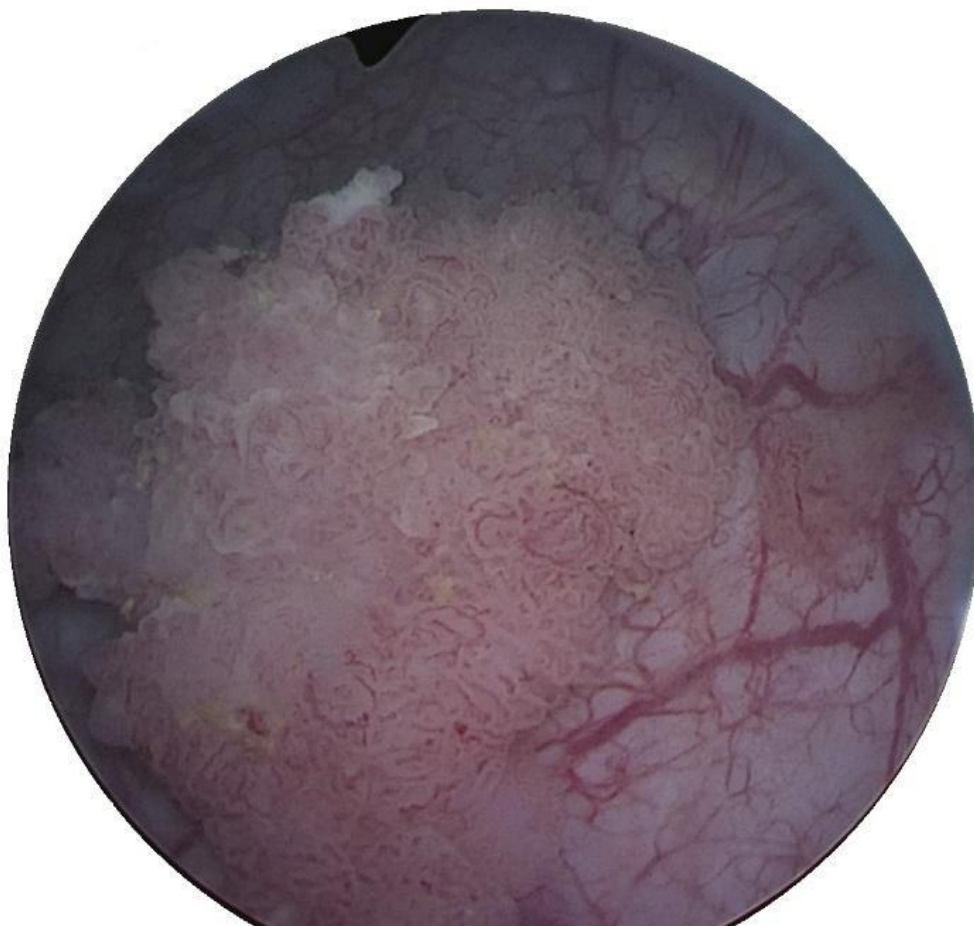
Karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura nastaje multifaktorijalno gdje svoju ulogu imaju pretežito okolišni i genetski čimbenici. Već je naglašena uloga pušenja, koje za posljedicu ima oslobađanje karcinogena u krvotok koji se izlučuju urinom te koncentriraju u mokraćnom mjehuru prije pražnjenja. Jedne od važnijih mutacija koje se događaju u pretvorbi stanica prijelaznog epitela u tumorske stanice s malignim potencijalom jest delecija dijelova devetog kromosoma, mutacija FGFR-3 gena (Engl. Fibroblast growth factor gene 3), oštećenje tumor supresor gena p53 te retinoblastomskog gena (RB) (2,4,7). Jedno od glavnih obilježja ovog karcinoma jest učestalost

povratka nakon provedenog liječenja, odnosno recidiviranja, što se očituje u gotovo 80% nemišićnoinvazivnih karcinoma visokog gradusa. Dvije su glavne teorije o sposobnosti recidiviranja. Prva jest teorija promijenjenog polja, prema kojoj se oko primarnog tumora već nalazi zona transformiranih stanica koje se makroskopski prilikom endoskopskog pregleda i liječenja doimaju normalno (2,15). Efikasnost intravezikalne primjene bacila Calmette – Guérin (BCG) kao terapija održavanja je u tome što sprječava i odgađa razvoj takvih vidljivih malignih tvorbi (2,16). Druga teorija jest teorija implantacije prilikom transuretralne resekcije tumora. Prema njoj se neke tumorske stanice prilikom odstranjivanja tumora transuretralnom resekcijom usade u zdravo tkivo i uzrok su brzog povratka bolesti. Primjena rane intravezikalne kemoterapije nakon resekcije značajno smanjuje implantaciju tumorskih stanica, posebno kod karcinoma niskog gradusa (17,18). Tumorsko tkivo, nakon što dobije mogućnost invazije malih krvnih i limfnih žila, kojih najviše ima u mišićnom sloju, dobiva metastatski potencijal. Takav patohistološki nalaz nakon transuretralne resekcije je loš prognostički znak te nosi rizik od 40% za zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (19). Također se isti širi tzv. Pagetoidnim širenjem prilikom čega tumorske stanice rastu ispod sloja zdravih stanica prijelaznog epitela. Takvo širenje se primarno vidi kod karcinoma *in situ*, te nosi opasnost za širenje u prostatičnu uretru i distalne dijelove mokraćovoda. Jedno od načina širenja je i direktno širenje na okolne organe nakon što tumor prestane biti ograničen samo na mokraćni mjehur (2).

### **3.6. Simptomi i dijagnostika**

Glavni i primarni simptom karcinoma mokraćnog mjehura je bezbolna hematurija u oko 85% bolesnika. Najčešće se javlja intermitentno te je ponekad obilna. Gotovo svi bolesnici imaju mikroskopsku hematuriju. Otprilike u 50% bolesnika s hematurijom se pronađe uzrok, a oko 12% ih ima karcinom mokraćnog mjehura (20). Zato sve bolesnike s hematurijom treba temeljito evaluirati. Dijagnostika obuhvaća cistoskopiju, citološku analizu urina, radiološku analizu gornjeg dijela mokraćnog sustava (najčešće kompjuteriziranom tomografijom, CT ili intravenskom urografijom, IVU), analiza prostate specifičnog antigena (PSA). Analiza prethodnog je važna jer oko 10% bolesnika sa rekurentnom hematurijom ima karcinom prostate (21). Cistoskopija jest najvažnija pretraga u evaluaciji bolesnika te se dijagnostika temelji na cistoskopskom pregledu i uzimanju uzoraka hladnom biopsijom ili transuretralnom resekcijom. Na slici 1 prikazan je

cistoskopski nalaz u pacijenta s tumorom mokraćnog mjehura. Citološka analiza urina je važna u evaluaciji i nadopunjuje cistoskopski pregled. Pozitivan nalaz citološkog urina ukazuje da postojanje tumora u mokraćnom sustavu (4). Ultrazvuk kao dodatak kliničkom pregledu ima svoje mjesto u inicijalnoj procjeni. Može ukazati na širok spektar poremećaja u mokraćnom sustavu poput hidronefroze, renalnih masa, većih intraluminalnih masa u mokraćnom mjehuru. Ipak, kao jedini modalitet nije dovoljan za isključivanje svih uzroka hematurije.



**Slika 1.** Cistoskopski prikaz tumora mokraćnog mjehura (preuzeto iz arhive Kliničke bolnice Dubrava)

### 3.7. Liječenje

Transuretralna resekcija (TUR) tumora u mokraćnom mjehuru i patohistološka analiza uzoraka jest glavni dijagnostički i terapijski postupak. Važno je da se prilikom resekcije odstrane svi tumori, ukoliko ih ima više. Dubina resekcije mora zahvaćati i mišićni sloj što omogućuje konačnu patološku dijagnozu i usmjerava daljnji tijek liječenja. Transuretralna resekcija može biti samo i dijagnostička metoda prilikom uzimanja biopsije sa suspektnog područja koje nije definitivno makroskopski karakterizirano kao papilarna tumorska tvorba. Tumori visokog gradusa često i zaostanu nakon transuretralne resekcije i ne odstrane se u potpunosti (u više od 50% slučajeva), pa ponovna transuretralna resekcija nakon 2 do 6 tjedana smanjuje progresiju tumora i povećava ukupno preživljenje (4,22,23). Ponovna resekcija mora zahvaćati i prethodno resecirano područje. Indicirana je kada se prilikom prve resekcije svjesno nije mogao odstraniti tumor u cijelosti, kod dvojbena slučajeva, ukoliko nije dobiven mišićni sloj u uzorku za patohistološku analizu, kod T1 tumora. U slučaju da bolesnik ima pozitivan nalaz citološkog urina, no u mokraćnom mjehuru se ne može naći tumor, veoma je važno isključiti tumor gornjeg dijela mokraćnog sustava (mokraćovoda ili bubrežne nakapnice) nekom od radioloških pretraga. Također se može raditi o karcinomu *in situ*, koji ima ravan rast i ponekad ga je teško identificirati endoskopski (4). Iako TUR može u potpunosti odstraniti tumor, većina njih recidivira te može napredovati do mišićnoinvazivnog karcinoma. Zato se u pacijenata s niskorizičnom bolesti preporučuje neposredna postoperativna (adjuvantna) instilacija kemoterapeutika u mjehur. Kod bolesnika s visokim rizikom, uz dodatnu transuretralnu resekciju, preporučuje se adjuvantna intravezikalna primjena BCG-a (4). Mišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura (T2-T4) je bolest s metastatskim potencijalom te približno svaki četvrti karcinom mjehura ima ovu početnu prezentaciju. Za takve bolesnike modalitet liječenja je radikalna cistektomija. To je otvorena operacija u kojoj se odstranjuje mokraćni mjehur u potpunosti. Zatim je nužno učiniti derivaciju urina, odnosno preusmjeriti mokraćovode na drugu lokaciju. Od brojnih tehnika i mogućnosti, najčešće se koriste tri. Prva je formiranje ureterokutanih stoma, odnosno spajanje mokraćovoda na kožu, gdje se urin drenira u stomalne vrećice koje bolesnici redovito mijenjaju. Druga je formiranje ilealnog konduita (Brickerova operacija), gdje se od kraćeg segmenta crijevine vijuge formira provodnik koji se s jedne strane spoji s mokraćovodima, a s druge izvuče na kožu kao stoma. Treća i pacijentima najprihvatljivija opcija jest formiranje novog mjehura ili „*neobladdera*“, što se čini od većeg segmenta tankog crijeva. S gornje strane se spoje mokraćovodi, a donji dio novog



mjehura se spoji na mokraćnu cijev. Svi ovi operativni zahvati su tehnički zahtjevni, karakterizirani brojim postoperativnim komplikacijama. Ipak, najbolju kvalitetu života imaju bolesnici s „*neobladderom*“, te se uvijek teži ka formiranju ovog oblika derivacije, ukoliko je pacijent kandidat za istu (2,4,10).

#### 4. NEMIŠIĆNOINVAZIVNI KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA

Otprilike tri četvrtine karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura su nemišićnoinvazivni prilikom prve prezentacije. Prije su se ovi karcinomi nazivali površinskim karcinomima (2). Prema ranije spomenutoj TNM klasifikaciji, ovdje pripadaju tumori ograničeni na epitel i subepitelno vezivno tkivo (laminu propriu), Ta, CIS i T1. Prema histološkoj klasifikaciji oni mogu biti PUNLMP, niskog i visokog gradusa (CIS je uvijek visokog gradusa). Treba napomenuti da T1 karcinom invadira laminu propriu te ga se može nazvati invazivnim karcinomom (ipak to je različit pojam od mišićnoinvazivnog karcinoma). Obično samo tumori visokog gradusa prodiru u laminu propriu ili kasnije mišićni sloj (2). Otprilike 80% tumora visokog gradusa će recidivirati nakon liječenja u sljedeće 3 godine, a oko 50% će progredirati u viši stupanj invazije (TNM). Kod tumora niskog gradusa, oko 50 do 70% će recidivirati, ali će samo 5% progredirati, što ukazuje na to da su tumori visokog i niskog gradusa esencijalno dvije različite bolesti (2,24). U jezgrama stanica tumora niskog gradusa, obično se zapažaju kromosomske abnormalnosti devetog kromosoma, dok tumori visokog gradusa sadrže one sedmog i sedamnaestog (na kojem se nalazi tumor supresor gen p53, tzv. čuvar genoma) (2).

Transuretralna resekcija (TUR) tumora u mokraćnom mjehuru u općoj ili regionalnoj anesteziji je inicijalni modalitet liječenja te ima terapijsku svrhu, odstranjenje svih vidljivih tumorskih promjena i dijagnostičku svrhu, prikupljanje uzorka za definitivnu patohistološku analizu. Nužno je da uzorak prilikom resekcije sadrži i mišićni sloj ispod tumora. Učestale komplikacije su blago krvarenje i nadražujući simptomi koji se javljaju nakon zahvata postavljanja urinarnog katetera. Ozbiljnija komplikacija jest perforacija mokraćnog mjehura. Najčešće su one male i locirane na ekstraperitonealnom dijelu mokraćnog mjehura te se liječe konzervativno (urinarnim kateterom 5 do 7 dana). Ukoliko su smještene na dijelu mokraćnog mjehura, gdje je on prekriven peritoneumom, nazivamo ih intraperitonealne. One se najčešće rješavaju otvorenom operacijom (šivanjem mjehura) jer bi u suprotnom došlo do razvoja intraabdominalnog urinoma i peritonitisa. Jedna od danas rijetkih komplikacija, koja se češće povezuje s dugotrajnijim endoskopskim zahvatima, jest TUR sindrom (elektrolitni disbalans nakon primjene velikih količina hipotonične tekućine za ispiranje mjehura) (2). Kod T1 tumora i svih tumora visokog gradusa potrebno je učiniti ponovnu resekciju mokraćnog mjehura nakon 2 do 6 tjedana. (4)

Prema smjernicama Europskog urološkog društva (engl. European Association of Urology, EAU) pacijente s nemišićnoinvazivnim karcinomom se kategorizira prema skupinama rizika za progresiju bolesti u četiri kategorije: niskog rizika, srednjeg rizika, visokog rizika i vrlo visokog rizika. Klasifikacija osim TNM stadija i histološkog gradusa obuhvaća postojanje dodatnih čimbenika rizika poput dobi iznad 70 godina, multiplih tumora te primarni tumor veći od 3 cm. Rizik progresije bolesti za tumore niskog rizika u 5 godina iznosi manje od 1%, srednjeg od 5%, visokog nešto manje od 10%, a vrlo visokog 40% (4).

U liječenju osim transuretralne resekcije važnu ulogu imaju prestanak pušenja i adjuvantno liječenje. Kako je pušenje glavni rizični faktor za razvoj bolesti te izravno utječe na rizik povrata bolesti i progresije, indicirano je pacijente educirati o prestanku pušenja (4,25). Iako transuretralna resekcija ponekad dovodi do potpunog izlječenja, budući da ovi tumori učestalo recidiviraju važno je razmotriti adjuvantno liječenje kod svih bolesnika. Sam pojam adjuvantno znači dodatno liječenje nakon kirurškog liječenja. Kod liječenja tumora mokraćnog mjehura cilj adjuvantnog liječenja jest sprječavanje povrata i progresije bolesti. Takav oblik liječenja može biti intravezikalna (direktna primjena lijeka u mokraćni mjehur) kemoterapija ili intravezikalna imunoterapija. Intravezikalna kemoterapija se najčešće primjenjuje neposredno unutar 24 sata od transuretralne resekcije. Imunoterapija se najčešće provodi u dvije faze, indukcijskoj fazi i fazi održavanja, u kojoj se najčešće primjenjuje bacil Calmette – Guérin (BCG), što je atenuirana mikobakterija koja se primarno koristi za cijepljenje protiv tuberkuloze (4,16).

## 5. ADJUVANTNO INTRAVEZIKALNO LIJEČENJE

### 5.1. Intravezikalna kemoterapija

Prema implantacijskoj teoriji, uzrok čestog recidiviranja tumora mokraćnog mjehura jest implantacija tumorskih stanica u okolno zdravo tkivo prilikom transuretralne resekcije. Primjena kemoterapeutika poput Mitomycina C (MMC) se pokazala efektivnom u sprječavanju povrata bolesti nakon resekcije (2). To je alkilirajući agens koji inhibira sintezu DNA. Uobičajeno se primjenjuje jedna doza unutar 24 sata nakon resekcije, idealno unutar 6 sati. Kroz urinarni kateter se instilira Mytomycin C, te se klema izlazna cijev katetera. Pacijent se kroz sljedećih sat vremena u nekoliko navrata premješta iz ležećeg položaja na oba boka i trbuh. Izlazna cijev urinarnog katetera se nakon 1 sat odklema te se gravitacijski lijek odstrani iz mokraćnog mjehura (26). Ovakvo liječenje se ne smije provoditi u pacijenata kod kojih postoji sumnja na perforaciju prilikom transuretralne resekcije ili se ista dogodila (27). Nekoliko značajnih metaanaliza su pokazale da se ovakvom primjenom Mitomycina nakon TUR-a postiže značajno manja stopa recidiva nego samo nakon TUR-a kod tumora niskog gradusa (28,29). Dugotrajna intravezikalna kemoterapija u trajanju od godinu dana ima bolje rezultate u sprječavanju recidiva bolesti nego samo TUR, no ne i bolje od adjuvantne intravezikalne imunoterapije BCG-om. Ipak pokazalo se da ima manje nuspojave od imunoterapije (30). Shema i način davanja dugotrajne kemoterapije je još uvijek kontroverzno pitanje, no ukupna duljina liječenja trebala bi biti do godinu dana (4,31). Prema EAU smjernicama, u bolesnika s niskim rizikom i onih s malim recidivom Ta tumora niskog gradusa nađenim unutar godinu dana od TUR-a, preporuča se jednokratna primjena kemoterapeutika u mokraćni mjehur nakon transuretralne resekcije (4).

### 5.2. Intravezikalna imunoterapija

Imunoterapija kod liječenja karcinoma mokraćnog mjehura se provodi intravezikalno, atenuiranom *Mycobacterium Bovis* koja se naziva i Bacil Calmette-Guérin (BCG) proizvedenom kao cjepivo za tuberkulozu (32). Mehanizam djelovanja jest masivni lokalni imunosni odgovor na BCG koji inducira ekspresiju citokina i ostalih upalnih molekula u sluznici mokraćnog mjehura te posljedično razvika kronične upalne reakcije s granulocitima, mononuklearima i dendritičnim

stanicama. U sklopu upalne reakcije imunodne stanice različitim citotoksičnim mehanizmima djeluju na tumorski promijenjene stanice te na taj način sprječavaju povratak bolesti i progresiju bolesti (33). Primjenom BCG-a nakon transuretralne resekcije kod karcinoma T1 visokog rizika značajno se smanjuje učestalost povrata i progresija bolesti (34). Primjena ove terapije povezana je s više nuspojava nego intravezikalna kemoterapija. Ozbiljnije nuspojave se javljaju u manje od 5% slučajeva, no uglavnom kod svih bolesnika se liječe uspješno (35). Od lokalnih nuspojava treba spomenuti simptome cistitisa, hematuriju, simptomatski granulomatozni prostatitis i orchiepididimitis. Glavne nuspojave nastaju radi sistemske apsorpcije lijeka. Tu pripadaju opća slabost i febrilitet, artralgijske i artritis, febrilitet dulji od 48 sati iznad 38,5 C, BCG sepsa i alergijske reakcije. Simptomi cistitisa, prostatitis i orchiepididimitis se obično liječe simptomatski, antibioticima, prestankom intravezikalnog liječenja te prema potrebi antituberkuloticima. Febrilitet i opća slabost obično spontano regresiraju nakon 48 sati. U slučaju da febrilitet potraje potrebno je trajno prekinuti s BCG terapijom, u terapiju uvesti antituberkulotike i prema potrebi antibiotike te ostalu simptomatsku terapiju. U slučaju BCG sepse indicirane su visoke doze antibiotika, a u slučaju alergijskih reakcija antihistaminici i protuupalni lijekovi (4).

Radi prevencije sepse i infekcija, ovo liječenje se provodi bar 2 tjedna nakon transuretralne resekcije u pacijenata koji kasnije nisu imali hematuriju. Liječenje se provodi u dvije faze, indukcijjskoj fazi i fazi održavanja. Indukcija se sastoji od 6 pojedinačnih tjednih doza (4,36). Faza održavanja obuhvaća još po 3 pojedinačne tjedne doze nakon 3 mjeseca, zatim nakon 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od transuretralne resekcije. Potrebno je provesti bar jednu fazu održavanja uz indukcijjsku fazu, da bi učinak imunoterapije bio superioran prema učinku dugotrajne kemoterapije (37). Kako bi se reducirao toksični učinak BCG-a doze se mogu podijeliti na najmanje jednu trećinu po aplikaciji, što je rutinski tehnički komplicirano.

Apsolutne kontraindikacije za intravezikalnu primjenu BCG-a su imunokompromitirani bolesnici, neposredno nakon transuretralne resekcije, prethodna septična reakcija na BCG, obilna hematurija, traumatska kateterizacija, inkontinencija. Relativne kontraindikacije obuhvaćaju urinarnu infekciju, jetrenu bolest, prethodno preboljelu tuberkulozu, slabo opće stanje organizma i duboku starosnu dob (2).

Kod pacijenata s srednjim ili visokim rizikom primjena BCG-a nakon TUR-a značajno smanjuje rizik povrata bolesti. Ovakvo liječenje treba primjenjivati s oprezom radi potencijalnih nuspojava.

Radi optimalnog efekta treba se pridržavati točno definiranog rasporeda (faza indukcije i faza održavanja). Faza održavanja u trajanju od 3 godine se preporučuje za pacijente s visokim rizikom, dok je kod pacijenata s srednjim rizikom dovoljna godina dana (4).

Tumori koji se ponovno pojavljuju nakon provedenog intravezikalnog liječenja BCG-om dijelimo na refraktorne (tumor ne reagira ili se pogoršava), rezistentne (povratak bolesti ali manjeg TNM stupnja ili gradusa) i relapsirajuće (povratak bolesti nakon početne potpune regresije nakon BCG-a (2). Pacijenti s refraktornim tumorima na BCG su izrazito visokog rizika i kod takvih treba snažno razmotriti neposrednu radikalnu cistektomiju, naročito u mlađih pacijenata i pacijenata dobrog općeg stanja (38). Većinu ostalih pacijenata može se liječiti ponovnom transuretralnom resekcijom i primjenom intravezikalne imunoterapije. Kod pacijenata kod kojih se i nakon druge primjene intravezikalne terapije ne postigne izlječenje kandidati su za radikalnu cistektomiju (2).

### **5.3. Praćenje i prevencija**

Iako karcinom mokraćnog mjehura ima manju incidenciju od karcinoma prostate, troškovi dijagnostike, liječenja i praćenja su dva puta veći. Razlog tome je što je karcinom mokraćnog mjehura kronična bolest koja često recidivira, te su potrebe za praćenjem često doživotne. Većina protokola uključuje kombinaciju redovnih cistoskopija i pregled citološkog urina. Protokoli ovise o kategoriji rizika, no većina ih uključuje cistoskopiju i citološku analizu urina svaka tri mjeseca prve dvije godine od inicijalnog liječenja, zatim svakih 6 mjeseci u naredne dvije godine te zatim svake godine. Protokol se ponavlja nakon svakog novog identificiranog tumora (2). Kod tumora niskog rizika kod kojih nema povrata bolesti na prvoj cistoskopiji, uobičajeno je praćenje jednogodišnjim cistoskopijama (39). Citološka pretraga urina je važna pretraga zbog svoje visoke specifičnosti (malo lažno pozitivnih nalaza). Ukoliko su pronađene maligne stanice, u mokraćnom sustavu se gotovo sigurno nalazi maligni tumor. Nedostatak ove pretrage jest niska osjetljivost (mnogo lažno negativnih) od 37,5% za tumore visokog gradusa, a 15,8% za sve tumore ukupno (40).

## 6. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U ADJUVANTNOM INTRAVEZIKALNOM LIJEČENJU KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

U suvremenom liječenju onkoloških bolesnika danas se primjenjuje multidisciplinarni pristup. Takav prema svome nazivu, obuhvaća više članova tima različitih specijalnosti koji svojim znanjem i radom omogućuju da bolesnik ima najadekvatniju medicinsku (fizičku), psihološku i socijalnu skrb. Uz liječnike različitih specijalizacija (kirurge, onkologe, anesteziologe, radiologe), nutricioniste, psihologe i socijalne radnike, medicinske sestre i tehničari imaju važnu ulogu u provođenju zdravstvene njege u medicinskom i psihološkom aspektu. U urološkoj onkologiji, karcinomi mokraćnog mjehura su među najučestalijima. Oni prema svojoj početnoj prezentaciji mogu biti mišićnoinvazivni, koji se liječe radikalnom cistektomijom ili kemoterapijom, i nemišićnoinvazivni, koji se liječe endoskopskom resekcijom i adjuvantnom intravezikalnom kemoterapijom ili imunoterapijom. Nemišićnoinvazivni tumori su tumori s dobrim petogodišnjim preživljenjem, ali visokom stopom povrata bolesti (2). Takvi bolesnici su česti korisnici usluga zdravstvene zaštite, bolničkih usluga (operativno liječenje) i polikliničkih usluga (dijagnostika i liječenje). Veoma je često da jedna bolnička ustanova, kao pružatelj zdravstvene zaštite najčešće na tercijarnoj razini, zajedno s njenim djelatnicima, skrbi o liječenju i praćenju istog pojedinca kao bolesnika. Prednost prethodnog je da je bolesnik upoznat s članovima multidisciplinarnog tima koji sudjeluju u njegovom liječenju, kao što su članovi tima upoznati s bolesnikom i njegovim zdravstvenim stanjem, povijesti bolesti i ostalim informacijama važnim za pružanjem zdravstvene skrbi na najvišoj razini. Također postizanje uzajamnog povjerenja jest važan čimbenik, naročito kod onkoloških bolesnika, koji predstavljaju ugroženu skupinu, medicinski specifičnu u jednom pogledu, a tešku za pripadanje njoj samoj u svakom pogledu.

Kod liječenja nemišićnoinvazivnog karcinoma mokraćnog mjehura, medicinske sestre imaju više uloga, na temelju kojih obujam posla i radilište nije isto za svaku. Medicinske sestre instrumentarke sudjeluju u radu u endoskopskoj sali, gdje se vrše zahvati endoskopskih resekcija tumora u mjehuru, kao i dijagnostičke djelatnosti poput cistoskopije u svrhu praćenja učinka liječenja ili sekundarne dijagnostike. Na slici 2 prikazan je primjer dijagnostičke sale te opreme za transuretralnu resekciju. Bolesnici nakon endoskopskog zahvata su najčešće smješteni na odjelu gdje im se pruža rana postoperativna skrb. Specifičnost iste nakon ovakvih zahvata jest što

bolesnici imaju postavljen urinarni kateter za trajno ispiranje, što zahtjeva neposredno praćenje radi mogućeg ranog postoperativnog krvarenja. Neki od istih bolesnika su i kandidati za ranu postoperativnu intravezikalnu kemoterapiju koja se provodi na odjelu. Dio sestara sudjeluje u polikliničkim djelatnostima poput rada u ambulanti i dnevnoj bolnici. Ambulantna djelatnost obuhvaća dijagnostiku i praćenje. Intravezikalna terapija najčešće ne zahtjeva bolničku skrb te se najčešće provodi u dnevnoj bolnici. Tamo je bolesnicima omogućena kvalitetna zdravstvena skrb, visoko educirano osoblje, udoban smještaj za liječenje i praćenje nakon terapije. Ponekad je intravezikalna terapija praćena komplikacijama liječenja. Najčešće se takvi bolesnici javljaju u hitnu urološku ambulantu, gdje medicinske sestre i tehničari sudjeluju u zbrinjavanju istih, koje ponekad zahtjevaju i bolničko liječenje. Radi specifičnosti takvog liječenja, Europsko udruženje medicinskih sestara u urologiji (Engl. The European Association of Urology Nurses, EAUN) objavila je smjernice za intravezikalnu instilaciju kemoterapije i imunoterapije s ciljem poboljšanja trenutne prakse, pružanja znanstvene potpore i poboljšanja postojećih protokola koji sve više prepoznaju individualno stanje svakog bolesnika (41).



**Slika 2.** A) Oprema za transuretralnu resekciju, B) Endoskopski stol za urološku dijagnostiku i zahvate (preuzeto iz arhive Kliničke bolnice Dubrava)



### 6.1. Intravezikalna primjena lijekova

Intravezikalna primjena lijekova ili intravezikalna instilacija lijeka jest postupak u kojem se lijek u obliku otopine polako ubacuje u mokraćni mjehur kroz urinarni kateter. Lijek se određeno vrijeme zadržava u mjehuru te kasnije najčešće mokrenjem izbacuje iz mjehura. Kod intravezikalne kemoterapije ubacuje se kemoterapeutik, najčešće mitomicin C, koji uzrokuje inhibiciju sinteze DNA u tumorskih stanica. Najčešće se koristi kao neposredna postoperativna terapija radi eliminacije preostalih tumorskih stanica nakon transuretralne resekcije. Intravezikalna imunoterapija se primjenjuje instilacijom BCG-a, što je atenuirani soj *Mycobacterium bovis*. Nakon primjene uzrokuje upalnu reakciju u sluznici koja naposljetku uništava tumorske stanice (4,41).

Medicinska sestra ili drugi zdravstveni djelatnik koji provodi aplikaciju lijeka mora biti ispravno educiran o sigurnosti primjene lijekova. Važno je da ista posjeduje znanje o kateterizaciji mokraćnog mjehura. Odluku o primjeni lijeka donosi specijalist urolog, najčešće na multidisciplinarnom sastanku. Važno je da medicinska sestra koja vrši instilaciju izvrši provjeru je li pacijent kandidat za takvo liječenje te pomogne pacijentu shvatiti koristi od takvog liječenja. Također mora imati znanje o mehanizmu djelovanja lijeka kojeg instilira, poznavati kontraindikacije i komplikacije takvog liječenja. Također mora voditi računa o svojoj sigurnosti i sigurnosti pacijenta, te kasnije okoline prilikom odstranjivanja materijala nakon instilacije. Radi lakšeg i sigurnijeg postupka preporučljivo je imati jasno izrađen protokol ovisno o opremi i prostoru koji se koristi (41).

Prije samog postupka važno je procijeniti opće stanje pacijenta, urološki status i mogućnost da bolesnik shvati sam postupak. Cilj prethodnog je smanjiti broj neželjenih komplikacija i identificirati pacijente visokog rizika čija suradljivost može biti upitna i utjecati na liječenje. Kod bolesnika koji se teško ustaju nakon mokrenja treba razmotriti instilaciju pomoću klemanja katetera. Slično i kod bolesnika koji ne shvaćaju važnost zadržavanja mokraće određeno vrijeme (1 do 2 sata). Kod neuroloških bolesnika treba razmotriti ostanak u bolnici, a kod pacijenata s prethodnim otežanim kateterizacijama treba razmotriti korištenje posebnih katetera uz više lidokainskog lubrikanta, ili uključiti iskusnije osoblje. Kod onih koji teže shvaćaju postupak treba odvojiti više vremena na objašnjavanje ili ih opskrbiti dokumentom s detaljnim objašnjenjem. Pušačima treba objasniti da pušenje smanjuje efikasnost imunoterapije (42). Kod pacijenata s

aktivnom urinarnom infekcijom, febrilitetom, opstruktivnim simptomima mokrenja ili ostalo treba obavezno konzultirati nadležnog urologa (41).

Priprema za postupak obuhvaća pripremu lijeka i pacijenta. Uobičajena doza mitomicina C jest 40 mg, dok doza BCG-a ovisi o proizvedenom soju i varira između 1 do 8 puta 10 na osmu potenciju CFU (engl. colony forming units). Pacijenta treba pozicionirati u udoban položaj. Anatomija praznog mokraćnog mjehura omogućuje bolji kontakt lijeka sa sluznicom mjehura pa je važno da pacijent isprazni mjehur prije primjene. Prije kateterizacije treba uobičajenim postupkom očistiti vanjski otvor uretre (meatus). Za kateterizaciju se najčešće primjenjuje kateter za intermitentnu kateterizaciju. Prije iste aplicira se 10 do 15 ml lubrikanta sa lidokainom. Na slici 3 prikazan je krevet, a na slici 4 oprema za aplikaciju intravezikalne terapije. Važno je uvijek ponovno razmisliti o kontraindikacijama za primjenu intravezikalne terapije. Za prijemu BCG-a to su period manji od 2 tjedna nakon transuretralne resekcije, makroskopska hematurija, prethodna traumatska kateterizacija, imunokompromitirani bolesnik te simptomatska urinarna infekcija. Za primjenu mitomicina to je perforacija prilikom transuretralne resekcije (ako se radi o neposrednoj postoperativnoj primjeni) te hematurija (41).

Veličina otopine koja se aplicira nije veća od 60 ml, što omogućuje osobama sa smanjenim kapacitetom mjehura dobro podnošenje ovakvog liječenja. Ako se radi o neposrednoj postoperativnoj primjeni, lijek je najbolje aplicirati unutar prvih 6 sati. Najčešće vrijeme zadržavanja lijeka u mjehuru jest 1 do 2 sata. Prilikom primjene mitomicina savjetuje se pacijentu svakih 15 minuta mijenjati položaj, bočni, ležeći na trbuh i leđa (41).



**Slika 3.** Krevet i pomoćni stolić s opremom za primjenu intravezikalne terapije (preuzeto iz arhive Kliničke bolnice Dubrava)



**Slika 4.** Oprema za primjenu intravezikalne terapije (preuzeto iz arhive Kliničke bolnice Dubrava)

## 6.2. Sigurnost

Lijekovi koji imaju antineoplastično (protutumorsko) djelovanje su potencijalno opasni te njima treba rukovati s oprezom. Medicinske sestre izložene karcinogenim sredstvima na poslu imaju veću incidenciju leukemije i ostalih karcinoma te genetskih mutacija u urinu radi slučajnih incidenata prilikom primjene (41,43,44). Takvi nastaju ubodnim incidentima, kontaktom s kožom ili sluznicom, inhalacijom ili ingestijom. Prolijevanje lijeka najčešće nastaje na mjestima spajanja šprice i igle, cijevi od setova za infuziju ili urinarnih katetera. Potrebna je posebna doza opreza prilikom spajanja takvih, uzimanja lijeka iz bočice pomoću šprice, miješanja s otapalom, spajanja i aplikacije kroz urinarni kateter te prilikom odstranjivanja urinarnog katetera. Također, prilikom odstranjivanja preostalog materijala treba biti posebno oprezan te učiniti to prema regulativi ustanove u kojoj se liječenje provodi. Periodično čišćenje prostora, kao i čišćenje nakon svake terapije je nužno. Proliveni dio lijeka ili urina treba biti počišćen odmah, koristeći dvostruke rukavice i zaštitu za oči s apsorbujućom gazom te pobrisati otopinom detergenta barem tri puta. U slučaju da je prolivena veća količina, prostor treba izolirati radi moguće aerosolizacije lijeka te kasnije očistiti s odgovarajućom zaštitom. U osnovnim uvjetima zaštitna odjeća medicinske sestre mora obavezno obuhvaćati zaštitne rukavice, jednokratni mantil, medicinsku masku te zaštitu za lice i oči. Važno je paziti da lijek ne dođe u kontakt s kožom bolesnika. Ako se to dogodi kožu treba oprati vodom i sapunom. Kod kontakta s očima, potrebno je ispiranje u trajanju od 15 minuta. Uvijek je potrebno obavijestiti liječnika. Nakon mokrenja obavezno treba dobro oprati ruke. Vodu iz kotlića treba pustiti dva puta sa zatvorenim poklopcem. Medicinskim sestrama koje obavljaju ovu djelatnost savjetuje se da ne zatrudne u narednih 6 mjeseci od posljednjeg provođenja liječenja (41).

## 6.3. Edukacija bolesnika

Jedna od fundamentalnih uloga u sestrinstvu jest edukacija bolesnika (41). Prije bilo kakvog intravezikalnog liječenja, pacijent mora biti informiran o mehanizmu djelovanja specifičnog liječenja te o mogućim komplikacijama. Edukacija mora biti usmjerena ne samo prema pacijentima već i prema osobama koje o njima skrbe. Komunikacijske vještine i stavovi medicinskog osoblja važan su instrument izgradnji povjerenja u dovršenje i uspješnost postupka te dugoročno utječu na suradljivost bolesnika. Anksioznost bolesnika može se smanjiti

objašnjavanjem svakog pojedinog koraka prilikom postupka. Nakon završetka terapije bolesniku treba objasniti gdje i kako treba mokriti, te kako zbrinuti potencijalno proliveni urin. Svaki pojedini bolesnik iziskuje posebni, personalizirani pristup. Prema potrebi usmene informacije trebaju biti potpomognute pisanim brošurama ili dokumentima za bolesnike ili osobe koje o njima skrbe. Prije postupka važno je napomenuti bolesniku da 8 sati prije samoga smanji unos tekuće radi maksimiziranja koncentracije lijeka u mjehuru. Nakon završetka postupka pacijenta se potiče da poveća unos tekućine radi odstranjivanja lijeka iz mjehura. Prilikom mokrenja nakon liječenja, pacijenti trebaju mokriti direktno u školjku. Za muškarce se preporučuje da sjede. Voda iz vodokotlića se mora pustiti bar dva puta sa zatvorenim poklopcem. Ruke treba temeljito oprati. U slučaju kontakta lijeka s odjećom, treba ju oprati odvojeno od ostale odjeće. Nakon liječenja pacijenta treba poticati da nastavi s redovnim dnevnim aktivnostima i održavanjem zdravog života. Kod pacijenata s redovnim seksualnim odnosima savjetuje se da koriste zaštitu tijekom odnosa ili apstiniraju barem tjedan dana. Alkohol treba izbjegavati prije postupka radi diuretskog učinka (41).

#### **6.4. Komplikacije intravezikalne terapije**

Kateterizacija mokraćnog mjehura jest rizični čimbenik za unos bakterija u mokraćni mjehur. Bakteriurija je prisutna nakon 1-3% kateterizacija (45). Važno je primjenjivati načela asepsa te u sterilnom okruženju nakon adekvatne toaleta spolovila postaviti urinarni kateter.

Mitomycin C obično ne uzrokuje sistemske komplikacije te su najčešće nuspojave kemijski cistitis, alergijski osip, palmarna ili genitalna deskvamacija kao posljedica kontaktnog dermatitisa (41). Kemijski cistitis se najčešće javlja unutar prvih 6 mjeseci od liječenja u oko 10% bolesnika te se očituje iritativnim simptomima poput dizurije, frekvencije, urgencije, suprapubične nelagode, hematurije. Najčešće prolazi spontano te je terapija simptomatska. U oko 10% bolesnika mogu se javiti neke od alergijskih kožnih nuspojava poput generaliziranog osipa ili deskvamacije. Terapija je simptomatska, antihistaminicima i kortikosteroidima. Važna komplikacija neposredne postoperativne intravezikalne primjene mitomicina jest neprimijećena perforacija mokraćnog mjehura. Takvo stanje zahtijeva hitnu cistografiju, procjenu mjesta perforacije (intra ili ekstra peritonealno) te prema tome kirurško ili konzervativno liječenje (4,41).

Komplikacije primjene BCG-a su učestalije u usporedbi s intravezikalnom kemoterapijom. Najčešće su iritativne tegobe (urgencija, frekvencija i dizurija) u oko 90% bolesnika. Nakon njih slijedi hematurija, simptomatski granulomatozni prostatitis i orchiepididimitis. Od sistemskih nuspojava treba spomenuti produljeni febrilitet, artralgijske reakcije, BCG sepsu te alergijske reakcije. Kod sistemskih nuspojava uz simptomatsko liječenje treba uključiti i antituberkulotike (4,41).

### **6.5. Dokumentiranje postupaka**

Nakon odluke o liječenju te prilikom provođenja važno je dokumentirati sve osnovne informacije vezane uz bolesnika i postupak koji se provodi. Uz opće podatke (ime, dob, matični broj) važno je zabilježiti naziv i seriju lijeka koji se aplicira, dozu i datum aplikacije. Budući da se imunoterapija provodi prema unaprijed određenim shemama (faza indukcije i faza održavanja), važno je notirati u kojoj je fazi bolesnik i koja je to primjena prema redoslijedu. Također treba zapisati inicijale odgovarajućeg liječnika i medicinske sestre. Sve komplikacije prethodnog liječenja treba zabilježiti.

## 7. ZAKLJUČAK

Tumori mokraćnog mjehura jedni su od najčešćih tumora u muškaraca, te deseti najčešće dijagnosticirani tumor u oba spola. Od čimbenika rizika najčešće ih se povezuje s pušenjem. Histološki se najčešće radi o tumorima prijelaznog epitela, urotela. Najčešći simptom bolesti jest hematurija. Dijagnostika obuhvaća cistoskopiju i citološki pregled urina, a prema potrebi i ostale radiološke pretrage. Tumore mokraćnog mjehura prema dubini invazije, dijelimo ih na mišićnoinvazivne i nemišićnoinvazivne. Mišićnoinvazivni tumori se liječe radikalnom cistektomijom i kemoterapijom. Nemišićnoinvazivni imaju bolju prognozu, ali visoku stopu povrata bolesti te se liječe endoskopskom resekcijom mokraćnog mjehura i intravezikalnom imunoterapijom i kemoterapijom. Pojam intravezikalna primjena ili instilacija lijeka jest postupak u kojem se lijek u obliku otopine polako ubacuje u mokraćni mjehur putem urinarnog katetera. Kemoterapija obuhvaća primjenu kemoterapeutika, najčešće mitomicina C, koji inhibira sintezu DNA u tumorskim stanicama. Intravezikalna imunoterapija se primjenjuje instilacijom BCG-a, što je atenuirani soj *Mycobacterium bovis* i nakon aplikacije u mokraćnom mjehuru uzrokuje upalnu reakciju u sluznici koja naposljetku uništava tumorske stanice.

Primjena ovakvog onkološkog liječenja zahtijeva multidisciplinarni pristup, temeljen na multidisciplinarnom timu. Takav obuhvaća skup visoko educiranih osoba različitih medicinskih struka koji fizičkim, psihološkim i socijalnim pristupom određuju i provode plan liječenja za svakog pojedinog bolesnika individualno. Budući da sudjeluju na svim razinama i radilištima gdje se liječenje provodi, uloga medicinskih sestara je temeljna. Intravezikalnu terapiju najčešće apliciraju medicinske sestre prema napucima liječnika specijalista, u dogovoru s timom. Prilikom takvog specijaliziranog liječenja važno je provoditi edukaciju medicinskih sestara prema najnovijim smjernicama izrađenima na principima medicine temeljene na dokazima (engl. Evidence based medicine). Prilikom liječenja, medicinska sestra se mora držati unaprijed definiranog protokola na najvišim sigurnosnim standardima. Također, mora biti spremna procijeniti fizičko i psihičko stanje bolesnika, poznavati indikacije i kontraindikacije same terapije, biti spremna prepoznati komplikacije te sudjelovati u njihovom liječenju. Uloga sestre u edukaciji bolesnika jest jedna od temeljnih. Neprocjenjiva je važnost komunikacije u izgradnji povjerenja između pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi, koja izravno utječe na suradljivost i uspješnost provođenja samog liječenja.

## 8. SAŽETAK

**Uvod:** Karcinom mokraćnog mjehura jest deseti najčešće dijagnosticirani tumor. Prema dubini invazije dijelimo ga na nemišićnoinvazivni i mišićnoinvazivni karcinom. Nemišićnoinvazivni karcinom ima visoku stopu povrata bolesti. Liječenje obuhvaća transuretralnu resekciju tumora mokraćnog mjehura, te intravezikalnu primjenu imunoterapije i kemoterapije što je i tema ovog rada.

**Postupci:** U svrhu izrade rada pretražena je baza MEDLINE/pubmed. Članci korišteni u tekstu su publicirani nakon 2000 godine, s iznimkom nekoliko starijih radova s probojnim spoznajama u ovom području. Također su korišteni podaci udžbenika iz područja urologije, smjernica Europskog urološkog društva (Engl. European Association of Urology, EAU) i Europskog udruženje medicinskih sestara u urologiji.

**Prikaz teme:** Suvremeni princip liječenja ovih onkoloških bolesnika temelji se na multidisciplinarnom pristupu. Medicinske sestre sudjeluju na svim razinama dijagnostike i liječenja. Posebno educirane medicinske sestre koje provode intravezikalnu terapiju moraju dobro poznavati postupak, indikacije i kontraindikacije, biti spremne prepoznati komplikacije i sudjelovati u njihovom liječenju te voditi računa o svojoj sigurnosti i sigurnosti pacijenta. Uloga sestre u edukaciji bolesnika jest jedna od temeljnih. Neprocjenjiva je važnost komunikacije u izgradnji povjerenja između pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi, koja izravno utječe na suradljivost i uspješnost provođenja samog liječenja.

**Zaključak:** Karcinom mokraćnog mjehura je smrtonosna i iscrpljujuća bolest. Kako bi je kvalitetno liječili, moramo dobro poznavati sve načine liječenja, primijeniti individualni pristup za svakog bolesnika posebno i imati dobro educirano osoblje za svaki od oblika liječenja.

**Ključne riječi:** Intravezikalna terapija, medicinska sestra, nemišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura



## 9. SUMMARY

**Introduction:** Urinary bladder cancer is the tenth most diagnosed tumor. Regarding the depth of the invasion, it can be divided into two types: muscle-invasive and non-muscle-invasive bladder cancer. Non-muscle-invasive bladder cancer has a high recurrence rate. The treatment includes transurethral resection and intravesical instillation of immunotherapy or chemotherapy, which is the topic of this paper.

**Procedure:** I researched the MEDLINE/pubmed database. The literature referred to was published after 2000, with the exception of a few older papers with breakthrough insights in the field. The data from urology textbooks, European Association of Urology guidelines and European Association of Urology Nurses guidelines was also used.

**Overview:** The novel oncological principle is based on a multidisciplinary approach. Nurses are involved at all levels of diagnostics and treatment. Specially trained nurses performing intravesical therapy must be well acquainted with the procedure, indications and contraindications, be prepared to recognize complications and participate in their treatment, take care of their own safety and the safety of the patient. The role of education is fundamental for nurses. The importance of communication in building trust between patients and the healthcare system is priceless, and directly affects compliance and success of the treatment.

**Conclusion:** Bladder cancer is a deadly and consumable disease. In order to treat it well, we must be well acquainted with all methods of the treatment, apply an individual approach for each patient and have well-educated medical personnel for each method of the treatment.

Key word: intravesical therapy, non-muscle-invasive bladder cancer, nurse

**10. LITERATURA**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. *Campbell Walsh Wein Urology*, 12th Edition. Philadelphia; Elsevier; 2020.
3. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;42(218):12–20.
4. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2021.
5. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The Health Economics of Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Published Literature. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(18):1315–30.
6. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: Results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005;366(9486):649–59.
7. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;306(7):737–45.
8. Zeegers MPA, Goldbohm RA, Brandt PA Van Den. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk ( The Netherlands ). *Cancer Causes Control.* 2002;Feb;13(1):83–90.
9. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87(7):715–24.
10. Gilja I. Karcinom mokračnog mjehura. *Medicus.* 2015;24(1).

11. Witlox WJA, van Osch FHM, Brinkman M, Jochems S, Goossens ME, Weiderpass E, et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):287–96.
12. Cheng L, Chevillat JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer.* 1999;85(11):2469–74.
13. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th Edition. Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA. 2017.
14. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106–19.
15. Dyrskjot L, Reinert T, Novoradovsky A, Zuiverloon TCM, Beukers W, Zwarthoff E, et al. Analysis of molecular intra-patient variation and delineation of a prognostic 12-gene signature in non-muscle invasive bladder cancer; Technology transfer from microarrays to PCR. *Br J Cancer.* 2012;107(8):1392–8.
16. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol.* 2000;163(4):1124–9.
17. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186–90.
18. Bevers RFM, Kurth KH, Schamhart DHJ. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(4):607–12.
19. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: Incidence and prognosis. *J Urol.* 2004;172(1):85–9.

20. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*. 2000;163(2):524–7.
21. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of Urologic Malignancies in Patients with Asymptomatic Dipstick Hematuria: Prospective Study with 13 Years' Follow-up. *Urology*. 2008;71(1):13–6.
22. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925–33.
23. Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non–muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):558–67.
24. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*. 2000;163(1):60–2.
25. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011;60(4):713–20.
26. O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005;32(2):121–31.
27. Oddens JR, Van Der Meijden APM, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*. 2004;46(3):336–8.
28. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A. Immediate Post – Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non – Muscle-invasive Bladder Cancer Recurrences : An Updated Meta-analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review. *Eur Urol*. 2013;64(3):421–30.
29. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al.

- Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69(2):231–44.
30. Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1).
  31. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The Schedule and Duration of Intravesical Chemotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *Eur Urol.* 2008;53(4):709–19.
  32. Brossman SA. Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1982;128(1):27–30.
  33. Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, Au JLS. Intravesical treatments of bladder cancer: Review. *Pharm Res.* 2008;25(7):1500–10.
  34. Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, Greenberg RE, Keane TE. Bacillus calmette-guérin failures and beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):281–9.
  35. Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono A V. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial. *Eur Urol.* 2003;44(4):429–34.
  36. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180–2.
  37. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63(4):682–6.
  38. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder

- tumors. *J Urol*. 2003;169(5):1706–8.
39. Frydenberg M, Millar JL, Toner G, Bolton D, Syme R, Thursfield VJ, et al. Management of superficial bladder cancer in Victoria: 1990 and 1995. *ANZ J Surg*. 2005;75(5):270–4.
  40. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2005;293(7):810–6.
  41. Vahr S, De Blok W, Love-Retinger N, Thoft Jensen B, Turner B, Villa G, et al. Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care Intravesical instillation with mitomycin C or bacillus Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology Nurses. 2015;
  42. Sfakianos JP, Shariat SF, Favaretto RL, Rioja J, Herr HW. Impact of smoking on outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for urothelial carcinoma not invading muscle of the bladder. *BJU Int*. 2011;108(4):526–30.
  43. Rogers B, Emmett EA. Handling Antineoplastic Agents: Urine Mutagenicity in Nurses. *Image J Nurs Scholarsh*. 1987;19(3):108–13.
  44. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med*. 2010;52(10):1028–34.
  45. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:68–78.