

Raspodjela karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura prema dobi i spolu pacijenata liječenih na Zavodu za urologiju u KBC-u Osijek

Falamić, Lora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:948508>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Lora Falamić

RASPODJELA KARCINOMA
PRIJELAZNOG EPITELA
MOKRAĆNOG MJEHURA PREMA
DOBI I SPOLU PACIJENATA
LIJEČENIH NA ZAVODU ZA
UROLOGIJU U KBC-U OSIJEK

Diplomski rad

Osijek, 2022.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Lora Falamić

**RASPODJELA KARCINOMA
PRIJELAZNOG EPITELA
MOKRAĆNOG MJEHURA PREMA
DOBI I SPOLU PACIJENATA
LIJEČENIH NA ZAVODU ZA
UROLOGIJU U KBC-U OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u: Zavod za urologiju, KBC Osijek

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Josip Galić, dr. med.

Rad ima 22 lista i 5 tablica.

Predgovor

Najiskrenije zahvaljujem svom mentoru, prof. prim. Dr. sc. Josipu Galiću, dr. med., za vodstvo, savjete, povjerenje te svu pomoć ukazanu prilikom izrade ovog diplomskog rada. Bilo mi je zadovoljstvo raditi s Vama!

Posebno zahvaljujem prof. Kristini Kralik, na strpljenju i nesebičnom dijeljenju svog znanja i vremena.

Hvala obitelji i prijateljima što su bili vjetar u leđa duž ovog puta, bez vašeg strpljenja i podrške moj cilj bi ostao nedostignut.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Čimbenici rizika	1
1.3. Anatomija i histologija mokraćnog mjehura	3
1.4. Karcinom mokraćnog mjehura	4
2. CILJEVI	6
3. MATERIJALI I METODE	7
3.1. Ustroj studije	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode.....	7
3.4. Statističke metode	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA.....	12
6. ZAKLJUČAK	16
7. SAŽETAK.....	17
8. SUMMARY	18
9. REFERENCE	19
10. ŽIVOTOPIS	22

Popis kratica

DM – dijabetes melitus

HA – arterijska hipertenzija

IGF-1 - Inzulinu sličan faktor rasta tip 1 (prema eng. *Insulin-like Growth Factor 1*)

ISUP – Međunarodno društvo urološke patologije (prema eng. *International Society of Urological Pathology*)

KBC – Klinički bolnički centar

MIBC – mišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura (prema eng. *muscle – invasive bladder cancer*)

NMIBC – mišićno neinvazivni karcinom mokraćnog mjehura (prema eng. *non – muscle invasive bladder cancer*)

PUNLMP – papilarna urotelna neoplazma niskog malignog potencijala

TUR – transuretralna resekcija

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (prema eng. *World Health Organization*)

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Karcinom mokraćnog mjehura je deseta najčešće dijagnosticirana maligna bolest u svijetu sa 573 000 novih slučajeva godišnje (1). To je šesti po redu najčešći karcinom kod muškaraca, a tek sedamnaesti najčešći kod žena (1). Maligne bolesti, uključujući i karcinom mokraćnog mjehura čine ozbiljan javnozdravstveni problem hrvatskog stanovništva jer je Hrvatska deseta zemlja u svijetu s najvišom incidencijom karcinoma mokraćnog mjehura (1). U Republici Hrvatskoj je 2019. godine zabilježeno 971 novi slučaj karcinoma mokraćnog mjehura, od čega je 721 muškarac i 250 žena (2). U Osječko-Baranjskoj županiji zabilježeno je 49 novih slučajeva (2). Najčešća dob pacijenata pri postavljanju dijagnoze je između 65 i 69 godina (2). Iako incidencija karcinoma mokraćnog mjehura značajno raste s dobi, mlađa životna dob ne isključuje mogućnost nastanka bolesti. Zahvaća sve etničke skupine, no pokazalo se da je učestalost najveća u bijele rase (3). Incidencija i mortalitet su 4 puta veći kod muškaraca te je muški spol važan rizični čimbenik za pojavu karcinoma mokraćnog mjehura (4). Dok je incidencija najviša u razvijenim državama, mortalitet je nešto viši u državama u razvoju (5). Ova neravnomjerna geografska raspodjela može se objasniti izlaganjem različitim okolišnim i profesionalnim čimbenicima rizika, genskoj predispoziciji i razlikama u dostupnosti dijagnostičkih metoda i same medicinske skrbi (5).

1.2. Čimbenici rizika

Kao kod većine bolesti, rizični čimbenici za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura dijele se na promjenjive, one na koje možemo utjecati i zadane, na koje nije moguće utjecati. Pušenje, konzumiranje alkohola, dijeta sa niskim udjelom voća i povrća, oskudan unos tekućine te izlaganje okolišnim i profesionalnim noksama, dobro su poznati čimbenici protiv kojih možemo poduzeti preventivne mjere. Zadani čimbenici rizika kao što je dob, spol, rasa i genska predispozicija nisu promjenjivi i različito utječu na sklonost malignim i ne-malignim bolestima.

Pušenje cigareta i uživanje drugih duhanskih proizvoda poput električnih cigareta je najbolje utvrđeni rizični čimbenik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura (6). Pušenje je zaslužno za gotovo polovinu ukupnog broja slučajeva (6). Maligna preobrazba sluznice mokraćnog mjehura ne nastupa trenutno, nego sa višegodišnjim zakašnjenjem od čak 20 - 30 godina.

UVOD

Uz pušače i bivši pušači imaju veći rizik od raka mokraćnog mjehura u odnosu na osobe koje nikada nisu pušile (6). Taj produljeni latentni period mogao bi objasniti zašto države koje trenutno bilježe pad u broju pušačkog stanovništva još uvijek imaju visoku stopu oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura (6). Razvijene države diljem svijeta, zajedno s državama Europske Unije, ulažu velike napore i materijalne fondove u direktive za kontrolu duhanskih proizvoda te kampanje koje potiču prestanak pušenja. Neke od kojih su izričita zabrana prodaje duhanskih proizvoda osobama mlađima od 18 godina, zabrana reklamiranja duhanskih proizvoda u medijima, zabrana privlačnih pakiranja duhanskih proizvoda, zabrana aromatičnih okusa u duhanskim proizvodima, kao što su voće ili mentol, kojima se prekriva odbojan okus duhana i time potiče pušenje (7). Takve zabrane posebno su namijenjene za mlađe osobe jer je pušenje i rani početak pušenja značajan javnozdravstveni problem, a još važnije, i velik rizik za zdravlje mlade populacije.

Dijeta siromašna voćem i povrćem te oskudan unos tekućine također su jedni od čimbenika rizika (6). Oskudan unos tekućine djeluje na povećanje koncentracije urina i tvari koje se izlučuju urinom. Na taj način sve potencijalno štetne i kancerogene tvari mogu u višoj koncentraciji djelovati na sluznicu mokraćnog mjehura i potaknuti malignu transformaciju.

Prekomjerna konzumacija alkohola također je ispitana kao mogući rizični čimbenik ali različita istraživanja često daju oprečne rezultate u prikazivanju uzročne povezanosti između konzumiranja alkohola i pojave karcinoma mokraćnog mjehura (8). Uzročna povezanost dokazana je s čimbenicima rizika kao što je pušenje i spojevi s direktnim kancerogenim učinkom (8).

Ponavljane, kronične infekcije ili trajni fizički podražaj sluznice mokraćnog mjehura može dovesti do razvoja planocelularnog karcinoma bez utjecaja na razvoj karcinoma prijelaznog epitela. Najčešće se povezuje sa kroničnom, endemskom infekcijom parazitom *Schistosoma haematobium*, karakterističnu za područje Afrike i Bliskog istoka (6). Kroničan podražaj i maligna transformacija sluznice u planocelularni karcinom može biti potaknuta i kamencima unutar mokraćnog mjehura ili primjenom trajnog urinarnog katetera.

Karcinom mokraćnog mjehura često se povezuje sa profesionalnim izlaganjem spojevima poput aromatskih amina i anilinskih bojila (6). Profesionalno izlaganje spojevima koji dovode do razvoja karcinoma mokraćnog mjehura najčešće je uočeno u industriji boja, gume kožnoj industriji, ljevaonicama aluminijskih, kod profesionalnih slikara, frizera i radnicima koji svakodnevno upravljaju strojevima koji ispuštaju veliku količinu ispušnih plinova (6).

1.3. Anatomija i histologija mokraćnog mjehura

Mokraćni mjehur (*vesica urinaria*) je mišićni organ čija je glavna funkcija sakupljanje mokraće. Mokraća u mjehur iz bubrega dolazi mokraćovodima, a iz njega izlazi kroz mokraćnu cijev. Nalazi se u maloj zdjelici, iza stidne kosti. Mokraćni mjehur kod žena leži ispred prednje stjenke rodnice dok gornja površina dodiruje maternicu, od koje ga odvaja vezikouterina udubina. Kod muškaraca se mjehur nalazi ispred rektuma, između njih je rektovezikalna udubina, a gornja stijenka dodiruje sigmoidno crijevo i završni dio ileuma (9). Anatomski se dijeli na bazu (*fundus vesicae*), vrat (*cervix vesicae*), tijelo (*corpus vesicae*) i vrh (*apex vesicae*) (9). Baza mokraćnog mjehura usmjerena je prema straga i dolje, a vrh prema naprijed i gore prema pupku do kojeg se nastavlja u obliku sveze, *ligamentum umbilicale medianum* (9). Sveza je ostatak obliteriranog urahusa i stvara nabor peritoneja, *plica umbilicalis mediana* (9). Vrat mokraćnog mjehura nalazi se nekoliko centimetara ispod simfize. Mokraćni mjehur krvlju opskrbljuju ogranci unutrašnje ilijačne arterije, *arteriae vesicales superiores* i *arteria vesicalis inferior* (9). Vene u svom toku prate arterije i čine *plexus venosus vesicalis* oko vrata mokraćnog mjehura (9). U muškaraca se spaja s *plexus venosus prostaticus*, a oba se ulijevaju u donje vezikalne vene i zatim u unutarnju ilijačnu venu (9). Limfna drenaža gornjeg dijela mokraćnog mjehura ide u vanjske ilijačne limfne čvorove, a iz donjeg dijela u unutarnje ilijačne limfne čvorove (9). Parasimpatička inervacija dolazi preko pelvičnih splanhničkih živaca koji inerviraju detruzor i unutarnji sfinkter uretre (9). Simpatička vlakna koja inerviraju mokraćni mjehur dolaze iz Th11 do L2 i zajedno s parasimpatičkim vlaknima tvore *plexus vesicalis* (9).

Histološki, stjenku mokraćnog mjehura čine tri sloja. S vanjske strane, mokraćni mjehur oblaže adventicija građena od rahlog veziva koju na gornjoj površini prekriva peritonej. Srednji sloj građen je od glatko-mišićnih vlakana koja nalik na mrežu idu u svim smjerovima bez jasno ograničenih slojeva. Kada dosegnu vrat mokraćnog mjehura, dijeli se na tri sloja, vanjski uzdužni, srednji kružni i unutarnji uzdužni sloj, koji će niže od vrata mokraćnog mjehura postati kružni i činiti pravi sfinkter mokraćnog mjehura koji nije pod utjecajem volje (9). Na donjem dijelu nalazi se trigonum mjehura omeđen otvorima mokraćovoda i unutrašnjim ušćem uretre (9). Na tom mjestu nedostaje podsluznica te je mišićni sloj čvrsto prirastao za sluznicu što se očituje nedostatkom sluzničnih nabora (9). Unutrašnji sloj mokraćnog mjehura sastoji se od sluznice građene od prijelaznog epitela i lamine proprije koju čini rahlo vezivno tkivo. Prijelazni epitel je specijalizirani tip epitelnog tkiva koje oblaže unutrašnjost bubrežne nakapnice, mokraćovode, mokraćni mjehur i proksimalni dio uretre. Sastoji se od poligonalnih svijetlih stanica, sa dobro vidljivom jezgrom i jezgrićom, a neke sadrže i po dvije jezgre (10).

UVOD

Sve stanice ovog epitela dodiruju bazalnu laminu, neke samo sitnim citoplazmatskim izdancima, neke širom bazom, no ne dopiru sve stanice do površine. Prijelazni epitel ima veliku sposobnost rastezanja te sluznica čini brojne nabore (rugae) koji omogućuju rastezljivost mjehura (11). Mjehur odrasla čovjeka normalno sadržava oko 250 do 300 mL mokraće, ali zbog velike sposobnosti rastezanja može sadržavati gotovo 1L. Izgled epitela također ovisi o rastegnutosti mokraćnog mjehura. U mlohavom stanju prijelazni epitel sadrži 5 do 6 slojeva okruglih stanica koje se izbočuju u lumen (10). Kada je mokraćni mjehur pun i epitel se rastegne, površinski sloj sadrži samo 3 do 4 sloja stanica, a stanice na površini su plosnatog oblika (10). Te površinske stanice u staničnoj membrani imaju posebna područja, vidljiva pod elektronskim mikroskopom, u obliku debelih ploča koje u rastegnutom epitelu djeluju kao osmotska barijera (11). Prijelazni epitel je za razliku od drugih epitela poput cilindričnog ili pločastog, otporan na resorpciju mokraće (9). Na taj način djeluje kao mehanička i osmotska barijera između organizma i potencijalno štetnih tvari koje se izlučuju mokraćom.

1.4.Karcinom mokraćnog mjehura

Tumore mokraćnog mjehura možemo podijeliti na epitelne i neepitelne, odnosno, mezenhimne tumore (12). U epitelne tumore ubrajamo karcinom prijelaznog epitela (urotela), planocelularni karcinom i adenokarcinom (12). Najčešći su karcinomi prijelaznog epitela koji čine 90 % svih karcinoma mokraćnog mjehura (12). Neepitelni ili mezenhimni tumori poput rabdomiosarkoma, miosarkoma, fibroma, lejomiona i hemangioma su vrlo rijetki ali neki od njih imaju vrlo visoki maligni potencijal (12). Karcinomi prijelaznog epitela dijele se prema razini prodiranja tumorskog tkiva na mišićno neinvazivne (NMIBC) i mišićno invazivne (MIBC) (12).

NMIBC ne prodiru dublje od sluznice i lamine proprije dok MIBC invadira laminu propriju, mišićni sloj, perivezikalno masno tkivo, okolne strukture male zdjelice ili daju udaljene metastaze. 75 – 85 % svih karcinoma prijelaznog epitela otkrije se dok je karcinom još u neinvazivnom stadiju (12). Za klasifikaciju NMIBC koristi se klasifikacija dogovorena između Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Međunarodnog društva urološke patologije (ISUP) iz 2004. godine (12). Navedena WHO 2004 / ISUP klasifikacija dijeli NMIBC u 4 stupnja: urotelni papilom, papilarna urotelna neoplazma niskog zloćudnog potencijala (PUNLMP), urotelni papilarni karcinom niskog gradusa, urotelni papilarni karcinom visokog gradusa (12).

UVOD

MIBC karcinomi čine oko 15 % svih urotelnih karcinoma (12). Trećina bolesnika u trenutku dijagnoze već ima udaljene metastaze koje najčešće nemaju nikakve simptome (12). Metastaze se javljaju u opturatornim, ilijačnim i presakralnim limfnim čvorovima nakon čega odlaze u paraaortalne limfne čvorove, a hematogenim putem tumor metastazira u jetru, kosti i pluća (12).

Karcinom prijelaznog epitela, klinički se može klasificirati prema statusu i gradusu. Status određuje invazivnost tumora, odnosno njegovo prodiranje ispod razine epitela. Prema statusu, karcinomi prijelaznog epitela dijele se na invazivne i neinvazivne (13). Taj se parametar određuje na osnovu mikroskopskog širenja tumora ispod razine prijelaznog epitela. Karcinomi koji prodiru u bazalnu laminu, uključujući invaziju ograničenu na laminu propriju, dobivaju status invazivnog karcinoma (14). Navedeni parametri su od iznimne važnosti kod postavljanja dijagnoze, određivanja prognoze bolesti i najvažnije, adekvatnog liječenja oboljelih

Gradus određuje razinu atipije stanica prijelaznog epitela. Karcinom prijelaznog epitela niskog gradusa mikroskopski se očituje zadebljanjem papilarnih struktura. Stanice su raspoređene u više redova atipičnog epitela s umjerenom hiperkromazijom i umjerenim polimorfizmom jezgara uz koju patološku mitozu u suprabazalnom nivou (13). Sloj kišobranastih stanica je očuvan. Karcinom visokog gradusa pokazuje gubitak normalne stratifikacije epitela s gubitkom polariteta, značajnim polimorfizom i polikromazijom (13). Patološke mitoze uočljive su sve do površnih slojeva epitela, a sloj kišobranastih stanica je nerazlučiv (13).

85 % bolesnika prezentira se bezbolnom hematurijom koja može biti na makroskopskoj ili mikroskopskoj razini. Makrohaturija je uobičajeno intermitentna, potpuna, uz prisustvo krvnih ugrušaka (12). Osim hematurije, kod pacijenata može biti prisutna disurija, polakisurija i osjećaj urgencije. Dijagnostika započinje uobičajenom laboratorijskom obradom koja se može proširiti citološkim nalazom mokraće (15). Potrebno je učiniti ultrazvučni pregled mokraćnog mjehura i abdomena, a metodom uretrocistoskopije ili cistoskopije određuje se lokalizacija i izgled tumorske promjene (15). Nakon toga učini se transuretralna resekcija (TUR) uočene promjene, a zatim se patohistološkom dijagnostikom procijeni stadij i gradus bolesti, prognoza i terapijske opcije (15).

CILJEVI

2. CILJEVI

Osnovni ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati postoji li razlika u pojavnosti karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura prema dobi i spolu pacijenata
- ispitati postoji li razlika u izloženosti rizičnim čimbenicima za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura prema dobi i spolu pacijenata
- ispitati učestalost pojedinih stupnjeva zloćudnosti karcinoma među oboljelima.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti liječeni na Zavodu za urologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju od 1. 1. 2022. do 1. 5. 2022. i boluju od karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Ispitivanje obuhvaća 74 pacijenta. Svi podaci o pacijentima su šifrirani u svrhu čuvanja identiteta pojedinih pacijenata.

3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz baze podataka Zavoda za urologiju KBC Osijek koristeći bolnički informatički sustav (BIS). Iz medicinske dokumentacije su preuzeti podaci o dobi i spolu pacijenata oboljelih od karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Pacijenti s drugim vrstama tumora mokraćnog mjehura i pacijenti s karcinomom prijelaznog epitela druge lokalizacije (nakapnica, mokraćovod, uretra) su isključeni iz istraživanja. Iz navedene medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o postojećim komorbiditetima koji uključuju arterijsku hipertenziju (HA), dijabetes melitus (DM) tip 1, DM tip 2 i dislipidemiju. Druge akutne i kronične dijagnoze pacijenata nisu uzete u obzir. Prikupljeni su podaci o životnim navikama pacijenata koje uključuju pušenje i konzumiranje alkohola. Pacijenti koji navode prestanak pušenja ili pušenje cigareta u prošlosti navedeni su kao pušači, a pacijenti koji navode kratkoročnu apstinenciju od alkohola ili zlorabu alkohola u prošlosti navedeni su u kategoriji s onima koji trenutno konzumiraju alkohol. Dijagnoza karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura potvrđena je patohistološkom dijagnozom nakon transuretralne resekcije tumora (TUR) ili cistektomije. Za određivanje gradusa karcinoma prijelaznog epitela korištena je WHO 2004 / ISUP klasifikacija. Za određivanje statusa karcinoma korišteni su podaci o mikroskopskom širenju tumora u laminu propriju.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su χ^2 testom, a po potrebi fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

REZULTATI

4. REZULTATI

Istraživanje obuhvaća 74 bolesnika liječenih zbog karcinoma prijelaznog epitela. 55 (74 %) su muškarci, a 19 (26 %) žene. Medijan dobi je 71 godina (interkvartilni raspon 63 - 77 godina). Najmlađi bolesnik imao je 46, a najstariji 90 godina. Najveća dobna skupina je od 71 do 80 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Spolna i dobna struktura ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	55 (74)
Žene	19 (26)
Dobne skupine	
do 60 godina	14 (19)
61 – 70 godina	22 (30)
71 – 80 godina	26 (35)
81 i više godina	12 (16)

S obzirom na rizične čimbenike, 41 (59 %) bolesnik ima hipertenziju, 34 (46 %) ih puši, dislipidemija je prisutna kod 15 (21 %) bolesnika, a kod 11 (16 %) dijabetes tip 1. Po 5 (21 %) bolesnika navode da konzumiraju alkohol ili da imaju dijabetes tip 2. Nema statistički značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema rizičnim čimbenicima u odnosu na spol (Tablica 2).

REZULTATI

Tablica 2. Spolna raspodjela rizičnih čimbenika

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Pušenje	28 (61)	6 (35)	34 (46)	0,07
Alkohol	5 (11)	0	5 (8)	0,31
HA	30 (57)	11 (65)	41 (59)	0,56
DM tip 1	10 (19)	1 (6)	11 (16)	0,27
DM tip 2	4 (8)	1 (6)	5 (8)	> 0,99
Dislipidemija	9 (17)	6 (35)	15 (21)	0,17

* χ^2 test

Dodatno, nije pronađena značajna razlika u raspodjeli bolesnika prema rizičnim čimbenicima u odnosu na životnu dob (Tablica 3).

Tablica 3. Rizični čimbenici u odnosu na životnu dob

	Broj (%) bolesnika u odnosu na životnu dob					<i>P</i> *
	do 60	61 - 70	71 - 80	81+	Ukupno	
Pušenje	10 (71)	12 (71)	9 (41)	3 (30)	34 (54)	0,06
Alkohol	2 (14)	1 (6)	2 (9)	0	5 (8)	0,75
HA	5 (36)	12 (60)	15 (60)	9 (82)	41 (59)	0,14
DM tip 1	2 (14)	2 (10)	6 (24)	1 (9)	11 (16)	0,64
DM tip 2	1 (7)	2 (10)	2 (8)	0	5 (7)	0,92
Dislipidemija	2 (14)	8 (40)	2 (8)	3 (27)	15 (21)	0,06

*Fisherov egzaktni test

Invazivan tumor prisutan je kod 21 (31 %) bolesnika. Od ukupno 39 (58 %) bolesnika s karcinomom visokog gradusa, nešto je više, 33 (68 %), muškaraca u odnosu na žene, ali s graničnom značajnošću (Tablica 4).

REZULTATI

Tablica 4. Status i gradus tumora u odnosu na spol

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Status				
Invazivan	17 (33)	4 (25)	21 (31)	0,53
Neinvazivan	34 (67)	12 (75)	46 (69)	
Gradus				
Visoki	33 (65)	6 (38)	39 (58)	0,05
Niski	18 (35)	10 (63)	28 (42)	

* χ^2 test

Raspodjela bolesnika prema statusu i gradusu tumora u odnosu na životnu dob je bez statistički značajne razlike (Tablica 5).

Tablica 5. Status i gradus tumora u odnosu na životnu dob

	Broj (%) bolesnika u odnosu na dobne skupine					<i>P</i> *
	do 60	61 - 70	71 - 80	81+	Ukupno	
Status						
Invazivan	3 (23)	5 (25)	8 (35)	5 (45)	21 (31)	0,63
Neinvazivan	10 (77)	15 (75)	15 (65)	6 (55)	46 (69)	
Gradus						
Visoki	10 (77)	10 (50)	12 (52)	7 (64)	39 (58)	0,42
Niski	3 (23)	10 (50)	11 (48)	4 (36)	28 (42)	

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Prvi je cilj ovog istraživanja bio utvrditi postoji li razlika u raspodjeli karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura s obzirom na spol i dob oboljelih. Raspodjela karcinoma mokraćnog mjehura globalno bilježi značajan disparitet između muškog i ženskog spola. Prema dosadašnjim istraživanjima je uočeno kako 3/4 svih slučajeva karcinoma mokraćnog mjehura pogađaju muškarce (16). Stopa incidencije i spolna razdioba značajno varira u različitim državama, no unatoč tome muški spol diljem svijeta ostaje predominantan. Omjer muškaraca i žena oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u svijetu kreće se između 2 : 1 i 6 : 1 (16). Podaci dobiveni našim istraživanjem odgovaraju svjetskoj statistici koje pokazuje dominaciju muškaraca oboljelih od karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura liječenih u KBC-u Osijek. Rizik za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura drastično raste s dobi (16). U svijetu, medijan dobi za dijagnosticiranje ove bolesti je 73 godine, dakle starija životna dob je važan zadani čimbenik rizika za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura (3, 16). U našem istraživanju većina pacijenata također pripada starijoj dobnoj skupini što odgovara statističkim podacima dobivenim u ostatku svijeta.

Drugi cilj ovog istraživanja je bio ispitati postoji li razlika u izloženosti rizičnim čimbenicima prema dobi i spolu pacijenata. Najvažniji rizični čimbenik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura je pušenje sa pripisivim rizikom od približno 50 % (16). Duhanski dim sadrži aromatske amine i nitrozo-spojeve, dokazane kancerogene koji uzrokuju oštećenje stanične DNA i potiču razvoj karcinoma mokraćnog mjehura (16). Pacijenti koji su naveli pušenje u prošlosti ili nedavni prestanak pušenja navedeni su u ovom istraživanju kao pušači, jer prestanak pušenja i dalje nosi veći rizik od nastanka karcinoma mokraćnog mjehura nego što što bi bio kod osoba koje nikada nisu pušile (17). Li i suradnici su proveli istraživanje na ženama u postmenopauzi kako bi utvrdili povezanost između prestanka pušenja i rizika za nekoliko tipova karcinoma mokraćnog mjehura. Njihovi rezultati pokazuju kako pušači i bivši pušači imaju veći rizik za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura i do 30 godina nakon prestanka pušenja (18). Prema posljednjoj Europskoj zdravstvenoj anketi provedenoj u Hrvatskoj 2019. godine, 22,1% stanovništva Republike Hrvatske svakodnevno puši, odnosno, 25,6 % muškaraca i 19,5 % žena (19). To pokazuje podjednaku raspodjelu muškaraca i žena pušača u Republici Hrvatskoj. Prema rezultatima ovog istraživanja nešto veći udio muškaraca koji boluju od karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura puši u odnosu na žene. Ta se razlika nije

RASPRAVA

pokazala statistički značajnom. Raspodjela bolesnika koji puše u odnosu na dobne skupine također nije pokazala statistički značajnu razliku.

Alkohol za razliku od pušenja nema uvijek konzistentnu ulogu rizičnog čimbenika za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. Dok Botteri i suradnici u svojoj kohortnoj studiji pokazuju povezanost između konzumacije alkohola i karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura kod muškaraca i pušača (20), ta se povezanost ne može pripisivati samo alkoholu već se može objasniti time da su pušenje i muški spol mnogo važniji čimbenik rizika. Ista studija zapazila je veći rizik za razvoj karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura kod muškaraca koji navode visoku konzumaciju alkohola, sa više od 96 grama čistog (100 %) alkohola dnevno, za razliku od onih koji navode konzumaciju manje od 6 g čistog alkohola dnevno (20). Rizik je bio veći kod muškaraca koji puše i navode konzumaciju žestokih alkoholnih pića u dozi većoj od 24 g čistog alkohola dnevno, za razliku od muškaraca pušača koji navode konzumaciju srednjih doza između 6 g i 24 g čistog alkohola dnevno (20). Botteri i suradnici nisu uočili povezanost između konzumacije alkohola i karcinoma prijelaznog epitela kod žena i osoba koje nikada nisu pušile (20). Prema prethodno navedenoj Europskoj zdravstvenoj anketi iz 2019. godine, alkohol svakodnevno konzumira čak 10,2 % hrvatskog stanovništva (19). Svi ispitanici koji navode zlorabu alkohola u ovom istraživanju su muškarci. Prema rezultatima provedenog istraživanja, nema značajnosti u raspodjeli bolesnika koji konzumiraju alkohol u odnosu na spol i dobne skupine. Zbog prikupljanja podataka iz medicinske dokumentacije, nije bilo moguće prikupiti informacije o količini i trajanju konzumacije alkohola kod pojedinih bolesnika, što se u drugim istraživanjima pokazalo kao značajan detalj te bi moglo poslužiti kao materijal za buduća istraživanja.

Iako je arterijska hipertenzija (HA) zbog visokog morbiditeta i mortaliteta velik javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i cijelom svijetu, u literaturi se rijetko navodi među prvim rizičnim čimbenicima povezanim s malignim bolestima mokraćnog mjehura. Utjecaj HA na razvoj malignih bolesti ne treba zanemariti te se njihova povezanost u posljednje vrijeme ekstenzivno istražuje. Istraživanja na animalnim modelima su dokazala uzročno-posljedičnu vezu između HA i oksidativnog stresa čiji je doprinos važan u nastanku svih vrsta raka (21). U ovom istraživanju, HA je odabrana kao promatrani rizični čimbenik zbog visoke prevalencije među starijom populacijom i zbog poznatog utjecaja na nastanak drugih vrsta raka kao što je rak bubrega, prostate ili dojke (22). Kok i suradnici su dokazali povezanost između HA i maligne bolesti mokraćnog mjehura. Njihovo istraživanje pokazuje kako žene koje boluju od HA imaju statistički značajan rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura u odnosu na žene

RASPRAVA

koje imaju normalne vrijednosti krvnog tlaka (21). Kok i suradnici nisu uočili statistički značajnu razliku između kontrolne i eksperimentalne skupine muškaraca, ali je ukupna incidencija karcinoma mokraćnog mjehura kod muškaraca bila veća (21). Problem njihove studije proizlazi iz toga što je u grupi ispitanika oboljelih od HA bilo značajno više pušača, pretilih bolesnika i bolesnika oboljelih od kronične bolesti jetre u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika koji ne boluju od HA (22). Navedeni komorbiditeti i navike pacijenata dokazano dodatno utječu na rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura (16). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da velik broj pacijenata boluje od HA i to poglavito pacijenti starije životne dobi, no nije uočena značajna razlika u raspodjeli u odnosu na spol i životnu dob.

Dijabetes melitus (DM) uz arterijsku hipertenziju ima visoku prevalenciju u populaciji. DM tip 1 najčešće se pojavljuje kod osoba mlađe životne dobi kod genetski predisponiranih osoba, često nakon nekog vanjskog poticaja. DM tip 2 je bolest koja se više veže uz stariju populaciju. Meta-analiza koja obuhvaća 36 studija, autora Zhu i suradnika, pokazuje kako muškarci oboljeli od DM imaju nešto veći rizik od raka mokraćnog mjehura za razliku od žena (23). Naime, drugi radovi navode manjak dokaza u istraživanju Zhu i suradnika zbog lošeg ustroja studije (16). Jedan od mogućih mehanizama kojim DM može utjecati na nastanak tumora je preko faktora rasta sličnog inzulinu (IGF-1) (24). Epidemiološke studije su pokazale povezanost IGF-1 sa karcinomom kolona i dojke (24). Njegova koncentracija korelira s koncentracijom inzulina koja je očekivano viša kod pacijenata oboljelih od DM tip 2. Oprečni rezultati i nedovoljan broj istraživanja koja ispituju utjecaj DM na razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, ostavljaju mjesta za budući rad na ovom području. Analizom podataka pokazalo se da nešto više ispitanika oboljelih od karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura boluje od DM tip 1, nego od DM tip 2. Ovo istraživanje nije dokazalo postojanje značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema DM u odnosu na spol niti u odnosu na dobne skupine.

Neregulirana dislipidemija i hiperkolesterolemija povezuju se s povećanjem rizika za više vrsta raka i nepovoljnijim ishodom kod pacijenata koji boluju od dislipidemije i maligne bolesti (25). Ova povezanost se ponajprije odnosi na estrogen-ovisne tumore kao što je karcinom dojke (25). Zbog hipersaturacije lipidima i njihovog odlaganja u organizmu, posebice u stijenkama krvnih žila, nastaje stanje sistemske, kronične upale. Kronična upala nadalje rezultira povećanom razinom oksidativnog stresa koji na više načina može promovirati inflamatorne procese, razvoj autoimunih bolesti i kancerogenezu (26). Statistička analiza nije pokazala značajnost u raspodjeli bolesnika prema dislipidemiji u odnosu na životnu dob i spol.

RASPRAVA

Posljednji cilj ovog istraživanja bio je ispitati učestalost pojedinih stupnjeva zloćudnosti karcinoma među ispitanicima. Scheller i suradnici su svojim istraživanjem pokazali kako primarni mišićno invazivni tumor mokraćnog mjehura (MIBC) češće pogađa žene, dok mišićno neinvazivni karcinom (NMIBC) značajno češće pogađa muškarce (27). Također, druge studije pokazuju kako žene imaju lošiji ishod bolesti i ukupno preživljenje, za razliku od muškaraca oboljelih od NMIBC i MIBC (28). Türk i suradnici su otkrili kako je ukupna incidencija urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura niža u žena, ali da žene češće oboljevaju od karcinoma višeg gradusa (29). Naše istraživanje pokazuje graničnu značajnost u raspodjeli pacijenata oboljelih od karcinoma visokog gradusa u odnosu na spol te od karcinoma visokog gradusa u KBC-u Osijek boluje nešto više muškaraca nego žena. Nisu uočili značajnu razliku u raspodjeli bolesnika prema statusu karcinoma u odnosu na spol čemu odgovaraju i rezultati našeg istraživanja. Iako u istraživanju Türk i suradnika status i gradus tumora rastu s dobi pacijenata, naši rezultati nisu pokazali značajnosti u raspodjeli bolesnika prema statusu i gradusu u odnosu na dobne skupine.

Ova tema zahtjeva opsežnija istraživanja kako bi se točnije utvrdila raspodjela pacijenata oboljelih od urotelnog karcinoma. Veći broj bolesnika i formulirani upitnik, omogućili bi detaljnije prikupljanje anamnestičkih podataka. Utvrđivanje raspodjele karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura prema dobi i spolu pacijenata omogućit će uvid u profil pacijenta s najvećim rizikom. Ti podaci korisni su u primarnoj i sekundarnoj prevenciji karcinoma mokraćnog mjehura te lakšem otkrivanju maligne bolesti u ranom stadiju. Uočavanje jasnih čimbenika rizika kod pacijenata zajedno s priležecim komorbiditetima, omogućit će potencijalno otklanjanje istih, usporavanje ili čak sprječavanje nastanka maligne bolesti mokraćnog mjehura, a troškove liječenja smanjiti na minimum.

ZAKLJUČAK

6. ZAKLJUČAK

Istraživanje i statistička obrada podataka doveli su do sljedećih zaključaka:

- raspodjela oboljelih prema spolu i dobnim skupinama pokazuje nešto veći udio muškaraca oboljelih od karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura u odnosu na žene i većina pacijenata je starije dobi
- nema statistički značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema rizičnim čimbenicima u odnosu na spol niti u odnosu na dob
- nema značajnosti u raspodjeli bolesnika prema statusu i gradusu tumora u odnosu na dobne skupine, kao ni u raspodjeli bolesnika prema statusu tumora u odnosu na spol
- u raspodjeli bolesnika prema gradusu tumora u odnosu na spol, uočeno je da od tumora visokog gradusa boluje nešto više muškaraca nego žena, ali bez značajnosti.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ciljevi istraživanja su ispitati razlike u pojavnosti karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura u odnosu na dob i spol oboljelih, razliku u izloženosti najčešćim čimbenicima rizika prema dobi i spolu, te ispitati učestalost pojedinih stupnjeva zloćudnosti karcinoma među oboljelima.

Nacrt studije: Presječna studija sa povijesnim podacima

Ispitanici i metode: Istraživanje obuhvaća 74 pacijenta oboljela od urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura liječenih na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski podaci, životne navike, komorbiditeti i patohistološki nalaz.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 55 (74 %) muškaraca i 19 (26 %) žena. Medijan dobi je 71 godina, u rasponu od 46 do 90 godina. Najviše bolesnika je u dobi od 71 do 80 godina. S obzirom na rizične čimbenike, 41 (59 %) bolesnik ima hipertenziju, 34 (46 %) puši, 15 (21 %) bolesnika ima dislipidemiju, a 11 (16 %) dijabetes tip 1. Po 5 (21 %) bolesnika konzumira alkohol i jednako toliko ima dijabetes tip 2. Invazivan tumor prisutan je kod 21 (31 %) bolesnika. Od ukupno 39 (58 %) bolesnika s karcinomom visokog gradusa, nešto je više, 33 (68 %), muškaraca, uz graničnu značajnot ($P = 0.05$).

Zaključak: Istraživanje pokazuje da ne postoje značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema rizičnim čimbenicima u odnosu na spol i dobne skupine niti u raspodjeli bolesnika prema statusu i gradusu tumora u odnosu na spol i dobne skupine. Granična značajnost uočena je samo u raspodjeli bolesnika prema gradusu tumora u odnosu na spol.

Ključne riječi: karcinom, mokraćni mjehur, prijelazni epitel

SUMMARY

8. SUMMARY

Age and sex distribution of transitional cell carcinoma observed in patients treated on Department of urology KBC-Osijek

Objectives: The aim of this study was to examine the differences in the incidence of urothelial bladder cancer in relation to age and sex of patients, the differences in exposure to the most common risk factors in relation to age and sex and to examine the frequency of certain grade and stage of the malignancy.

Study Design: cross-sectional study with historical data

Patients and Methods: The study included 74 patients with urothelial bladder cancer. The subjects were men and women of all ages treated at the Department of urology, KBC Osijek in the period from 1.1.2022. to 1.5.2022. Data on age, sex, life habits, existing comorbidities and pathohistological findings of patients were collected from the available medical documentation.

Results: The study was conducted on 55 (74 %) men and 19 (26 %) women. The median age of the respondents was 71 years old, ranging from 46 to 90 years. Most patients are aged 71 to 80 years. Considering the risk factors, 41 (59 %) patients have hypertension, 34 (46 %) smoke, 15 (21 %) patients have dyslipidemia, and 11 (16 %) have type 1 diabetes. 5 (21 %) patients consume alcohol and as many has type 2 diabetes. Invasive tumor is present in 21 (31 %) patients. Out of 39 (58 %) patients with high-grade cancer, slightly more, 33 (68 %), were men, but with borderline significance ($P = 0.05$).

Conclusion: The study shows that there is no statistically significant differences in the distribution of patients according to risk factors in relation to gender and age groups, nor in the distribution of patients according to the status and grade of tumors in relation to gender and age groups. Marginal significance was observed in the distribution of patients according to tumor grade in relation to gender.

Key Words: cancer, transitional epithelium, urinary bladder

REFERENCE

9. REFERENCE

1. Bladder cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. 2022 [cited 31 May 2022]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/bladder-cancer-statistics/>
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., Bilten 44. Zagreb: Croatian Institute of Public Health; 2021 p. 14-26.
3. Cancer of the Urinary Bladder - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. 2022 [cited 8 June 2022]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
4. Sung H, Ferlay J, Siegel R, 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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249.
5. Richters A, Aben K, Kiemeneij L. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World Journal of Urology* [Internet]. 2019 [cited 8 June 2022];38(8):1895-1904. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02984-4>
6. Sanli O, Dobruch J, Knowles M, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen M et al. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2017 [cited 8 June 2022];3(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>
7. Duhanski proizvodi: veće oznake upozorenja i zabrana cigareta s okusima | Vijesti | Europski parlament [Internet]. europa.eu. 2013 [cited 28 June 2022]. Available from: <https://www.europarl.europa.eu/news/hr/press-room/20131004IPR21539/duhanski-proizvodi-vece-oznake-upozorenja-i-zabrana-cigareta-s-okusima>
8. Lao Y, Li X, He L, Guan X, Li R, Wang Y et al. Association Between Alcohol Consumption and Risk of Bladder Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2021;11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.696676>
9. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
10. Junqueira L, Carneiro J, Banek L, Bradamante Z, Kostović-Knežević L. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga; 2005.

REFERENCE

11. Durst-Živković B. Praktikum iz histologije. Zagreb: Školska knjiga; 1993.
12. Šitum, M. and Gotovac, J., 2012. Urologija. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada, pp.124-129.
13. van der Kwast T. Grading-bladder [Internet]. Pathologyoutlines.com. 2022 [cited 28 June 2022]. Available from:
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladdergrading.html>
14. Compérat E, Babjuk M, Algaba F, Amin M, Brimo F, Grignon D et al. SIU–ICUD on bladder cancer: pathology. World Journal of Urology [Internet]. 2018 [cited 28 June 2022];37(1):41-50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2466-5>
15. Vrdoljak, E., Šamija, M., Kusić, Z., Petković, M., Gugić, D. and Krajina, Z., 2013. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naknada, pp.143-146.
16. Cumberbatch M, Jubber I, Black P, Esperto F, Figueroa J, Kamat A et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. European Urology [Internet]. 2018 [cited 28 June 2022];74(6):784-795. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>
17. Cumberbatch M, Rota M, Catto J, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. European Urology [Internet]. 2016 [cited 28 June 2022];70(3):458-466.
18. Li, Y., Tindle, H., Hendryx, M., Xun, P., He, K., Liang, X. and Luo, J., 2019. Smoking Cessation and the Risk of Bladder Cancer among Postmenopausal Women. Cancer Prevention Research, 12(5), pp.305-314.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2019. European Health Interview Survey (EHIS) OSNOVNI POKAZATELJI. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 p. 39-44.
20. Botteri E, Ferrari P, Roswall N, Tjønneland A, Hjartåker A, Huerta J et al. Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. International Journal of Cancer [Internet]. 2017 [cited 28 June 2022];141(10):1963-1970.
21. Kok V, Zhang H, Lin C, Huang S, Wu M. Positive association between hypertension and urinary bladder cancer: epidemiologic evidence involving 79,236 propensity score-matched individuals. Upsala Journal of Medical Sciences. 2018;123(2):109-115.

REFERENCE

22. Mohammed T, Singh M, Tiu J, Kim A. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardio-Oncology* [Internet]. 2021 [cited 28 June 2022];7(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00101-2>
23. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* [Internet]. 2013 [cited 28 June 2022];13(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-310>
24. Coughlin S, Calle E, Teras L, Petrelli J, Thun M. Diabetes Mellitus as a Predictor of Cancer Mortality in a Large Cohort of US Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159(12):1160-1167.
25. Liu W, Chakraborty B, Safi R, Kazmin D, Chang C, McDonnell D. Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer. *Nature Communications* [Internet]. 2021 [cited 28 June 2022];12(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25354-4>
26. Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil P. *Harperova ilustrirana biokemija*. 28th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
27. Scheller T, Hofmann R, Hegele A. Sex-related differences in urothelial cell carcinoma of the bladder in Germany. *Cancer Management and Research*. 2018;Volume 11:309-316.
28. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E et al. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer?. *BJU International*. 2013;112(1):68-73.
29. Türk H, Ün S, Ergani B. The Effect of Sex and Age Differences on Pathology Results in Primary Bladder Cancer Patients. *Üroonkoloji Bülteni*. 2017;16(3):81-85.

ŽIVOTOPIS

10. ŽIVOTOPIS

Lora Falamić

studentica šeste godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek: Studij medicine

Huttlerova 4, Osijek

Tel. +385-31-51-28-00

OSOBNİ PODACI:

Datum i mjesto rođenja: 19. 6. 1997., Našice

Kućna adresa: Ulica kralja Zvonimira 4, 31500 Našice

Tel: +385-97-636-64-85

E-mail: lora.falamic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2016. – 2022. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

2012. – 2016. Opća gimnazija, Srednja škola Isidora Kršnjavoga, Našice

2006. – 2012. Osnovna glazbena škola Kontesa Dora, Našice

2004. – 2012. Osnovna Škola Dore Pejačević, Našice

OSTALE AKTIVNOSTI:

2018. – 2020. Student demonstrator na Katedri za Histologiju i embriologiju

2018. Aktivni sudionik Tjedna Mozga (Brain Awareness Week)