

NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

MUDr. Jiří Klečka

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod

Uroteliální karcinom močového měchýře patří mezi jedno z nejčastějších onemocnění, se kterým se urolog ve své každodenní praxi setkává. Karcinom močového měchýře (KMM) zaujímá celé spektrum od biologicky málo agresivních, povrchových, papilárních tumorů s nízkým gradingem po vysoce maligní anaplastické karcinomy.

Epidemiologie

Nádory močového měchýře jsou druhou nejčastější urologickou malignitou. Představují 9% všech zhoubných nádorů u mužů a 4% u žen. Poměr mezi počtem mužů a žen s nádorem močového měchýře je 3 : 1. Poslední publikované údaje Národního onkologického registru jsou z roku 2000. Hrubá incidence zhoubných nádorů močového měchýře v ČR pro období 1988–98 byla ve věkovém rozmezí 0–85 let u mužů 28,0/100 000 a u žen 9,8/100 000.

Etiologie

Významná část KMM má původ v profesní expozici karcergenům. Byl prokázán zvýšený výskyt KMM u lidí pracujících v rafinériích, barvárnách, kožedělném průmyslu a u kadeřníků. Dalším prokázaným karcergenem je cigaretový kouř, který obsahuje volné radikály, epoxidy, peroxidy a benzenové sloučeniny. Oxidanty z cigaretového kouře způsobují aktivaci K-ras onkogenu DNA. Bylo identifikováno více 40 různých karcergenů, které se uvolňují do moče kuřáků.

Patogeneze

Na patogenезi KMM neexistuje dodnes zcela jednotný názor, jsou pro vznik KMM dvě teorie:

1. teorie změny pole (the field change theory)

předpokladem je, že v urotelu vystaveném působení exogenních a endogenních karcergenů dojde ke vzniku neoplastických změn na více místech. U takto pozměněných buněk může dojít po různě dlouhé době k dalším chromozomálním změnám a vzniku KMM

2. teorie klonální (clonal theory)

předpokladem je primární poškození DNA v buňkách urotelu vlivem karcergenů prostředí nebo genetickou nestabilitou, což vede k následné nádorové přeměně

Histologické dělení

A. Epitelové nádory

1. benigní nádory

uroteliální papilom, invertovaný uroteliální papilom, dlaždicobuněčný papilom, nefrogenní adenom

2. maligní nádory

Uroteliální karcinom: nejčastější forma KMM, je charakterizován více než šesti vrstvami epitelových řad na povrchu klků; epitelové buňky vykazují větší či menší stupeň buněčných atypií a mitotické aktivity; navíc se mohou objevit známky invaze epitelových čepů do tunica propria; dle stupně diferenciací rozlišujeme 3 stupně uroteliálního karcinomu (Grade 1–3)

nepapilární uroteliální karcinom (carcinoma in situ – CIS)

epidermoidní karcinom

adenokarcinom

B. Mezenchymální nádory močového měchýře

embryonální rabdomyosarkom

jiné sarkomy

primární melanom močového měchýře: jedná se o ektopicky uložené melanocyty, které podlehly maligní transformaci.

C. Sekundární nádory močového měchýře

metastázy

nádory prorůstající do močového měchýře z okolí (GIT, cervix, děloha)

ostatní: feochromocytom, maligní melanom

Příznaky

1. Lokální příznaky

a) makroskopická či mikroskopická hematurie, někdy hemospermie

b) mikční příznaky (iritační i obstrukční)

c) infekce močových cest

2. Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale mohou být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

- a) příznaky renálního selhávání při ureterální obstrukci
- b) algický syndrom při skeletových metastázách
- c) anémie při myelosupresi při skeletových metastázách
- d) únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie
- e) ileózní stavy
- f) diseminovaná intravaskulární koagulace – DIC
- g) hyperkalcemie při skeletových metastázách

Diagnostika

1. podrobná anamnéza (nikotinismus, profesní zátěž, cestování – bilharzióza)
2. fyzikální vyšetření, vyšetření moči (cytologie moči)
3. močové nádorové markery (UBC, BTA, NMP22...)
4. ultrasonografie transabdominální (ledviny a močový měchýř)
5. ultrasonografie intraluminární (intravesikální)
6. vylučovací urografie
7. cystoskopie (rigidní či flexibilní, v bílém světle či fluoroscenční)
8. CT pánve
9. rtg, případně CT plic a scintigrafie skeletu a ultrasonografie jater slouží k průkazu či vyloučení vzdálených metastáz
10. magnetická rezonance

Endoskopické vyšetření v narkóze (transuretrální resekce tumoru – TUR-T)

nutné k přesnému stanovení histologického typu tumoru a určení rozsahu tumoru

Zjišťujeme: bimanuálním vyšetřením v celkové anestezii posuvnost či fixaci močového měchýře k okolním strukturám, lokalizaci tumoru, velikost a mnohočetnost tumoru, stupeň postižení močového měchýře, hrdla a prostatické uretry

Odebíráme: kompletně tkáň tumoru, studenou biopsii ze spodiny resekční plochy, biopsii ložisek podezřelých z CIS, tkáň hrdla močového měchýře či prostatické uretry při podezření na jejich postižení, což je rozhodující pro výběr derivace moči po cystektomii

Stadia TNM klasifikace (6. revize z roku 2002)

- TX primární nádor nelze posoudit
- T0 bez přítomnosti primárního nádoru

Povrchové nádory

- Ta neinvazivní papilární karcinom
- Tis Carcinoma in situ – CIS
- T1 nádor postihuje subepiteliální pojivovou tkáň

Invazivní nádory

- T2 nádor prorůstá do svaloviny
- T2a nádor postihuje povrchní svalovinu (vnitřní polovina)
- T2b nádor postihuje hlubokou svalovinu (zevní polovina)
- T3 nádor postihuje perivezikální tkáň
- T3a pouze mikroskopicky
- T3b makroskopicky (extravezikální masa)
- T4 nádor proniká do některé z následujících tkání: prostata, děloha, pochva, pánevní stěna, břišní stěna
- T4a nádor proniká do prostaty nebo pochvy nebo dělohy
- T4b nádor proniká do pánevní stěny nebo břišní stěny

N – regionální lymfatické uzliny (LU)

regionálními lymfatickými uzlinami jsou uzliny pánevní, kterými jsou uzliny pod bifurkací obou společných ilických tepen; laterální nemá vliv na N klasifikaci

- NX regionální LU nemohou být posouzeny
- NO nejsou metastázy v regionálních LU
- N1 metastázy v jedné LU velikosti 2 cm nebo menší v největším rozměru
- N2 metastáza v jedné LU větší než 2 cm, ale ne více než 5 cm v největším průměru nebo mnohočetné postižení LU, žádná však ne větší než 5 cm v největším rozměru
- N3 metastázy v jedné či více LU větší než 5 cm

M – vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nemohou být posouzeny
MO	vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	jsou přítomny vzdálené metastázy
GX	stupeň diferenciace nemůže být posouzen
G1	dobře diferencovaný nádor
G2	středně diferencovaný nádor
G3–4	špatně diferencovaný nádor

pTNM – patologická klasifikace – odpovídá klinickým TNM kategoriím

Klinická stadia

stadium 0a	Ta	N0	M0
stadium 0is	Tis	N0	M0
stadium 1	T1	N0	M0
stadium 2	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
stadium 3	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
stadium 4	T4b	N0	M0
	každé T	N1,2,3	M0
	každé T	každé N	M1

Prognostické faktory

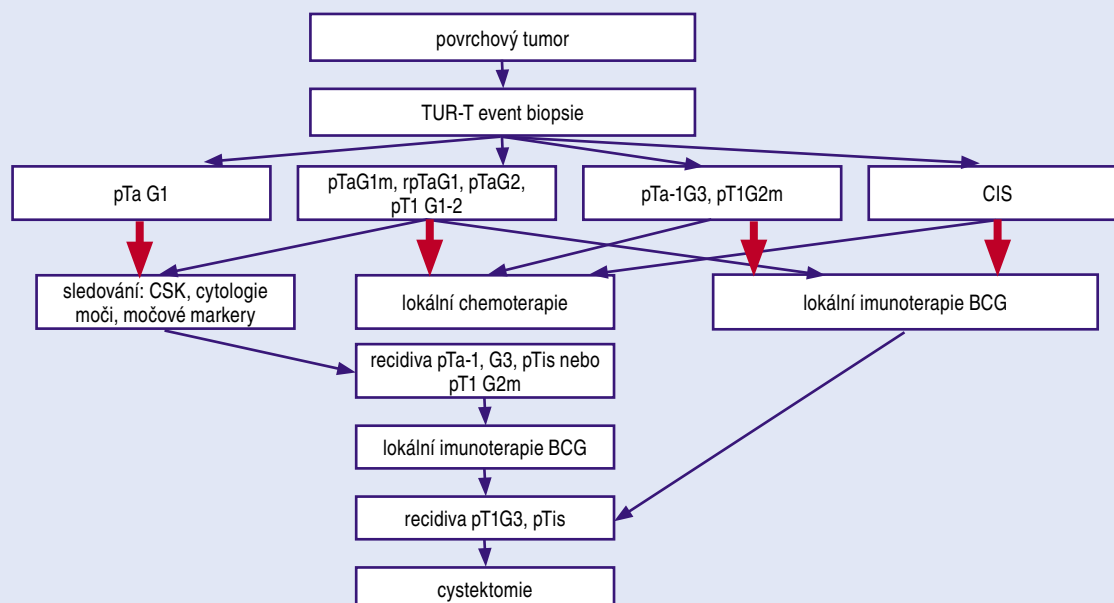
1. grading tumoru
2. velikost tumoru (>3 cm)
3. četnost (solitární x mnohočetnému postižení)
4. staging (TNM)

Rizikové skupiny tumorů

1. tumory s nízkým rizikem: solitární, pTa, G1, <3 cm
2. tumory se středním rizikem: pTa-T1, G1-G2, mnohočetné a >3 cm
3. tumory s vysokým rizikem: T1, G3, mnohočetné, brzy recidivující, CIS

Léčba karcinomu močového měchýře

Volba léčebného postupu závisí na rozsahu onemocnění (staging). Zcela zásadní je rozdílný terapeutický přístup u povrchových a infiltrujících KMM.

A. léčba povrchového KMM (Tis-1 N0 M0)

Lokální chemoterapie: mitomycin C, doxorubicin, epirubicin, gemcitabin

snižuje počet časných recidiv, ale statisticky signifikantně neprodlužuje přežívání pacientů s KMM

má minimum vedlejších komplikací

opakované instilace jsou indikovány u středně rizikových nádorů

neexistuje žádné pevné schéma opakovaných instilací

Lokální imunoterapie**1. BCG vakcína: kmen Connaught (ImmuCyst®)**

je signifikantně účinnější než intravezikální chemoterapie jak z pohledu časnosti recidiv, tak prodloužení přežívání pacientů s KMM

aplikace: fáze indukční (6 aplikací po týdnu) + fáze udržovací (aplikace 3, 6 a 12 měsíc, někdy 18 a 24 měsíc)

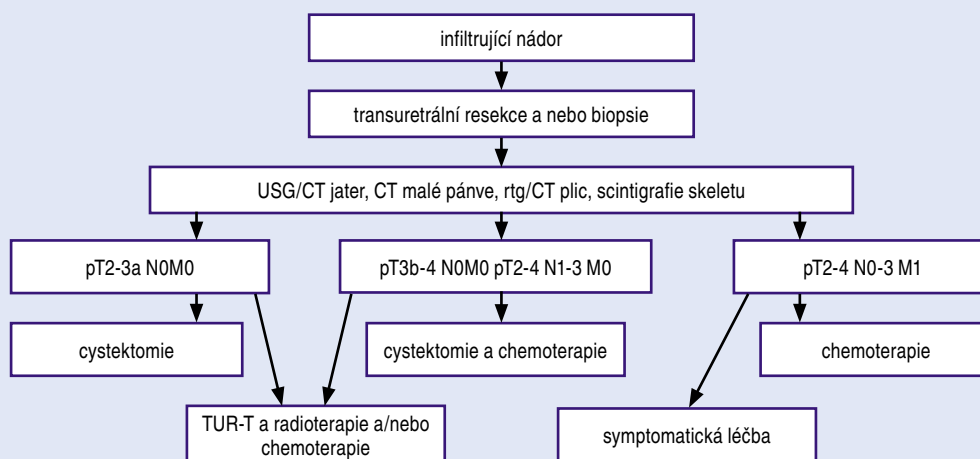
je lékem volby u CIS!

nevýhodou je vyšší míra komplikací doprovázející aplikaci BCG vakcíny

2. Interferon- α : je méně účinný v monoterapii než samotná BCG vakcína

má menší počet komplikací aplikace než BCG vakcína

slibně se jeví kombinované podávání interferonu- α s BCG vakcínou

B. léčba infiltrujícího KMM

Cystektomie: je „zlatým standardem“ léčby pacientů s infiltrujícím KMM a pacientů s agresivní formou povrchového KMM, neragujících na předchozí lokální terapii.

Parciální cystektomie (resekce močového měchýře): má své přísné indikace: solitární tumor ve vertexu močového měchýře, TNM klasifikace do pT2b, absence karcinoma in situ

Alternativy cystektomie při infiltrujícím KMM**1. Monoterapie (unimodální terapie):**

a) Transuretrální resekce tumoru (TUR-T): v případě infiltrujícího KMM je TUR-T ne plně dostačujícím způsobem léčby. Ale tak jako vše i toto konstatování má své výjimky, které se týkají hlavně skupiny nemocných s tumory bez extravezikální propagace. Pětileté přežití pacientů s infiltrujícím KMM, léčených pouze TUR-T, se odhaduje pro T2 tumory na 60%, pro T3a tumory na 15–57% a pro T3b tumory na 5%.

b) Radioterapie (RT): zevní ozáření jako samostatná a definitivní léčba infiltrujícího KMM je jednou z nadějí na záchranu močového měchýře. Celková dávka záření je kolem 70 Gy, které jsou aplikovány frakcionovaně většinou v průběhu sedmi týdnů v 35 dávkách. Dodnes není potvrzeno, že zevní aktinoterapie je schopna postihnout metastázy v regionálních mízních uzlinách.

c) Chemoterapie:

Monoterapie: se užívá velice zřídka a je-li užita, podává se nejčastěji cis-platina. Procento kompletních remisí nepřesahuje 10 %

Kombinovaná terapie: je založena na kombinaci v monoterapii účinných látek. Většina z kombinací je založena na cis-platině. Kombinace cisplatin (100mg/m²) doxorubicin (60 mg/m²) a cyklofosfamid (600 mg/m²) – CISCA

M-VAC: metotrexát, vinblastin, doxorubicin a cis-platina

M-VEC: metotrexát, vinblastin, epirubicin a karboplatina

Další látky: paclitaxel, gemcitabin, galiumnitrat, trimetrexát, 5-fluorouracil, vinblastin, ifosfamid event. imunomodulační látky alfa – interferon či interleukin 2

2. Kombinovaná terapie (multimodální terapie)

Schémat: Cisplatin + zevní RT, bifrakcionovaná RT + cisplatin+5-fluorouracil, 45-54 Gy RT+ cisplatin/karboplatina, 2xMCV+39.6Gy RT, 2xMCV+39.6Gy RT+ cisplatin.

C. léčba pacientů s generalizovaným KMM

Systémová chemoterapie: používány výše uvedené kombinace cytostatik

M-VAC, M-VEC, CISCA, CMV (cisplatina, metotrexát, vinblastin), dále kombinace s taxany a gemcitabinem

Léčba symptomatická

1. zajištění derivace horních močových cest
2. léčba bolesti (lokální a skeletové)
3. ošetření hematurie (paliativní TUR-T a koagulace, embolizace a. iliaca interna, paliativní cystektomie)

Prognóza

Prognóza závisí zejména na stadiu, gradingu a histologickém typu.

V případě infiltrujícího KMM, kdy pacient podstoupí úspěšnou radikální onkologickou léčbu, dosahuje pětileté přežití pacientů po radikální cystektomii až 80 %.

V případě pacientů podstoupivších „močový měchýř šetřící“ terapii dosahuje pětileté přežití 55–65%.

Dispenzarizace

Pacienti s KMM jakéhokoliv rozsahu vyžadují celoživotní sledování na specializovaných urologických pracovištích, vybavených příslušným instrumentáři.

Seznam zkratk:

KMM – karcinom močového měchýře

TUR-T – transuretrální resekce tumoru močového měchýře

BTA – Bladder Tumor Antigen

UBC – Urinary Bladder Cancer

NMP 22 – Nuclear Matrix Protein 22

RT – radioterapie

CSK – cystoskopie