

Zhoubné nádory močového měchýře

Definice

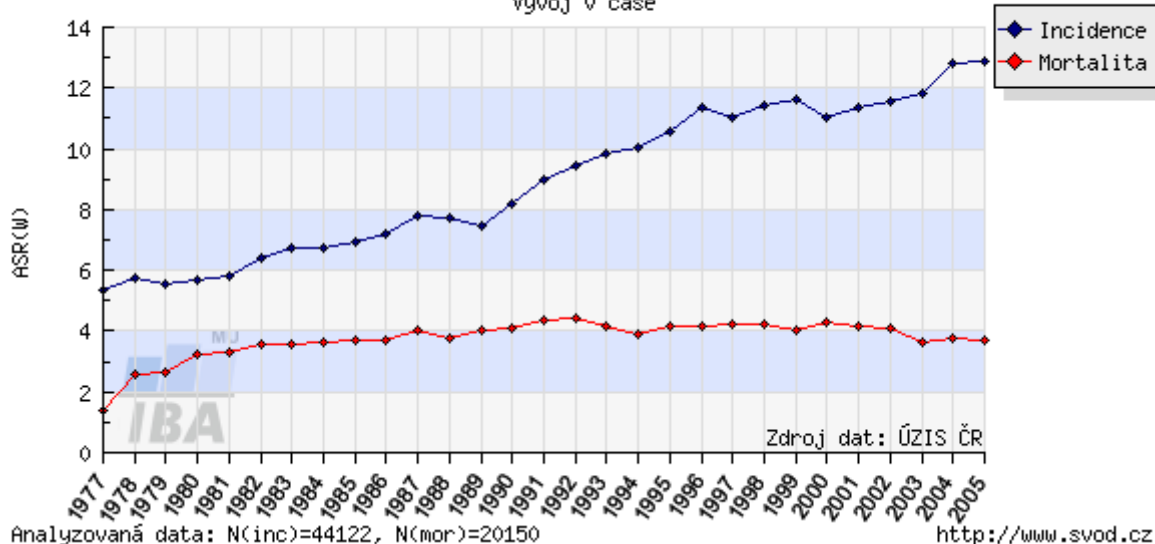
Zhoubné nádory močového měchýře jsou, až na vzácné výjimky, epiteliálního původu a vycházejí z uroteliální výstelky močového měchýře. Nejčastějším typem je uroteliální karcinom (90 %), méně častými variantami jsou epidermoidní karcinom (6 – 7 %) nebo adenokarcinom (1 – 2 %).

Epidemiologická data

V České republice tvoří nádory močového měchýře 6. nejčastější malignitu u mužů a 13. u žen (neuvažujeme-li kožní basaliomy). Jejich incidence u nás obdobně jako v jiných průmyslových zemích každoročně narůstá. V roce 2005 činila incidence 22,16/100 000 u mužů, respektive 5,95/100 000 u žen. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách s převahou okolo 60 let věku. Mortalita zůstává v posledních letech poměrně stabilní, když v České republice dosáhla v roce 2005 6,83/100 000 u mužů a 1,65/100 000 u žen.

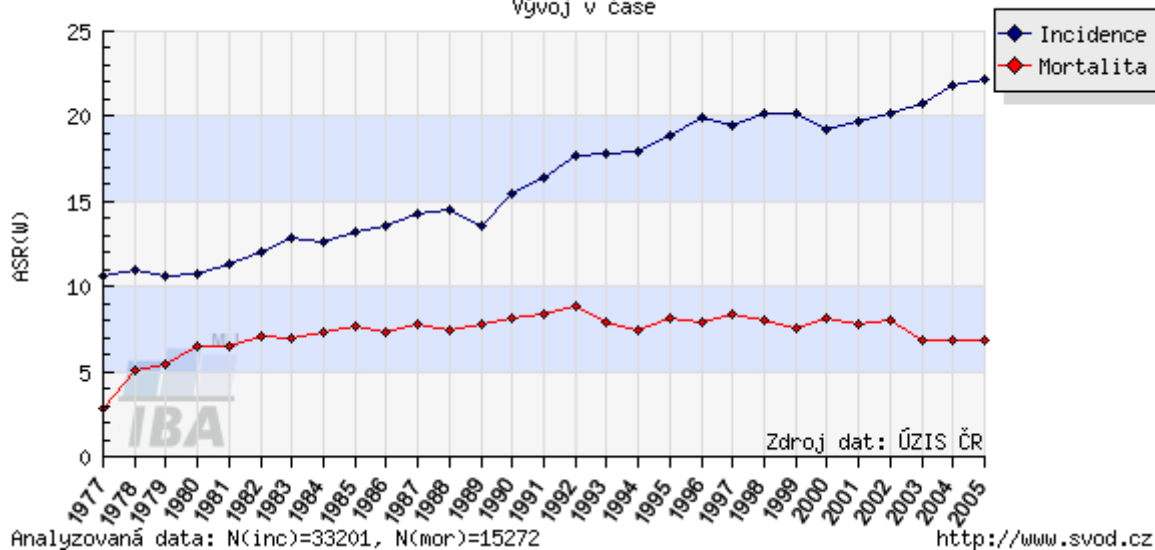
C67 - ZN močového měchýře - vesicae...

Vývoj v čase



C67 - ZN močového měchýře - vesicae..., muži

Vývoj v čase



Etiologie

Nejvýznamnějším etiologickým faktorem je kouření cigaret. Odhadujeme, že kuřáci mají 2 – 4krát vyšší pravděpodobnost vzniku nádoru močového měchýře než nekuřáci.

Profesionální expozice je spojena s kontaktem s látkami ze skupiny aromatických aminů (benzidin, 2-naftylamin, 4-aminobifenyl). Tyto látky se mohou objevit při výrobě barev, v gumárenství, v textilním průmyslu, u malířů a kadeřníků.

Významným rizikem pro vznik epidermoidního karcinomu je schistosomóza (bilharzióza), v souvislosti s tímto histologickým typem je zmiňováno rovněž chronické dráždění (chronická cystitida, ale i chronická litiáza nebo katetrizace).

Patofyziologie

Nádory močového měchýře vznikají neoplastickou přeměnou urotelu. Výše zmíněné a zřejmě i další kancerogenní faktory indukují změny na úrovni DNA, které determinují konkrétní chování malignity.

Typický je panurotelální a polychronotropní charakter onemocnění. Projevem může být mnohočetný nález včetně postižení horních močových cest i častý výskyt recidiv.

Histopatologický grading uroteliálních karcinomů

Ke stanovení histopatologického gradingu používáme současně WHO klasifikaci z roku 1973 a WHO/ISUP klasifikaci z roku 1998

WHO 1973

Gx	Stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	Dobře diferencovaný nádor
G2	Středně diferencovaný nádor
G3-4	Málo diferencovaný až nediferencovaný nádor

WHO/ISUP 1998

PNLMP	Papilární neoplázie nízkého maligního potenciálu
LG	Papilární karcinom nízkého stupně malignity
HG	Papilární karcinom vysokého stupně malignity
	Invazivní nádory

Klinický obraz

Lokální příznaky:

- Bezbolestná často intermitentní makroskopická hematurie je nejčastějším příznakem (75 – 80%). Mikroskopickou hematurii lze prokázat u většiny nemocných.
- Různé formy mikčních potíží, jako jsou dysurie, strangurie nebo urgence, jsou méně časté a jsou spojovány spíše s pokročilými nádory nebo s přítomností Tis.

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilé onemocnění):

- Lumbalgie při obstrukci ureterů
- Lymfedémy dolních končetin při masivním postižení pánevních lymfatických uzlin

Celkové příznaky (mohou doprovázet pokročilé, případně generalizované onemocnění):

- Únava, nechutenství, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- Algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

A. Postup při podezření na nádor močového měchýře

1. Klinické fyzikální vyšetření
2. Vyšetření moči chemicky, bakteriologicky a cytologicky
3. Posouzení stavu horních močových cest ultrasonografickým vyšetřením, případně provedením vylučovací urografie, respektive CT-urografie (obligatorně u nádorů lokalizovaných na trigonu)
4. Diagnostická uretrocystoskopie

B. Průkaz nádoru močového měchýře, stanovení histologické diagnózy a hloubky infiltrace stěny močového měchýře (kategorie T)

K přesnému stanovení histologické diagnózy a hloubky infiltrace stěny močového měchýře je nutné endoskopické vyšetření v narkóze a histologické vyšetření odebraných vzorků. Výkon označujeme jako transuretrální resekci (TUR, případně TURB). Je stěžejním bodem diagnostiky a léčby nádorů močového měchýře, od kterého se odvíjí další postup i osud pacienta.

Cíl endoskopického vyšetření v narkóze a TUR:

1. Přesná lokalizace tumoru, posouzení jeho vzhledu a plošného rozsahu
2. Získání validního vzorku tkáně pro následné histologické vyšetření, který umožní přesné stanovení histologické diagnózy a posouzení stupně buněčné diference
3. Získání takového vzorku tkáně, který umožní patologovi prokázat nebo vyloučit infiltraci do svaloviny měchýře (vzorek musí obsahovat svalovinu měchýře s výjimkou drobných recidivujících tumorů papilárního vzhledu s předchozími nálezy pTaG1)
4. Odhad rozsahu extravezikálního šíření nádoru
5. Posouzení stupně postižení urotelu močového měchýře a prostatické uretry (ložiska Tis, dysplázií)
6. Úplné odstranění nádoru neinvadujícího svalovinu

Schéma provedení endoskopického vyšetření v narkóze:

1. Bimanuální vyšetření malé pánve v narkóze (u muže per rectum, u ženy per vaginam) – umožní posouzení rozsahu postižení malé pánve, měla by být provedena na počátku výkonu a po ukončení resekce
2. Uretroskopie a cystoskopie s přesným popisem a dokumentací vzhledu a rozsahu nádoru a vzhledu ostatního urotelu
3. Elektroresekce viditelného nádoru, vzorek by měl obsahovat svalovinu detruzoru.
4. Biopsie ze spodiny resekční plochy

5. Biopsie ze suspektních ložisek mimo nádorové ložisko

V definovaných případech může vyšetření obsahovat i následující kroky:

6. Rutinní provedení tzv. „random biopsií“ (mnohočetné biopsie z normálně vyhlížejícího urotelu) není doporučováno. Biopsie však provádíme vždy při podezření na Tis, tedy například při pozitivní cytologii a současné absenci exofytického nádoru v měchýři. Výhodnější je nahradit random biopsie cílenou biopsií při použití fluorescenční cystoskopie s kyselinou 5-aminolevulovou (5-ALA) nebo s jejím hexylesterem
7. Odběr biopsie z prostatické uretry doporučujeme, je-li přítomen Tis v měchýři, exofytický nádor vysokého gradu v blízkosti hrdla nebo v případě pozitivního cytologického nálezu bez viditelného tumoru v měchýři. Biopsii provádíme resekční kličkou z prekolikulární oblasti. Biopsii z prostatické uretry u muže respektive biopsii z hrdla měchýře u ženy provádíme rovněž je-li plánována cystektomie s ortotopickou derivací moči
8. Druhá resekce s 2-6 týdenním intervalem po první resekci je prováděna v indikovaných případech (u plošně rozsáhlejších a mnohočetných tumorů, u nádorů T1G3 nebo není-li v prvním vzorku přítomná svalovina detruzoru)

Od patologa požadujeme:

- Přesnou histologickou diagnózu tumoru
- Stanovení histopatologického gradu
- Posouzení hloubky infiltrace stěny měchýře (T kategorie)
- Informaci, zda je ve vzorku přítomna svalovina detruzoru (tedy zda může být bod 3 validně stanoven)

Postup v případě nálezu nádoru močového měchýře, který neinfiltaruje svalovinu detruzoru

Charakteristické rysy:

- Do této skupiny řadíme nádory Ta, T1 a Tis dle TNM klasifikace
- Je teoreticky možné je beze zbytku odstranit pomocí TUR
- Typický je multifokální charakter nádoru
- Nemocného ohrožují vysokým počtem recidiv (60-90 %)
- V případě recidivy může dojít i k progresi do infiltrující formy nádoru

Prognostická kritéria povrchových nádorů močového měchýře

- Rozlišení Ta a T1 (T1 je prognosticky méně příznivá forma)
- Stupeň buněčné diferenciaci
- Frekvence předchozích recidiv
- Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis
- Nález při první endoskopické kontrole 3 měsíce od výkonu

Na základě posouzení rizikových faktorů zařazujeme pacienty dle doporučení Evropské urologické společnosti do rizikových skupin. K výpočtu rizika recidivy a progresu u konkrétního pacienta slouží „EORTC scoring system“, který vychází z hodnot jednotlivých faktorů. K výpočtu je možno použít elektronického kalkulátoru, který lze získat na adrese <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Dle výše rizika recidivy, respektive progresse lze pacienty rozdělit na:

- Tumory s nízkým rizikem recidivy, respektive progresse
- Tumory se středním rizikem recidivy, respektive progresse
- Tumory s vysokým rizikem recidivy, respektive progresse

Péče o pacienty s nádory neinfiltrujícími svalovinu močového měchýře po TUR

Cílem péče o pacienty s těmito nádory je prevence a včasný záchyt recidiv a progresí onemocnění. Jejím základem je dispenzarizace zahrnující pravidelná cystoskopická vyšetření, případně doplněná o cytologii moči. První kontrola následuje 3 měsíce po TUR, frekvence dalších kontrol závisí na prognostických kritériích.

Kontrolní IVU zhruba v ročních intervalech je indikována pouze u špatně diferencovaných nádorů (TaG3, T1G3, Tis), případně u nádorů lokalizovaných v oblasti ureterálních ústí.

V indikovaných případech doplňujeme po TUR adjuvantní intravezikální chemoterapii nebo imunoterapii

Intravezikální chemoterapie

Jednorázová aplikace chemoterapeutika po TUR

- Prokazatelně snižuje počet recidiv, je-li podána v den výkonu (optimálně do 6 hodin po TUR)
- Je indikována u všech pacientů po TUR nádoru, který se makroskopicky jeví jako Ta nebo T1
- Kontraindikací je perforace měchýře, významná makroskopická hematurie, respektive extenzivní resekce
- Používaná agens: mitomycin C, epirubicin

Další intravezikální instilace

- U pacientů s nádory s nízkým rizikem recidivy je jednorázová aplikace po výkonu dostatečná, další instilační léčba není indikována
- Další instilace jsou indikovány u nádorů se středním nebo vysokým rizikem recidivy a středním rizikem progresse
- Přesný režim ani délka kúry nejsou přesně definovány
- Používaná agens: mitomycin C, doxorubicin, epirubicin
- Intravezikální chemoterapie snižuje riziko recidivy onemocnění, nemá však vliv na riziko progresse

Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou

- Prokazatelně snižuje počet recidiv, v tomto směru je účinnější než intravezikální chemoterapie
- Snižuje riziko progresse onemocnění, je-li podávána dlouhodobě (alespoň 1 rok)
- Je provázena nepříjemnými vedlejšími příznaky lokálními, lokoregionálními i systémovými, výjimečně se mohou objevit i závažné komplikace, a to jak časně, tak i pozdní
- Je nejúčinnější léčbou Tis, kde je lékem volby

- Je indikována po TUR u tumorů s vysokým rizikem progresu a po neúspěchu intravezikální chemoterapie u tumorů se středním rizikem

Cystektomie u povrchových nádorů močového měchýře

Cystektomie je uvažovaným způsobem léčby u pacientů po neúspěšné lokální léčbě vysoce rizikových typů povrchových nádorů měchýře (T1G3, Tis).

Schéma postupu u nádorů neinvadujících svalovinu detruzoru (Ta, T1, Tis):

- TUR provedená dle výše uvedených kritérií
- Do 6 hodin po výkonu jednorázová instilace chemoterapeutika
- U nádorů nízkého rizika recidivy i progresu dále jen sledování, první cystoskopie 3 měsíce po TUR
- U nádorů středního a vysokého rizika recidivy a středního rizika progresu další 4 intravezikální instilace chemoterapeutika v týdenním intervalu následované instilacemi v měsíčním intervalu do celkové doby půl roku, případně BCG vakcína (6x v týdenních intervalech a dále udržovací fáze do celkové doby minimálně 1 roku), cystoskopie + cytologie 3 měsíce po TUR a dále a 3 měsíce
- U nádorů s vysokým rizikem progresu BCG vakcína (6x v týdenních intervalech), ve 3 měsících cytologie + cystoskopie v narkóze s biopsií, při negativním nálezu pokračování udržovací fází léčby do celkové doby minimálně 1 roku (vždy 3x v týdenních intervalech v 3, 6, 12 měsících po zahájení léčby), kontrolní cystoskopie a cytologie průběžně a 3 měsíce
- Při neúspěchu BCG vakcíny cystektomie

Péče o pacienty s lokálně pokročilým nádorem močového měchýře (T2-4N0-3M0)

Zobrazovací metody indikované po průkazu invazivního tumoru:

- CT malé pánve s kontrastní látkou (k posouzení situace v malé pánvi)
- RTG event. CT plic, ultrasonografie event. CT jater, při klinické suspekci scintigrafie skeletu (k vyloučení vzdálených metastáz)
- IVU nebo CT urografie, event. ultrasonografie ledvin k posouzení horních močových cest

Základními prognostickými faktory je T a N klasifikace nádoru.

Léčba lokálně pokročilých nádorů močového měchýře

- Léčbou volby je radikální operace (cystoprostatektomie a pánevní lymfadenektomie u muže, cystektomie, adnexektomie, hysterektomie a lymfadenektomie u ženy) s derivací moči. U nádorů infiltrujících prostatickou uretru u muže, respektive hrdlo měchýře u ženy je součástí výkonu i uretrektomie
- V poslední době je doporučována pečlivá pánevní lymfadenektomie s odstraněním lipolymfatické tkáně v oblasti ohraničené laterálním okrajem zevní ilické arterie laterálně, bifurkací společných ilických cév kraniálně, inguinálním vazem kaudálně a větvemi vnitřní ilické tepny směřujícími k měchýři na mediální straně

- U inoperabilních nádorů (rozsáhlých T4b) indikujeme paliativní radioterapii event. následovanou systémovou chemoterapií (event. konkomitantní režimy s platinou)
- Neumožňuje-li celkový stav pacienta radikální operaci nebo odmítne-li pacient radikální výkon, je indikována TUR následovaná kurativní radioterapií s konkomitantní chemoterapií (umožní-li to celkový stav pacienta)
- Možnou alternativou radikální cystektomie u informovaného a vhodně vybraného pacienta je měchýř šetřící postup zahrnující TUR + konkomitantní chemoradioterapii, limitací je však absence spolehlivých prognostických faktorů a chybějící údaje o dlouholetém sledování u větších souborů pacientů. Předpokladem úspěchu je úzká spolupráce mezi urologem, radiačním onkologem a klinickým onkologem
- Parciální cystektomie (otevřená resekce měchýře) je indikována v přísně indikovaných situacích. Předpokladem je: solitární nádor ve vrcholu měchýře, TNM klasifikace do T2b, absence Tis a dysplázií.

Adjuvantní a neoadjuvantní systémová chemoterapie

- Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií přináší zlepšení přežití zhruba o 5%, indikujeme ji zvláště u rozsáhlých nádorů s klinicky extravezikálním šířením nebo uzlinovým postižením
- U nádorů pN1-N3 a pT3b a pT4 zvažujeme po cystektomii adjuvantní systémovou chemoterapii

Radioterapie po cystektomii

- Radioterapii po cystektomii zvažujeme v případě pozitivních chirurgických okrajů, zvláště za přítomnosti reziduálního tumoru v malé pánvi

Péče o pacienty s generalizovaným nádorem močového měchýře

Systémová chemoterapie uroteliálního karcinomu

Karcinom močového měchýře (uroteliální karcinom) je chemosenzitivní onemocnění. Léčebný efekt závisí na celkovém stavu nemocného a biologických vlastnostech nádoru.

Faktory spojené s nepříznivou prognózou zahrnují:

- PS (Karnofski) 80 % nebo méně
- Přítomnost viscerálních metastáz
- Počet metastaticky postižených míst (> 3)
- hemoglobin < 100 g/l

Používaná cytostatika:

- Mezi cytostatika s nejvyšší kumulativní aktivitou při monoterapii patří cisplatina - RR 20-28 %, karboplatina – RR 10-18 %, metotrexát - RR 24-34 %, doxorubicin - RR 13-22 %, ifosfamid – RR 19-37 % a gemcitabin - RR 16-31 %.

- Kombinovaná léčba je účinnější, ale s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Klasickými schémata jsou M-VAC (metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina) - RR 38 – 72 %, MVEC (metotrexát, vinblastin, epirubicin, cisplatina) - RR 44 – 75 %, CMV (metotrexát, vinblastin, cisplatin) – RR 58 %, CISCA (cisplatin, cyklofosamid, doxorubicin) – RR 46 % a HD-MVAC (intenzifikovaný režim M-VAC) - RR 38 – 72 %. Historicky byl standardní režim M-VAC na podkladě klinických studií nahrazen kombinací GC (gemcitabin, cisplatin). V klinické studii fáze III byla demonstrována stejná účinnost obou režimů a méně projevů toxicity při kombinaci GC. Intenzifikovaný režim M-VAC (HD-MVAC) nepřináší zlepšení výsledků. Obdobně triplety nejsou účinnější než dublety.
- U nemocných s hraničními hodnotami ledvinných funkcí je možné použít rozdělené podání cisplatin (35 mg/m² den 1 a 2 nebo 1 a 8). Při GFR < 60 ml/min je nutno zvážit substituci cisplatinu karboplatinou. Režimy s karboplatinou jsou pravděpodobně méně účinné, ale lepe tolerovatelné ve srovnání s M-VAC nebo GC. Cisplatin není vhodná u starších nemocných s renální insuficiencí a komorbiditami.
- Pro chemoterapii druhé linie neexistuje standardní léčebný režim. Při recidivě v období delším než 12 měsíců po ukončení primární léčby je vhodná re-expozice stejným režimem. Z nových cytostatik jsou diskutovány pemetrexed, larotaxel (semisyntetický derivát taxanů), epothilony a vinflunin.

Možné režimy chemoterapie

- M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)
- HD- MVAC
- M-VEC (methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin)
- CMV (methotrexate, vinblastine, cisplatin)
- CISCA (cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin)
- GC (gemcitabine, cisplatin)
- Cisplatin, docetaxel
- Carboplatina, paklitaxel

Symptomatická léčba

- Léčba bolesti
- Ošetření hematurie (endoskopická koagulace, embolizace větví vnitřní ilické arterie, paliativní cystektomie s derivací moči nebo samotná derivace moči)
- Drenáž ledviny v případě hydronefrózy (punkční nefrostomií, event. ureterálními endoprotézami)
- Bisfosfonáty u kostních metastáz

Dispenzarizace

Způsob dispenzarizace závisí na rozsahu onemocnění

Dispenzarizace nádorů neinvazivních svalovinu detuzoru

- U nádorů nízkého rizika klinické vyšetření, cystoskopie a cytologie moči 3 měsíce po TUR, v případě negativního nálezu dále a 9 měsíců
- U nádorů středního rizika klinické vyšetření, cystoskopie a cytologie moči a 3 měsíce první 2 roky, dále a 6 měsíců do 4 let a dále a 1 rok
- U nádorů vysokého rizika klinické vyšetření, cystoskopie a cytologie moči a 3 měsíce první 2 roky, dále a 4 měsíce do 4 let a dále a 6 měsíců
- Ultrasonografie je obvyklou součástí urologického vyšetření během kontrol. Další zobrazení horních močových cest (IVU, případně CT-urografie) a 1 rok u pacientů s nádory vysokého rizika, jinak v případě symptomů

Dispenzarizace pacientů po cystektomii

- Klinické, laboratorní vyšetření (stav renálních funkcí a acidobazické rovnováhy, jontogram), a ultrasonografie ledvin a neoveziky hodnotící stav močového traktu a 3 měsíce první rok, a 4 měsíce další rok, dále a 6 měsíců
- Zobrazující metody vylučující progresi onemocnění (CT-urografie, RTG/event. CT plic) a 6 měsíců první 3 roky, dále a 1 rok
- Pouchoskopie v případě ortotopické náhrady od 5 let po výkonu a 1 rok
- Další vyšetření (scintigrafie skeletu, cílené RTG snímky, CT mozku, CT /sonografie jater) dle individuální situace

Dispenzarizace invazivních nádorů po zachovných postupech

- Klinické, laboratorní vyšetření (včetně cytologie) a cystoskopie s event. biopsií a 3 měsíce první 3 roky, dále a 4 měsíce do 5 let, dále a 6 měsíců
- CT-urografie a RTG plic a 6 měsíců první 3 roky, dále a 1 rok
- Další vyšetření (scintigrafie skeletu, cílené RTG snímky, CT mozku, CT /sonografie jater) dle individuální situace