

OBRAVNAVA MIŠIČNO NEINVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Gregor Hlebič

Oddelek za urologijo, UKC Maribor

Izveleček

Prispevek obravnava odkrivanje, zdravljenje in sledenje bolnikov z mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja.

Ključne besede: Rak mehurja, cistoskopija, transuretralna resekcija (TUR), Calmette-Guerinov bacil (BCG), intravezikalna kemoterapija, cistektomija

Epidemiologija

Rak sečnega mehurja je po podatkih Registra raka v Sloveniji pri moških na sedmem mestu, pri ženskah pa se pojavlja redkeje. Med leti 2005 in 2009 je bilo v Sloveniji odkritih povprečno 201 moških in 75 žensk z rakom sečnega mehurja. Podobno je tudi v Evropski uniji, kjer je starostno standardizirana incidenčna stopnja 27/100.000 za moške in 6/100.000 za ženske. Približno 75 % bolnikov ima ob diagnozi rak sečnega mehurja le v mukozi (stadij Ta, CIS) ali submukozi (stadij T1).

Etiologija raka sečnega mehurja ni dokončno pojasnjena. Na njegov nastanek vplivajo tako genetski dejavniki kot tudi dejavniki okolja. Eden izmed zanesljivih dejavnikov tveganja je starost, saj se s staranjem večja verjetnost za bolezen. Kajenje je najpomembnejši dejavnik tveganja iz okolja in ocenjujemo, da je prisoten v 50 % primerov raka mehurja. Tobačni dim vsebuje aromatske amine in policiklične aromatske ogljikovodike, ki se izločajo preko ledvic in imajo kancerogen efekt vzdolž celotnega urotrakta. Tudi poklicna izpostavljenost aromatskim aminom in policikličnim aromatskim ogljikovodikom je znan dejavnik tveganja za nastanek raka sečnega mehurja. Tako obremenitev srečamo v industriji barv in lakov, pri predelavi nafte in kovin. Tudi zdravila, kot so ciklofosamid, fenacetinski analgetiki in izoniazid, večajo tovrstno tveganje. Enako velja tudi za izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. Znana je tudi povezava med kronično okužbo s shistosomiazio in ploščatoceličnim rakom sečnega mehurja v endemičnih področjih Afrike.

Razdelitev tumorjev sečnega mehurja

Histološka slika

Približno 90 % tumorjev sečnega mehurja je prehodnoceličnih, od preostalih pa 5 % predstavljajo ploščatocelični, 1-2 % adenokarcinomi, ostali pa so redkejši.

Klasifikacija TNM (angl. TNM – Tumor, Node, Metastasis)

Razdelitev tumorjev sečnega mehurja po klasifikaciji TNM upošteva globino tumorja, oceno bezgavk in oddaljenih zasevkov. Po razdelitvi TNM je papilarni tumor sečnega mehurja, omejen na mukozo, opredeljen kot stadij Ta, tumor ki prodira skozi sluznici lastno plast (lamino propio), ne pa v mišično plast

Tabela 1: TNM-klasifikacija tumorjev sečnega mehurja

Primarni tumor		
Ta		Neinvazivni papilarni
Tis		In situ
T1		Subepitelni
T2		Mišica
	T2a	Notranja polovica
	T2b	Zunanja polovica
T3		Skozi steno mehurja
	T3a	Mikroskopsko
	T3b	Ekstravezikalna masivna invazija
T4		Infiltracija v okolne organe
	T4a	Prostata, uterus, vagina
	T4b	Infiltracija v medenico, trebušno mišičje
Bezgavke		
NX		Ocena bezgavk ni znana
N0		Brez zasevkov v področne bezgavke
N1		Zasevek v eni bezgavki v medenici (hipogastrično, obtoratorno, a. iliaka externa, presakralno)
N2		Zasevek v več bezgavk v medenici (hipogastrično, obtoratorno, a. iliaka externa, presakralno)
N3		Zasevek v bezgavke ob skupni iliakalni arteriji
Oddaljene metastaze		
MX		Oddaljeni zasevki niso znani
M0		Brez oddaljenih zasevkov
M1		Oddaljeni zasevki

stene sečnega mehurja, pa kot T1. Med mišično neinvazivne tumorje sečnega mehurja spada tudi karcinom in situ (Cis) (Tabela 1).

Razdelitev glede na histološki gradus (WHO-razdelitev)

Leta 1998 sta Svetovna zdravstvena organizacija (angl. WHO – World Health Organization) in Mednarodno združenje za urološko patologijo (angl. ISUP – International Society of Urological Pathology) predlagala novo razdelitev tumorjev glede na njihovo histološko sliko, ki je bila nato objavljena leta 2004.

Tabela 2: WHO-razdelitev

WHO-razdelitev iz leta 1973
Urotelni papilom
Gradus 1: dobro dferenciran
Gradus 2: zmerno dferenciran
Gradus 3: slabo dferenciran
WHO-razdelitev iz leta 2004
Ravne spremembe
Hiperplazija (ravna sprememba brez atipijeali papilarnega videza)
Reaktivna atipija (ravna sprememba z atipijami)
Atipija neznanega značaja
Urotelna displazija
Urotelni karcinom in situ (CIS)
Papilarne spremembe
Papilarna urotelna neoplazija nizkega malignega potenciala
Papilarni urotelni karcinom Low-grade
Papilarni urotelni karcinom High-grade

Poleg razdelitve glede na klasifikacijo TNM in ocene histološkega gradusa tumorja je pomembna tudi ocena limfovaskularne invazije, ki predstavlja neugoden napovedni dejavnik pri tumorju T1.

Kot posebno obliko tumorja sečnega mehurja je treba omeniti tudi CIS. Gre za ploščato, ravno in neinvazivno, a hkrati visoko maligno obliko tumorja, ki jo pogosto lahko spregledamo na cistoskopiji. Prisotna je lahko vzdolž celotnega urotakta. Razdelimo jo lahko na štiri klinične podtipе:

- Primarni CIS: najden prvič, brez predhodnega papilarnega tumorja mehurja
- Sekundarni CIS: ugotovljen ob spremljanju bolnika s predhodnim papilarnim tumorjem

- Sočasni CIS: ugotovljen ob hkratni prisotnosti kateregakoli drugega tumorja v mehurju
- Ponovni CIS: ponovitev CIS po uspešnem intravezikalnem zdravljenju.

Simptomi in znaki, povezani z rakom sečnega mehurja

Mikroskopska ali makroskopska hematurija sta najpogostejši znak raka sečnega mehurja. Bolniki imajo lahko tudi t.i. dražee simptome spodnjih sečil, kot so pogosto uriniranje, urgenca, disurija ali nokturija. Dražee simptome so pogostejši pri tumorjih visokega gradusa ali CIS, prav tako pa tudi pri invazivni obliki bolezni. Adenokarcinome, sicer zelo redke rake mehurja, lahko spremlja mukozurija. Omenjeni simptomi in znaki pogosto vodijo do odkritja bolezni v zgodnji fazi, v napredovali obliki bolezni pa lahko pri bolniku ugotovimo tudi slabost, bruhanje, kaheksijo, bolečine, slabokrvnost in ostale simptome in znake, značilne za napredovalo obliko malignega obolenja.

Odkrivanje rakov mehurja

Anamneza in klinični pregled

Raki sečnega mehurja se najpogosteje kažejo s hematurijo. V stadijih Ta in T1 redko povzročajo tudi simptome spodnjih sečil. Bolnika z asimptomatsko mikrohematurijo je treba vprašati tudi po znanih dejavnikih tveganja. Klinični pregled teh bolnikov je večinoma normalen, le v napredovali obliki bolezni lahko s transrektalnim pregledom ev. zatipljemo zatrdlino. Ob pregledu je treba opraviti tudi mikroskopski pregled seča, ki pri večinoma sicer asimptomatskih bolnikih s tumorjem pokaže mikrohematurijo.

Slikovne preiskave

Ultrazvok (UZ) je zelo pogosto uporabljena, široko dostopna in neinvazivna preiskava. Z njo lahko poleg mehurja ocenjujemo tudi zgornji urotakt, prav tako pa z oceno drugih trebušnih organov lahko dobimo informacije o morebitnem napredovanju bolezni. Preiskava je primerljivo občutljiva za zgornji urotakt kot intravenska urografija (IVU). Je praktično nepogrešljiv diagnostični postopek, vendar negativen izvid ob mikrohematuriji seveda ne izključuje tumorja uotrakta.

IVU je slikovna preiskava uotrakta, s katero lahko ocenjujemo izločanje kontrasta skozi ledvice in tudi njegov odtok, pri čemer lahko ugotovimo morebitne polnitvene okvare. Pri znanem tumorju v sečnem mehurju je zaradi nizke incidence navadno ne uporabljamo. Kot alternativa IVU se danes vse bolj uporablja CT-urografija, še posebej pri mišično invazivnem tumorju mehurja.

Citologija

Citološka preiskava seča je zaradi preprostega načina odvzema in visoke stopnje občutljivosti in zanesljivosti zelo uporabna preiskava. Posebej to velja za visoko malignen rak sečnega mehurja in CIS, medtem ko je občutljivost preiskave pri nizko malignem raku sečnega mehurja manjša. V rokah izkušenega citologa lahko preiskava doseže tudi preko 90-% specifičnost. Pozitivna citologija nakazuje prisotnost tumorja kjerkoli v poteku urotrakta. Vrednost preiskave lahko omejuje majhno število celic v vzorcu, okužba urotrakta, kamni in intravezikalno vbrizgavanje kemoterapevtika. Preiskavo je treba opraviti na svežem vzorcu urina, pri čemer prvi jutranji urin ni primeren.

Molekularni označevalci

Za odkrivanje rakov mehurja so bili razviti številni molekularni označevalci. Omeniti velja tri teste, ki so posebej obetavni: NMP22, UroVision in ImmunoCyst. Vsi testi imajo sicer visoko občutljivost, njihova težava pa je nižja specifičnost. Zaenkrat nobeden izmed njih ni sprejet kot standardna diagnostična preiskava v klinični praksi. Poudariti je treba tudi to, da tako citologija kod tudi molekularni označevalci ne morejo nadomestiti cistoskopije, lahko pa so dober diagnostični pripomoček pri odkrivanju nevidnih tumorjev, posebej CIS.

Cistoskopija

Diagnozo tumorja mehurja postavimo na osnovi cistoskopskega izvida in kasnejšega histološkega pregleda odvzetega tkiva. Cistoskopijo opravimo ambulantno in to z rigidnim ali fleksibilnim instrumentom. Pri cistoskopiji je treba natančno pregledati cel mehur in oceniti mesto, velikost, število in videz morebitnega tumorja.

Transuretralna resekcija in biopsija mehurja

Namen transuretralne resekcije (TUR) pri tumorju mehurja je postaviti pravilno diagnozo, hkrati pa odstraniti vse vidne spremembe v mehurju. Na začetku posega je treba natančno oceniti obliko tumorja (ravni, papilarni, sesilni), lokacijo (trigonum baza, svod, stranska stena), velikost in število tumorjev. Tumorje, manjše od 1 cm, lahko odstranimo v celoti, večje tumorje pa reseciramo ločeno: posebej del tumorja, ki izrašča, posebej dno tumorja in posebej njegove robove. Na ta način dobimo potrebne podatke o vertikalni in horizontalni razširitvi tumorja. Preparate pošljemo na patologijo ločeno, patolog pa mora oceniti histološki gradus tumorja, globino invazije v steno mehurja ter prisotnost oz. odsotnost mišice mehurja v preparatu. Pravilno napravljen TUR mehurja je temelj za doseganje dobrih rezultatov zdravljenja. Pri TUR mehurja lahko uporabimo monopolarni ali bipolarni resektoskop, pri čemer lahko s slednjim zmanjšamo tveganje za predrtje, predvsem kadar resekcija tumorja poteka nad obturatornim živcem.

CIS se na cistoskopiji lahko vidi kot rdečkasta sprememba, podobna vnetni, lahko pa je povsem nevidna. Kadar opazimo take spremembe v mehurju, je na mestu hladna biopsija. Hladno biopsijo opravimo pri normalnem cistoskopskem izvidu, t.i. slepo biopsijo pa opravimo pri bolniku s pozitivno citologijo brez vidne spremembe v mehurju. Biopsije vzamemo iz trigonuma, stropa in z vseh strani mehurja, odvzete vzorce pa pošljemo na patologijo ločeno. Kadar je tumor prisoten na trigonumu ali vratu mehurja, kadar imamo prisoten CIS ali številne tumorje v mehurju, obstaja večje tveganje, da je s tumorjem zajeta tudi prostatična uretra. V primeru CIS, pozitivne citologije brez vidnega tumorja v mehurju ali vidnih sprememb v prostatični uretri je treba opraviti tudi biopsijo uretre.

Fotodinamična diagnostika

Pri cistoskopiji in TUR standardno uporabljamo belo svetlobo, vendar so nekatere spremembe pri tem slabo vidne ali celo nevidne. Pri fotodinamični diagnostiki (angl. Photodynamic diagnosis-PDD) uporabljamo vijolično svetlobo, po tem ko je bolnik intravensko prejel 5-alfa levulinsko kislino (5-ALA) ali heksaminolevulinsko kislino (HLA). Spremembe v mehurju so tako bolj vidne in manjša je verjetnost, da jih spregledamo, kar še posebej velja za CIS. Občutljivost preiskave je v primerjavi z belo svetlobo večja, 92-% proti 71-%, prav tako pa je večja verjetnost pozitivnih biopsij, in sicer 93-% proti 65-%. PDD pa ima v primerjavi z endoskopijo z belo svetlobo manjšo specifičnost, 63-% proti 81-%. Lažno pozitiven izvid lahko dobimo pri vnetjih, po predhodnem TUR ali instilaciji BCG (bacille Calmette-Guerin) v zadnjih treh mesecih. Evropsko urološko združenje (angl. EAU, European Association of Urology) priporoča uporabo PDD pri bolnikih s sumom na visoko maligni tumor, na primer za biopsijo pri bolnikih s pozitivno citologijo ali anamnezo visoko malignega tumorja. Danes imamo na voljo tudi t.i. NBI (ang. Narrow Band Imaging), pri katerem uporabljamo filtrirano svetlobo valovne dolžine 415 nm in 540 nm, ki jo absorbira hemoglobin. Nekatere raziskave kažejo, da biopsija ali TUR z uporabo NBI lahko pomaga pri boljšem odkrivanju raka mehurja.

Ponovna resekcija – re-TUR

Pri TUR tumorja sečnega mehurja obstaja tveganje za zaostali tumor na mestu resekcije, prav tako pa je lahko stadij tumorja mehurja tudi ob pregledu tkiva podcenjen. Zaradi tega priporočamo re-TUR pri nepopolni prvotni resekciji (številni tumorji, velik tumor ali TUR brez zajete mišice na patohistološkem izvidu), pri visoko malignem tumorju mehurja razen CIS in pri vseh tumorjih T1. Po priporočilu EAU naj bi re-TUR opravili 2–6 tednov po prvotni resekciji.

Ocena ponovitve in napredovanja tumorja mehurja

Bolnike s tumorjem mehurja Ta T1 lahko glede na možnost za ponovitev in napredovanje delimo v tri skupine tveganja, in sicer v skupine z nizkim, srednje visokim

in visokim tveganjem. Za oceno kratko- in dolgoročnega tveganja za ponovitev in napredovanje bolezni je Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (angl. EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) izdelala točkovni sistem in tabele, s pomočjo katerih posamezne bolnike s tumorjem mehurja razvrstimo v različne skupine tveganja za ponovitev ali napredovanje bolezni. Točkovni sistem upošteva šest kliničnih in patoloških dejavnikov:

- število tumorjev
- velikost tumorja
- predhodna ponovitev
- ocena stadija T
- sočasna prisotnost CIS
- gradus tumorja.

Na osnovi tega pa smernice EAU za lažje odločanje o zdravljenju priporočajo razdelitev bolnikov v tri skupine tveganja.

Tabela 3: Razdelitev tumorjev glede na tveganje

Tumorji z nizkim tveganjem	Primarni, solitarni, Ta, G1 (nizek gradus), < 3 cm, brez CIS
Tumorji s srednje visokim tveganjem	Tumorji med skupino z nizkim in visokim tveganjem
Tumorji z visokim tveganjem	Katerikoli od sledečih: <ul style="list-style-type: none"> • T1 • G3, visoko maligni tumor • CIS • Številni, ponavljajoči, večji (>3cm) TaG1G2

Prognoza tumorjev CIS

Brez zdravljenja več kot polovica tumorjev mehurja CIS napreduje v mišično invazivno obliko, pri čemer pa za sam potek tumorjev CIS nimamo zanesljivih napovednih dejavnikov. Slabšo prognozo naj bi imeli CIS v kombinaciji s tumorji T1, razširjeni CIS in bolniki s CIS, ki ne odgovori na zdravljenje z BCG.

Zdravljenje mišično neinvazivnega tumorja mehurja

Osnova za dobre rezultate zdravljenja tumorjev sečnega mehurja je dobro napravljen TUR. Ta je zelo pomemben tako za diagnozo in oceno samega tumorja, prav tako pa lahko pomeni dokončno zdravljenje za bolnika. Več o samem TUR in re-TUR sečnega mehurja je opisano že v poglavju odkrivanja tumorjev mehurja.

Po opravljenem TUR pa je treba razmisliti tudi o intravezikalni kemoterapiji, BCG-imunoterapiji in včasih celo zgodnji cistektomiji.

Adjuvantna intravezikalna kemoterapija

Ker se mišično neinvazivni tumorji mehurja pogosto ponavljajo in tudi napredujejo, je treba pri vseh bolnikih razmisliti o adjuvantni kemoterapiji. Tumorske celice se lahko po resekciji prilepijo na steno mehurja, kar je lahko razlog za zgodnjo ponovitev tumorjev. Raziskave kažejo, da takojšnji odmerek kemoterapevtika v mehur po posegu značilno zmanjša možnost zgodnje ponovitve tumorja, kar še posebej velja za male tumorje z nizkim tveganjem. Samo zdravilo v mehur naj bi bolnik prejel na dan posega, v večini instilacija poteka znotraj šest ur po TUR, opraviti pa jo je treba najkasneje znotraj 24 ur po posegu. Zdravila, ki jih pri tem uporabljamo (mitomicin C, epirubicin in doksorubicin) kažejo primerljivo učinkovitost.

Zdravila ne vnesemo pri sumu na predrtje, po resekciji velikega tumorja ali ob večjih krvavitvah, pri katerih obstaja potreba po izpiranju mehurja. EAU smernice priporočajo takojšno intravezikalno kemoterapijo pri vseh bolnikih, pri katerih je bil opravljen TUR tumorja mehurja brez prej omenjenih zapletov oz. kontraindikacij, pri tem naj bo aplikacija znotraj 24 ur po resekciji in traja med 1-2 uri.

Za nadaljnje instilacije kemoterapevtika v mehur pa se odločamo glede na tveganje za ponovitev bolezni. Pri tumorjih z nizkim tveganjem za ponovitev in napredovanje je enkratna intravezikalna kemoterapija lahko edino dodatno zdravljenje, pri ostalih pa to predstavlja le začetek dodatnega zdravljenja. Izбира med intravezikalno kemoterapijo in BCG temelji na osnovi možnosti za ponovitev in napredovanje bolezni. Raziskave so namreč pokazale, da intravezikalna kemoterapija preprečuje ponovitve, ne pa tudi napredovanja bolezni. Po drugi strani pa zdravljenje BCG preprečuje tako ponovitev kot tudi napredovanje bolezni in to značilno bolje kot intravezikalna kemoterapija, ima pa tudi več stranskih učinkov. Natančna pogostost in tudi trajanje intravezikalne kemoterapije sta še nedorečeni, podatki iz literature so nasprotujoči in tudi smernice EAU pri tem ne dajejo jasnega stališča, znano je le, da naj instilacija ne traja dlje kot eno leto.

Adjuvantna intravezikalna instilacija BCG

Zdravljenje z intravezikalno instilacijo BCG zmanjšuje tveganje tako za ponovitev kakor tudi za napredovanje tumorja mehurja. Po smernicah EAU je instilacija BCG priporočena za zdravljenje tumorjev mehurja s srednje in visokim tveganjem, medtem ko intravezikalna instilacija BCG pri tumorjih z nizkim tveganjem za ponovitev ali napredovanje zaradi možnih stranskih učinkov predstavlja preveč agresivno obliko zdravljenja in je po priporočilih EAU neprimerna. Zdravljenje se je tradicionalno dajalo v tedenskem intervalu za šest tednov, danes pa je znano, da je treba dajati vzdrževalne odmerke od enega do treh let. Tudi v tem primeru natančen režim dajanja samih instilacij, tako njihovo število kot tudi ponovitve, pa niso povsem jasno opredeljeni. V primerjavi z intravezikalno kemoterapijo ima zdravljenje z BCG več neželenih

učinkov. Resni neželeni učinki so sicer redki in se lahko pojavijo po sistemski absorpciji zdravila. Da bi se temu izognili, je treba upoštevati kontraindikacije zdravljenja z BCG: obdobje dva tedna po TUR, bolniki z makroskopsko hematurijo, po poškodbi ob katetrizaciji in pri simptomatski okužbi sečil.

Zdravljenje CIS

CIS predstavlja visoko malignen tumor sečnega mehurja, ki se pogosto ponovi in napreduje. Po priporočilih EAU tako zdravljenje tumorja mehurja, kjer histološki izvid kaže CIS, s samim endoskopskim posegom – TUR ni končano in mu mora slediti dodatno zdravljenje, bodisi intravezikalna instilacija BCG ali zgodnja cistektomija. Zdravljenje CIS z zgodnjo cistektomijo daje sicer odlične rezultate preživetja, vendar je na tak način preko 40 % bolnikov preveč agresivno zdravljenih in tako ostaja vprašanje o izbiri konzervativnega oz. agresivnega zdravljenja CIS po TUR odprto. Metaanaliza raziskav o uspešnosti instilacije kemoterapevtika oz. BCG v mehur kot dopolnilnega zdravljenja CIS po TUR je pokazala, da daje instilacija BCG po TUR značilno boljši odgovor, prav tako pa je pri tej obliki zdravljenja tudi manjše tveganje za napredovanje. Uporabo BCG v teh primerih priporočajo tudi smernice EAU. Kadar je s CIS zajeta tudi prostatična uretra, je prav tako na mestu BCG, ko pa CIS najdemo v prostatičnih vodih, je treba razmišljati o radikalnem kirurškem zdravljenju.

Ukrepi po neuspešnem intravezikalnem zdravljenju

Bolniki z mišično neinvazivnim tumorjem mehurja in ponovitvijo po intravezikalni instilaciji kemoterapevtika lahko odgovorijo na zdravljenje z BCG, prav tako pa intravezikalna kemoterapija nima vpliva na kasnejše dajanje BCG v mehur. O neuspehu zdravljenja z BCG pa govorimo, kadar: 1. na kontroli najdemo mišično invazivni tumor mehurja, 2. imamo prisoten t.i. refraktorni tumor – visoko malignen, a mišično neinvaziven tumor tri do šest mesecev po instilaciji, in 3. pride do poslabšanja bolezni v smislu večjega števila ponovitev, višjega stadija tumorja, višjega gradusa ali pojava CIS, kljub začetnemu odgovoru na zdravljenje. V nekaterih primerih po neuspehu zdravljenja z BCG lahko z dodatno instilacijo BCG dosežemo popolni odgovor, vendar obstaja ob tem visoka možnost za napredovanje bolezni. Pri bolnikih, pri katerih intravezikalno zdravljenje z BCG ni bilo uspešno, je tako treba razmišljati o zgodnji cistektomiji.

Zgodnja cistektomija

O zgodnji cistektomiji govorimo, kadar se zanjo odločimo, preden histološko potrdimo oz. dokažemo mišično invazivni tumor sečnega mehurja. Bolniku je treba na eni strani predstaviti dobrobit tako agresivnega zdravljenja, po drugi strani pa ga seznaniti tudi s tveganjem, ki mu je ob takem posegu izpostavljen, in vplivu same operacije na kvaliteto njegovega življenja. O zgodnji cistekto-

miji je treba razmisliti pri bolniku z mišično neinvazivnim tumorjem mehurja in zelo visokim tveganjem za napredovanje bolezni. To so bolniki s številnimi tumorji in/ali večjim (>3cm) tumorjem T1G3, tumorjem T1G3 s pridruženim CIS, ponavljajoči T1G3, T1G3 in CIS v prostatični uretri ter mikropapilarna oblika urotelijskega karcinoma. O zgodnji cistektomiji pa je treba razmišljati tudi, če zdravljenje z intravezikalno instilacijo BCG ni uspešno ali se bolezen po njem ponovi.

Povzetek zdravljenja tumorjev sečnega mehurja glede na možnost tveganja za ponovitev in napredovanje je povzet po smernicah EAU in predstavljen v tabeli 4.

Tabela 4: Priporočila zdravljenja mišično neinvazivnega tumorja sečnega mehurja – povzeto po smernicah EAU

Tveganje za ponovitev/napredovanje	Priporočeno zdravljenje	
Tumorji z nizkim tveganjem	Primarni, solitarni, Ta, G1, < 3 cm, brez CIS	Enkratna instilacija kemoterapevtika po TUR
Tumorji s srednje visokim tveganjem	Tumorji med skupino z nizkim in visokim tveganjem	Enkratna instilacija kemoterapevtika po TUR, ki ji sledi intravezikalna kemoterapija ali BCG po shemi za eno leto
Tumorji z visokim tveganjem	Katerikoli od sledečih: <ul style="list-style-type: none"> • T1 • G3, visoko maligni tumor • CIS • Številni, ponavljajoči, večji (>3cm) TaG1G2 	Enkratna instilacija kemoterapevtika po TUR, ki ji sledi intravezikalna instilacija BCG za 1-3 leta po shemi ali razmislek o zgodnji cistektomiji-pri bolnikih z najvišjim tveganjem
Tumorji z najvišjim tveganjem	T1G3 tumorji s pridruženim CIS, številni in/ali večji (>3cm)T1G3 tumorji, ter ponavljajoči T1G3, T1G3 in CIS v prostatični uretri ter mikropapilarna oblika urotelnega karcinoma	Razmislek o zgodnji cistektomiji
	Na BCG neodzivni tumorji	Priporočena zgodnja cistektomija

Spremljanje bolnikov z mišično neinvazivnim tumorjem sečnega mehurja

Pri vseh bolnikih s tumorjem sečnega mehurja sledi po ustreznem začetnem zdravljenju tudi redno spremljanje oz. sledenje. Bolnike spremljamo na rednih

cistoskopijah, pri čemer je treba opraviti prvo kontrolno cistoskopijo tri mesece po TUR, kasnejše cistoskopije in ostale preiskave pa so odvisne od samega tveganja za ponovitev oz. napredovanje bolezni. Smernice EAU predlagajo sledeči način spremljanja:

- pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev in napredovanje opravimo cistoskopijo tri mesece po TUR; če je izvid negativen, cistoskopijo ponovno opravimo čez devet mesecev, nato pa v obdobju petih let po TUR enkrat letno;
- pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje je treba opraviti cistoskopijo in citologijo po treh mesecih; če sta izvida negativna, sledi ponovitev obeh preiskav vsake tri mesece prvi dve leti, nato na šest mesecev od drugega do petega leta po TUR in nato enkrat letno, poleg tega pa enkrat letno opravimo tudi slikovne preiskave zgornjega urotrakta (CT-urografija ali IVU);
- pri bolnikih s srednje visokim tveganjem je shema spremljanja med zgoraj opisanima, pri čemer opravimo prav tako cistoskopijo in citologijo;
- pri bolnikih s sumljivim izvidom cistoskopije ali pozitivno citologijo je treba opraviti cistoskopijo v narkozi in slepo biopsijo mehurja;
- pri bolnikih s pozitivno citologijo brez vidnih sprememb v mehurju je treba opraviti slepo biopsijo (če je tehnično dopustno s PDD ali NBI) ter preiskave za oceno ev. tumorja zunaj mehurja (CT-urografija, biopsija prostatične uretre).

Zaključek

Izraz mišično neinvazivni tumor sečnega mehurja predstavlja skupino tumorjev, ki so si po sposobnosti napredovanja bolezni lahko zelo različni. Za uspešno zdravljenje bolnika s tumorjem sečnega mehurja je treba združiti primerno diagnostiko, dobro opravljen TUR in pravilno oceno stadija bolezni z intravezikalno instilacijo kemoterapevtikov in skrbnim ter pravilnim sledenjem bolnika. Pri bolnikih z zelo visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje bolezni je na mestu tudi razmislek o zgodnji cistektomiji.

Literatura

1. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42: 79–84.
2. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101–5.
3. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90-5.
4. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in

- stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5): 523-31.
5. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.
 6. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010 Sep;76(3):658-63.
 7. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2625-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836779>
 8. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):146-52.
 9. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
 10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women [published correction appears in *JAMA* 2011; 306:2220]. *JAMA* 2011;306:737-45.
 11. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.
 12. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: Meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008;26:645-51.
 13. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53:676-80.
 14. Kamat AM. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Non-muscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5.
 15. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8.
 16. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
 17. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(Suppl 6A):35-63.
 18. M. Babjuk (chair), M. Burger, R. Zigeuner, S. Shariat, B. Van Rhijn, E. Compérat, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Roupêt; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: EAU Guidelines, edition presented at the 28th EAU Annual Congress, Milano 2013.
 19. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
 20. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.

21. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
22. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
23. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
24. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48:760-3. 2012 Jun 19;107 Suppl 1:S3-S7.
25. Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42: 89-92.
26. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007;69(Suppl):50-61.
27. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguot J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61.
28. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):118-25.
29. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6.
30. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
31. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
32. Rushton L, Huchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer*
33. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
34. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885.
35. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner SM. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJUI International* 2009; 105: 300-8.
36. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
37. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. 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; 171:2186–90.
38. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. 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; 171:2186–90.
 39. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66(Suppl 1):90–107.
 40. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.
 41. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette- Guérin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86–92.