

Karcinom močového měchýře

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.¹, MUDr. Petr Filipenský, Ph.D.²

¹Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

²Urologické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Karcinom močového měchýře postihuje častěji muže. Kouření je velmi důležitým faktorem pro vznik tohoto nádorového onemocnění. Nejčastějším symptomem karcinomu močového měchýře je makroskopická hematurie. Nejčastějšími nádory močového měchýře jsou nádory z přechodného epitelu urotelu. Instilační terapie je indikovaná v léčbě neinvazivních nádorů. Základem léčby invazivních nádorů je radikální cystektomie s případným podáním neoadjuvantní chemoterapie. Chemoterapeutické režimy lokálně pokročilých nebo metastatických nádorů jsou postaveny na cisplatině.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře.

Bladder cancer

Bladder cancer affects men more often. Smoking is a very important factor in the development of this cancer. The most common symptom of bladder cancer is macroscopic hematuria. The most common bladder tumors are urothelial epithelial tumors. Installation therapy is indicated in the treatment of non-invasive tumors. The basis for the treatment of invasive tumors is radical cystectomy with potential neoadjuvant chemotherapy. Chemotherapeutic regimens of locally advanced or metastatic tumors are based on cisplatin.

Key words: bladder cancer.

Incidence

Přibližně dvě třetiny karcinomů močového měchýře se vyskytují ve věku 65 let a výše (medián 69 let), muži onemocní častěji než ženy (poměr mužů k ženám 2,8 : 1) (1).

Epidemiologie

Kouření je velmi důležitým faktorem pro vznik tohoto nádorového onemocnění u obou pohlaví a kouření cigaret se pokládá za primární rizikový faktor pro vznik karcinomu močového měchýře. Riziko jeho vzniku je u kuřáku 5x vyšší než u nekuřáka. Téměř polovina (47 %) mužů a 37 % žen zemřelých na karcinom močového měchýře ve Spojených státech byli kuřáci. Cigaretový kouř obsahuje široké spektrum chemických karcinogenů, zahrnujících polycyklické aromatické uhlovodíky, aromatické aminy a N-nitroso sloučeniny, které po metabolické

transformaci katalyzované specifickými enzymy mohou vytvářet reaktivní metabolity schopné navázat se na DNA uroteliálních buněk a tak vyvolat její mutagenní změny.

Vyšší riziko onemocnění karcinomem močového měchýře provází i některá **zaměstnání**, např. výrobci barev, zpracovatelé hliníku, pracovníci v kožedělném a gumárenském průmyslu, malíři, řidiči kamionů a nákladních vozů aj.

Závislost mezi **pitím kávy** a karcinomem močového měchýře není jednoznačná, neboť nelze vyloučit další zevní vlivy prostředí.

Konzumace alkoholu zřejmě riziko tohoto nádorového onemocnění nezvyšuje. Ojedinelé starší studie našly mírně zvýšené riziko u silných pijáků piva, event. u dělníků v pivovarech; za možné karcinogeny byly pokládány sloučeniny arzenu uvolňované ze speciálně konzervovaných dřevěných pivních sudů.

Jistý efekt na vznik karcinomu močového měchýře má i předchozí **ozařování pánve** – zejména u žen po radioterapii pro karcinom čípku děložního, případně po radioterapii pro tumory rekta nebo prostaty. Z cytostatik, které zvyšují riziko vzniku duplicitního karcinomu močového měchýře, se uvádí především podávání **cyklofosfamid** (jeho nežádoucím účinkem je hemoragická cystitida), z dalších léků především analgetika obsahující **fenacetin**. Byl prokázán vztah mezi častějšími **infekcemi urinárního traktu** a karcinomem. Role lidského papiloma viru, který se uplatňuje u karcinomu čípku děložního u žen, ale prokázána nebyla (1).

Diagnostika

Nejčastějším symptomem karcinomu močového měchýře je hematurie makroskopická nebo asymptomatická, mikroskopická nalezená při rutinním vyšetření moči. Jakákoliv hematurie



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., jana.katolicka@fnusa.cz

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(5): 328–331

Článek přijat redakcí: 23. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2019

vyžaduje došetření, i když přepokládáme jinou příčinu (např. urolitiázu, cystitidu...). Dalšími projevy jsou dysurie, urgencye nebo polakisurie. U pacientů s asymptomatickou mikroskopickou hematurií je vhodné doporučit urologické vyšetření. Incidence karcinomu močového měchýře je 5 % při asymptomatické mikroskopické hematurii, a 10 % u pacientů se symptomatickou mikroskopickou hematurií.

Fyzikální vyšetření je nutné doplnit zobrazovacími metodami.

Ultrasonografie: Ultrasonografie je používána rutinně. Transabdominální ultrazvuk objasňuje nálezy na ledvinách, zjišťuje hydronefrozou, a vizualizuje intraluminální defekty v náplni močového měchýře.

Počítačová tomografie (CT): Její použití je zejména při hodnocení rozsahu invazivních karcinomů močového měchýře a hodnocení metastatického postižení v pánvi, břišních lymfatických uzlinách, a také detekce možných jaterních, plicních, mozkových a jiných metastáz.

Magnetická rezonance (MR): Podobně jako CT neumí magnetická rezonance detekovat mikroskopické šíření do perivezikálního tuku. Chybné určení stadia onemocnění je asi 30 %.

K vyloučení vzdálených metastáz se provádí CT vyšetření mediastina a plic, výše uvedené CT břicha a malé pánve, scintigrafie skeletu, event. vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET).

Močová cytologie: Močová cytologie je zlatým standardem screeningových metod. Vyšetření se provádí u dobře hydratovaného pacienta z vymočené moči (ne z prvního ranního vzorku) nebo z výplachu močového měchýře na odloučené karcinomové buňky. Pozitivní nálezy při močové cytologii i přes negativitu vyšetřovacích metod může ukazovat na výskyt karcinomu kdekoli v močovém systému.

Diagnostická cystoskopie: Je nezbytná k bezpečné diagnóze nádoru močového měchýře. Jejím cílem je popsat přítomnost nádoru, změny sliznice, případně výplachem získat materiál na cytologické vyšetření.

Endoskopické vyšetření v anestezii, biopsie a transuretrální resekce má význam terapeutický a diagnostický zejména za účelem histologické nebo cytologické verifikace (2).

TNM klasifikace

Klasifikace umožňuje stanovit rozsah choroby. T, N, M kategorie jsou určeny klinickým vyšet-

řením, zobrazovacími vyšetřovacími metodami (UZ, CT, RTG plic, scintigrafické vyšetření skeletu), endoskopicky. Na základě TNM klasifikace se stanovuje stadium choroby (3).

- TX – primární nádor nelze hodnotit
- T0 – bez známek primárního nádoru
- Ta – neinvazivní papilární karcinom
- Tis – karcinom in situ („plochý nádor“)
- T1 – nádor postihuje subepiteliální vazivo
- T2(a,b) – nádor postihuje musclauris propria
- T3(a,b) – nádor postihuje perivezikální tkáň
- T4(a,b) – nádor postihuje některou z následujících struktur: stroma prostaty, semenné vajíčky, dělohu, pochvu, stěnu pánevní, stěnu břišní
- NX – regionální uzliny nelze hodnotit
- N0 – v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- N1 – metastáza v jedné mízní uzlině malé pánve
- N2 – metastáza ve vícečetných uzlinách malé pánve
- N3 – metastáza ve společné ilické mízní uzlině (uzlinách)
- MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit
- M0 – nejsou vzdálené metastázy
- M1a – metastázy v neregionálních uzlinách
- M1b – jiné vzdálené metastázy

Pozn.: Regionálními uzlinami jsou uzliny v malé pánvi, v podstatě pánevní uzliny pod bifurkací aa. iliaca communes. Lateralita klasifikaci N neovlivňuje

Histopatologický grading

- GX – stupeň diferenciaci nelze hodnotit
- G1 – dobře diferencovaný
- G2 – středně diferencovaný
- G3–4 – špatně diferencovaný/nediferencovaný

Histologické typy

Nejčastějšími nádory močového měchýře jsou nádory z přechodného epitelu urotelu. Morfologicky mají většinou vzhled papilárních nádorů. Vzácnými typy maligních epitelových nádorů jsou adenokarcinomy, dlaždicobuněčné karcinomy a karcinomy nediferencované, z mezenchymálních nádorů to jsou rhabdomyo-

sarkom, leiomyosarkom. Vzácné jsou i maligní lymfomy (4).

Karcinomy močového měchýře lze rozdělit na základě TNM klasifikace a histopatologického gradingu:

- neinvazivní karcinomy močového měchýře (svalovinu neinvadující karcinomy močového měchýře Ta, T1, karcinom in situ)
- invazivní karcinomy močového měchýře (svalovinu invadující karcinomy T2–T4)
- lokálně pokročilé nebo metastazující karcinomy močového měchýře

V době stanovení diagnózy je asi 75–80 % tumorů povrchových a 15 % lokálně pokročilých. I přes relativně vysokou míru povrchových tumorů je karcinom močového měchýře zatížen vysokou mírou lokálních recidiv. Přibližně 20–30 % primárně povrchových nádorů přechází do formy tumorů infiltrujících svalovinu měchýře a následně, nejsou-li adekvátně léčeny, zakládají vzdálené metastázy. Pacienti, u nichž je v době prvního zachytu prokázána infiltrující forma karcinomu močového měchýře, již mají v 50 % metastázy (4).

Léčba neinvazivních karcinomů močového měchýře

Základem terapie je urologem provedená transuretrální resekce. Nemocní s nádory s nízkým rizikem neinvazivního karcinomu močového měchýře (solitární, Ta, G1, průměr < 3 cm) primárně nevyžadují žádnou další léčbu. Intravezikální léčba chemoterapií se doporučuje v případě recidivy. Pacienti s nádory se středním rizikem (Ta–T1, G1–2, mnohočetné, > jak 3 cm v průměru) po transuretrální resekcí by měli být léčeni adjuvantní instilační terapií. Nejčastěji používané látky k instilaci jsou z cytostatik mitomycin C, epirubicin, doxorubicin (2). T1, G3 nádory mají vysokou tendenci k progresi, Tis – karcinom in situ je vysoce maligní onemocnění, je u nich indikovaná instilační terapie BCG vakcínou (5).

Léčba invazivních karcinomů močového měchýře

Nádor rozsahu T2 nebo vyšší kategorie je infiltrující nádor a cystektomie je standardním postupem ve většině případů; zachování močového měchýře je možné u vybraných pacientů s pomocí chemoterapie, nejčastěji v kombinaci

Tab. 1. Hlavní nežádoucí účinky nejčastěji používaných preparátů v léčbě karcinomu močového měchýře (8, 9)

Lék	Nežádoucí účinek
Mitomycin C	při intravezikální instilaci cystitida, atrofie nebo kontrakce močového měchýře (polakisurie, dysurie) a kalcinózy, lokálně vyrážka, svědění
BCG vakcína	příznaky iritativní v rámci BCG cystitidy (frekvence, urgence, dysurie), které spontánně odezní; při jejich trvání déle než 48 hodin je doporučována symptomatická terapie (tj. anticholinergika, spasmolytika), spontánně odezní i makrohématurie (vždy je však nutno vyloučit aktivní infekci močových cest) a nezhádka se vyskytující krátkodobý vzestup teploty do 38,5 °C (1–2 dny). V případě trvajících dysurií a průkazu močové infekce non-BCG etiologie jsou antibiotiky volby chinolony mající i antimykobakteriální účinky. Febrilní stavy přesahující teplotu 39 °C a perzistující více než 48 hodin vyžadují zahájení léčby antituberkulotiky
Cisplatina	velmi časté renální poruchy (renální selhání, nefrotoxicita, hyperurikémie), gastrointestinální účinky (anorexie, nauzea, zvracení a průjem), poškození sluchu, dále hematologické (leukopenie, trombocytopenie a anémie) a horečka
Karboplatina	především myelotoxicita, dále nauzea, zvracení
Gemcitabin	leukopenie, zejména trombocytopenie a anémie, nevolnost s anebo bez zvracení, zvýšení hodnot jaterních transamináz (AST/ALT) a alkalické fosfatázy, proteinurie a hematurie, dyspnoe, alergické kožní reakce se svěděním, flu-like syndrom s typickými chřipkovými příznaky
Vinflunin	zácpa vyžadující manuální vybavení nebo klyzma, případně obstrukce nebo toxické megakolon (je reverzibilní a lze ji předcházet zvláštními dietními opatřeními, např. dostatečným perorálním příjmem tekutin a vlákniny, a podáváním projímadel), častými NÚ jsou neutropenie, leukopenie, anémie a trombocytopenie, prodloužení QT intervalu
Paclitaxel	neutropenie, periferní neuropatie, artralgie nebo myalgie, přímo při podání výrazné reakce přecitlivělosti definovanými jako hypotenze vyžadující terapii, angioedém, respirační tíseň vyžadující podání bronchodilatací, generalizovaná kopřivka

s radioterapií. Nádory s pozitivními uzlinami (N+) a metastatická onemocnění vyžadují primárně chemoterapii, případně radioterapii k léčbě symptomů, např. hematurie, bolest (5).

Chirurgické řešení

Pro přehlednost se chirurgické výkony (4) u nemocných s nádorem močového měchýře dělí do tří skupin:

- operační výkony u svalovinu neinvadujících nádorů (transuretrální resekce, TUR),
- operace u svalovinu invadujících nádorů T2–T4 (radikální cystektomie s derivací moče),
- výkony zajišťující pouze derivaci moče v rámci paliativní léčby (stenty, nefrostomie, uretrální katétry...).

Transuretrální resekce nádoru močového měchýře (TUR)

Cystoskopií se zjistí rozsah postižení – velikost a počet nádorů, jejich vztah k uretrálním ústím a hrdlu močového měchýře. Součástí vyšetření je uretroskopie. Při transuretrální resekci se odstraní, pokud je to možné, kompletně celý tumor. Zvlášť se odebírají vzorky ze spodiny a okrajů nádoru. Správně provedená endoresektomie umožňuje v diagnostické fázi přesnou klasifikaci lokálního rozsahu onemocnění. Endoskopicky se řeší rovněž infiltruující nádory u pacientů, kteří nechťejí nebo nemohou postoupit radikální chirurgickou léčbu.

Radikální cystektomie s derivací moče (RACE)

Při operaci je u muže odstraněn močový měchýř, prostata, semenné vajíčky a lymfatické uzliny. U ženy je proveden obdobný výkon s rozdílem v odstranění vnitřních pohlavních orgánů: děloha, vaječníky, vejcovody a část pochvy.

Vzhledem k odstranění močového měchýře je nutné provést některou z derivací moči. Nejčastěji používané jsou tyto základní derivace:

Ureteroileostomie – Derivace sec.

Bricker: jde o inkontinentní derivaci moči, kdy je část tenkého střeva na živené stopce vyloučená z pasáže. Na jeden konec střeva se našijí oba močovody a druhý konec se vyšije na břišní stěnu v podobě stomie s trvalým použitím urostomického sáčku.

Ureterosigmoideostomie – Derivace

Mainz pouch II: jde o kontinentní derivaci moči, močovody se vyvedou do upravené části tlustého střeva, kde se moč mísí se stolicí, tím je umožněno plné udržení moči.

Ortotopická ileální neovezika –

Derivace dle Studera: jde o kontinentní derivaci moči, nový močový měchýř je vytvořen z několika kliček tenkého střeva, tento rezervoár (pouch) je napojen na ponechanou močovou trubici.

Chemoterapie před operací tzv. neoadjuvantní podání a po operaci tzv. adjuvantní podání

Aplikace chemoterapie neoadjuvantně má několik výhod: intaktní vaskularizaci, která je často operací změněná, s lepším průnikem chemoterapie, je také předpoklad zmenšení primárního tumoru s možností větší radikality operačního výkonu, a tím navození delší remise a/nebo prodloužení přežití takto léčených nemocných. Pacienti mají často lepší toleranci chemoterapie předoperačně než pooperačně (6). Určitou nevýhodou tohoto postupu je možnost oddálení definitivní lokální terapie, a tím progresu onemocnění. Adjuvantním podáním rozumíme aplikaci chemoterapie po radikálním, nejčastěji chirurgickém výkonu, bez přítomnosti nádoru. Nejčastěji se používají režimy gemcitabin + cisplatina/karboplatina nebo M-VAC (5, 6).

Chemoterapie v léčbě metastatické choroby

Standardním postupem v léčbě inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu je chemoterapie. Chemoterapeutické režimy založené na cisplatině u uroteliálního karcinomu močového měchýře dosahují vysokých odpovědí, ale medián přežití se i přes agresivní terapii pohybuje kolem 15 měsíců. Až 50 % pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem nejsou kandidáty na chemoterapii na bázi cisplatiny kvůli věku nebo komorbiditě (např. poruchy funkce ledvin, neuropatie, srdeční selhání). V případě, že není možné podat cisplatinu, indikujeme karboplatinu. Po selhání platinového derivátu nejčastěji v kombinaci s gemcitabinem je v případě dobrého klinického stavu možné podat vinflunin nebo taxany (zejména paclitaxel) (7). Přehled nejčastějších nežádoucích účinků chemoterapie uvádí tabulka 1.

Interakce s jinými léčivými

Obecně u cytostatik používaných v léčbě karcinomu močového měchýře se vyhýbat konkomitantnímu užívání s léčivými přípravky, které inhibují (např. erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil) nebo indukují (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) isoenzym CYP2C8 nebo 3A4. Silným inhibitorem CYP3A4 je i grapefruitová šťáva a induktorem CYP3A4 třezalka tečkovaná – Hypericum perforatum). Současné podávání opioidů u vinfluninu může zvyšovat riziko zácpy.

Souběžné podávání nefrotoxických (např. cefalosporiny, aminoglykosidy, amfotericin B či kontrastní látky) nebo ototoxických (např. aminoglykosidy) léčivých přípravků zesiluje toxický účinek cisplatiny na ledviny. Dále při souběžném užívání cisplatiny a perorálních antikoagulancií se doporučuje pravidelně kontrolovat INR (9).

Radioterapie

Kurativní radioterapie přichází v úvahu u inoperabilních forem nebo u pacientů odmítajících operaci nebo s kontraindikací operace. U pacientů v únosném celkovém stavu lze indikovat k radioterapii z kurativního hlediska se současným (konkomitantním) podáním chemoterapie. Radikální cystektomie je doplněna a v indikovaných případech pooperačním ozařením – při parciální resekci tumoru, při rozsahu nádoru pT4 (8). Má také významný přínos pro nemocné v metastatickém stadiu, zejména při symptomech choroby, jako je hematurie nebo bolesti u kostních metastáz (10).

Imunoterapie

Uroteliální karcinomy močového měchýře vykazují některé biologické rysy, které mohou být spojeny s lepší odpovědí na imunoterapii. Imunoterapie je indikována jak pro nemocné, u kterých není možné pro kontraindikace podat cisplatinu (pembrolizumab, atezolizumab), tak v případě, že dojde k selhání platinového derivátu v první linii u metastatické choroby (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab). V České republice ale prozatím nemá ani jeden z uvedených preparátů stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Imunoterapie je specifická léčbou nežádoucích účinků. Nejčastěji je prováděna

žená imunitně podmíněnými pneumonitidami, hepatitidami, kolitidami, poškozením funkce štítné žlázy. Základem léčby těchto komplikací jsou vysoké dávky kortikoidů (5).

Očkování a léčba nádorů močového měchýře

Vakcína žluté horečky nebo jiné živé, oslabené vakcíny nejsou doporučeny vzhledem k riziku systémového, pravděpodobně fatálního onemocnění, zvláště u imunosupresivních pacientů. Užití inaktivované vakcíny je možné (9).

Dispenzarizace dle doporučení České onkologické společnosti (11)

Neinvazivní tumor močového měchýře

Základním vyšetřením je cystoskopie a cytologie moči. Četnost návštěv se liší podle rizikové skupiny. V případě nízkého rizika jsou kontroly za tři a devět měsíců po TUR a poté ročně po dobu nejméně pěti let. V případě vysokého rizika jsou kontroly až 3 měsíce první dva roky, poté až 6 měsíců do pěti let od TUR a poté ročně dlouhodobě. Kontroly u středního rizika jsou plánovány individuálně mezi výše uvedenými rizikovými skupinami. Zobrazovací metody jsou u tumorů vysokého rizika jednou ročně dlouhodobě.

Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci urologa, onkologa, event. praktického lékaře. Součástí sledování jsou laboratorní vyšetření (renální funkce, cytologie moči, močový sediment,

jaterní enzymy, elektrolyty, krevní obraz, krevní plyny) prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu dvou let a poté jednou ročně dlouhodobě.

Zobrazovací metody (CT hrudníku, břicha a malé pánve s vylučovací fází, UZ břicha a pánve) by měly být indikovány na základě rizika možné rekurence onemocnění v intervalu až 6 měsíců po dobu 3 let a poté až 1 rok dlouhodobě.

V případě sledování pacientů po parciální cystektomii je vhodné provádět kontrolní pravidelné cystoskopie a cytologické vyšetření moči.

Další sledování se provádí dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

Invazivní tumor močového měchýře po zachovné terapii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci onkologa, urologa a event. praktického lékaře. Laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou prováděna podobně jako u pacientů po cystektomii (nemusí být kontrolovány krevní plyny). Dalším vyšetřením v průběhu sledování je pravidelná cystoskopie, cytologie moči a ke zvážení restagingová TUR po ukončení radioterapie. Kontroly by měly být prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu 2 let a následně v intervalu 6–12 měsíců dlouhodobě. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

Závěrem nutno podotknout, že karcinom močového měchýře je od samého počátku onkologická diagnóza pro multidisciplinární tým, který v základu tvoří urolog, klinický onkolog, radioterapeut, patolog, radiodiagnostik a v ideálním případě také střední zdravotnický personál.

LITERATURA

1. Negri E, Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev 2001; 10: 7–14.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. vydání, Grada, 2004: 197–208.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM klasifikace zhoubných nádorů 8. vydání, česká verze 2018.
4. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie, 1. vydání, Galén 2005.

5. Matoušková M, Svoboda T, et al. Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty. Solen 2017.
6. Vishnu P. Current therapeutic strategies for invasive and metastatic bladder cancer. OncoTargets and Therapy 2011; 4: 97–113.
7. Yafi FA, North S, Kassouf W. First-and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of bladder. Curr Oncol. 2011; 18(1): e25–e34.

8. Král M, Mucha Z, Študent V. Imunoterapie karcinomu močového měchýře. Onkologie 2013; 7(1): 30–34
9. www.sukl.cz
10. Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie, 1. vydání Galén 2007.
11. www.linkos.cz (Modrá kniha-karcinom močového měchýře)