

RAK SEČNEGA MEHURJA PRI ŽENSKAH

Ciril Oblak

IZVLEČEK

Rak sečnega mehurja je bolezen starejših bolnikov, ki pa se lahko pojavi tudi pri mladih ljudeh. Diagnostični postopek večinoma ni zapleten, če le ob ustrezni simptomatiki pomislimo tudi na to možnost. Popolnoma enak rak, ki ima zaradi drugačnih anatomskih razmer tudi nekoliko drugačno sliko, zdravljenje in prognozo, se lahko pojavi v prehodnem epiteliju sečevoda in votlega sistema ledvice. Ob zgodnjem odkritju lahko bolezen uspešno zdravimo.

UVOD

Rak sečnega mehurja je relativno pogosta bolezen, ki jo ugotavljamo predvsem pri starejših bolnikih. Med najpomembnejše dejavnike tveganja za nastanek bolezni danes uvrščamo kajenje cigaret. Incidenca bolezni v večini dežel narašča, največja je v Evropi, vendar se pri moških v razvitem svetu umirja. Trend rasti v deželah tretjega sveta, kjer je pojavnost še relativno nizka, se nasprotno povečuje, kar lahko pripišemo predvsem naraščanju kajenja cigaret, deloma pa tudi uvajanju okolju obremenjujočih industrijskih tehnologij. Rak sečnega mehurja pri ženskah v Sloveniji je bil leta 1994 z 49 novimi primeri na 15. mestu, kar predstavlja dober odstotek vseh na novo odkritih rakov in incidenco 4,8/100 000, verjetnost zbolevanja do vključno 74 leta starosti je bila 0,3/100 (1). Vodilni simptom raka sečnega mehurja je krvav seč, ki se lahko pojavi hkrati s tipičnimi znaki vnetja sečnika, kar lahko zlahka zavede zdravnika pri postavljanju pravilne diagnoze. Rezultati in načini zdravljenja so odvisni predvsem od stadija, v katerem bolezen odkrijemo.

ETIOLOŠKI DEJAVNIKI

Najpomembnejši etiološki dejavnik za nastanek raka na sečniku je tobačni dim. Tveganje, ki ga ugotavljamo pri kadilcih v primerjavi z nekadilci, je 2 – 4 krat večje, v odvisnosti od trajanja kajenja in števila pokajenih cigaret ⁽²⁾. Navedeno tveganje je morda ocenjeno celo prenizko, saj novejše raziskave dokazujejo, da je tobačni dim vzrok kar 45 – 73% rakov mehurja ⁽³⁾. Ostali povzročitelji so po podatkih Mednarodne agencije za raziskovanje raka v Lyonu naslednje kemikalije: 4-aminobifenil, benzin, klornafazin, ciklofosfamid, 2-naftilamin in analgetične mešanice s fenacetinom ⁽⁴⁾. Dejavniki tveganja za nastanek raka sečnika je tudi ionizirajoče sevanje. Shistosomiaz, eden pomembnih endemskih povzročiteljev, pa je v naših krajih le malo verjetna. Verjetno karcinogene kemikalije so še barve na osnovi benzidina, para-klor-orto-toludin,

4,4-metilen bis(2-kloranilin) in izpuh diesellovih motorjev. Morda je nevarna tudi klorirana pitna voda, saj iz klora v njej lahko nastajajo tudi trihalometani, ki so uvrščeni med možne karcinogene ⁽⁵⁾. Umetnih sladil ne uvrščamo več med dejavnike tveganja, prava kava pa je lahko nevarna le ob pretiranem uživanju.

Pravilna prehrana lahko na drugi strani deluje kot zaščitni dejavnik. Ugodno deluje predvsem zelenjava zaradi vitamina A in karotenoidov, v nekoliko manjši meri tudi sadje ⁽⁶⁾. Zaščitno naj bi delovala tudi čista naravna pitna voda.

SIMPTOMI IN ZNAKI

Najpogostejši in najpomembnejši simptom raka sečnika je makro ali mikrohematurija, ki je večinoma ponavljajoča in neboleča in se v začetnih stadijih pojavi pri približno 85% bolnic. Izvor krvavitve je predvsem pri starejših bolnicah včasih anamnestično nezanesljiv in je lahko tudi ginekološki. Manj pogosto bolnice opisujejo iritativne simptome spodnjih sečil, bolj pogosto in urgentno mikcijo, ki se največkrat pojavi pri karcinomu in situ in pri invazivni obliki raka. Redkeje rak raste povsem asimptomatsko. Kasni simptomi so bolečina v ledjih zaradi obstrukcije sečevoda in bolečine v skeletu in trebuhu, ter otekanje v noge zaradi metastaz. Redko imajo bolnice ob postavitvi diagnoze že težave s pljuči zaradi metastaz.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Klinični pregled

Pri raku v začetnem stadiju je klinični status bolnice lahko povsem normalen, pri napredovali bolezni najdemo lahko zatrdlino in bolečnost v predelu sečnika, zlasti če opravimo vaginalni oziroma bimanualni pregled. Včasih opazimo edem spodnjih okončin.

Analiza seča

Preiskujemo srednji curek seča po načelu čisto odvzetega urina. V sedimentu iščemo prisotnost eritrocitov, njihovo število je patološko, če jih pri veliki povečavi najdemo več kot 3 na vidno polje. Preiskava je zelo pomembna, saj mikrohematurijo najdemo pri 70 – 90% bolnikov z asimptomatskim rakom sečnika.

Citološka preiskava seča ali izpirka mehurja lahko potrdi diagnozo raka, negativni izvid pa bolezni ne izključuje. Dobrodiferencirani rak mehurja lahko lušči v seč celice, ki citološko izgledajo normalne. Pretočna citometrija lahko poveča zanesljivost ugotavljanja recidivov bolezni pri bolnicah, zdravljenih s kombinirano terapijo.

Preiskava seča z drugimi metodami (BTA-stat test in podobno) je lahko dodaten diagnostični postopek, predvsem v sledenju bolnic.

Ultrazvok

Ultrazvočna preiskava sečnika lahko pokaže že tumor, velikosti nekaj milimetrov, ne pa tudi karcinoma insitu in tankih, ploščatih lezij. Velik pomen ultrazvočne preiskave je v ugotavljanju posledic raka sečnika na zgornjih sečilih. Dostikrat preiskava pokaže bolezen sečnika povsem slučajno, ko bolnika preiskujejo zaradi povsem drugačnih indikacij.

Intravenska urografija

Preiskava je indicirana pri bolnikih s simptomi in znaki raka sečnika, saj poleg defektnih polnitev v sečniku prikaže tudi notranjost zgornjih sečil, odtočno oviro zaradi obstrukcije ali celo ledvico, ki zaradi kompresije sečevoda ne izloča kontrastnega sredstva. Tumorji prehodnoceličnega epitelija se v zgornjih sečilih pojavijo pri 2 – 4% bolnikov z rakom sečnika.

CT in MR

Ker so organi v mali medenici obdani s plastjo maščobnega tkiva, se s to preiskovalno metodo med seboj dobro prikažejo in tudi dobro ločijo. Vrednost teh preiskav ni v sami ugotovitvi bolezni, pač pa v oceni lokalne napredovalosti, prikazu eventualnih spremenjenih okolnih bezgavk in oddaljenih zasevkov. CT prikaže ekstravezikalno infiltracijo v 40 – 92% in potrди povečane okolne bezgavke v 50 – 97% ⁽⁸⁾. MR je v primerjavi s CT natančnejši za 10 – 33% ⁽⁹⁾.

Uretrocistoskopija

Endoskopija sečnice in mehurja je najpomembnejša preiskava pri sumu na rak mehurja, njena občutljivost je 99% ⁽⁷⁾. Z njeno pomočjo lahko ugotovimo velikost, lego in število tumorjev, sluznica z žametnim izgledom je sumljiva za karcinom in situ. S pomočjo endoskopske preiskave sečnice in mehurja lahko odvezamo tudi material za histološko in izpirek za citološko preiskavo.

Bimanualna palpacija v anesteziji

S to preiskavo lahko grobo ocenimo velikost in gibljivost tumorja sečnika. Običajno jo opravimo neposredno pred transuretralno resekcijo.

Transuretralna resekcija

Transuretralna resekcija (TUR) tumorja sečnika je poleg pomembnega diagnostičnega postopka za površinske oblike raka sečnika obenem že tudi metoda zdravljenja.

ZDRAVLJENJE

Za pravilno odločitev o načinu zdravljenja raka sečnika najpogosteje uporabljamo klasične prognostične dejavnike, kot so določanje gradusa in stadija tumorja, limfna invazija, velikost in način raščje, multifokalnost in pogostost ponavljanja ter starost bolnika. Vsi ti dejavniki so se v praksi izkazali sicer za uporabne, vendar nezanesljive, številni novejši, kot so označevalci v tumorskem tkivu, v serumu in seču pa nudijo neko mero dodatnega znanja

o bolezni in lahko pripomorejo k izbiri najustreznejšega načina zdravljenja. Bistvena razlika v izbiri načina zdravljenja in sledenja bolnic je stadij raka: ali zdravimo površinski ali pa napredovali, invazivni rak sečnika, kar pa večinoma lahko ugotovimo le s patohistološko diagnozo.

ZDRAVLJENJE POVRŠINSKEGA RAKA

Transuretralna resekcija

TUR je najpomembnejša metoda zdravljenja površinskega raka sečnika. Cilj je odstranitev tumorja v celoti v zdravo, kadar je to mogoče. Rezultate zdravljenja izboljša sočasna uporaba fotodinamične metode, s katero prikažemo predele nenormalne sluznice, ki jo nato osvetlimo z monokromatsko lasersko svetlobo določene valovne dolžine, ki povzroči nekrozo obolelih celic. Predhodno vbrizgamo aminolevulinsko kislino, ki se nabere v spremenjenih celicah prehodnega epitelija.

Poseg lahko spremljajo zapleti, kot so krvavitev, intraperitonealna perforacija sečnika, redko TUR sindrom.

Laserska ablacija se uporablja redkeje, predvsem pri manjših lezijah in ob kontrolnih cistoskopijah, lahko pa napravimo tudi elektrokoagulacijo in evaporacijo. Te posege delamo tudi ob močno krvavečih tumorjih, ko je cilj zaustavljanje krvavitve ali pa kadar tumor leži na takem mestu, ki je za TUR neprimerno.

Adjuvantna intravezikalna terapija

Adjuvantno intravezikalno terapijo s citotoksičnim zdravilom ali imunomodulatorjem uporabljamo ne samo za zmanjšanje možnih recidivov bolezni, ampak pri karcinomu insitu tudi kurativno.

Intravezikalno najpogosteje uporabljamo naslednja citotoksična zdravila: tiotepa, doksirubicin in mitomicin C. Bolnikom dajemo zdravilo običajno v tedenskih presledkih, skupno 4 – 10 krat. Glede na kasnejši potek bolezni lahko zdravljenje podaljšamo na 6 – 12 mesecev v mesečnih presledkih.

Najpogostejše zdravilo z imunomodulatorskim učinkom je BCG, ki je še posebej uspešen v zdravljenju karcinoma in situ. Instilacija zdravila povzroči dvig interleukina-2 v serumu in seču, sodobni princip je ponavljanje instilacij sprva vsak teden, kasneje mesečno ali na daljše obdobje celo 2 – 3 leta.

Redko, predvsem pri bolnikih, ki ne prenašajo ali se ne odzivajo na BCG, lahko uporabljamo tudi alfa-2b-interferon, vendar je učinkovit le v odmerku 100 000 000 enot, dajemo pa ga 12 tednov v tedenskem razmaku.

Bolnice, ki smo jih zdravili zaradi površinskega raka sečnika, nato redno kontroliramo, sprva v treh mesečnih in kasneje v polletnih intervalih. Ko v 2 - 3 letnem obdobju ne ugotovimo več recidiva bolezni, lahko pogostost kontrolnih pregledov zmanjšamo na enkrat letno.

ZDRAVLJENJE INVAZIVNEGA RAKA

Invazivni rak mehurja zdravimo najpogosteje kirurško. Kadar je tvorba na svodu mehurja in ni velika, se lahko odločimo za delno odstranitev, če je tumor večji ali pa je njegova lega drugačna, se odločimo za odstranitev mehurja v celoti in za derivacijo seča (Brickerjev mehur ali izpeljavo sečevodov v debelo črevo) ali pa za nadomestitev mehurja s črevesjem.

Parcialna cistektomija

Za delno cistektomijo se odločimo razmeroma malokrat. Morda je še najboljša indikacija majhen invaziven karcinom na svodu mehurja pri starejši bolnici s pomembnejšim internističnim operativnim tveganjem. Nevarnost delne odstranitve mehurja je v ponovitvi tumorja, kar po daljšem opazovanju lahko dokažemo v polovici primerov.

Totalna cistektomija

Radikalna cistektomija s sočasno histerektomijo je najboljši način zdravljenja invazivnega raka sečnika, seveda, če je bolničino splošno zdravstveno stanje primerno in ni znakov za zasevke.

Radioterapija

Rezultati raziskav kažejo, da je zdravljenje raka prostate s kombiniranim zdravljenjem uspešnejše kot z radioterapijo samo ⁽¹⁰⁾, zato se za ta način zdravljenja invazivnega raka sečnika odločimo redko.

Kombinirano zdravljenje

Kombinirana zdravljenje pomeni zdravljenje s kemoradioterapijo po že opravljeni transuretralni resekciji in ima namen ohranitve organa ob hkratnem ozdravljenju rakaste bolezni sečnika. Nekateri podatki v literaturi kažejo, da imajo bolniki, zdravljeni s to metodo podobno 5-letno preživetje kot po zdravljenju z radikalno cistektomijo ^(11,12), s čimer pa se večina urologov, ki se največ ukvarjajo z zdravljenjem raka sečnega mehurja, ne strinja. Tudi ohranjen sečnik naj za urologa ne bi bil prednost, saj so lastnosti organa bistveno drugačne kot so pri zdravem sečniku.

SKLEP

Rak sečnega mehurja je pri ženskah po pogostosti raka na 15. mestu, vendar ga lahko uspešno zdravimo le, tako kot druge vrste rakov, če ga odkrijemo dovolj zgodaj. Simptomi in znaki so lahko pičli, toda če na možnost te bolezni mislimo, jo lahko večinoma tudi pravočasno odkrijemo. Zdravljenje se bistveno raličuje glede na to, ali je rak površinski ali invaziven. Tudi po uspešnem zdravljenju so še potrebni kontrolni pregledi več let.

LITERATURA

1. Pompe-Kirn V, Volk N. Epidemiološke značilnosti raka mehurja v Sloveniji. In: Tršinar B, Sedmak B., eds. Rak sečnega mehurja. Slovenski urološki simpozij, Ljubljana 1997:11-23.
2. Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years follow-up of 26 000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; 7:497-506.
3. Thörn M, Bergström R, Johansson AM, Ramström L, Persson I, Malmström PU. Trends in urinary bladder cancer incidence in Sweden 1960-93 with special reference to histopathology, time period, birth cohort, and smoking. *Cancer Causes Control* 1997;8:560-7.
4. List of IARC evaluations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1997.
5. Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:292-308.
6. Bruemmer B, White E, Vaughan TL, Cheney CL. Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996;144:485-95.
7. Stacul F. Bladder. In: Dalla Palma L, Thomsen HS. *European Uroradiology* 94. Copenhagen. FADL Publishers 1994:188-91.
8. Amendola MA, Glaser GM, Grossman HB, et al. Staging of bladder carcinoma: MRI-CT-surgical correlation. *AJR* 1986;146:1179-83.
9. Barentsz JO, Ruijs SHJ, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR* 1993;160:937-47.
10. Kragelj B. Pomen radioterapije pri kurativnem zdravljenju bolnikov z invazivnimi prehodnoceličnimi karcinomi sečnega mehurja. In: Tršinar B, Sedmak B, eds. Rak sečnega mehurja. Slovenski urološki simpozij, Ljubljana 1997:122-9.
11. Tester W, Porter A, Asbell S. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Phys* 1993;25:738-90.
12. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-29.