

RAK SEČNEGA MEHURJA

Boris Sedmak

IZVLEČEK

V Evropi je bilo v letu 2006 104.400 bolnikov z rakom mehurja. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 3,8 : 1 (1). Tistega leta je bila v Sloveniji incidenčna stopnja pri moških 17,3 in pri ženskah 6,6. Rak sečnega mehurja je ob začetni diagnozi v 70 % primerov omejen na sluznico (stadij Ta–Tis) ali podsluznico, v 30 % pa je že v mišični plasti stene sečnega mehurja. Med zdravljenimi z radikalno cistektomijo je 57 % bolnikov imelo ob začetni diagnozi ugotovljeno mišično invazivno bolezen, pri 43 % bolnikov mišično neinvazivno bolezen, ki pa je nato napredovala kljub ohranitvenemu zdravljenju (2).

Rak sečnega mehurja, ki ne zajame mišične stene, zdravimo s transuretralno resekcijo mehurja (TUR) in instilacijami kemoterapevtikov ali BCG v sečni mehur. Pri mišično invazivnem karcinomu (T2–T4a, N0–NX, M0) je indicirana radikalna cistektomija. Pri bolnikih, kjer cistektomija ni indicirana zaradi drugih spremljajočih bolezni, je možno kombinirano zdravljenje – kemo- in radioterapija.

ETIOLOGIJA

Rak sečnega mehurja nastane zaradi genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja. Med slednjimi je najnevarnejše kajenje, rak sečnega mehurja pa je pogostejši tudi med ljudmi, ki delajo v okolju z aromatičnimi amini ali imajo endemsko balkansko nefropatijo (ko je pogostejši tudi rak ledvičnega meha); ploščatocelični rak mehurja je povezan tudi s parazitozo s *Schistosoma haematobium*. Za rakom sečnega mehurja pogosteje zbolijo moški kot ženske; razmerje je 3,8 : 1.

KLASIFIKACIJA

Maligni tumorji sečnega mehurja so najpogosteje epiteljskega izvora. V kar 90 % primerov je rak na prehodnem epiteliju, ostali raki pa so ploščatocelični (planocelularni) in drobnocelični karcinom ter tumorji neepiteljskega izvora: sarkom, feokromocitom, maligni melanom.

Makroskopsko so epitelijski tumorji sečnega mehurja najpogosteje papilarni (80–86 %), redkeje so že od samega začetka solidni in infiltrativni. Lahko so solitarni ali multipli. Posebna zvrst je *carcinoma in situ* (CIS), ko je tumor omejen le na debelino epitelija in leži v ravnini sluznice sečnega mehurja. Najpogosteje so epitelijski tumorji sečnega mehurja na *trigonumu*, v bližini obeh ustij sečevodov in na posterolateralni steni. Redki so na sprednji steni in na vrhu mehurja.

Obsežnost raka sečnega mehurja najpogosteje ocenjujemo s klasifikacijo TNM (3).

Klasifikacija TNM raka mehurja

Primarni tumor

TX	primarnega tumorja ni mogoče določiti
T0	primarnega tumorja ni
Ta	neinvazivni papilarni tumor
Tis	<i>carcinoma in situ</i>
T1	invazija v subepitelijsko vezivno tkivo
T2	invazija v mišico
T2a	v notranji polovici mišične plasti
T2b	v zunanji polovici mišične plasti
T3	invazija skozi steno mehurja
T3a	mikroskopsko ugotovljiva
T3b	prosto vidna masivna invazija
T4	infiltracija v okolne organe
T4a	v prostato, maternico, nožnico
T4b	infiltracija v medenico, v trebušno mišičje

Bezgvake

NX	regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	v regionalnih bezgavkah ni metastaz
N1	metastaze v bezgavkah male medenice (hipogastrične, obturatorne, ob arteriji iliaki eksterni, presakralne)
N2	multiple metastaze v bezgavkah male medenice
N3	metastaze ob arteriji iliaki komunis

Oddaljene metastaze

M0	ni oddaljenih metastaz
M1	metastaze so tudi oddaljene

Za oceno stopnje anaplazije uporabljamo klasifikacijo, ki jo priporoča tudi Svetovna zdravstvena organizacija:

- urotelijski papilom,
- papilarna urotelijska malo maligna neoplazma,
- papilarni urotelijski karcinom nizke stopnje,
- papilarni urotelijski karcinom visoke stopnje.

NAČINI INVAZIJE IN METASTAZIRANJE

Tumor lahko vrašča v globino v obliki jezikastih poganjkov in otokov tumorskih celic, lahko pa napreduje s široko bazo. Invazija v limfne in krvne žile je slab prognostični znak. Limfogene metastaze so najprej v obturatornih, iliakalnih, hipogastričnih presakralnih in paraaortnih bezgavkah, hematogeno pa rak sečnega mehurja metastazira v jetra, pljuča, kosti in osrednje živčevje (4).

DIAGNOSTIKA

Zgodnja diagnoza je ključnega pomena za boljšo prognozo. Najpogostejši znak raka sečnega mehurja je hematurija, vendar pa nastaja tudi pri drugih stanjih – pri ledvičnih kamnih, kamnih v mehurju, pri vnetju sečnega mehurja – in četudi jo res povzroča rak, njena obilnost ni odvisna od stadija bolezni. Rak sečnega mehurja lahko povzroča draženje: bolnika lahko sili k mikciji (urgentna mikcija), pogosteje urinira ali pa je uriniranje boleče.

Fizikalni pregled

Potreben je digitorektalni ali vaginalni pregled. Pri napredovalem raku sečnega mehurja je mogoče zaznati zatrdlino in oceniti njeno premakljivost.

Analiza seča

Mikroskopska analiza seča je pomembna pri ocenjevanju mikrohematurije, ki jo ima asimptomatsko 70–90 % bolnikov z rakom sečnega mehurja.

Citološka preiskava seča

Citološka preiskava seča ali izpirka mehurja je zaradi preprostega načina odvzema vzorca in razmeroma velike diagnostične zanesljivosti primerna

za odkrivanje raka sečnega mehurja pri simptomatskih bolnikih, za odkrivanje raka sečnega mehurja v asimptomatski ogroženi populaciji, za spremljanje poteka bolezni med zdravljenjem in po njem ter za odkrivanje recidivov. Posebno je koristna pri karcinomih visoke stopnje in pri *carcinoma in situ*. Pozitivni izvid citologije lahko pomeni raka prehodnega epitelija od ledvičnih čašic do sečnice.

Slikovne preiskave

Z *intravensko urografijo* se velik tumor lahko prikaže kot polnitveni defekt, in to tudi v predelu zgornjih sečil (6 %). Ko rak sečnega mehurja zajema ustje sečevoda ali sečevod sam, preiskava prikaže hidronefrozo.

Ultrasonografija se čedalje pogosteje uporablja kot prva slikovna preiskava pri diagnostiki bolezni sečil, saj ni invazivna in so njeni rezultati precej zanesljivi. Če ji je pridruženo pregledno rentgensko slikanje sečil, enako zanesljivo opredeli vzrok hematurije kot intravenska urografija, pri diagnostiki raka sečnega mehurja pa je še bolj zanesljiva, in to ne le pri odkrivanju raka, ampak tudi pri opredelitvi njegovega stadija. Med preiskavo pa mora biti sečni mehur povsem poln, da je ocena stanja lažja in bolj zanesljiva.

Računalniškotomografska urografija je najpomembnejša slikovna preiskava pri diagnostiki tumorjev zgornjih sečil in sečnega mehurja.

Magnetnoresonančno slikanje je pomembno za ocenjevanje obsežnosti mišično invazivnega raka sečnega mehurja.

Če laboratorijska analiza pokaže zvečane vrednosti alkalne fosfataze ali pri bolečinah v kosteh, je indicirana *scintigrafija skeleta*.

Cistoskopija in transuretralna resekcija sečnega mehurja

Pri diagnostiki raka sečnega mehurja sta najpomembnejši preiskavi cistoskopija in histopatološka ocena tkiva po endoskopski resekciji. Pred resekcijo in po njej je treba v anesteziji narediti še bimanualno palpacijo in ugotoviti, če se tumor tipa in če je premakljiv. Za histopatološko oceno so posebej pomembni vzorci s povrhnjega dela, z baze in z robov tumorja. Če je sluznica sečnega mehurja navidezno normalna, izvid fotodinamične preiskave pa pozitiven, je treba s hladno biopsijo odvzeti več vzorcev navidezno normalne sluznice (5). Pri *carcinoma in situ*, pri tumorju na trigonumu, vratu sečnega mehurja ali pri vidnih spremembah prostatične uretre je priporočena biopsija prostatične uretre.

Če resekcija ni popolna, če v vzorcih ni mišične plasti ali če je ugotovljeni tumor visoke stopnje, vendar ni invaziven, je indicirana ponovna transure-

tralna resekcija mehurja. Pravilna ocena stadija raka sečnega mehurja je izrednega pomena za pravilno zdravljenje. V 10 % primerov raka sečnega mehurja, ocenjenega ob prvi resekciji kot mišično neinvazivni rak, je v resnici šlo za mišično invazivnega raka.

Preiskave, ki jih je treba narediti:

- fizikalni pregled (vključno digitorektalni in bimanualni),
- ultrazvočno preiskavo in/ali intravensko urografijo,
- cistoskopijo z opisom velikosti, mesta, videza tumorja,
- pregled urina,
- citološko preiskavo urina,
- transuretralno resekcijo.

Pri mišično invazivnem karcinomu mehurja in pred morebitnim radikalnim zdravljenjem je treba narediti še:

- rentgensko slikanje prsnega koša,
- računalniškotomografsko ali magnetnoresonančno slikanje,
- scintigrafijo skeleta (ob bolečinah v kosteh ali zvečani vrednosti alkalne fosfataze).

ZDRAVLJENJE RAKA SEČNEGA MEHURJA

Pred začetkom zdravljenja je treba natančno ugotoviti stadij raka – ali gre za Ta–T1, *carcinoma in situ* ali za mišično invazivnega raka (več kot T1). Zdravljenje in sledenje pri teh treh skupinah karcinoma mehurja je popolnoma drugačno.

- Ta–T1 so površinski tumorji. Cilj zdravljenja je predvsem preprečitev ponovitve in napredovanja karcinoma sečnega mehurja.
- T1 visoke stopnje je rak mehurja, ki hitro napreduje. Pomen zgodnje cistektomije pri površinskem slabo diferenciranem karcinomu sečnega mehurja še ni povsem pojasnjen.
- Tis potencialno poteka zelo maligno. Začetno zdravljenje je z instilacijami BCG v mehur v dveh ciklikih, ki trajajo 6–8 tednov; če niso učinkovite, je indicirana cistektomija.
- Karcinomi stadija T2 ali več so invazivni, pri večini bolnikov je indicirana cistektomija. Ohranitveno zdravljenje je možno le pri izbranih primerih.
- Stadij N+ in metastatska bolezen zahtevata še dodatne terapevtske ukrepe.

Zdravljenje mišično neinvazivnih rakov sečnega mehurja stadijev Ta–T1

Nevarnost, da površinski karcinom mehurja (Ta–T1) napreduje v invazivnega, je razmeroma majhna, razen pri rakih T1 visoke stopnje (pri njih je verjetnost napredovanja 50-odstotna) (6).

Ponovitev in napredovanje bolezni je mogoče predvideti po kliničnih in patoloških podatkih po poprejšnji transuretralni resekciji tumorja (7).

Prognostični dejavniki so:

- število tumorjev,
- ponovitev po zdravljenju,
- velikost tumorja,
- stopnja anaplazije,
- *carcinoma in situ*,
- stopnja T klasifikacije.

Instilacije kemoterapevtikov v mehur

V 24 urah po TUR priporočajo instilirati kemoterapevtik – mitomicin ali epirubicin. Tako je mogoče zmanjšati grožnjo ponovitve površinskega raka mehurja za 12 % (8). BCG je kontraindiciran pri odprtih ranah in pri večji verjetnosti stranskih učinkov. Če se neinvazivna oblika raka sečnega mehurja ponovi, so indicirane ponovne instilacije kemoterapevtika ali BCG.

Instilacije BCG

Kako delujejo instilacije BCG, ni znano, najverjetneje pa z vplivom na imunski sistem. Terapija z BCG je učinkovitejša kot instilacije kemoterapevtikov.

Priporočajo eno instilacijo na teden šest tednov zapored, nato pa še vzdrževalno dajanje. Kolikšna sta optimalno število in pogostost instilacij, še ni ugotovljeno (9).

Stranski učinki so lahko cistitis, prostatitis, orhitis, hepatitis in splošni učinki, kot so zvišana temperatura, slabo počutje, sepsa zaradi BCG. Prav zato naj se zdravljenje z BCG začne dva tedna po TUR, ko so rane v mehurju zaceljene (9).

Zdravljenje raka sečnega mehurja v stadiju Tis

Carcinoma in situ lahko napreduje v mišično invazivni rak mehurja v 50 %. Zdravimo ga s transuretralno resekcijo in zgodnjo instilacijo kemoterapevtika v mehur. Nato je indicirano zdravljenje z instilacijami BCG v mehur 6 tednov enkrat tedensko. Po začetnem zdravljenju je indicirana vzdrževalna terapija

v ponovljenem ciklusu 3 ali 6 tednov enkrat tedensko. Če se po dveh ciklikih bolezen ponovi, je indicirana cistektomija.

Zdravljenje tumorjev mehurja T1 visoke stopnje

Tumorji T1 visoke stopnje hitro napredujejo v tumorje T2 (v 27–48 %), zato nekateri zagovarjajo zgodnjo cistektomijo.

Po začetni transuretralni resekciji tumorja T1 je indicirana zgodnja instilacija kemoterapevtika v mehur. Po 4–6 tednih je indiciran drugi TUR zaradi ugotavljanja morebitnega ostanka tumorja. Nato je indicirana adjuvantna terapija z instilacijami BCG v mehur.

Če se tumor ponovi, je indicirana cistektomija.

Zdravljenje mišično invazivnega raka mehurja

Radikalna cistektomija je v večini držav zlati standard zdravljenja mišično invazivnih tumorjev prehodnoceličnega epitelija sečnega mehurja. Pridružene bolezni in pacientova starost lahko vplivajo na izbiro načina zdravljenja.

Indikacije za cistektomijo so mišično invazivni karcinom mehurja T2–T4a, N0–NX, M0. Druge indikacije so še površinski karcinomi mehurja z veliko verjetnostjo napredovanja (T1G3- in BCG-rezistentni Tis) in obsežni površinski papilarni karcinom sečnega mehurja, ki ga ni mogoče zdraviti konservativno. Tumorji, ki ne izhajajo iz prehodnega epitelija mehurja, so prav tako indikacija za cistektomijo, ker so neobčutljivi na radio- in kemoterapijo. Odrešilna (*salvage*) cistektomija je indicirana, če tumor ni občutljiv na kemo- in radioterapijo ali se ponovi po prvi radio- in kemoterapiji.

Pri radikalni cistektomiji se pri moškem odstranijo sečni mehur, prostata in semenska mešička, pri ženski pa mehur in maternica z jajčniki. Če tumor vrašča v vrat sečnega mehurja pri ženski ali v prostatično uretro pri moškem, je indicirana še uretrektomija. Pri radikalni cistektomiji je treba odstraniti še regionalne bezgavke. Pooperacijska smrtnost se je v zadnjih desetletjih zmanjšala; v razvitih državah je manjša od 4 %.

Petletno preživetje je 40–60-odstotno; pri pT1 75-odstotno, pri pT2 63-odstotno, pri pT3 31-odstotno in pri tumorjih sečnega mehurja pT4 21-odstotno.

Po cistektomiji je treba poskrbeti za odvajanje seča. Možni sta t.i. *inkontinentna* in *kontinentna derivacija*.

Ilealni odvod (ileal conduit) je indiciran pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic pri strikturah uretre, visokih dozah obsevanja pred operacijo, CIS v sečnici; 20 % bolnikov ima zaplete, povezane s stomo.

Ureterosigmoidostomija je še manj uporabna, ker jo razmeroma pogosto spremljajo okužbe zgornjih sečil in malignom črevesa.

Kontinentnih derivacij je več. Gre za izdelavo zbiralnika seča, najpogosteje iz ilealnega ali iz ileocekalnega dela tankega črevesa ali pa iz sigmoidnega kolona. Pozne zaplete ima kar 37 % bolnikov (najpogosteje strikturo in obstrukcijo sečevodov, inkontinenco, težavno katetrizacijo in kamne) (12)), zaradi česar se te derivacije vse manj uporabljajo.

Pri moškem in pri ženski je mogoče izdelati *nadomestni sečni mehur* (rekonstrukcija sečnega mehurja). Zbiralnik seča je mogoče povezati s sečnico. Bolnik ga prazni z abdominalnim pritiskom ali s samokatetrizacijo. Pomanjkljivosti sta nočna inkontinenca in potreba po samokatetrizaciji zaradi zastoja seča; zapleta se pojavita kar pri polovici bolnikov.

Z razvojem laparoskopske in robotsko asistirane kirurgije se ta tehnika ponekod uporablja tudi pri cistektomiji. Dojlgoročni rezultati še niso znani.

Kemoterapija

Neoadjuvantna kemoterapija izboljša preživetje za 5–7 % (13). Adjuvantno kemoterapijo priporočajo le v kliničnih raziskavah, in ne kot standardno zdravljenje.

Multimodalno zdravljenje

Včasih je pri invazivnem raku mehurja mogoče ohraniti mehur s kombinacijo TUR, kemoterapije in radioterapije. To zdravljenje sicer še ni splošno sprejeto, je pa možno pri bolnikih, pri katerih cistektomija ni indicirana zaradi spremljajočih bolezni, ali tistih, ki zavračajo kirurško zdravljenje (14).

Radioterapija

Radioterapija je možna pri lokalizirani bolezni, ko cistektomija zaradi pridruženih bolezni ni indicirana. Lahko se uporabi tudi pri neobvladljivi hematuriji pri obsežnem tumorju sečnega mehurja, kjer transuretralna resekcija ni možna.

Zdravljenje metastatskega raka sečnega mehurja

Po radikalni cistektomiji zaradi raka sečnega mehurja se bolezen ponovi pri 50 % bolnikov. Pri 30 % je ponovitev lokalna, pri preostalih pa nastane metastatska bolezen (15).

Metastatsko bolezen zdravimo s kemoterapijo. Najboljše rezultate dosega kemoterapija s cisplatinom. Mediani čas preživetja je 14 mesecev. Pri kostnih metastazah je indiciran bisfosfonat.

LITERATURA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 581–92.
2. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. *De novo* muscle invasive bladder cancer: Is there a change in trend? *J Urol* 2001; 165 (1): 47–50.
3. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union against Cancer. Wiley-Blackwell, 2009: 262–5.
4. Ovčak Z, Mašera A. Patohistološka diagnostika raka sečnega mehurja. Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija. Ljubljana 1997: 24–30.
5. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, et al. Seven years experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 69 (2): 260–4.
6. Herr HW. Tumour progression and survival in patients T1 G3 bladder tumours: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 162–5.
7. 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; 49 (3): 466–75; discussion 475–7
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171 (6Pt 1): 2186–90.
9. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; 163: 1124–9.
10. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 666–75.
11. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin N Am* 2005; 32: 187–97.
12. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am.* 1999; 26: 125–47.
13. Sherif A, Holmberg L, Rintala E et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004; 45(3): 297.303
14. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60(1): 62–7.
15. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005; 174(1): 14–20.