

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2015

Alena Pečinková



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Studies

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta
Katedra radiologie a toxikologie

Bakalářská práce

Efektivita podání Mitomycinu u povrchového nádoru močového měchýře

Vypracovala: Alena Pečinková
Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D.

České Budějovice 2015

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá výskytem recidiv u povrchových nádorů močového měchýře po aplikaci alkylačního antibiotika Mitomycinu C, vychází z předpokladu, že Mitomycin snižuje riziko výskytu recidiv. Pokud se recidiva prokáže, práce se zabývá dále zjištěním časových rozestupů mezi jednotlivými recidivami. Práce je rozdělena na část teoretickou a praktickou.

V teoretické části jsou popsány základní anatomické a funkční vlastnosti močového měchýře, dále rizikové faktory, které jsou možnou příčinou vzniku karcinomu močového měchýře a klinické příznaky. Popsána je zde také diagnostika nádoru močového měchýře a léčebná strategie. V poslední kapitole se práce zabývá výskytem recidiv karcinomu močového měchýře. Karcinomy močového měchýře lze rozdělit na povrchové (superficiální) karcinomy a invazivní. Povrchové nádory mají několik možností léčby a lepší prognózu než nádory invazivní, nicméně u povrchových nádorů měchýře často dochází k rekurenci onemocnění a recidivou je postiženo až 50 % všech pacientů. Nádor močového měchýře nepatří mezi nejčastější nádorové onemocnění, u mužů je 6. nejčastějším nádorem a u žen 13., nicméně incidence stoupá. Postihuje především muže a to až z 75 % celkového počtu nemocných. Riziko vzniku je mnohem větší u kuřáků. Souvislost mezi kouřením a vznikem nádoru močového měchýře byla prokázána v několika studiích. Základním léčebným postupem u povrchových nádorů močového měchýře je transuretrální resekce. Tuto léčbu je možné doplnit o intravezikální chemoterapii či imunoterapii. U invazivních karcinomů je nejčastějším léčebným postupem radikální cystektomie.

Praktická část spočívá ve vyhodnocení dat, která jsem dostala k dispozici na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. Poskytnuty mi byly lékařské zprávy 53 pacientů, přičemž všichni pacienti měli diagnostikovanou rakovinu močového měchýře v letech 2011-2013 a byl jim aplikován Mitomycin, buď ihned při prvním záchytu nádoru močového měchýře, nebo při recidivě. Cílem práce je zjistit, zda se po léčbě povrchového nádoru močového měchýře Mitomycinem vyskytne recidiva, a pokud ano, v jakém časovém rozmezí. Nasbíraná data jsem shrnula do tabulek a grafů,

znázorňující věk pacientů, pohlaví, histopatologický grading a výskyt recidivy, včetně časového rozestupu mezi prvním záchytem tumoru a recidivou. U pacientů, kterým byl Mitomycin aplikován až po výskytu recidivy, nikoliv hned při prvním záchytu tumoru a i přesto došlo k další recidivě, jsem porovnála časové rozestupy od prvního záchytu k recidivě bez podání Mitomycinu a s podáním Mitomycinu. Z vyhodnocených dat vyplývá, že i když Mitomycin u 40% pacientů nezabránil výskytu recidiv, prodloužila se doba, kdy měl pacient negativní výsledky na recidivu až o 6 měsíců.

Klíčová slova: Močový měchýř, povrchový nádor, Mitomycin, recidiva

Abstrakt

This bachelory thesis deals with the possible occurrence of recurrence in superficial bladder tumors after administration of alkylating antibiotic Mitomycin C. If the relapse is proved, the thesis also deals with the finding of time spacing between relapses. This thesis is divided into a theoretical and practical part.

In the theoretical part the basic anatomical and functional properties of the bladder are described, as well as the risk factors that are a possible cause of bladder cancer and clinical symptoms. There is also described a bladder cancer diagnosis and treatment strategies. The last chapter deals with the incidence of recurrence of bladder cancer. Bladder cancer can be divided into a superficial and invasive carcinomas. Superficial tumors have several treatment options and a better prognosis than tumors invasive, however, superficial bladder cancer often leads to a disease recurrence and up to 50 % of all patients are affected by the relapse. Bladder cancer does not belong to the most common cancer, among men it is the 6th most common cancer, among women the 13th, but the incidence is rising. Bladder cancer affects mainly men, namely up to 75 % of the total number of the patients. The risk is much greater among smokers. The correlation between smoking and the development of bladder cancer has been demonstrated in several studies. The basic treatment for superficial bladder tumors is tranurethral resection and intravesical chemotherapy or imunuterapiy. Radical cystectomy is the most common therapeutic procedure for invasive cancer .

The practical part evaluates the data that I collected on the Oncology department of hospital in České Budějovice a.s. I have been given the medical report of 53 patients, and all patients were diagnosed with bladder cancer in 2011-2013 and were applied Mitomycin either immediately after the first detection of bladder cancer or the recurrence. The aim is to determine whether the recurrence occurs after a treatment of superficial bladder cancer with mitomycin, and if so, in what time frame. Collected data were summarized in tables and graphs showing patient's age, gender, histopathological

grading and recurrence, including the time gap between the first capture of the tumor and its recurrence. Patients who were applied Mitomycin after the tumor recurrence, not at the first detection of the tumor, but even after the following application of Mitomycin a repeated relapse occurred, I compared the temporal spacing between the first detection and relapse without Mitomycin and with Mitomycin administration. The evaluated data show that although Mitomycin does not prevent recurrences completely, it extends the time when the patient had negative results on recidivism by up to six month.

Keywords: Bladder, superficial tumor, Mitomycin, recurrence

Seznam použitých zkratk

CT – výpočetní tomografie

MR – magnetická rezonance

RTG – rentgen

TUR – transuretrální resekce

GTV – nádorový cílový objem

CTV – klinický cílový objem

PTV – plánovací cílový objem

EORTC – evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny

USG – ultrasonografie

PET – pozitronová emisní tomografie

DNA – deoxyribonukleová kyselina

G - grading

M – Mitomycin

CIS – carcinoma in situ

N – negativní

P – pozitivní

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to – v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 4.5.2015

.....

Alena Pečinková

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat MUDr. Haně Šiffnerové, Ph.D. za vedení bakalářské práce a odbornou pomoc a Ing. Bc. Davidu Petráňovi za poskytnutí cenných rad při zpracování mé bakalářské práce.

Obsah

1	Současný stav	12
1.1	Popis a funkce močového měchýře	12
1.2	Rizikové faktory	13
1.3	Klinické příznaky	14
1.4	Diagnostika	14
1.4.1	Zobrazovací metody	14
1.4.2	Močová cytologie	16
1.4.3	Hodnocení močových markerů	16
1.4.4	Cystoskopie	16
1.5	TNM klasifikace	17
1.6	Léčba	19
1.6.1	Léčebná strategie karcinomů močového měchýře	19
1.6.2	Operační chirurgické výkony	22
1.6.3	Radioterapie	25
1.6.4	Chemoterapie	28
1.6.5	Intravezikální imunoterapie	31
1.7	Výskyt recidiv u povrchového nádoru močového měchýře	31
2	Cíl práce a hypotéza	33
2.1	Cíl práce	33
2.2	Hypotéza	33
3	Metodika	34
4	Výsledky	35
5	Diskuze	46
6	Závěr	48
7	Seznam literatury	50

Úvod

Rakovina močového měchýře je poměrně časté nádorové onemocnění, jehož incidence pozvolna narůstá. V současné době je v České republice nádorové onemocnění močového měchýře 6. nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a 13. u žen. Průměrný věk v době diagnózy je 65 let, zřídka je nádor diagnostikován před 40. rokem života. Nádorové onemocnění močového měchýře se dělí na povrchové nádory, jež jsou omezené pouze na sliznici močového měchýře a infiltruující nádory, jež postihují také svalovinu močového měchýře. Povrchové nádory často podléhají recidivě a to až z 50 %, přesto z hlediska prognózy je infiltruující nádor nebezpečnější, po cystektomii dlouhodobě přežívá asi 20 % pacientů, přičemž u povrchového nádoru je počet přeživších pacientů až dvojnásobný. Obvyklým způsobem léčby povrchových nádorů je transuretrální resekce a následná intravezikální chemoterapie. (1,4,10)

Na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., jsem nasbírala data, která jsem následně zpracovala, abych potvrdila nebo vyvrátila hypotézu, která zní, že podání Mitomycinu snižuje výskyt recidiv. Pokud se recidiva vyskytla, sledovala jsem časové rozestupy mezi prvním záchytem nádoru a výskytem recidivy.

1 Současný stav

Rakovina močového měchýře je nejčastějším nádorovým onemocněním močového ústrojí. Obecně nepatří nádor močového měchýře mezi nejčastější typy karcinomu, ale za posledních 30 let se výskyt rakoviny močového měchýře zdvojnásobil. V současné době je v České republice 40 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. Tímto typem karcinomu trpí především muži. V anamnéze pacientů, kteří onemocněli rakovinou močového měchýře, se často vyskytuje průmyslové pracovní prostředí a závislost na tabáku. Kouření právě riziko vzniku nádoru měchýře významně zvyšuje. Nejčastěji mají nádory močového měchýře papilární charakter (až z 90 %), ojediněle se můžou vyskytnout adenomy, adenokarcinomy, dlaždicobuněčné karcinomy, sarkomy a lymfomy. (1,4,10)

1.1 Popis a funkce močového měchýře

Močový měchýř je dutý orgán, který slouží jako zásobník pro moč, která je sem močovody odváděna z ledvin. Je součástí vylučovacího systému, jehož úkolem je vylučovat z těla škodlivé, toxické látky a odpadní produkty. Stěnu měchýře tvoří hladká svalovina, při vyprázdnění močového měchýře dojde ke stahu tohoto svalu. Na dolním konci měchýře je svalovina rozšířena do prstence, který se nazývá svěrač a umožňuje mikci (vyprázdnění měchýře). Vnitřek močového měchýře je tvořen epitelem, který je speciální pro močový měchýř a je nazýván urotel. Urotel je tvořen řadou speciálních buněk s vlastnostmi umožňující stažení a roztažení močového měchýře při mikci. (5,24)

1.2 Rizikové faktory

Za největší rizikový faktor je považováno kouření. Výskyt nádoru rakoviny močového měchýře je u kuřáků až 5x vyšší než u nekuřáků. Látky, které obsahuje cigaretový kouř, zahrnují karcinogeny, například polycyklické uhlovodíky, aromatické aminy a N-nitroso sloučeniny, které mohou po metabolické přeměně katalyzované určitými enzymy vytvářet reaktivní metabolity, jež jsou schopny navázat se na DNA uroteliálních buněk a vyvolat na nich mutagenní změny. O souvislosti mezi pitím kávy nebo konzumací alkoholu a vzniku rakoviny močového měchýře se hovoří, ale nebyla zatím prokázána. Do jisté míry jsou tyto jevy u diagnostikovaných pacientů časté, ale souvislost s výskytem karcinomu močového měchýře nelze jednoznačně prokázat.

Dalším z rizik vzniku nádoru měchýře je pracovní prostředí. Tyto malignity byly jedny z prvních, u kterých se prokázala souvislost mezi pracovním prostředím a vznikem nádoru. Zvýšený výskyt se objevil u pracovníků v gumárenském, kožedělném, sklářském a textilním průmyslu, dále u dělníků zpracovávajících barvy a hliník, a též u řidičů nákladních vozů v důsledku inhalace zplodin vozidel.

Jistým faktorem, který může zapříčinit onemocnění, je předchozí ozařování pánve, zvláště pak u žen, které byly v minulosti ozařovány pro výskyt karcinomu hrdla děložního. I některá cytostatika zvyšují možnost onemocnění, především pak podávání cyclophosphamidu, jehož nežádoucím účinkem je hemoragická cystitida a riziko výskytu nádoru močového měchýře zvyšuje až 30x. Dalším z léků zvyšující riziko vzniku nádoru jsou analgetika, která obsahují fenacetin. Také chronické infekční onemocnění močového měchýře, či chronická cystolithiáza, se často objevuje v anamnéze pacientů s diagnostikovaným nádorem močového měchýře.

Z genetického hlediska se dědičnost tohoto typu nádoru pohybuje kolem 1 % případů, což představuje v poměru například s karcinomem prsu a ovarií, kde dědičnost hraje roli u jedné pacientky z deseti, velmi malé riziko vzniku výskytu. (1,2,22)

1.3 Klinické příznaky

Hlavním symptomem je krev v moči – hematurie. Hematurie může být makroskopická (okem viditelná krev v moči), která je červeně či růžově zbarvená nebo asymptomatická mikroskopická hematurie, která je zjištěna z laboratorních rozborů moči. U pacientů s mikroskopickou hematurií starších 50 let se doporučuje provést urologické vyšetření, pro vyloučení karcinomu močového měchýře, neboť incidence karcinomu močového měchýře se u pacientů v této věkové kategorii pohybuje kolem 5-10 %. Dalšími projevy jsou dysurie, polyurie, polykasurie a bolestivé močení. Bolestivé močení může zapříčinit krevní sraženina, která se utvoří při makroskopické hematurii a zamezí odtoku moči. Pacient pak trpí silnými bolestmi v podbříšku a má nutkavou potřebu močení. Znemožnění odtoku moči může způsobit také infiltrující nádor, který proroste močovou trubicí, k čemuž dochází v pokročilejších stádiích rakoviny močového měchýře. V tomto případě ojediněle dochází k urémii, která vzniká díky hromadění odpadních látek v těle. Další celkové projevy, které se objevují v pozdějších stádiích nemoci, jsou anémie, nechutenství a ztráta na váze. (1,8,9,28)

1.4 Diagnostika

1.4.1 Zobrazovací metody

Ultrasonografie

Transabdominální ultrazvuk zobrazuje nálezy na močovém měchýři, především intraluminální útvary v náplni močového měchýře. Nádory papilárního vzhledu se na ultrasonografickém obraze zobrazují jako polypoidní útvary vyčnívající z lumenu močového měchýře, infiltrující nádory se znázorňují zhrubnutím stěny měchýře. Ultrasonografie (USG) se provádí v kombinaci s nativním snímkem břicha a je stejně diagnosticky přesná jako vylučovací urografie. (10,25)

Vylučovací urografie

Jedná se o vyšetření močových cest pod rentgenovým zářením s použitím kontrastní látky. Kontrastní látka se aplikuje nitrožilně a cévním systémem je transferována do ledvin, kde se přefiltruje s močí, odtéká do močového měchýře a močovou trubicí odchází ven z těla. Jsou tedy zřetelně vidět močové cesty a náplň močového měchýře. U velkých nádorů se zobrazuje defekt náplně močového měchýře a lze vyloučit nebo potvrdit také defekt v ledvinách, přesněji v ledvinových pánvičkách a ve výplni ledvinových kalichů. Zobrazí se také možná patologie na močovodech a hydronefróza. Výskyt hydronefrózy značí špatnou prognózu. (1,30)

Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) využívá vlastnosti rentgenového (RTG) záření, především schopnost diferencovaně se absorbovat v tkáních s různým složením. Dokáže matematicky vyjádřit v hodnotách denzity intenzitu absorpce RTG záření. Na CT snímcích se posuzuje lokalizace nádoru, rozsah postižení okolních tkání a lymfatických uzlinách, metastatické šíření v oblasti pánve a metastáz v játrech, plicích, mozku a dalších orgánech. Využívá se u invazivních karcinomů močového měchýře. (6,23)

Magnetická rezonance

Výhodou magnetické rezonance (MR) je, že pacient není radiačně zatěžován. Přínos magnetické rezonance v diagnostice je ale podobný jako u CT. Nedokáže odhalit mikroskopické šíření do okolních tkání.

K hodnocení vzdálených metastáz se provádí scintigrafie skeletu, snímek plic, eventuálně pozitronová emisní tomografie (PET). (6,13)

1.4.2 Močová cytologie

Močová cytologie je velmi častým vyšetřením při podezření na nádorové onemocnění močového systému. Vyšetření se provádí u hydratovaného pacienta, není tedy adekvátní sběr ranní moči. Podstatou vyšetření je nález odloučených nádorových buněk, které se odlupují z epitelu měchýře do moči a jsou morfologicky odlišné od buněk normálních. Lze takto zachytit výskyt karcinomu dříve než pomocí zobrazovacích metod, kde ještě karcinom není rozpoznatelný. (1,16)

1.4.3 Hodnocení močových markerů

Hodnocení močových markerů zajišťují komerčně dostupné testy na antigen karcinomu močového měchýře, jako jsou Nuclear matrix protein, fibrin-degradační produkty, Quanticyt a Immunocyt. Většina těchto markerů se používá pro detekci a monitoring karcinomů močového měchýře, nicméně je možné použít hodnocení markerů i v případě karcinomu jakékoliv části urogenitálního traktu. Močové markery jsou v současné době využívány hlavně pro zjištění výskytu nádoru, než pro hodnocení prognózy. Obecně platí, že markery mají velmi dobrou senzitivitu, ale nižší specifitu. (15)

1.4.4 Cystoskopie

Vyšetření se u žen i mužů provádí v gynekologické poloze. Jedná se o zavedení cystoskopu přes močovou trubici do močového měchýře. Lze tak prohlédnout vyšetřovanou oblast a zjistit změny na sliznici, výskyt karcinomu a jeho velikost. Cystoskopie slouží rovněž k odebrání vzorků, které jsou následně odeslány na histologii. Provádí se za plného vědomí, možno aplikovat na tubus cystoskopu znecitlivující gel.

Endoskopické vyšetření v narkóze umožní navíc biopsii (odebrání vzorku tkáně). Toto vyšetření upřesní informace o nádoru, jeho rozměry a lokalizaci. Histologie vzorku

získaného při biopsii pak objasní buněčný typ nádoru, buňkovou diferenciaci, stupeň infiltrace stěny močového měchýře a způsobu lokálního šíření. Během endoskopického vyšetření v narkóze se provádí také bimanuální palpce. Cílem vyšetření je odlišit povrchový nádor od infiltrujiícího a vyloučit fixaci tumoru k pánevní stěně. U mužů začíná vyšetření palpací prostaty a konečníku, druhou rukou se stlačuje měchýř dolů oproti prstu v konečníku. U žen se bimanuální palpce provádí jak vaginálně, tak rektálně. Pokud je nádor hmatatelný ve stěně měchýře, je téměř vždy infiltrujiící. (4,11,12)

1.5 TNM klasifikace

Informace o primárním nádoru (T – tumor), regionálních uzlinách (N – nodus) a metastázách (M) jsou v případě karcinomu močového měchýře získány klinickým vyšetřením a zobrazovacími metodami, především USG, urografií, CT, MR, RTG snímkem plic, scintigrafií skeletu a endoskopicky.

Informaci o prognóze a predikci určuje histopatologický grading (G). Grading je mikroskopické určení diferenciovanosti nádoru. (1,29)

GX – stupeň diferenciacie nelze určit

G1 – dobře diferenciovaný nádor

G2 – středně diferenciovaný nádor

G3 – málo diferenciovaný nádor

Tabulka č. 1: TNM klasifikace (1,29)

TX	primární tumor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Ta	neinvazivní papilární nádor
Tis	karcinom in situ
T1	nádor se šíří do subepiteliální pojivové tkáně
T2	nádor se šíří do svalové vrstvy
T2a	nádor infiltruje povrchovou svalovou vrstvou
T2b	nádor infiltruje hlubokou svalovou vrstvou
T3	nádor infiltruje perivezikální tkáně
T3a	mikroskopicky
T3b	makroskopicky
T4	nádor se šíří do okolních orgánů
T4a	nádor se šíří do prostaty nebo dělohy nebo pochvy
T4b	nádor infiltruje pánevní stěnu nebo břišní stěnu
NX	regionální uzliny nelze určit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jedné mízní uzlině menší než 2 cm
N2	metastáza v jedné mízní uzlině 2-5 cm, vícečetné metastázy menší než 5cm
N3	metastáza větší než 5 cm
MX	vzdálené metastázy nelze stanovit
M0	vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	vzdálené metastázy jsou přítomny

Nádory Ta-T1 jsou nádory povrchové, omezené na sliznici měchýře. Z celkového počtu nádorů močového měchýře až 60-70 %. Nádory T1, G3 mají velkou tendenci k progresi. Tis spadá mezi tzv. *high grade* maligní onemocnění. Další pokročilými typy nádorů jako je T2 a vyšší jsou již považovány za značně nebezpečné a zpravidla dochází v rámci léčby k cystektomii. Pokud jsou zasaženy také uzliny, čili N+, je nutno kombinovat chirurgickou léčbu s chemoterapií, popř. radioterapií. (1,14)

1.6 Léčba

1.6.1 Léčebná strategie karcinomů močového měchýře

V rámci povrchových nádorů je několik prognostických kategorií a to počet nádorů přítomných v době diagnózy, velikost nádoru, histopatologický grading a výskyt recidivy v předchozích třech měsících. Podle prognostický údajů, lze povrchové nádory rozdělit do rizikových skupin – solitární nádory, s nízkým rizikem (Ta, G1, nádor menší než 3cm), nádory se středním rizikem (Ta-T1, G1.2), mnohočetné, větší než 3 cm a nádory s vysokým rizikem (T1, G3), mnohočetné nebo časně recidivující, carcinoma in situ (CIS). (26,27)

Léčba povrchových nádorů s nízkým rizikem

Po transuretrální resekci již není v 95 % vyžadována další léčba, pouze v 5 % případů dojde k progresi onemocnění. V průběhu prvního roku jsou nutné cystoskopické kontroly každé 3 měsíce. Intravezikální léčba je indikována v případě recidivy. (26,27)

Léčba povrchových nádorů se středním rizikem

Asi u 20 % procent pacientů dochází k recidivě a u 15 % potom k metastazování, přičemž 80 % pacientů se dožívá pěti let od diagnostiky nádorového onemocnění močového měchýře. Po transuretrální resekci (TUR) je indikována instilační adjuvantní terapie.

Užívané látky k instalaci jsou BCG vakcína, interferon α , mitomycin, epirubicin nebo dexorubicin. (26,27)

Léčba povrchových nádorů s vysokým rizikem

Nádory, které velmi často progredují a recidivují. Je zde patrný rozdíl ve volbě léčby. Někteří lékaři indikují raději časnou cystektomii, jiní volí instilační terapii, která se osvědčuje zhruba u poloviny nemocných, a k radikální cystektomii přistupují, pokud

se zde objevuje častý výskyt recidiv a mnohočetnost nádorů. Zvláštní skupinou nádorů jsou CIS, jež jsou považovány za velmi zhoubná onemocnění a je zde častý výskyt progresu s možností přechodu do invazivní formy uroteliálního karcinomu. U 30 % pacientů dojde k progresi onemocnění, u 22 % pacientů se objeví metastáze. 65 % pacientů se dožije 5 let od diagnostiky CIS nádoru. Léčba je standardně založena na instalaci BCG vakcín. (26,27)

Léčba invazivního karcinomu

Pokud se jedná o kurativní léčbu, standardním způsobem léčby je radikální cystektomie. Pokud již kurativní léčba není možná, přistupuje se k léčbě paliativní, která zahrnuje jak chirurgické výkony, tak chemoterapii a radioterapii. Tyto léčebné postupy jsou popsány níže v textu. (26,27)

Tabulka č. 2: Skórovací systém předpovídající riziko výskytu recidivy a progresu nádoru močového měchýře vytvořena evropskou organizací pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC). (29)

FAKTOR	RECIDIVA	PROGRESE	
Počet			
Solitární	0	0	
2-7	3	3	
> 8	6	3	
Velikost			
< 3 cm	0	0	
> 3 cm	3	3	
Primo/rec			
1. záchyt	0	0	
< 1 rok	4	2	
> 1 rok	2	2	
Invaze			
Ta	0	0	
T1	1	4	
CIS			
Ne	0	0	
Ano	1	6	
Grade			
G1	0	0	
G2	1	0	
G3	2	5	
Celkové skóre	0 až 17	0 až 23	
Skupina	Skóre recidiv	1 rok	5 let
I	0	15 %	31 %
II	1-4	24 %	46 %
III	5-9	38 %	62 %
IV	10-17	61 %	78 %
Skupina	Skóre progresu	1 rok	5 let
I	0	0,20 %	0,80 %
II	2-6	1 %	6 %
III	7-13	5 %	17 %
IV	14-24	17 %	45 %

1.6.2 Operační chirurgické výkony

Transuretrální resekce

Transuretrální resekci se řeší primárně povrchové nádory, pouze v případě, že pacient nemůže nebo nechce podstoupit radikální cystektomii je TUR využívána i v případě léčby infiltrujícího nádoru močového měchýře. Jedná se o zákrok endoskopický, prováděný v celkové anestezii. Endoskop je do měchýře zaveden močovou trubicí. Cílem transuretrální resekce je odstranit celý nádor pomocí vysokofrekvenčních elektrod na endoskopu. Nejprve se začíná částí, která vystupuje z povrchu sliznice močového měchýře a poté se resekuje spodina nádoru. Během TUR se odebírají vzorky tkáně nádoru, aby byla ve fázi diagnostiky určena přesná klasifikace rozsahu nádoru. Dále se odebírají vzorky tkáně, která makroskopicky vypadá normální, nicméně je nutné vyloučit mikroskopické šíření do okolních tkání měchýře. Výkon trvá cca 60 minut, doba provedení závisí na velikosti nádoru. Po provedení výkonu se zavádí močový katetr, který je ponechán po dobu 2-3 dnů, než se přestane v moči objevovat krev. Pak se katetr vyjme a pacient močí sám. Po provedení transuretrální resekce někdy dochází k častějšímu močení než obvykle za normálních okolností, tyto potíže samy odezní během několika dnů. (10,21)

Laser

Jedná se o poměrně novou metodu odstraňování nádorů obecně a své využití získal laser i v odstranění nádoru močového měchýře. Metoda spočívá ve využití termického efektu, který vzniká při dopadu laserového paprsku na povrch močového měchýře a dochází tak ke sražení nebo odpaření poškozené tkáně. Výhoda provedení odstranění nádoru touto metodou spočívá v šetrnosti zákroku, při kterém není nutná celková anestezie, velkou nevýhodou je ovšem nemožnost provedení odběru tkáně a histologické kontroly vzorku, přičemž není možné určit, zda byl zákrok proveden v dostatečném rozsahu. (10,16)

Fotodynamická léčba povrchových nádorů močového měchýře

Tato léčba je založena na principu aplikace fotosenzitivní látky, která se hromadí v rychle se dělicích buňkách, tedy v nádorových buňkách. Po ozáření světlem o určité vlnové délce dojde k porušení těchto buněk. Výhodou této metody je téměř nulová toxicita, takže na rozdíl od radioterapie a chemoterapie lze tuto léčebnou aplikaci opakovat v krátkých intervalech několikrát za sebou. V dnešní době je i selekce pouze nádorových buněk již poměrně přesná a tak nedochází k poničení okolních tkání. Velkou výhodou je, že tato metoda je neinvazivní. Nevýhodou je, že světlo pronikne pouze 1 cm pod povrch těla, a tak tuto metodu lze užívat pouze u nádorů uložených těsně pod povrchem nebo místa dostupné pomocí katetrů a endoskopů, což některé nádory močového měchýře splňují. Pokud je aplikace fotosenzitivní látky podána nitrožilně, je nevýhodou až dvoudenní fotosenzibilita kůže pacienta a je tedy nutné zamezit přístupu na slunce a vystavení silnému světelnému záření. (10)

Radikální cystektomie s derivací moči

Radikální cystektomie je hlavním léčebným postupem u infiltruujících nádorů močového měchýře. Provádí se také při selhání standardní léčby u nádorů povrchových, zejména pokud se vyskytuje častý výskyt. Při cystektomii je odstraněn močový měchýř, u mužů také semenné vajíčky a prostata. U žen se provádí podobný výkon s rozdílem odstraněných pohlavních orgánů. Odstraňuje se děloha, vaječníky, vejcovody a přední stěna pochvy. U obou pohlaví se též provádí odstranění parietálního peritonea malé pánve a často bývá provedena také bilaterální lymfodenoektomie, tedy odstranění regionálních uzlin. Cystektomie vyžaduje supravézikální derivaci moči. Vhodná metoda provedení výkonu závisí na několika aspektech. Jedním z těchto faktorů je vysoký věk pacienta. Další parametry, které zhodnocují provedení derivace moči, jsou obvykle jiná než přání pacienta, i když jeho přání musí být zohledněno. Závisí především na celkovém stavu pacienta, předpokládané délce života, postižení močové trubice, anesteziologické rizikovosti, postižení močové trubice, neurologických potíží pacienta, funkčnosti hepatální a renální, psychickém stavu a schopnosti pacienta provádět

intermitentní katetrizaci. Obecně platí pravidlo, že čím náročnější provedení derivace moči je, tím kvalitnější život pacient vede.

Provádí se čtyři základní typy výkonu. Prvním z nich je uretero-ileostomie (ileal konduit), kdy je chirurgicky exkludováno 15-20 cm aborálního tenkého střeva. Do této kličky jsou zavedeny močovody a koncem kličky je vyvedena stomie v pravém mezogastriu. Refluxu moči zpět do močovodů brání plynulý odtok moči. Pacienti s uretero-ileostomií jsou odkázáni na stomické pomůcky. Časné komplikace po provedení tohoto typu derivace moči nejsou časté, z dlouhodobého hlediska se u 7 % pacientů po 20 letech od operace projevila renální insuficience a byla nutná hemodialýza. U 60 % pacientů po stejně dlouhé době pak došlo k značné detorizaci renálních funkcí. Tuto metodu popularizoval doktor Bricker.

Druhým typem derivace moči je kontinentní derivace moče kontrolované análním svěračem. Močovody jsou zavedeny do sigmatu s antirefluxním submukózním kanálem a moč odchází rektem, přičemž kontinence je zachována funkčností análního sfinkteru. Další způsob provedení derivace moči je vytvoření rezervoáru s kontinentním kutánním stomatem (heterotropické neoveziky). K utvoření heterotropické neoveziky mohou být užity různé části střeva a to jak tenkého, tak tlustého. Kontinence moči je prováděna pomocí katetru, kterým si pacient vypouští neovezika. Mechanismus kontinence moče zajištěna intususcepcí, plikací střeva nebo je využitím apendixu jako cévkovatelné stomie. Pokud je při cystektomii ponechána močová trubice, může být indikována derivace moči pomocí ortotropické neoveziky. Jedná se o provedení zákroku podobnému předchozímu typu derivace moči, tedy heterotropické neoveziky, ale odtok moči je zajištěn anastomózou neoveziky s močovou trubicí. Mortalita při operaci se v rámci evropských studií pohybuje okolo necelých 4 %. Pooperační mortalita pak dosahuje až 30 %. (1,3,10)

Punkční nefrostomie, uretrální stenty a katetry

Punkční nefrostomie a stenty také zajišťují derivaci moči v případě, že došlo k obstrukci uretrálních ústí močových nádob. Díky obstrukci se rozšíří močovody a ledvinné pánvičky a moč přes obstrukci nemůže odtékat do močového měchýře. Je tedy nutné provést nefrostomii a tím zajistit odtok moči z ledvinné pánvičky přes břišní stěnu umělou cévkou. Katetry se zavádějí, pokud dojde k obstrukci hrdla močového měchýře nebo pacient trpí silnou hematurií. Jedná se většinou o krátkodobé řešení problému, pokud se ale toho řešení stane dlouhodobým, urolog informuje pacienta o datu pravidelné výměny katetru. (1,10)

Paliativní chirurgické postupy

Pokud již není možná kurativní léčba z důvodu vyčerpání všech léčebných metod, těžkého zdravotního stavu pacienta, a pokud radikální léčba již není možná vzhledem k rozsahu onemocnění, přistupuje se k paliativnímu chirurgickému výkonu s cílem ulevit pacientovi od potíží. Již však není možno pacienta vyléčit. Masivní krvácení může ohrožovat na životě pacienty s rozsáhlým tumorem močového měchýře, proto je nutné provést embolizaci pod skiaskopickou kontrolou. Jedná se o zákrok, který umožní zástavu krvácejících cév, možný je také přímý operační výkon na těchto cévách. Pokud obtíže ohrožující život pacienta trvají, zvažuje se cystektomie. K paliativním chirurgickým výkonům patří i transuretrální resekce infiltrujícího nádoru s následnou chemoterapií a radioterapií. (1,10)

1.6.3 Radioterapie

Kurativní radioterapie

Cílem kurativní radioterapie je vyléčení nádoru močového měchýře zevním ozařováním. Výhodou radioterapie je ponechání močového měchýře. Vyskytují se ovšem komplikace jako například poiradiační cystitida, což je zánět močového měchýře po ozáření nebo iradiační proktitis, zánět tlustého střeva, který se může v nejhorší formě projevit silným krvácením z konečníku. Procentuálně je úspěšnost léčby kurativní

radioterapií nižší než u radikální cystektomie. Proto se indikuje radioterapie u pacientů, u kterých nelze provést cystektomii z důvodu závažných interkurentních chorob a u pacientů, kteří odmítnou radikální vyjmutí močového měchýře. Na druhou stranu u osob v dobrém zdravotním stavu je možno radioterapii doplnit o konkomitantní chemoterapii a zvýšit tak šanci na vyléčení.

Adjuvantní radioterapie (pooperační) se provádí po radikální cystektomii, a pokud byl zjištěn pokročilý lokální nádor nebo nález na lymfatických uzlinách. V případě parciální cystektomie je aplikována adjuvantní radioterapie při zjištění pozitivního chirurgického okraje.

Neoadjuvantní radioterapie (předoperační) je užívána ojedinele a její indikace je velmi individuální. Cílem neoadjuvantní radioterapie je zmenšení lokálně pokročilého tumoru, kde ale nebyla prokázána generalizace a nelze ho pro jeho rozsah operovat. Pokud se tumor po radioterapii zmenší, je možnost provést chirurgický zákrok. (3,18,19)

Plánování a technika radioterapie

K plánování radioterapie se využívá RTG simulátor, CT plánovací vyšetření nejlépe s perorálním a intravenózním užitím kontrastní látky a 3D plánovací systém. Lze užít i plánování pomocí magnetické rezonance nebo PET/CT. Vzhledem k tomu, že plánovací cílový objem (PTV1) je ozařován s plným močovým měchýřem a PTV2 a PTV3 jsou ozařovány s vyprázdněným močovým měchýřem, jsou nutná minimálně dvě plánovací CT vyšetření. Pacient je ozařován v poloze na zádech, ruce má za hlavou nebo na prsou a nohy jsou podloženy pod kolena kvůli vyrovnání bederní lordózy. K ozáření se používá lineární urychlovač s energií 6-18 MV. Lze použít také kobaltový zářič v případě optimálních anatomických poměrů.

Ozařuje se kombinací tří konvergentních polí, neboť tato technika záření šetří rektum. Lze užít také techniku kombinací čtyř polí tzv. BOX technika. Vícelamelový kolimátor a vykrývací bloky umožní individuální tvar polí. Během radioterapie jsou prováděny kontroly nastavení portálovým snímkováním a též se ověřuje dávka záření na povrchu pacienta – in vivo dozimetrie. (3,20)

Cílové objemy

Cílovými objemy se myslí oblast tumoru a oblasti vysoce rizikové pro šíření tumoru, včetně regionálních uzlin:

- Nádorový cílový objem (GTV) – tvoří objem tumoru a postižené regionální lymfatické uzliny.
- Klinický cílový objem (CTV) – je určen objemem GTV, zahrnuje pánevní lymfatické zevní a vnitřní ilické uzliny, proximální část uretry, u mužů také prostatu a objem močového měchýře.
- PTV1 – velký objem, zahrnuje CTV a lem 1-2 cm.
- PTV2 – malý objem, zahrnuje GTV, dále oblast tumoru a objem močového měchýře CTV a lem 1-2 cm.

Anatomické hranice v kraniálním směru je mezi L5 – S1, v kaudálním směru směru 1 cm pod foramina obturatoria. Hranice laterálního směru se pohybuje 1-1,5 cm tangenciálně od vnitřních kostěných okrajů pánve a ve ventrálním směru je to 1,5–2 cm před přední okraj močového měchýře. V dorzálním směru je hranice 2,5 cm za zadní okraj močového měchýře nebo nádoru. (1,3,20)

Fracionace a dávka záření

Standardní fracionace, která se obvykle užívá je 5 x 1,8–2 Gy/týden. Dávka dodaná do PTV1 je 40-44 Gy, do PTV2 20-24 Gy čili celková dávka je u PTV2 60-64 Gy, Kritickými orgány při ozařování močového měchýře jsou rektum a kličky tenkého střeva. (1,20)

Paliativní radioterapie

Pokud selže kurativní léčba nebo je prognóza onemocnění velmi nepříznivá, je možné zahájit paliativní léčbu, která má analgetický a hemokoagulační účinek. Využívá se akcelerované radioterapie, tedy navýšení dávek záření a snížení počtu záření. Paliativního ozařování močového měchýře se provádí pouze jednoduchými technikami. Přesný postup a dávky záření je nutno individuálně přizpůsobit dle stavu pacienta. Obvyklé frakcionace paliativního ozařování jsou 5x3–3,5 Gy/týden celkem 10 frakcí, 5x4 Gy týden nebo 4x5 Gy/týden, 1x6 Gy/týden 4–5 frakcí. (3,20)

1.6.4 Chemoterapie

Protinádorová chemoterapie je založena na vpravování cytostatik do organismu. Cytostatika jsou toxické látky, které ničí nádorové buňky. Nežádoucím efektem je ničení i zdravých buněk, které mají ale na rozdíl od nádorových buněk větší šanci na opravení poškození, neboť cytostatika jsou cílená na rychle se dělící buňky, jimiž jsou právě buňky nádorové. Chemoterapie má mnoho nežádoucích účinků jako je nauzea, zvracení, zánět žil, zánět v dutině ústní, vypadávání vlasů, průjem, leukopenie, trombocytopenie, megaloblastóza, může dojít k selhání ledvin, jater a plicní fibróze. Dalšími nežádoucími účinky jsou hypogonadismus nebo sterilita. Cytostatika jsou podávána nitrožilně nebo intravezikálně. Nitrožilně jsou podávána do velkých cév, nejčastěji do a. brachialis v loketní jamce ve formě infuze nebo injekčně. Dlouhodobým řešením je provedení chirurgického zákroku a vytvoření podkožního portu, který je umístěn nejčastěji v oblasti hrudníku pod klíční kostí.

Indikací k zahájení chemoterapie je lokálně pokročilý invazivní nádor. Indikuje se též v případě, že má pacient vzdálené metastázy a nebyla indikována radikální cystektomie. Cytostatika se různě kombinují, podání jen jednoho typu cytostatik není běžné. Nejznámější kombinací je M-VAC, podání čtyř cytostatik–methotrexát, vinblastin, doxorubicin (adriblastina) a cisplatina. Dalšími možnými kombinacemi chemoterapie u nádorového onemocnění močového měchýře jsou například CAP-cyklofosamid, doxorubicin (adriblastina) a cisplatina nebo ITP–ifosamid,

paclitaxel, cisplatina či PG–paclitaxel a gemcitabin, které patří mezi novější kombinace cytostatik. Pokud pacientovi není možné podat kombinaci s cisplatinou, je možno nahradit ji karboplatinou. (8,10)

Neoadjuvantní nitrožilní chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována v případě, jeli-li nádor lokálně pokročilý a není možné jej operovat. Než se přistoupí k odstranění močového měchýře je nutné nádor zmenšit. Pokud pacient adekvátně reaguje na léčbu, po skončení chemoterapie je možné přistoupit k cystektomii. (8,10)

Adjuvantní nitrožilní chemoterapie

Indikací k adjuvantní chemoterapii je lokálně pokročilý tumor nebo tumor s metastázemi do uzlin při nepříznivém histologickém nálezu, kdy není možné odstranit během operace celý nádor. (8,10)

Intravezikální chemoterapie

Intravezikální chemoterapie je indikována v případě povrchových nádorů močového měchýře, převážně u středně rizikových tumorů (TaG1, TaG2, T1G1-2). Cévkou je přímo do močového měchýře vpraveno cytostatikum, které ničí zhoubné nádorové buňky. Výhodou intravezikální chemoterapie je možnost podání cytostatik ve vyšší koncentraci, protože přes stěnu měchýře neprojdou do organismu. Cytostatikum je tedy možné podat v takové koncentraci, v jaké by nikdy nemohla být podána nitrožilně kvůli vedlejším, škodlivým účinkům. Nejčastěji podávanými cytostatiky jsou Mitomycin C a Epirubicin. Speciálně Mitomycin je hojně využíván, neboť se z močového měchýře prakticky nevstřebává do organismu. Účelem intravezikální chemoterapie je dodání cytostatika v maximální koncentraci do maximálního objemu močového měchýře tak, aby byl celý povrch měchýře v kontaktu s cytostatikem. Nežádoucím jevem je naředění preparátu s močí, proto je před aplikací močový měchýř maximálně vyprázdňen. Pacient by měl být poučen předem, aby omezil přísun tekutin před i během aplikace a působení cytostatika. Doba zadržování látky a působení cytostatika se pohybuje kolem

1-2 hodin. Vyprázdnění měchýře před aplikací a zavedení cytostatika do močového měchýře se provádí katetrizací, po uplynutí doby působení cytostatika jej pacient vymočí. Nutno zvýšit přísun tekutin pro úplné odstranění látky z těla. Pacient by měl být poučen o možné změně barvy moči, která se po podání Mitomycinu barví do modra. Způsob aplikace intravezikální chemoterapie je dvojího druhu. Buď se aplikuje jednorázově, ihned po transuretrální resekci nebo se užívá dlouhodobé aplikace. Jednorázová aplikace, tzv. single shot aplikace je častější a jejím účelem je zničit možné rozptýlené nádorové buňky po transuretrální resekci a snížit tak riziko možného výskytu recidiv rakoviny močového měchýře. Pokud nelze aplikovat Mitomycin či jiné cytostatikum ihned po transuretrální resekci, je možné aplikovat později a pokračovat v léčbě až po dobu jednoho roku. V současné době není sjednocené schéma aplikace ani přesná doba léčby. Jedním z vyskytujících se schémat jsou 4 instilace cytostatika v týdenních intervalech a následně v dalších 4 týdenních intervalech do celkové doby jednoho roku. Z výsledku EORTC vyplývá, že nejúčinnější způsob aplikace intravezikální chemoterapie je aplikovat ihned po transuretrální resekci. Účinnost klesá, pokud je první aplikace provedena po 7-14 dnech. (9,10,26)

Mitomycin C

Mitomycin C je klasifikován jako protinádorové antibiotikum s alkylačním účinkem. Alkylační cytostatika jsou chemicky reaktivní látky, které reagují s DNA buněk. DNA se působením těchto chemicky reaktivních látek může rozštěpit, eventuálně dochází k pevnému spojení dvou řetězců, popřípadě dvou samostatných molekul DNA. Tyto změny mají za úkol zapříčinit nesprávnou funkci a nemožnost dělení buňky. Protinádorová antibiotika jsou antibiotika ze skupiny antracyklinů, aktinomycinů nebo dalších působí vmezeřením (interkalací), což znamená, že se pevně spojují s oběma řetězci DNA, která je nositelkou genetické informace. Toto pevné spojení znemožňuje replikaci DNA před dělením buňky a také brání transkripci genetické informace. U Mitomycinu C dochází k aktivaci tří alkylačních skupin v prostředí s nedostatkem kyslíku, které je obvyklé u nádorů a tak poškozuje jejich DNA podobně jako alkylační cytostatika. Mitomycin C je možné aplikovat

intravenózně, infuzí a intravezikálně do močového měchýře. Kromě léčby rakoviny močového měchýře jsou látky obsahující tuto léčivou složku indikovány také u kolorektálního karcinomu, gynekologických nádorů, nádorů ledvin a pankreatu, plic, pleury a mediastina nebo u zhoubných nádorů jícnu či trávicí trubice. (10,26)

1.6.5 Intravezikální imunoterapie

Intravezikální imunoterapie se shoduje ve způsobu provedení i v účelu léčby s intravezikální chemoterapií, avšak mechanismus se zcela liší. Místo cytostatik je do močového měchýře vpravena BCG vakcína (bacillus Calmette-Guerin), jež zapříčiňuje dlouhodobou imunitní reakci ve stěně měchýře a produkuje efektorové buňky, které působí cytotoxicky na nádorové buňky. Na rozdíl od intravezikální chemoterapie je imunoterapie často provázena vedlejšími účinky v podobě granulomatózního zánětu stěny močového měchýře. Účinnost léčby je srovnatelná s intravezikální chemoterapií, pohled na indikaci k chemoterapii nebo imunoterapii se liší. Obecně platí, že v rozhodování se přihlíží k agresivitě nádoru, celkovému stavu pacienta a dalším individuálním faktorům. (26)

1.7 Výskyt recidiv u povrchového nádoru močového měchýře

Vzhledem k častému výskytu recidiv je potřeba každého pacienta s nádorovým onemocněním močového měchýře doživotně sledovat. Čím dříve je rekurence nádoru objevena, tím lepší šance je na uzdravení pacienta další léčbou. Pacient dochází na cystoskopické kontroly, při kterých jsou možné odběry vzorků tkáně. Dále se pacient podrobuje sonografickému vyšetření a CT vyšetření, aby se vyloučila progresse onemocnění do okolních tkání. Z počátku se cystoskopie a sonografie provádí jednou za tři měsíce. Pokud se delší dobu pacient jeví bez známek nemoci, časový odstup mezi jednotlivými vyšetřeními se prodlužuje na dobu šesti měsíců. Pokud během dvou let není prokázána recidiva, pacient se dostavuje ke kontrole jednou ročně. Jednou ročně je

také vyšetření doplněno o rentgenový snímek plic a scintigrafické vyšetření skeletu pro vyloučení výskytu vzdálených metastáz. Pokud pacient podstoupil radikální cystektomii, je nutné provádět krevní testy a kontrolovat hodnoty močoviny, kreatininu, minerálů v krvi a acidobazickou rovnováhu.

Riziko výskytu recidivy je u nádorů močového měchýře až 50 %. Zhoršení nálezu u recidivujícího karcinomu močového měchýře se pohybuje u Ta kolem 10 %, u T1 dosahuje až 30%.

U postupu léčby recidiv je nutné přihlížet k předchozí léčbě, například pokud byl prvně nádor zářen v oblasti malé pánve, nebude již možné znovu léčit nádor tímto způsobem. Je tedy vhodné zvážit chemoterapii nebo u často recidivujících nádorů radikální cystektomii. Nutná je také analgetická, podpůrná léčba, dále zajištění výživy nemocného a vhodné je také poskytnutí psychoterapie.

Prognóza u povrchových nádorů močového měchýře je poměrně příznivá. U Ta je dvacetileté přežití až u 90 % pacientů, u T1 je to 70 %. Pokud nádor prorůstá do svaloviny, ale není zde progresse nádoru do uzlin a jiných orgánů (T2-3N0M0), pěti let se od diagnózy dožívá 40-60 % pacientů. U T4N0M0, čili u nádoru, který lokálně progreduje, ale stále nepostihuje uzliny a další orgány se pětileté přežití pohybuje kolem 20 %. V případě, že jsou postiženy uzliny nebo již nádor prorostl do dalších orgánů a tkání klesá pětileté přežití na 15 %. (1,4,17)

2 Cíl práce a hypotéza

2.1 Cíl práce

V teoretické části bylo mým cílem popsat rizikové faktory, klinické příznaky, diagnostiku, léčbu a výskyt recidiv nádorového onemocnění močového měchýře.

Cílem výzkumné části práce bylo zjistit, zda se po léčbě povrchového nádoru močového měchýře Mitomycinem vyskytla recidiva, a pokud ano, v jakém časovém rozmezí.

2.2 Hypotéza

Mitomycin snižuje výskyt recidiv v močovém měchýři.

3 Metodika

Metodika výzkumu spočívala ve sběru dat na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., kde jsem dostala k dispozici data 53 pacientů s diagnostikovaným povrchovým nádorem močového měchýře v letech 2011-2013. Podmínkou pro zahrnutí pacientů do výzkumu byla indikace k transuretrální resekci a intravezikálnímu podání Mitomycinu. Dalšími sledovanými faktory byly věk a pohlaví pacienta, stupeň histopatologického gradingu a potenciální výskyt recidivy nádoru močového měchýře. Pokud se recidiva objevila, sledovala jsem časový interval mezi prvním zjištěním nádoru močového měchýře a výskytem recidivy. V případě opakovaného výskytu recidiv jsem sledovala časové rozestupy jejich vzniku.

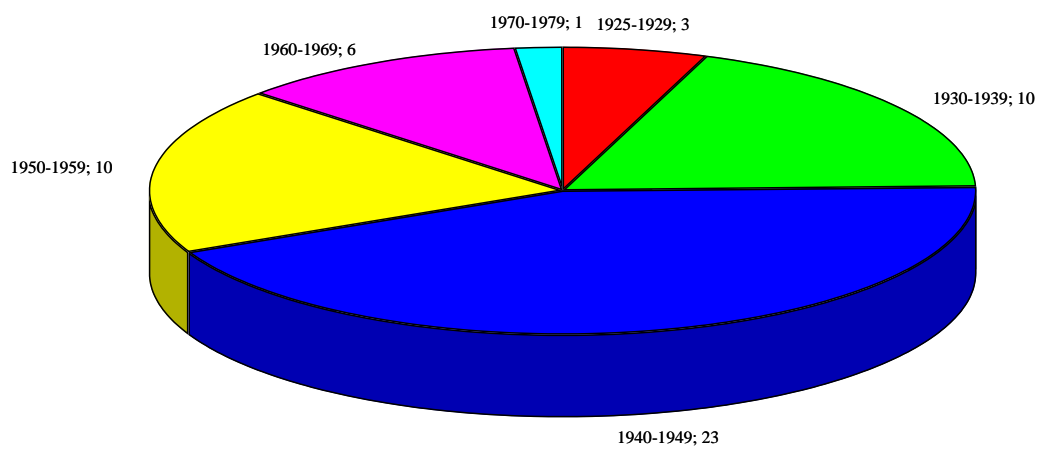
4 Výsledky

První zpracování dat získaných na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., které jsem provedla, bylo určení horní a dolní věkové hranice pacientů. Nejstaršímu pacientovi bylo 86 let. Nejmladšímu, který onemocněl povrchovým nádorem močového měchýře, bylo 40 let. Nejčastěji onemocněli pacienti ve věku průměrně 67 let, přesněji narozených v letech 1940-1949. Věk odpovídá roku 2012, kdy byli pacienti diagnostikováni. Procentuálně tato věková skupina činí 43 % (23) z celkového počtu zkoumaných pacientů. 6 % (3) pacientů bylo 83-87 let, 19 % (10) pacientů bylo 73-82, stejnému počtu pacientů bylo 53-62 let. 11 % (6) pacientů bylo diagnostikováno ve věku 43-52 let a 2 %, tj. jednomu pacientovi bylo v době záchytu nádoru 40 let.

Tabulka č. 3: Věková charakteristika pacientů k roku 2012

Rok narození	věk (let)	počet pacientů	
		N	%
1925-1929	83 až 87	3	6
1930-1939	73 až 82	10	19
1940-1949	63 až 72	23	43
1950-1959	53 až 62	10	19
1960-1969	43 až 52	6	11
1970-1979	33 až 42	1	2

Graf č. 1: Rozdělení pacientů na základě roku narození k roku 2012

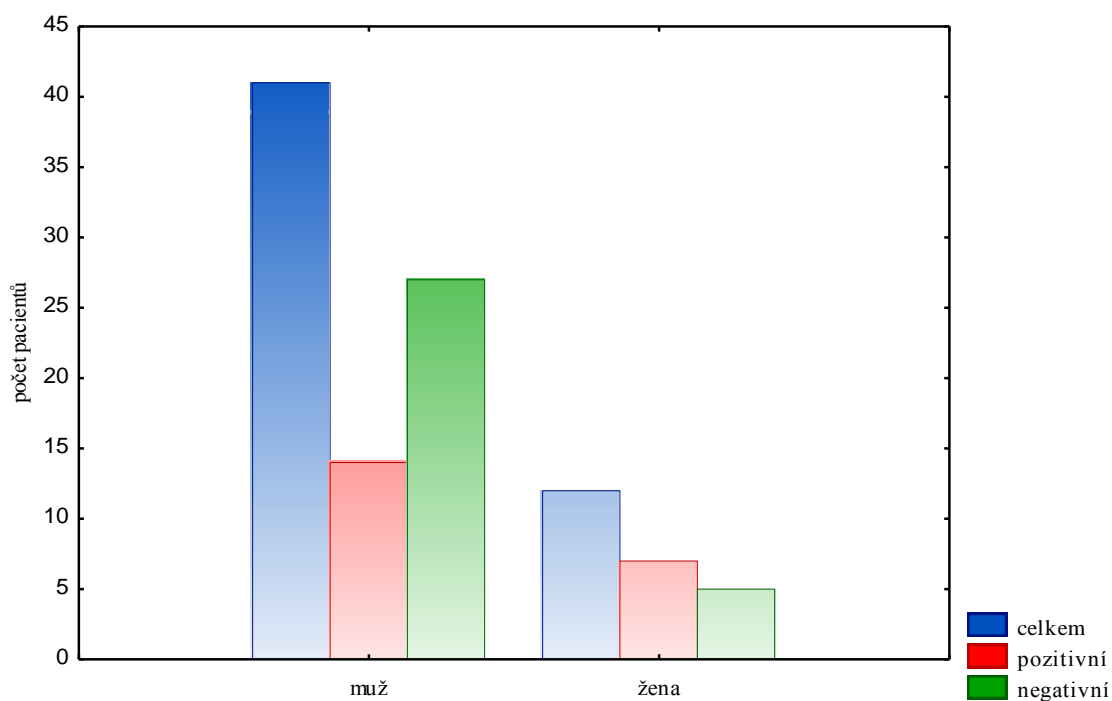


Pacienty jsem též rozdělila podle pohlaví. Z celkového počtu 53 pacientů bylo 77 % (41) mužů a 23 % (12). U 34 % (14) mužů se vyskytla recidiva, což je méně než u žen, kde z celkového počtu žen mělo pozitivní výsledky na recidivu 59 % (7) z nich.

Tabulka č. 4: Charakteristika pacientů na základě pohlaví

pohlaví	celkem		pozitivní		negativní	
	N	%	N	% z N M a F	N	% z N M a F
muž (M)	41	77	14	34	27	66
žena (F)	12	23	7	59	5	41

Graf č. 2: Charakteristika pacientů na základě pohlaví



Grading je z hlediska určení prognózy a výskytu recidivy velmi důležitým faktorem. G1 je z hlediska výskytu recidivy nejméně rizikový, což dokazuje také tabulka z dat získaných na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., kdy z celkového počtu 53 pacientů mělo 25 % (13) z nich histopatologický grading G1, čili onemocněli typem nádoru, jež byl dobře diferenciován. Z těchto 13 pacientů mělo jen 15 % (2) pozitivní nález na recidivu onemocnění a 85 % (11) mělo nález negativní. U G2 je výskyt recidivy mnohem rizikovější. Po aplikaci Mitomycinu mělo pozitivní nález na recidivu téměř 50 % (16) pacientů. Z celkového počtu 53 pacientů pouze 9 % (5) mělo grading G3, přičemž 60 % (3) z nich měli pozitivní výsledky na recidivu a 40% (2) negativní.

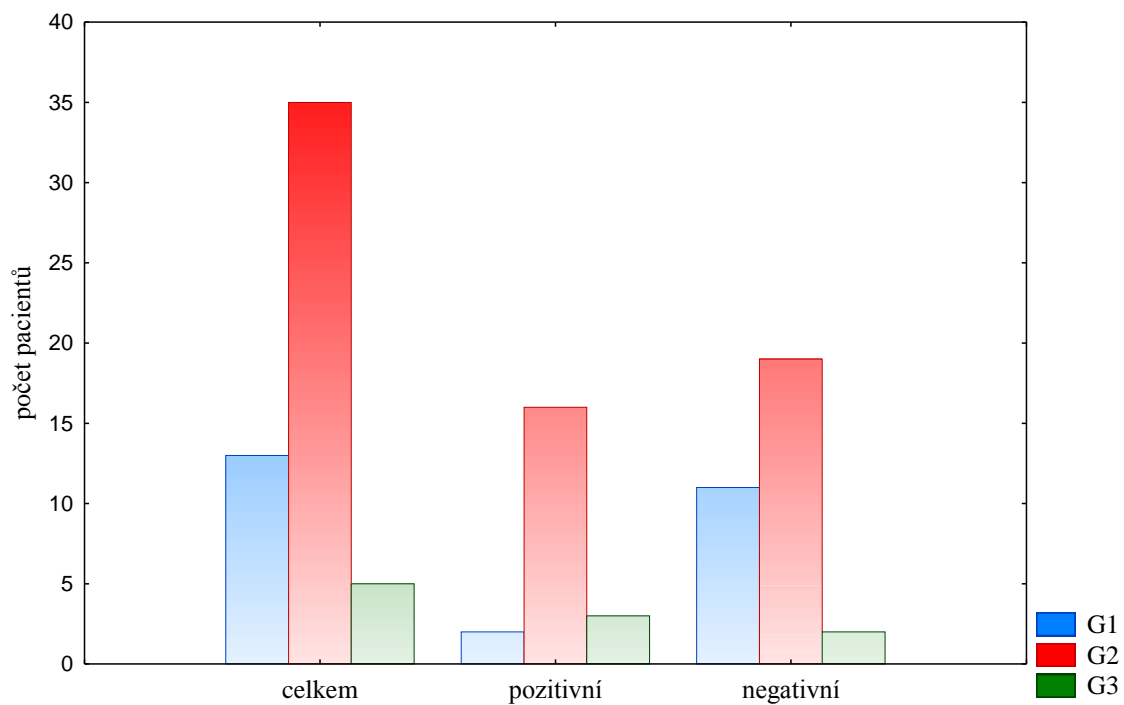
Tabulka č. 5: Rozdělení pacientů na základě gradingu (% dle stupně gradingu)

Grading (G)	celkem		pozitivní		Negativní	
	N	%	N	%	N	%
G1	13	25	2	15	11	85
G2	35	66	16	46	19	54
G3	5	9	3	60	2	40
Σ	53		21		32	

Tabulka č. 6: Rozdělení pacientů na základě gradingu (% dle poz./neg. pacientů)

Grading (G)	celkem		pozitivní		Negativní	
	N	%	N	%	N	%
G1	13	25	2	10	11	35
G2	35	66	16	76	19	59
G3	5	9	3	14	2	6
Σ	53		21		32	

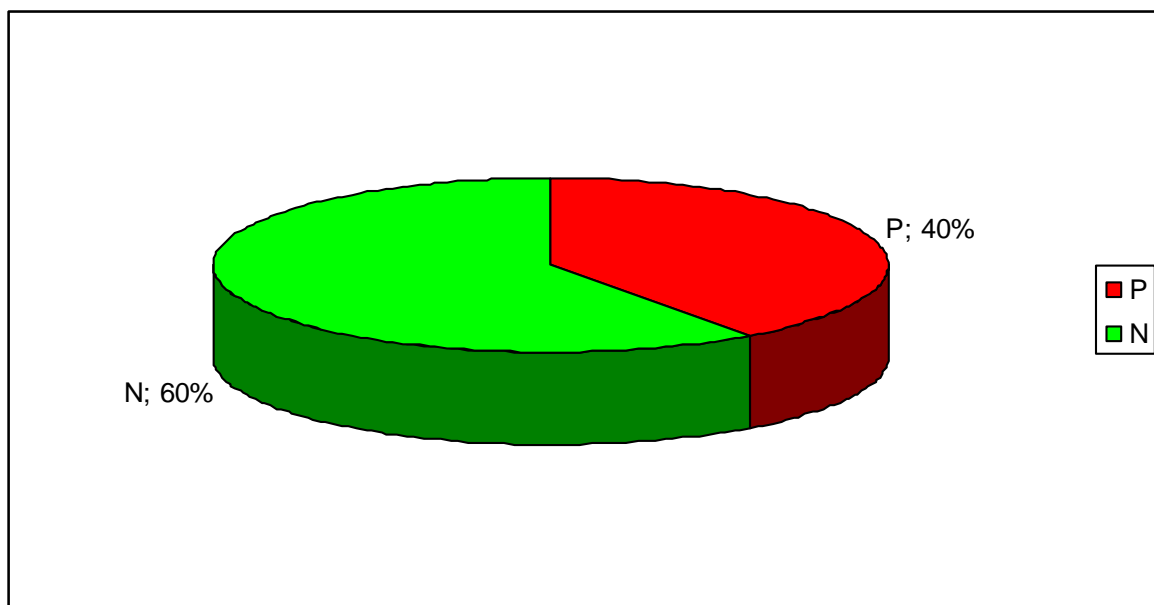
Graf č. 3: Rozdělení pacientů dle gradingu



Celkový počet sledovaných pacientů je 53. Z tohoto počtu jich bylo 60 % (32) bez recidivy (do roku 2014). U zbylých 40 % (21) pacientů se recidiva vyskytla. Všem pacientům po prvním výskytu nádoru byla provedena transuretrální resekce. Většině pacientů s negativními výsledky na recidivu karcinomu močového měchýře byl ihned po transuretrální resekcii aplikován Mitomycin. Pouze osmi pacientům byla při prvním záchytu tumoru provedena pouze transuretrální resekce a až po výskytu recidivy byl aplikován Mitomycin. U těchto pacientů s pozdější aplikací Mitomycinu však již nedošlo k dalšímu výskytu recidiv a proto jsou řazeni do kategorie pacientů negativních na recidivu po aplikaci Mitomycinu.

Pozitivní výsledek na vznik recidivy mělo 40 % (21) pacientů. 43 % (9) pacientů bylo zaléčeno Mitomycinem ihned po transuretrální resekcii. 57% (12) při prvním záchytu tumoru podstoupili pouze TUR a Mitomycin jim byl aplikován až při vzniku recidivy, nicméně ani po aplikaci Mitomycinu se nezabránilo vzniku dalších recidiv.

Graf č. 4: Poměr pacientů s pozitivními výsledky na recidivu a s negativními výsledky na recidivu



U pacientů, kteří měli po podání Mitomycinu pozitivní výsledky na recidivu, jsem sledovala časový rozestup mezi prvním záchytem tumoru a aplikací Mitomycinu ke vzniku recidivy. 19 % (4) pacientů opět onemocnělo do 6 měsíců, 38 % (8) do 12 měsíců, 24 % (5) pacientů do 18 měsíců, 14 % (3) pacientů do 24 měsíců a 5% (1) měl pozitivní nález na recidivu po více než dvou letech. 72 % (15) pacientů mělo opakovaný nález recidivy nádoru močového měchýře, pouze 14 % (3) prodělalo recidivu jen jednou, u zbylých 14 % (3) pacientů nebylo možné určit, zda k opakované recidivě došlo či nikoliv, neboť dva z těchto tří pacientů zemřeli během doby, kdy jsem sledovala výskyt recidiv (do roku 2014) a jeden pacient podstoupil cystektomii. Jak již bylo uvedeno výše, nejčastěji měli pacienti nádory se středním rizikem, tedy G2. Proto je ve všech časových intervalech v grafu č. 5 G2 zastoupen nejhojněji. U G1 pacientů se recidiva vyskytla ve dvou případech a to do 12 a 18 měsíců. Pacienti s G3 prodělali recidivu do 6, 12 a 18 měsíců od vzniku primárního nádoru.

Tabulka č. 7 : Časový rozestup od podání Mitomycinu a recidivy

Pacient	1. recidiva					opakovaná recidiva	grading
	< 6-ti měsíců	< 12-ti měsíců	< 18-ti měsíců	< 24-ti měsíců	> 24 měsíců		
1			+			zemřel	G2
2		+				zemřel	G3
3			+			NE	G3
4		+				NE	G2
5		+				ANO	G2
6			+			ANO	G2
7				+		ANO	G2
8		+				ANO	G2
9				+		ANO	G2
10	+					ANO	G2
11	+					ANO	G2
12					+	ANO	G2
13		+				ANO	G2
14		+				NE	G2
15				+		ANO	G2
16			+			ANO	G1
17	+					CYSTEKTOMIE	G3
18		+				ANO	G1
19			+			ANO	G2
20		+				ANO	G2
21	+					ANO	G2

TABULKA ČETNOSTÍ

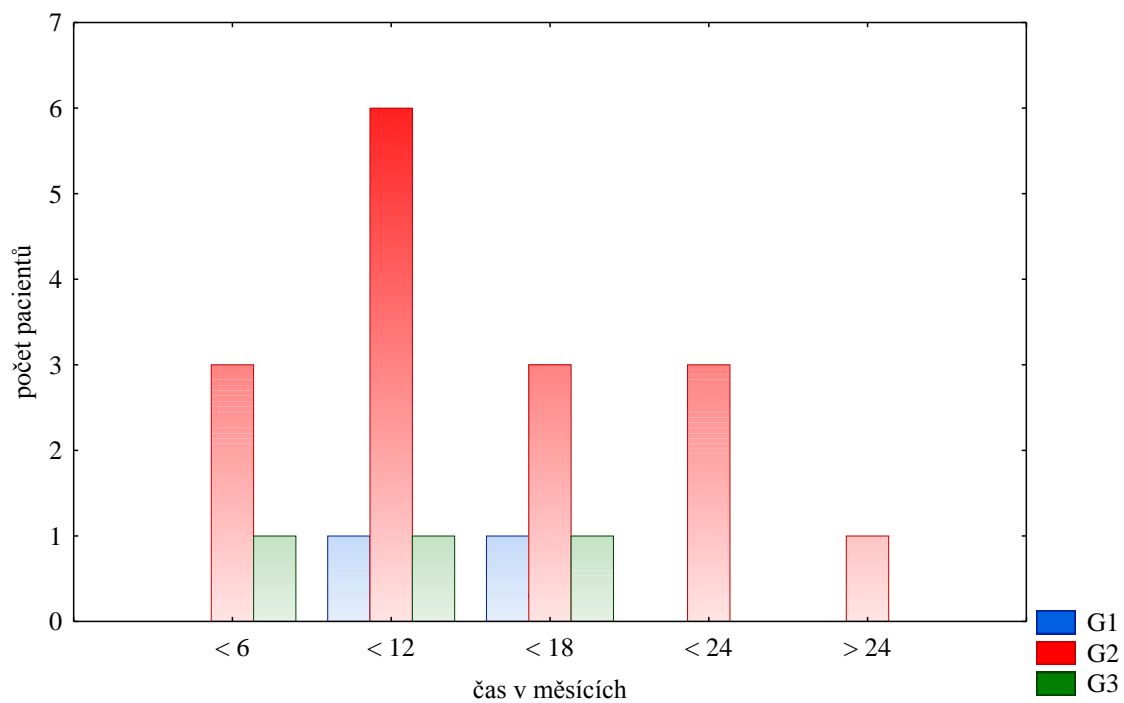
	< 6-ti měsíců	< 12-ti měsíců	< 18-ti měsíců	< 24-ti měsíců	> 24 měsíců	ANO	NE	JINÉ	G1	G2	G3
Ni	4	8	5	3	1	15	3	3	2	16	3
Kni	4	12	17	20	21						
kpi (%)	19	57	81	95	100	72	14	14	10	76	14

ni – absolutní četnost

kni – kumulativní absolutní četnost

kpi – kumulativní relativní četnost

Graf č. 5: První recidiva u pacientů v časových intervalech, rozdělení dle gradingu



57% (12) z celkem 21 pozitivních pacientů na výskyt recidivy byli při první diagnostice nádoru zaléčeni pouze transuretrální resekci, bez aplikace itravezikální chemoterapie, tedy Mitomycinu. Následně prodělali recidivu, kdy už jim byl po opětovné transuretrální resekci Mitomycin aplikován. I po následné aplikaci Mitomycinu však měli pacienti po čase opět pozitivní výsledky na recidivu močového měchýře. Porovnala jsem délku období, kdy výsledky na recidivu měli negativní (do doby nález recidivy) bez podání Mitomycinu a s podáním Mitomycinu. Z grafu č. 5 pak vyplývá, že i když Mitomycin nezabránil dalšímu výskytu recidivy, je zde tendence k prodloužení doby, kdy má pacient negativní výsledky na vznik recidivy cca o 6 měsíců.

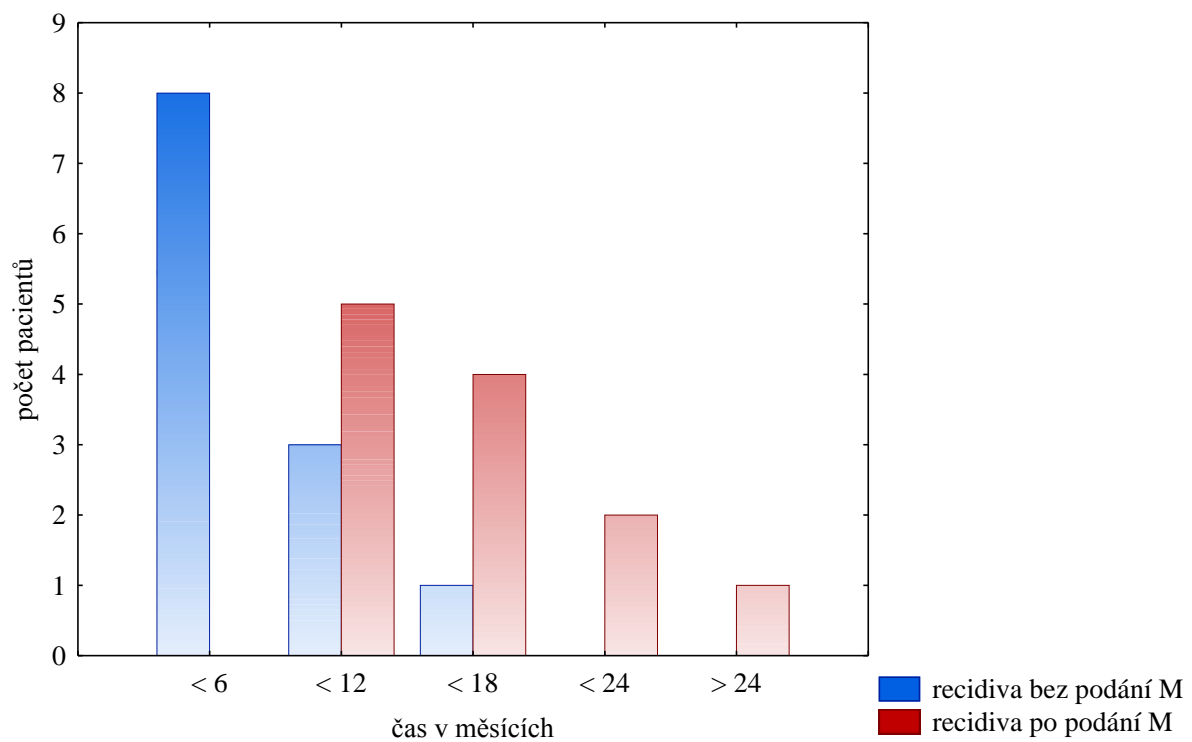
Tabulka č. 8 : Vznik recidivy bez podání Mitomycinu a s podáním Mitomycinu.

Pacient	recidiva bez podání M					recidiva s podáním M				
	< 6-ti měsíců	< 12-ti měsíců	< 18-ti měsíců	< 24-ti měsíců	> 24 měsíců	< 6-ti měsíců	< 12-ti měsíců	< 18-ti měsíců	< 24-ti měsíců	> 24 měsíců
1	+									+
2	+						+			
3	+						+			
4				+				+		
5	+						+			
6	+									+
7	+								+	
8		+					+			
9		+						+		
10		+						+		
11	+						+			
12	+							+		

TABULKA ČETNOSTÍ

	recidiva bez podání M					recidiva s podáním M				
	< 6-ti měsíců	< 12-ti měsíců	< 18-ti měsíců	< 24-ti měsíců	> 24 měsíců	< 6-ti měsíců	< 12-ti měsíců	< 18-ti měsíců	< 24-ti měsíců	> 24 měsíců
Ni	8	3	1	0	0	0	5	4	2	1
kni	8	11	12	12	12	0	5	9	11	12
kpi (%)	67	92	100	100	100	0	42	75	92	100

Graf č. 6: Recidiva u pacientů s/bez podání Mitomycinu



5 Diskuze

Rakovina močového měchýře je v České republice 6. nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a 13. u žen. V USA je to dokonce celkově 4. nejčastější nádorové onemocnění, přičemž muže postihuje 3x častěji než ženy. Karcinomy močového měchýře mají z 90 % papilární charakter. Kromě papilomů a papilokarcinomů se může objevit ve stěně měchýře také adenom, adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom, sarkom a lymfom.

Mezi rizikové faktory patří především kouření a pracovní prostředí v průmyslovém odvětví. V mnoha studiích bylo prokázáno, že zejména pracovníci v gumárenském a kožedělném průmyslu, výrobci barev či zpracovatelé hliníku mají mnohem vyšší riziko vzniku rakoviny močového měchýře.

Z počátku nejsou příznaky nijak významné, nejčastějším příznakem je hematurie, tedy krev v moči. Až v pokročilejších stádiích se projeví příznaky jako nechutenství, ztráta na váze nebo anémie. V rámci prevence je doporučováno především nekouřit a nepodceňovat jakékoliv známky po krvi v moči a důsledně léčit infekce a záněty močového měchýře.

Léčba karcinomu močového měchýře se odvíjí od typu nádoru. Povrchové nádory se nejčastěji léčí chirurgicky transuretrální resekcí. Jedná se o endoskopické vyšetření, při kterém je možné odstranit optimálně celý nádor a odebrat vzorky tkáně a vyloučit tak možné mikroskopické šíření. Chirurgickou léčbu je možné doplnit o intravezikální chemoterapii. Mezi často indikovaná cytostatika patří Mitomycin C nebo epirubicin. Cílem intravezikální chemoterapie je zahubit možné nádorové buňky ve stěně měchýře po transuretrální resekci. Invazivní nádory močového měchýře se často řeší radikální cystektomií, tedy odstraněním močového měchýře s derivací moči. U progredujících nádorů je možné léčbu chirurgickou adjuvantně nebo neoadjuvantně doplnit o radioterapii a chemoterapii. Po skončení léčby je nutné pacienta sledovat kvůli častému výskytu recidiv. Z počátku se cystoskopie a sonografie provádí jednou za tři měsíce. Pokud se delší dobu pacient jeví bez známek nemoci, časový odstup mezi jednotlivými vyšetřeními se prodlužuje na dobu šesti měsíců. Pokud během dvou let

není prokázána recidiva, pacient se dostavuje ke kontrole jednou ročně. Riziko recidiv u povrchového nádoru močového měchýře je dle odborné literatury 50 %. (1,4,10,22,28)

V odborné literatuře je uvedeno, že častěji nádorem močového měchýře trpí muži, což mohu ze svých výsledků potvrdit, neboť 77 % všech pacientů posuzovaných v této práci byli muži. Též z literárních pramenů vyplývá, že medián věku je 65 let a jen zřídka kdy onemocní pacient mladší 40 let. Dle mých výsledků jsou pacienti nejčastěji narozeni v letech 1940-1949, čili v roce 2011-2013, kdy byli pacienti diagnostikováni, jim bylo v průměru 67 let a pouze jeden pacient onemocněl ve věku 40 let. Ve většině literárních zdrojích je uveden výskyt recidiv až u 50 % pacientů s G2. Dle mých výsledků mělo pozitivní nález na recidivu 46 % pacientů s G2, čili výsledek se téměř shoduje s odbornou literaturou, je ale nutné zmínit, že jsem zpracovávala data poměrně malého vzorku pacientů. (1,4,10)

6 Závěr

Rakovina močového měchýře je v České republice 6. nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a 13. u žen. Nádory močového měchýře lze rozdělit na nádory povrchové a invazivní. Povrchové nádory se léčí chirurgicky, tzv. transuretrální resekci a tuto léčbu lze doplnit o intravezikální chemoterapii Mitomycinem nebo intravezikální imunoterapií BCG vakcínou. Nádory invazivní se převážně řeší radikální cystektomií, tedy odstraněním močového měchýře. Povrchové nádory velmi často recidivují, až v 50 % případů.

Ve své práci jsem se věnovala výskytu recidiv po podání Mitomycinu u povrchových nádorů močového měchýře. Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., jsem dostala k dispozici 53 lékařských zpráv pacientů, kterým byl v letech 2011-2013 diagnostikován povrchový nádor močového měchýře. Podmínkou pro vzetí do výzkumu bylo provedení transuretrální resekce a aplikace Mitomycinu. Podmínkou nebylo podání Mitomycinu pouze při prvním záchytu nádoru, lék mohl být aplikován až při zjištění recidivy. Cílem práce bylo zjistit, zda po podání Mitomycinu vznikla recidiva a pokud ano, v jakém časovém rozmezí. Po zpracování dat jsem došla k výsledkům, ze kterých vyplývá, že 60 % pacientů po podání Mitomycinu mělo po dobu sledování, tedy do roku 2014 negativní výsledky na recidivu a 40 % mělo pozitivní nález. Tyto výsledky naznačují pozitivní vliv Mitomycinu na snížení počtu recidiv. U všech pacientů (21) s pozitivním výsledkem na recidivu jsem se zaměřila na zjištění časového rozestupu od prvního záchytu tumoru s aplikací Mitomycinu k recidivě. Z výsledků vyplývá, že 19 % (4) pacientů onemocnělo do 6 měsíců, 38 % (8) do 12 měsíců, 24 % (5) pacientů do 18 měsíců, 14 % (3) pacientů do 24 měsíců a 5% (1) měl pozitivní nález na recidivu po více než dvou letech. 57% (12) z těchto 21 pozitivních pacientů na výskyt recidivy bylo při první diagnostice nádoru залéčeno pouze transuretrální resekci, bez aplikace Mitomycinu. Následně tito pacienti prodělali recidivu, kdy jim byl po opětovné transuretrální resekci Mitomycin aplikován. I po následné aplikaci Mitomycinu však měli všichni pacienti po čase opět pozitivní

výsledky na recidivu močového měchýře. U těchto pacientů byly porovnány intervaly od prvního záchytu tumoru k první recidivě (bez podání Mitomycinu) a od opětovného záchytu k druhé recidivě (s podáním Mitomycinu). Zpracované výsledky ukazují, že se interval od záchytu k recidivě podáním Mitomycinu prodlouží až o 6 měsíců.

7 Seznam literatury

1. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén 2007, ISBN 978-80-7262-469-0
2. KLENER, Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002, ISBN 80-7262-151-3
3. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Radiační onkologie - učební texty. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009, ISBN 9788086793139
4. JURGA, Ľudovít. Klinická onkológia a rádioterapia. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000, ISBN 80-88908-71-x
5. NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. Přehled anatomie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009, ISBN 978-80-7262-612-0
6. VOMÁČKA, Jaroslav, Josef NEKULA a Jiří KOZÁK. Zobrazovací metody pro radiologické asistenty, Olomouc: Univerzita Palackého, 2012, ISBN 978-80-244-3126-0
7. SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. Moderní radioterapeutické metody. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999, ISBN 80-7013-267-1
8. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2012, ISBN 978-802-0426-635
9. DVOŘÁČEK, Jan a Marko BABJUK. Onkourologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, ISBN 80-726-2349-4
10. Nádory močového měchýře [online]. [cit. 2014-05-15]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-ledviny-a-mocoveho-mechyre-c64-c67/o-nadorech-mocoveho-mechyre/>
11. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, ISBN 80-247-0896
12. Nádory močového měchýře [online]. [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-mocoveho-mechyre/t2038>

13. ONDRUŠ, Dalibor. Nádory močového mechúra: diagnostika a léčba. 1. vyd. Martin: Osveta, 2000, ISBN 8080630356
14. Nádory močového měchýře [online]. [cit. 2015-03-12]. Dostupné z: <http://www.uroklikum.cz/ndory-mche-33/>
15. Nádorové markery u karcinomu močového měchýře [online]. [cit. 2015-03-22]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=ul_03_01_04.pdf
16. Laserové paprsky a rakovina [online]. [cit. 2015-04-24]. Dostupné z: <http://www.bunecnaterapie.cz/media/archiv/zajimavosti/131128-laserove-paprsky-a-rakovina.html>
17. Národní onkologický registr [online]. [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>
18. ŠIFFNEROVÁ Hana, Radioterapie I. České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2007
19. ŠIFFNEROVÁ Hana, Radioterapie II. České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2007
20. ŠIFFNEROVÁ Hana, Radioterapie III. České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2007
21. Klinická onkologie, časopis České a Slovenské onkologické společnosti, Praha: ČSL JEP, 2008 – 2012
22. SKÁLA, Bohumil, Zuzana MIŠKOVSKÁ a Jan DANEŠ. Obecně preventivní a vyhledávací postupy u nádorových onemocnění v primární péči: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2011. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2011, ISBN 978-80-86998-49-7
23. VORLÍČEK, Jiří, Zdeněk ADAM a Rostislav VYZULA. Praktická onkologie: vybrané kapitoly. 1. vyd. Praha: Grada, 2000, ISBN 80-7169-974-8
24. FIALA, Pavel, Jiří VALENTA a Lada EBERLOVÁ. Anatomie pro bakalářské studium zdravotnických oborů. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2008, ISBN 978-80-246-1491-5
25. Nádory močového měchýře [online]. [cit. 2015-03-21]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/nadory-mocoveho-mechyre/>

26. Intravezikální léčba [online]. [cit. 2015-04-24]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2004/03/06.pdf>
27. BABJUK, Marko. Konsenzuální doporučené postupy v uroonkologii. 1. vyd. Praha: Galén, c2009, ISBN 978-80-7262-639-7
28. O nádorech močového měchýře [online]. [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: http://www.onko.cz/_pub/publikace/mechyr.pdf
29. EORTC nomogram k určení rizika recidivy/progrese nádoru močového měchýře [online]. [cit. 2015-04-24]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-mocoveho-mechyre-457064> "
30. Kurz Onko-urologie I. [online]. [cit. 2015-04-24]. Dostupné z: <http://www.fnbrno.cz/data/files/1347.pdf>