

VODIČ ZA TUMORE MOKRAĆNE BEŠIKE BEZ ZAHVATANJA MIŠIĆNOG SLOJA "NON-MUSCLE INVASIVE"

M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester,
E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Roupřet

Uvod

Evropsko udruženje urologa je objavilo kratku i dugačku verziju vodiča za „non-muscle invasive“ tumore mokraćne bešike koji sadrži informacije o patogenezi, klasifikaciji, faktorima rizika, dijagnozi, prognostičkim faktorima i lečenju.

Sadašnje preporuke za „non-muscle invasive“ tumore mokraćne bešike su kratke i bazirane na dosadašnjoj literaturi (do kraja 2010. god.), pri čemu je akcenat dat na rezultate randomiziranih kliničkih studija i meta analiza. Ovi vodiči se mogu koristiti kao brze preporuke za lečenje pacijenata sa „non-muscle invasive“ tumorima mokraćne bešike.

Preporuke ovog poglavlja odnose se na pacijente sa papilarnim tumorima stadijuma Ta i T1, kao i za Tis (carcinoma in situ) i ravne neoplazme. Klasifikacija „non-muscle invasive“ tumora mokraćne bešike (Ta, T1, Tis) je data TNM klasifikacijom malignih tumora 7 izdanje 2009. (Tabela 1).

Tabela 1. TNM klasifikacija 2009.

Mokraćna bešika
T – Primarni tumor Ta – neinvazivni papilarni karcinom Tis – carcinoma in situ: „flat“ (ravan) tumor T1 – invazija subepitelnog tkiva T2 – invazija mišićnog sloja T2a – invazija unutrašnje polovine T2b – invazija spoljašnje polovine T3 – invazija perivezikalnog tkiva T3a – mikroskopska invazija T3b – makroskopska invazija T4 – invazija okolnih organa T4a – invazija prostate, vagine ili materice T4b – invazija zida karlice ili trbušnog zida
N – Limfne žlezde Nx – nije bila moguća procena N0 – bez metastaza u regionalnim limfnim žlezdama N1 – metastaze u jednoj limfnoj žlezdi karlice (hipogastrična, obturatorna, spoljašnja ilijačna ili presakralna) N2 – metastaze u multiplim žlezdama karlice (hipogastrična, obturatorna, spoljašnja ilijačna ili presakralna) N3 – metastaze u zajedničkim ilijačnim limfnim žlezdama
M – Udaljene metastaze Mx – nije bila moguća procena M0 – nema udaljenih metastaza M1 – postoje udaljene metastaze

Karakteristike stadijuma Ta, T1 i Tis

Stadijum Ta karcinomi imaju papilarnu konfiguraciju, rastu egzofitno i ne probijaju laminu propriju ni mišićni detruzor.

Stadijum T1 karcinomi vrše invaziju bazalne membrane koja odvaja urotelium od dubljih slojeva. T1 karcinomi vrše invaziju lamine proprije ali ne prodiru u mišićni sloj.

Carcinoma in situ (Tis) je anaplastični karcinom visokog stepena maligniteta ograničen na urotel, ima ravnu („flat“) nepapilarnu konfiguraciju. Za razliku od papilarnog tumora, Tis se prezentuje kao crvenkasta baršunasta mukoza, blago elevirana, međutim ponakad je potpuno nevidljiv, može biti lokalni ili difuzni.

Razlikujemo tri tipa Tis (carcinoma in situ):

- Primarni Tis – bez prethodnog ili istovremenog papilarnog tumora
- Sekundarni Tis – otkriven tokom praćenja pacijenta sa prethodnim papilarnim tumorom
- Istovremeni Tis – u prisustvu papilarnog tumora

Karakteristike gradusa

1973 WHO Klasifikacija

Nezavisno od njihove arhitekture, pojedinačne ćelije pokazuju različit stepen anaplazije:

Gradus 1: dobro diferentovan tumor

Gradus 2: srednje diferentovan tumor

Gradus 3: slabo diferentovan tumor

2004 WHO Klasifikacija

Novi klasifikacioni sistem je inicijalno predložen od strane WHO/ISUP 1998 ali je ažuriran od strane WHO 2004.

Tabela 2. 2004 WHO Klasifikacija za neinvazivnu urotelijalnu neoplaziju

- „Flat lesions“ ravna lezija
- Hiperplazija (ravna lezija bez atipije ili papilarne lezije)
- Reaktivna atipija (ravna lezija sa atipijom)
- Atipija nepoznatog značaja
- Urotelna displazija
- Urotelni carcinoma in situ (CIS)
- Papilarna lezija
- Urotelni papilom (kompletno benigna lezija)
- Papilarna urotelna neoplazija niskog malignog potencijala (PUNLMP)
- Papilarni urotelni karcinom niskog gradusa
- Papilarni urotelni karcinom visokog gradusa

Sistem klasifikacije WHO 2004, definiše Tis kao nepapilarnu („flat“) leziju, čiji površinski epitel sadrži ćelije koje su citološki maligne. Papilarni tumori su klasifikovani kao papilarna urotelna neoplazma niskog malignog potencijala (PUNLMP) ili kao urotelijalni karcinom koji je kasnije podeljen u dva gradusa: niski i visoki gradus.

Intermedijarna grupa (G2) je eliminisana, ova grupa je bila predmet kontraverzi u 1973 WHO klasifikaciji. Klasifikacija WHO 2004 se zalagala da se na ovaj način smanji različitost u postavljanju dijagnoze između različitih patologa. Obzirom da je 2004 WHO klasifikacija klinički validirana, obe klasifikacije su u upotrebi.

Većina kliničkih studija, do sada objavljenih na temu TaT1 tumora mokraćne beške je koristila 1973 WHO klasifikaciju, upravo iz tih razloga dosadašnji vodiči su zasnovani na WHO klasifikaciji iz 1973.

Dijagnoza i inicijalni tretman

Dijagnoza u mnogome zavisi od cistoskopskog pregleda mokraćne beške, biopsije i urin citologije. Još uvek ne postoje validni molekularni urin marker. Standardna inicijalna terapija za Ta i T1 papilarni tumor mokraćne beške je kompletna makroskopska transuretralna resekcija (TUR), obuhvatajući i resekciju mišićnog sloja. O ponovnom TUR treba da se razmišlja ukoliko postoji sumnja da je inicijalna resekcija bila inkompletna, kod prisutnih multiplih ili velikih tumora, ili kada je patolog potvrdio da nema prisustva mišićnog tkiva u preparatu ili kada je detektovan tumor visokog gradusa ili T1 tumor.

Tehnika TUR je opisana u EAU vodičima za „non-muscle invasive“ tumore mokraćne beške (Eur Urol 2008 Aug; 54(2): 303-14).

Dijagnoza Tis se bazira na histologiji biopsije zida mokraćne beške. Biopsija je uzeta sa suspektnog mesta. Kad pacijent sa pozitivnom urin citologijom i nepapilarnim tumorom multi-

ple biopsije mucoze normalnog izgleda uključujući prostatičnu uretru se preporučuju. Fluoroscentna cistoskopija se preporučuje u tim slučajevima kako bi se poboljšala detekcija Tis. Urin citologija je od visokog značaja u dijagnostici i parćenju Tis, zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti (preko 90%). Tis se ne može eradicirati TUR-om i dalji tretman je obavezan.

Prognošički faktori i adjuvantna terapija TaT1 papilarnih tumora

Obzirom da postoji značajan rizik za ponovno javljanje i /ili progresiju tumora nakon TUR-a, adjuvantna intravezikalna terapija se preporučuje za sve stadijume bolesti (Ta, T1 i Tis). Svim pacijentima bi trebalo tokom 6h nakon TUR-a ordinirati intravezikalno hemioterapiju osim u slučajevima perforacije mokraćne bešike ili ozbiljnog krvarenja. Brza intravezikalna hemioterapija je standardna, dok je izbor leka (mitomicin C, epirubicin, doksorubicin) opcionalan. Izbor dalje intravezikalne adjuvantne terapije zavisi od rizika pacijenta za ponovno javljanje i/ili progresiju bolesti što se može proceniti EORTC scoring sistemom (Tabela 3) ili Tabelama rizika (Tabela 4). Pacijenti sa multiplim, velikim ($\geq 3\text{cm}$) i tumorima sa visokim rizikom od ponovnog javljanja (>jednog javljanja po godini) su pod najvećim rizikom od ponovnog javljanja, dok pacijenti sa stadijumom T1, visokog gradusa tumora, i CIS imaju najveći rizik od progresije bolesti.

Intravezikalna hemioterapija smanjuje rizik od ponovnog javljanja ali ne i progresije bolesti. Intravezikalna hemioterapija je povezana sa manjim neželjenim efektima. Intravezikalna imunoterapija BCG-om (indukcija i održavanje) je bolja od

intravezikalne hemioterapije u smanjivanju učestalosti ponovnog javljanja i prevenciji ili odlaganju progresije u mišićno invazivni karcinom mokraćne bešike. Međutim intravezikalna BCG je više toksična.

Preporuke za tumore niskog rizika

Pacijenti sa pojedinačnim, malim tumorom niskog gradusa (Ta) bez Cis, koji imaju nizak rizik od recidiva i progresije bolesti treba da budu lečeni na sledeći način:	GR
1. Kompletni TUR	A
2. Hitna pojedinačna postoperativna instilacija sa hemioterapijom (izbor leka je opcionalan)	A
3. Nije potreban tretman ukoliko se nije javio recidiv.	A

Preporuke za tumore visokog rizika

Pacijenti sa TaT1 tumorom visokog gradusa sa ili bez Cis i oni koji imaju pojedinačan Cis imaju visok rizik od progresije bolesti. Terapija je sledeća:	GR
1. Kompletni TUR papilarnih tumora sa hitnom postoperativnom instilacijom hemioterapije	C
2. Ponovni TUR nakon 4-6 nedelja	B
3. Adjuvantna intravezikalna imunoterapija BCG (puna doza ili redukovana doza u slučaju neželjenih efekata). Terapija održavanja bi trebalo da se primenjuje u sledećih godinu dana mada ne postoje optimalne preporuke	A

4. Brza cistektomija je potrebna pacijentima sa visokim rizikom od progresije	C
5. Pacijenti kod kojih je BCG terapija bila bezuspešna, preporučuje se cistektomija	B

Preporuke za tumore sa intermedijarnim rizikom

U ovoj grupi pacijenata adjuvantna intravezikalna terapija je neophodna ali ne postoji konsenzus po pitanju najboljeg leka ili najprikladnije šeme terapije.

BCG je više efikasan od hemioterapije u smanjivanju ponovnog javljanja i progresije bolesti, ali je povezan sa više sistemskih i lokalnih neželjenih efekata.

Važno pitanje u lečenju tumora sa intermedijalnim rizikom je prevencija recidiva i progresije bolesti, pri čemu je recidiviranje češće. Terapija bi trebalo da bude sledeća:	GR
1. Kompletni TUR i neposredna postoperativna instilacija hemioterapije	A
2. Ponovni TUR nakon 4–6 nedelja ukoliko je inicijalna resekcija inkompletna	B
3a. Adjuvantna intravezikalna hemioterapija, opcionalna šema, mada trajanje lečenja ne treba da bude duže od godinu dana.	A

Ili	
3b. Adjuvantna intravezikalna imunoterapija sa BCG (cela doza ili redukovana doza usled neželjenih efekata). Terapija održavanja bi trebalo da se primenjuje u sledećih godinu dana mada ne postoje optimalne preporuke	A

Tabela 3

Faktor	Recidiviranje	Progresija
Broj tumora		
Jedan	0	0
2–7	3	3
≥ 8	6	3
Dijametar tumora		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prethodna stopa recidiviranja		
Primarno	0	0
≤ 1 recidiv/godina	2	2
> 1 recidiv/godina	4	2
Kategorija		
Ta	0	0
T1	1	4
Udružen CIS		
Ne	0	0
Da	1	6
Gradus (1973 WHO)		

G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Ukupni skor	0–17	0–23

CIS = carcinoma *in situ*.

Tabela 4: Verovatnoća recidiviranja i progresije na osnovu ukupnog skora

Skor recidiviranja	Verovatnoća recidiviranja u 1 god.		Verovatnoća recidiviranja u 5 god.		Rizična grupa
	%	[95% CI]	%	[95% CI]	
0	15	[10–19]	31	[24–37]	Mali rizik
1–4	24	[21–26]	46	[42–49]	Srednji rizik
5–9	38	[35–41]	62	[58–65]	Visoki rizik
10–17	61	[55–67]	78	[73–84]	
Skor progresije	Verovatnoća progresije u 1 god.		Verovatnoća progresije u 5 god.		Rizična grupa
	%	[95% CI]	%	[95% CI]	
0	0.2	[0–0.7]	0.8	[0–1.7]	Mali rizik
2–6	1	[0.4–1.6]	6	[5–8]	Srednji rizik
7–13	5	[4–7]	17	[14–20]	Visoki rizik
14–23	17	[10–24]	45	[35–55]	

Carcinoma *in situ*

Pojedine studije pokazuju da Tis ima visok rizik (>50%) od progresije u mišićno-invazivnu bolest.

BCG intravezikalna imunoterapija (indukcija i održavanje) je bolja od intravezikalne hemioterapije u smislu povećanja stope kompletnog odgovora i ukupnog procenta pacijenata bez pojave recidiva. Pored toga, BCG smanjuje rizik progresije u poređenju sa intravezikalnom hemioterapijom ili različitom imunoterapijom. Rana radikalna cistektomija u trenutku dijagnoze obezbeđuje odlično preživljavanje bez recidiva bolesti. Mada se „over treatment“ dešava do 50% pacijenata.

Preporuke za lečenje Tis	GR
1. Kod istovremenog Tis inicijalna strategija (TUR, rana intravezikalna instilacija, ponovni TUR) je bazirana na karakteristikama papilarnog tumora.	
2. Intravezikalna BCG imunoterapija sa bar jednom godinom održavanja.	A
3. Nakon 6 nedelja indukciono terapije, drugi ciklus šesto nedeljne BCG instilacije ili ciklusi održavanja u vidu tro nedeljne instilacije se mogu primeniti kod pacijenata koji nisu reagovali na terapiju, jer 40–60% ovih pacijenata reaguje na dodatni tretman BCG-om.	B
4. Kod pacijenata koji ne reaguju na BCG, nakon 6 meseci se preporučuje radikalna cistektomija.	B

Praćenje pacijenata sa „non-muscle invasive“ tumorima mokraćne bešike

Ovi pacijenti moraju da budu redovno praćeni obzirom na postojanje rizika od ponovnog javljanja i progresije bolesti. Mada učestalost i trajanje cistoskopskog pregleda treba da odražava individualni nivo rizika pacijenata. Korišćenje tabela rizika (Tabela 3 i 4) za kratkoročni i dugoročni rizik od ponovnog javljanja i progresije bolesti za pojedinačne pacijente se može predvideti i praćenje uskladiti sa:

- a. Rana detekcija mišić invazivnog i visokog gradusa „non-muscle invasive“ recidiva tumora mokraćne bešike je odlučujuća obzirom da kasna dijagnostika i terapija utiče na život pacijenta.
- b. Ponovno javljanje tumora u grupi sa niskim rizikom je skoro uvek niskog gradusa i stadijuma. Mali, ne-invazivni (Ta), niskog gradusa papilarni recidivi ne predstavljaju blisku opasnost za pacijenta i njihova rana detekcija nije presudna za uspeh terapije.
- c. Rezultat prve cistoskopije u roku od 3 meseca nakon TUR-a je veoma važan prognostički faktor za ponovno javljanje i progresiju bolesti. Tako, prva cistoskopija bi uvek trebalo da se obavi u roku od tri meseca nakon TUR-a u pacijenata sa „non-muscle invasive“ tumorom mokraćne bešike.

Sledeće preporuke su bazirane samo na retrospektivnom iskustvu.

Preporuke za praćenje pacijenata i cistoskopiju	GR
Pacijenti sa tumorima niskog rizika od recidiviranja i progresije treba da imaju cistoskopiju nakon 3 meseca. Ukoliko je ta cistoskopija negativna, sledeća bi trebalo biti za 9 meseci nakon toga na godišnjem nivou narednih 5 godina	C
Pacijenti sa tumorima visokog rizika progresije treba da imaju cistoskopiju i citologiju urina na 3 meseca. Ako je negativna, sledeća cistoskopija i citologija urina treba da se ponavlja svaka 3 meseca u periodu od 2 godine, na 4 meseca u 3-oj godini, potom na 6 meseci do 5 godina, a potom jedanput godišnje. Preporučuje se eksploracija gornjih mokraćnih puteva jedanput godišnje	C
Pacijenti sa srednje izraženim rizikom od progresije (oko jedne trećine svih pacijenata) treba da imaju cistoskopiju i citologiju urina u okviru šeme, ali sa adaptiranjem na subjektivne faktore.	C