

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

GUIDELINES EAU
PRO
DIAGNOSTIKU
A TERAPII
KARCINOMU
MOČOVÉHO
MĚCHÝŘE

W. OOSTERLINCK, B. LOBEL, G. JAKSE, P.-U. MALMSTROM, M. STOCKLE, C. STERNBERG

OBSAH

1. ÚVOD	72	5.9 Doporučení	79
2. KLASIFIKACE	72	5.10 Literatura	79
3. RIZIKOVÉ FAKTORY	73	5.11 Radioterapie	79
4. DIAGNÓZA	73	5.12 Doporučení	80
4.1 Časná detekce a symptomy	73	5.13 Literatura	80
4.2 Fyzikální vyšetření	73	5.14 Chemoterapie	80
4.3 Zobrazovací metody	73	5.15 Doporučení	81
4.4 Močová cytologie	73	5.16 Literatura	81
4.5 Nové testy nahrazující cytologii	74	6. SLEDOVÁNÍ	82
4.6 Cystoskopie a TUR	74	6.1 Sledování po TUR u povrchové rakoviny měchýře	82
4.7 Doporučení	74	6.2 Literatura	83
4.8 Literatura	74	6.3 Sledování po radioterapii	83
5. LÉČBA	75	6.4 Literatura	83
5.1 Léčba lézí Ta-T1	75	6.5 Sledování po radikální cystektomii	83
5.2 Léčba Tis	76	6.6 Doporučení	84
5.3 Léčba tumorů močového měchýře stadia T1G3	76	6.7 Literatura	84
5.4 Literatura	76	6.8 Sledování po derivaci moči	84
5.5 Radikální cystektomie	77	6.9 Doporučení	85
5.6 Doporučení	78	6.10 Literatura	85
5.7 Literatura	78	7. ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU	86
5.8 Derivace moči po radikální cystektomii	78		

1. ÚVOD

Incidence karcinomu močového měchýře v západních zemích stoupá. V roce 1996 bylo diagnostikováno přibližně 53 000 pacientů s rakovinou močového měchýře v USA [1], 9 000 ve Francii [2], 2 000 ve Švédsku [3], 8 000 ve Španělsku [4] a 1 120 v Belgii. Přibližně 75 – 85 % pacientů přichází s onemocněním omezeným na sliznici (stadium Ta-Tis) nebo submukózu (stadium T1). Další 15 – 25 % má při diagnóze prorůstání do svaloviny nebo postižení uzlin (stadia T2-T4, N+) [1]. Léčba povrchového karcinomu měchýře (SBC) se stává komplexnější, urologické názory se liší, pokud jde o úvodní vyšetřování, léčbu a sledování.

2. KLASIFIKACE

Klasifikace tumor-uzliny-metastázy (*Tumor-Node-Metastasis* - TNM) schválená v roce 1992 *Union International Contre le Cancer* (UICC) byla široce přijata [6]. TNM 97 (tab. 1) se liší od TNM 92 ve stadiu T2,

kteří nyní zahrnuje každou infiltraci stěny močového měchýře (T2a vnitřní polovinu, T2b vnější polovinu).

Tab. 1. TNM 1997 klasifikace rakoviny močového měchýře.

Primární tumor	
Ta	neinvazivní papilární
Tis	in situ: „plochý tumor“
T1	subepiteliální pojivová tkáň
T2	muscularis
T2a	vnitřní polovina
T2b	zevní polovina
T3	prorůstání mimo muscularis
T3a	mikroskopicky
T3b	extravezikální masa
T4	ostatní přilehlé struktury
T4a	prostata, uterus, vagina
T4b	stěna pánevní, stěna břišní
Lymfatické uzliny	
N1	jedna =2 cm
N2	jedna > 2 – 5 cm, mnohočetné = 5 cm
N3	> 5 cm
Vzdálené metastázy	
M1	vzdálená metastáza

Histologická klasifikace mezinárodní zdravotnické organizace (WHO) je všeobecně používána ve většině zemí (tab. 2).

Tab. 2. Histologická klasifikace Mezinárodní zdravotnické organizace a Mezinárodní patologické dohodovací komise 1988 [5].

PTNM patologická klasifikace	
kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M	
G	Histopatologický grading
GX	Stupeň diferenciace nemůže být určen
G1	Dobře diferencovaný
G2	Středně diferencovaný
G3-4	Špatně diferencovaný/ /nediferencovaný

Více než 90 % karcinomů močového měchýře jsou karcinomy z přechodných buněk (TCC); ostatní jsou karcinomy z dlaždicových buněk nebo adenokarcinomy [8].

Karcinomy močového měchýře jsou považovány za povrchové (Tis-Ta-T1) nebo

infiltrativní (T2-T3-T4) na podkladě cystoskopie, transuretrální resekce (TUR), zobrazovacích metod a histopatologických nálezů.

Problematika definice povrchových a infiltrativních nádorů

Papilární tumor omezený na sliznici je klasifikován jako stadium Ta podle TNM systému. Tumory, které se rozšířily do *lamina propria*, jsou klasifikovány jako stadium T1. Protože Ta a T1 mohou být odstraněny transuretrální resekci, jsou shrnuty pro terapeutické účely do skupiny SBC. Do této skupiny jsou rovněž zahrnuty ploché tumory vysokého stupně malignity, omezené na sliznici, klasifikované jako *carcinoma in situ* (CIS), u nichž techniky molekulární biologie a klinická zkušenost prokázaly vysoce maligní invazivní potenciál [8,9,10].

Inter- a intraobservační variabilita ve stagingu a gradingu

Přes dobře definovaná kritéria pro diagnózu TCC je signifikantní variabilita mezi patologi, pokud jde o definici dysplazií a CIS. Existuje také variabilita v klasifikaci stadia T1 oproti Ta tumorů [11-14]. Proto naše skupina důrazně doporučuje, aby urologové procházeli nálezy se svými patologi.

3. RIZIKOVÉ FAKTORY

Karcinom močového měchýře je mezi lidskými novotvory jedinečný v tom, že mnoho jeho etiologických faktorů je známo a urologové by si měli být vědomi typů profesionální expozice, které se vyskytují [15]. První, které byly rozpoznány, byly aromatické aminy. Rizikové skupiny zahrnují pracovníky v těchto průmyslových odvětvích: tiskařství, zpracování železa, tavení hliníku, průmyslové barvení, zpracování plynu a dehtu. Při zjišťování pracovní anamnézy u pacientů s rakovinou močového měchýře se doporučuje používat standardních dotazníků [16].

Další důležitý rizikový faktor je kouření cigaret. Kouření vede k vyšší mortalitě na rakovinu močového měchýře při dlouhodobém sledování, ačkoliv v multivariáční analýze byl prognostický efekt kouření slabší než ostatních faktorů, jako stadium, stupeň, velikost a mnohočetnost nádoru [17]. Pacienti s úvodním tumorem stupně III byli častěji kuřáci než pacienti s méně agresivní chorobou.

4. DIAGNÓZA

4.1 Časná detekce a symptomaty

Klíčem k lepší prognóze je u nádorů močového měchýře časná detekce projevů [19,20]. Při podpoře časně diagnózy je zásadní edukační program cílený na celkovou populaci a praktiky v primární péči. Nejčastějším symptomem karcinomu močového měchýře je hematurie, její stupeň však nekoreluje s rozsahem choroby. Může být makroskopicky zjištělná pacientem nebo nalezena při rutinním vyšetření moči. Jakýkoliv stupeň hematurie však vyžaduje vyšetření k vyloučení karcinomu močového měchýře, i když je předpokládána jiná potenciální příčina hematurie (např. ledvinový kámen, bakteriální cystitida).

Rakovina močového měchýře se může též projevit dysuriemi. Pacient si může stěžovat na urgence a polakisurie. Ačkoliv tyto příznaky mnohem častěji provázejí bakteriální cystitidu, negativní kultivace s přetrváváním symptomů, s nebo bez hematurie, by měla nastartovat vyšetření na možnou přítomnost rakoviny močového měchýře včetně CIS [21].

Postup při asymptomatické mikroskopické hematurii je dosud nejasný, kromě pacientů starších 50 let, kteří by měli být vyšetřeni urologem [22,23]. Incidence malignity u pacientů starších 50 let s asymptomatickou mikroskopickou hematurií je přibližně 5 %, zatímco u pacientů se symptomatickou mikroskopickou hematurií je kolem 10 % [24].

Screening na asymptomatickou hematurii se nedoporučuje, protože pozitivní prediktivní hodnota je příliš nízká (0,5 %), aby ospravedlnila masový *screening* [23, 25,26]. Rutinní *screening* by však měl být indikován pro populace exponované měchýřovým karcinogenům, včetně silných kuřáků.

4.2 Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření, včetně vyšetření konečníku a bimanuálního vyšetření pánve, je doporučeno, pokud je nalezena hematurie. 85 % pacientů však přijde s povrchovým onemocněním. Proto fyzikální vyšetření hraje omezenou roli v diagnóze, kromě vyloučení koexistující patologie [27].

4.3 Zobrazovací metody

Vylučovací urografie (IVP)

Velké tumory mohou být vidět jako defekt

náplně měchýře nebo mohou u invazivních nádorů omezovat symetrické rozepětí stěny měchýře během plnění. Vylučovací urografie (IVP) se také používá k vyloučení defektů v náplni kalichů, ledvinové pánevky a ureteru a hydronefrózy, která může poukazovat na přítomnost tumoru ureteru nebo invazivního tumoru močového měchýře u ureterálního ústí [28,29]. Nutnost provést rutinní IVP při úvodní diagnostice je nyní zpochybňována pro nízkou incidenci důležitých nálezů získaných touto metodou [30,31].

Ultrasonografie

Ultrasonografie je používána rutinně jako úvodní zobrazovací metoda močového systému, nejen protože se vyhýbá použití kontrastních látek, na které mohou být někteří pacienti alergičtí, ale proto, že senzitivnější sondy umožnily lepší zobrazení horních cest močových a měchýře. Transabdominální ultrazvuk umožňuje charakterizovat rezistence v ledvinách, zjištění hydronefrózy a vizualizaci intraluminálních defektů náplně měchýře. V kombinaci s nativním snímkem břicha je ultrasonografie stejně přesná v diagnóze příčiny hematurie jako IVP, přičemž její výtěžnost je při zjištění tumorů močového měchýře větší [32,30].

Počítačová tomografie - CT

Počítačová tomografie (CT) může být součástí hodnocení invazivního tumoru měchýře a hodnocení metastáz v pánvi a břišních lymfatických uzlinách. Její užitečnost v predikci lokálního rozsahu nádoru je omezena artefakty v perivezikálních strukturách. Ty mohou vzniknout ze zánětlivých procesů při předchozích resekcích a vést k vyššímu *stagingu* [32].

CT posoudí zvětšení lymfatických uzlin, ale nepodává spolehlivou informaci o mikroskopických aspektech choroby. Proto je senzitivita v nalezení uzlinových metastáz nízká. Na tomto základě bylo hlavní použití CT omezeno na detekci zvětšených uzlin a možných metastáz v játrech [33].

Scintigrafie skeletu

Klinická důležitost rutinního kostního *scanu* před totální cystektomií u infiltrativních tumorů je sporná, kromě případů se zvýšenou alkalickou fosfatázou nebo u pacientů trpících bolestmi kostí [34].

4.4 Močová cytologie

Vyšetření vymočené moči nebo vzorku získaného výplachem močového měchýře na odloučené karcinomové buňky je

obzvlášť užitečné při přítomnosti malignity vysokého stupně nebo CIS [35,36]. Vzorky na cytologii by měly být odebrány, když je pacient dobře hydratován k optimalizaci vzhledu nádorových buněk.

Vzorky moči na cytologii by neměly být získány z první ranní moči. I když jsou zobrazovací metody horních močových cest nebo měchýře negativní, nález pozitivní močové cytologie může poukazovat na výskyt karcinomu kdekoliv v močovém systému, od kalichu, přes močovody, po měchýř a močovou trubici.

Navíc negativní močová cytologie z vymočené moči nevylučuje nezbytně přítomnost tumoru měchýře nízkého stupně [36]. Cytologická interpretace může být problematická; k obtížím může přispívat nízký výtěžek buněk, atypie, degenerativní změny a terapeutické změny [37]. Tyto příčiny povzbuzují výzkum spolehlivějších testů z moči k detekci uroteliálních malignit.

4.5 Nové testy nahrazující cytologii

V posledních letech se mnoho studií zaměřilo na hodnocení močových markerů. Testy na antigen karcinomu močového měchýře, NMP [22] (*Nuclear matrix protein*), fibrin-degradační produkty, Quanticyt a Immunocyt jsou již komerčně dostupné. Mnoho těchto testů má lepší senzitivitu pro zjištění karcinomu močového měchýře, ale specifita je o mnoho nižší. Proto falešně pozitivní testy mohou vést ke zbytečným zobrazovacím vyšetřením a biopsiím močového měchýře. Zůstává nejasné, zda tyto testy nabízejí další informace, která je užitečná pro rozhodování, léčbu a prognózu povrchových karcinomů močového měchýře, protože chybějí prospektivní multicentrické studie [38]. Kombinace těchto nových markerů může optimalizovat jejich výsledek, protože dovoluje výhodám jednoho testu překonat nedostatky jiného. Jak však poznamenal Brown, dokud není vyhlášen jasný vítěz v závodech o nalezení markeru karcinomu močového měchýře, močová cytologie zůstává zlatým standardem *screeningových* metod [39].

4.6 Cystoskopie a TUR

Diagnóza karcinomu močového měchýře závisí na cystoskopickém vyšetření močového měchýře a patologickém zhodnocení resekované léze. Pokud pacienta vyšetřujeme na karcinom měchýře, může být cystoskopie zpočátku provedena bez anestezie. Pokud byl nádor zjištěn buďto zobrazovacími metodami, nebo byla pře-

dem zjištěna pozitivní močová cytologie, diagnostická cystoskopie může být vynechána a pacient je objednan k cystoskopii a biopsii nebo resekci tumoru v anestezii.

Při anestezii pacienta by měla být provedena bimanuální palpace, za prvé ke zjištění, jestli je palpovatelná rezistence v močovém měchýři, a pokud ano, jestli je nebo není fixována k pánevní stěně. Bimanuální palpace může být provedena před i po TUR. Přítomnost hmatné rezistence po resekci znamená, že jde o extravezikální nádor. Může být zvláště zajímavá při sledování výsledků neoadjuvantního ozařování před radikální cystektomií [40]. TUR nádoru močového měchýře by měla být provedena tak, aby se zachovalo co nejvíce strukturálních detailů a vztahů nádoru k různým vrstvám stěny měchýře. Rozsah, ve kterém nádor zaujímá různé vrstvy měchýře, je tradičně používán k primárnímu *stagingu* a ke stanovení prognózy. Pro patologické zhodnocení by povrchovější vrstva tumoru měla být resekována odděleně od hlubší složky. Použití kauterizačního proudu by mělo být omezeno na minimum, aby byly zachovány patologické detaily a zabránilo se kauterizačním artefaktům.

Měl by být odebrán biopsický vzorek nádoru a podezřelé oblasti, aby se zmapoval rozsah nádoru. Měly by být odebrány studené biopsie k zachování architektonické struktury a TUR biopsie ke stanovení rozsahu nádoru [41]. Náhodné biopsie normální sliznice jsou indikovány při nálezů pozitivní cytologie, při nepřítomnosti nádoru, nebo u jakéhokoliv nepapilárního nádoru. Náhodné biopsie u pacientů se solitární papilární lézí jsou kontraindikovány, protože nepřinášejí žádnou další informaci [42] a protože mohou být riskantní, protože poškození sliznice může vyvolat implantaci tumorových buněk [43]. Biopsie prostatické uretry při TUR jsou indikovány, jestliže je podezření na Tis měchýře pro jeho častý výskyt v prostatické uretře [44].

4.7 Doporučení

1. Povinná vyšetření

- Fyzikální vyšetření (včetně vyšetření *per rectum* a vyšetření pánve)
- Ultrasonografie ledvin a močového měchýře a/nebo IVP
- Cystoskopie s popisem tumoru: velikost, umístění, vzhled (měl by být připojen diagram měchýře)

- Vyšetření moči
- Močová cytologie
- TUR s:
 - biopsií tkáně
 - náhodnými biopsiemi při pozitivní cytologii nebo nepapilárních tumorech
 - biopsie prostatické uretry u Tis nebo podezřením na něj

2. Pokud tumor infiltruje svalovou vrstvu a je indikována radikální léčba, jsou nezbytné následující testy

- Rentgen hrudníku
- IVP a/nebo CT břicha/pánve
- Ultrasonografie jater
- Kostní scan, pokud jsou přítomny příznaky nebo je zvýšená alkalická fosfatáza

4.8 Literatura

1. Waters WB. Invasive bladder cancer - where do we go from here? Editorial. *J Urol* 1996; 155: 1910-1911.
2. Rischmann P, Bittard H, Bouchot O et al. Résultats et efficacité d'un cycle d'instillation endovésicale de BCG dans les tumeurs urothéliales pT1G3 après resection transurétrale complète. *Progrès en Urologie* 1996; 6: 42-48.
3. Mansson A. The patient with bladder cancer. Thesis, Lund University, Sweden, 1997.
4. Villavicencio MH. Protocolos de grupo uro-oncológica de la Asociación Española de Urología 1997.
5. Epstein J, Amin M, Reuter V, Motofi F and the bladder consensus conference committee. The World Health Organisation/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-1448.
6. Hermanek P, Sabin LH. Classification of Malignant Tumours, 4th edn. Springer-Verlag: Berlin, 1992.
7. Sobin DH, Witteking CH. Classification of Malignant Tumours, 5th edn. Wiley-Liss: New York, 1997.
8. Soloway MS. The management of superficial bladder cancer. *Cancer* 1980; 45: 1856-1865.
9. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762-765.
10. Cookson MS, Herr H, Zhang W, Soloway S, Sogani P, Fair W. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62-67.
11. Tosini I, Wagner U, Sauter G et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; 85: 48-53.
12. Abel PD, Henderson D, Burnett MK, Hall RR, Williams G. Differing interpretations by pathologists of pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. *Br J Urol* 1988; 62: 339-342.

13. Sharkey FE, Sarosdy MF
The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol* 1997; 157: 68-71.

14. Billerey C, Boccon-Gibod L.
Etudes des variations inter pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. *Progrès en Urologie* 1996; 6: 49-57.

15. Vineis P, Simonato L.
Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991; 46: 6-15.

16. McCahy PJ, Harris CA, Neal E.
The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997; 79 91-93.

17. Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TLJ.
Impact of tumour grade, stage number and size, and smoking and sex on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1995; 76: 470-474.

18. Chingwundoh FI, Kaisary AV
Polymorphism and smoking in bladder carcinogenesis. *Br J Urol* 1996; 77: 672-675.

19. Guilliford MC, Petrukevitch A, Burney PGJ et al.
Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *BMJ* 1991; 303: 437-440.

20. Mansson A, Anderson H, Colleen S.
Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephro* 1993; 27: 363-365.

21. Cummings KB, Barone JG, Ward WS.
Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 455-465.

22. Mariani AJ, Mariani MC, Machhioni C, Status UK, Hariharan A, Moriera A.
The significance of adult haematuria: 1,000 haematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1988; 141: 350-355.

23. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LI.
Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. *JAMA* 1986; 256: 224-229.

24. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K.
Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-698.

25. Canadian task force on the period health examination: the period health examination.
Can Med Assoc J 1994; 130: 1278-1285.

26. American Cancer Society.
Guidelines for the cancer related check-up: recommendations and rationale. American Cancer Society: 1981.

27. Strabanek R, Walsh A.
Bladder cancer. UICC Technical Report Series, vol. 60. Workshop on the Biology of Human Cancer. Report no. 13. UICC: Geneva.

28. Dershow DD, Ranicek DM.
Imaging of invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 544-550.

29. See WA, Fuller JR.
Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 663-683.

30. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R.
Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997; 157: 480-481.

31. Holming S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL.
Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160: 45-48.

32. Husband JE.
Staging bladder cancer. *Clin Radiol* 1992; 46: 153-159.

33. Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A.
Staging of bladder carcinoma by computer tomography - guided trans-mural core biopsy. *Scand J Urol Nephro* 1993; 27: 193-198.

34. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T.
Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radio* 1985; 36: 77-79.

35. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melaned MR.
The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. *Semin Urol* 1988; 6: 22-30.

36. Tribukait B, El-Bedeiwy A, Shaaban AA, Ghoneim MA.
Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Urol* 1990; 144: 884-887.

37. Roy JY, Staerckel GA, Ayala AG.
Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-453.

38. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E.
Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 419-425.

39. Brown FM.
Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37.

40. Fossa S, Ous S, Berner A.
Clinical significance of a palpable mass in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after preoperative radiotherapy. *Br J Urol* 1991; 67: 54-60.

41. Soloway M, Murphy W, Rao M, Cox C.
Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 1978; 120: 57-59.

42. Kiemeny L, Witjes JA, Heijbroek R, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM.
Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Br J Urol* 1994; 73: 164-171.

43. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Sylvester R, Hammond B, members of the EORTC GU Group.
A plea for cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with Epirubicin in small superficial bladder tumors. *Eur Urol* 1993; 23: 457-459.

44. Solsona E, Iborra I, Ricos J, Dumont R, Casanova J, Calabuig C.
Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-352.

5. LÉČBA

Po diagnostických vyšetřeních by mělo být jasné, zda je nádor měchýře povrchový (Ta-T1), CIS nebo invazivní (více než T1). Další léčba a sledování těchto 3 skupin jsou naprosto rozdílné. Léčbu definují nejvyšší T a G kategorie zjištěné v měchýři.

- Ta-T1 jsou povrchové tumory měchýře. Léčba bude zaměřena na prevenci recidivy a progresu.
- T1-G3 má vysokou tendenci k progresi. Role časně cystektomie je dosud předmětem diskuse.

- Tis je potenciálně vysoce maligní onemocnění, které přesto může být ve většině případů vyléčeno instilací bacilu Calmette-Guérinova (BCG). Cystektomie je nutná, pokud onemocnění není vyléčeno po 2 cyklech 6 – 8 týdenních instilací.
- Tumor T2 nebo vyšší kategorie je infiltruující nádor a cystektomie bude nutná ve většině případů. Uchování měchýře může být možné ve vybraných případech.
- N+ a metastatická onemocnění vyžadují přídatné terapeutické postupy.

5.1. Léčba Ta-T1 lézí - SBC (superficiální karcinom)

Terapeutický režim pro Ta-T1 léze bere v úvahu riziko recidivy a progresu onemocnění (prognostické faktory nádorů), vedlejší účinky a poměr nákladů k efektivitě. Tendence k recidivám SBC, i po adekvátní léčbě, je široce dokumentována [1,2]. Riziko progresu do invazivního tumoru je u většiny případů nízké, ale zvyšuje se až na 50 % u případů vysoce maligních T1 G3 [2,3], které představují kolem 10 %.

Riziko recidivy choroby a progresu můžeme předpovědět na základě klinických a patologických údajů, které jsou k dispozici po úvodní TUR a diagnostickém postupu u SBC. Jsou nazývány prognostickými faktory SBC.

Prognostické faktory

Několik velkých skupin klinických badatelů v oblasti SBC identifikovalo prognostické faktory, které umožňují identifikaci různých prognostických kategorií [4-8]. Několik důležitých parametrů prognostického významu je snadno zjistitelných. Pro recidivu choroby jsou to, se snižující se důležitostí, tyto:

1. počet nádorů přítomných při diagnóze
2. recidiva v předcházejících obdobích; recidiva ve 3 měsících
3. velikost nádoru: čím větší nádor, tím větší riziko recidivy
4. stupeň anaplazie nádoru

Pro vývoj do invazivního onemocnění jsou nejdůležitější stupeň anaplazie a T-kategorie. Tumory v hrdle močového měchýře mají horší prognózu než v jiných lokalizacích [9]. Na základě prognostických faktorů lze SBC rozdělit na následující rizikové skupiny:

- nádory s nízkým rizikem: solitární, Ta, G1, průměr < 3 cm

- nádory s vysokým rizikem: T1, G3, mnohočetné nebo časně recidivující, CIS
- střední: všechny ostatní nádory, Ta-T1, G1-2, mnohočetné, > 3 cm v průměru

Jediná chemoterapeutická instilace bezprostředně po TUR u všech papilárních SBC

Jediná instilace epirubicinu nebo mitomycinu C během 6 hodin po TUR je schopna snížit riziko recidivy choroby zhruba o 50 % a je tedy doporučována ve všech případech SBC, s výjimkou podezření na perforaci močového měchýře [10,11]. BCG je kontraindikován pro riziko celkových vedlejších účinků při přítomnosti otevřených ran v měchýři.

U tumorů se středním rizikem, které vyžadují další instilace, může časná instilace snížit potřebu udržovací léčby [12]. Okamžitá instilace chemoterapeutika po TUR by měla být podporována ve všech případech.

Solitární Ta-T1, menší než 3 cm v průměru, a papilární tumory nevyžadují žádnou další léčbu, protože recidiva je velice nízká (< 0,2/rok po jediné instilaci bezprostředně po TUR).

4 – 8týdenní kúra následovaná instilací chemoterapeutik jedenkrát za měsíc u nádorů se středním a vysokým rizikem

Nádory s velkým rizikem, tj. recidivující mnohočetné Ta-T1, G1-G2, by měly být léčeny 4 – 8týdenní kúrou instilací do měchýře. Těžké podráždění měchýře je důvodem k odložení nebo ukončení léčby, aby se zabránilo invalidizujícím symptomům u pacienta a pozdějšímu svrštění měchýře. Vedlejší účinky souvisejí s intenzivní léčebnou režimem.

Udržovací chemoterapie

Užitečnost opakovaných instilací chemoterapeutik není dobře definována. U časně recidivujících tumorů nebo u tumorů s vysokým rizikem progresse je doporučováno pokračování v každoměsíčních instilacích po první indukční léčbě. Udržovací terapie trávající více než 6 měsíců nesnižovala riziko recidivy choroby a nezlepšovala prevenci progresse dosaženou časnou instilací po TUR u SBC se středním rizikem [12]. Není žádný důkaz, že instilace chemoterapeutik trávající více než 6 měsíců jsou přínosné, pokud není zaznamenána recidiva. Intravezikální léčba může být efektivní hlavně snížením rizika recidivy v první fázi po léčbě.

Léčba recidivy choroby

Při recidivě je znovu započato s úvodním

instilačním schématem. V případech často recidivujících nádorů nebo mnohočetné recidivy je doporučeno přejít na léčbu BCG, protože za těchto okolností byly prokázány její lepší výsledky [13,14].

Chemoterapeutika používaná k instilaci močového měchýře

Nejčastěji používané látky jsou mitomycin C, epirubicin a doxorubicin. U žádného z nich nebylo zatím prokázáno, že je lepší oproti ostatním. Chemoterapeutika jsou rozpuštěna ve 30 – 50 ml fyziologického roztoku nebo vody a jsou udržována v měchýři po dobu 1 – 2 hod. Nejčastěji doporučované dávky mitomycinu C jsou 2 – 40 mg, epirubicinu 50 – 80 mg a doxorubicinu 50 mg, ale skutečné křivky dávka-odpověď chybí. Pacientovi je doporučeno před instilací nepít, aby se zabránilo zředění.

Pokud jde o vedlejší účinky, chemická cystitida je přímo úměrná intenzitě režimu, tj. koncentraci a frekvenci, a vyskytuje se u všech používaných léků. Ve většině případů se vyhojí spontánně po ukončení léčby. Svrštělý měchýř se může objevit jako komplikace těžké chemické cystitidy. U mitomycinu C se často vyskytuje alergická kožní reakce na rukou a v oblasti genitálií. Mytí rukou a oblasti genitálií po mikci tomu může zabránit.

Instilace BCG

Mechanismus účinku BCG není dosud zcela objasněn, ačkoliv většina důkazů hovoří pro mechanismy imunoterapie. Bylo zjištěno, že je efektivnější u SBC s vysokým rizikem. V současné době je také přijímáno, že BCG zabraňuje progresi choroby [15,17].

K vyvolání imunologické odpovědi je třeba 6 týdenních indukčních instilací BCG a 3 cykly jsou nutné jako udržovací booster k dosažení optimální imunitní reakce. U papilárních Ta-T1, G1-G2 lézí může být dávka snížena o 25 % se stejnou efektivitou jako plná dávka a méně nežádoucími účinky [18,19,20]. Nebyl prokázán žádný rozdíl mezi různými kmeny BCG.

Vedlejší účinky jsou převážně místní iritace měchýře, ale mohou se vyskytnout celkové chřipkovité příznaky, stejně jako řídké těžké komplikace, např. BCG sepse, prostatitis, orchitis a hepatitis [16]. Proto by se BCG neměl užívat, pokud jsou otevřené rány v měchýři nebo uretře, například krátce po TUR nebo v přítomnosti makroskopické hematurie. Se započítáním BCG-léčby je doporučeno vyčkat 14 dní po TUR v měchýři. Ze stejného důvodu není

BCG indikována u skupin s nízkým rizikem, ve kterých potenciální nebezpečí BCG nevyvažuje jeho výhody.

Nižší riziko recidivy bylo popsáno po BCG udržovací terapii až do 3 let. Udržovací dávky BCG byly podávány ve 3, 6, 12, 18, 24, 30 a 36 měsících [17]. Není jisté, zda je tento náročný režim nutný pro všechny pacienty. Jde pravděpodobně o léčbu volby pro SBC s vysokou recidivou a vysokým rizikem.

Chemoterapie může být účinná po selhání BCG-terapie – a naopak. Sekvenční chemoterapie následovaná BCG je ve výzkumu, ale nebyla zatím zhodnocena.

Imunomodulační léky

Ostatní imunomodulační léky, které byly v prevenci rekurence choroby potvrzeny jako úspěšné a které jsou stejně aktivní, jako chemoterapeutika zahrnují: interferon, interleukin a hemocyanin.

5.2 Léčba Tis

Současná standardní léčba Tis sestává z instilací BCG podávaných 6 týdnů. Kompletní remise je dosaženo až v 70 % případů. Jestliže cytologie a biopsie zůstávají pozitivní, další cyklus může vyvolat dalších 15 % kompletních remisí. U této vysoce maligní choroby je k prevenci recidivy doporučena udržovací léčba ve 3, 6, 12, 18, 24, 30 a 36 měsících. Jestliže není dosaženo vyléčení po druhém cyklu nebo jestliže je časná recidiva, je indikována cystektomie s uretrektomií. U 70 % případů je však možno měchýř zachovat.

5.3 Léčba tumorů T1-G3

Tumory měchýře T1-G3 mají velkou tendenci k progresi, a proto mají někteří odborníci tendenci provádět časnou cystektomii s vynikající frekvencí přežití. Přesto bylo prokázáno, že u 50 % pacientů může být měchýř zachován při instilacích chemoterapeutik nebo BCG [13-17]. T1G3 tumory, které opravdu vyžadují časnou cystektomii, nejsou jasně definovány, ale toto rozhodnutí mohou ovlivnit určité faktory, například solidní nebo papilární typ nádoru, vysoká četnost recidivy a mnohočetnost tumorů a současný nález Tis.

5.4 Literatura

1. Pawinsky A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Pasnar MK, Bijnens L. A combined analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934-1941.

2. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani P, Fair W. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62-67.

3. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 162-765.

4. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debuynne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995; 31A(11): 1840-1846.

5. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989; 142: 284-288.

6. Witjes JA, Kiemenig La LM, Oosterhof GON, Debuynne FML. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 89-97.

7. Kurth KH, Ten Kate FJW, Sylvester R. Prognostic factors in superficial bladder tumors. *Problems in Urology* 1992; 6: 471-483.

8. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81: 692-698.

9. Fuji Y, Fukui I, Kihara K, Tsuji T, Ischizaka K, Kageyama Y, Kawakami S, Oshima H. Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 464-468.

10. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Grigor KN, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richar B, Robinson MR, Ros MB, Smith PH, Willis JL, Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996; 155: 1233-1238.

11. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752.

12. Bouffieux CH, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw H, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 934-941.

13. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montle JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisc TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205-1209.

14. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wesley K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1124-1127.

15. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD, Malaned MR, Whitmore WF Jr. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1450-1455.

16. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-580.

17. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crisman JD, Montle JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimers JT, Crawford ED. 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: 1124-1129.

18. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(Suppl 1): 19-21.

19. Martinez-Pineiro JA, Solsona E, Flores N, Isorna S. Cooperative Group CUETO. Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(Suppl 1): 13-18.

20. Mack D, Frick J. Low-dose BCG therapy in superficial high risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. *Br J Urol* 1995; 75: 185-187.

5.5 Radikální cystektomie

Úvod

Obecně je ve většině zemí radikální cystektomie zlatým standardem léčby pro nádory s invazí do svalů. Přesto obnovený důraz na aspekty kvality života zvýšil zájem o druhy léčby se zachováním měchýře [1,2]. Urologové v některých zemích, např. USA a Německu, dávají přednost časně cystektomii, zatímco ostatní, např. v UK [3], používají radioterapii a/nebo chemoterapii jako první volbu a cystektomii používají jako záchrannou léčbu. Výběr léčby může ovlivnit také celkový zdravotní stav a věk: cystektomie je rezervována pro mladší pacienty bez dalších chorob. V jedné populační studii bylo zjištěno, že za nevhodné k radikální cystektomii bylo považováno více než 60 % pacientů s nádorem infiltrujícím svalovou vrstvu [4]. Chirurgie šetřící měchýř s neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií a/nebo ozářením může být rozumnou alternativou radikální cystektomie.

Indikace

Primární indikace cystektomie je karcinom močového měchýře prorůstající do svalové vrstvy T2-T4a, N0-NX, M0. Ostatními indikacemi jsou povrchové nádory s vysokým rizikem (T1 G3 a BCG rezistentní Tis) a rozsáhlé papilární nádory, které nemohou být zvládnuty konzervativními opatřeními. Zda p53 může pomoci vybrat pacienty s pT1 nádory, kteří mohou mít z časně cystektomie prospěch, zůstává sporné [5,6]. Záchranná cystektomie je

indikována pro pacienty neodpovídající na nechirurgickou léčbu nebo s relapsem po léčbě šetřící měchýř, stejně jako pro karcinomy z jiných než přechodných buněk, protože tyto nádory obecně odpovídají na chemoterapii a radioterapii hůře než TCC. Kontraindikacemi cystektomie jsou těžká komorbidita a pacient neochotný akceptovat chirurgická rizika. Celková chyba *stagingu* mezi klinickým a patologickým stadiem byla až 44% v jedné sérii [7] a bylo zjištěno, že je nejvyšší pro nádory v kategorii T2 [8]. Frekvence metastáz v regionálních uzlinách závisí na T-stadiu, v rozsahu méně než 10% u T1 až k téměř 33% v kategorii T3-4.

Technika

Radikální cystektomie sestává z odstranění měchýře a sousedních orgánů - prostaty a semenných vajíčků u mužů a dělohy a adnex u žen. Obvykle je také resekována distální část močovodu a u případů s CIS je doporučen zmrazený vzorek okraje. Indikace k odstranění uretry jsou sporné a byly pravděpodobně redukovány s nástupem náhrad měchýře. V současné době je uretrektomie doporučena, pokud tumor zaujímá hrdlo měchýře u žen [8] a prostatickou uretru u mužů. Nedávné studie ukazují, že rozhodnutí provést uretrektomii může být založeno na peroperačním vyšetření zmrazeného řezu uretrálního okraje. Tyto studie však pracují s krátkou dobou sledování [10,11]. Uretra může být také odstraněna jako sekundární procedura. Studie říkají, že u některých mužů může být provedena radikální cystektomie se zachováním sexuální funkce [12].

Radikální cystektomie také zahrnuje odstranění regionálních mízních uzlin, které mohou dát cennou prognostickou informaci. Existuje několik záležitostí týkajících se této procedury, včetně záměru, anatomického rozsahu a důsledku lymfadenektomie na zbývající operativní proceduru. Je záměr této procedury diagnostický nebo kurativní? Její použití v diagnostické oblasti bylo založeno na špatné prognóze pacientů s pozitivními uzlinami a její terapeutický efekt nebyl plně potvrzen. Některé zprávy o relativně dobré prognóze v případech s velmi omezeným postižením uzlin povzbudily ty, kteří doporučují kurativní odstranění [13]. Omezené odstranění uzlin zahrnuje odstranění tkáně ve *fossa obturatoria*. Jiní autoři [14,15] dávají přednost rozšířené lymfadenektomii s odstraněním obturátorových, vnitřních, vnějších a společných ilických uzlin, presakrálních uzlin a uzlin

v bifurkaci aorty. Popsali, že rozšířená lymfadenektomie zlepšovala přežití u pacientů s tumory omezenými na močový měchýř.

Výsledky *stagingu* lymfatických uzlin mohou ovlivnit to, jak je operace ukončena. Ti, kdo dávají přednost zmrazenému řezu, změní zbytek operace, pokud jsou potvrzeny pozitivní uzliny, tj. nebude provedena cystektomie nebo bude zvolen jednodušší typ derivace moči. Jiné skupiny poukazují na nedostatky zmrazených řezů a výhodu odstranění masy nádoru při respektu ke kvalitě života pacienta. Neexistují žádné kontrolované studie, které by podporovaly kurativní hodnotu odstranění lymfatických uzlin, takže je doporučováno pouze omezené odstranění.

Morbidita a mortalita

V posledních desetiletích se operační mortalita snížila. Ve studii *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Medical Research Council* byla 3,7 % [16] a v *Nordic cystectomy Trial I a II* byla 2,3 % resp 1,2 % [17]. Časná morbidita je kolem 30 % [18,19] a je většinou přechodná. Pozdní morbidita je hlavně důsledkem derivace moči. Riziko impotence je vysoké a závisí na věku [20].

Přežití

5leté přežití po RACE je obvykle udáváno v rozmezí 40 – 60 % a v poslední době se významně nezlepšilo. Použití předoperační radio- nebo chemoterapie nezměnilo výsledky. V novější zprávě bylo 5leté přežití bez předoperační léčby 75 % pro stadium pT1, 63 % pro stadium pT2, 31 % pro stadium pT3 a 21 % pro stadium pT4 [21]. Přibližně 10 % cystektomických vzorků je bez nádoru (pT0) v důsledku radikální TUR. Jestli to znamená výhodu v přežití, je sporné [22,23]. Stadium nádoru a postižení uzlin jsou jediné nezávislé prediktory přežití [24]. Zvýšená exprese p53 a mutace nejsou lepší než *staging* jako prognostické markery [25,26].

5.6 Doporučení

1. Radikální cystektomie u T2-T4a, NO-NX, MO a recidivujících T1G3 a Tis
2. Žádná předoperační radio- nebo chemoterapie
3. Omezené odstranění lymfatických uzlin
4. Ponechání uretry, pokud okraje jsou negativní

5.7 Literatura

1. Herr HW, Bajorin DF, Scher HL. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1298-1301.

2. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000; 32: 34-42.

3. Bower M, Ma R, Savage P, Abel P, Waxman J. British urological surgery practice: 2. Renal, bladder and testis cancer. *Br J Urol* 1998; 81: 513-517.

4. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997; 158: 389-392.

5. Herr HW, Bajorin D, Scher H, Cordon-Cardo C, Reuter VE. Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? *J Urol* 1999; 161: 20-22.

6. Toktas G, Turkeri LN, Unluer E, Atug F, Murat C, Ozveren B, Caliskan M, Akdas A. Prognostic significance of p53 protein accumulation in stage pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol Nephrol* 1999; 31: 437-441.

7. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993; 71: 3993-4001.

8. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, El-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997; 158: 393-399.

9. Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K, Sakamoto M. Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. *J Urol* 1994; 152: 1438-1442.

10. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology* 1998; 51: 951-955.

11. Leuret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagagne AM, Barbageletta M, Botto H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostaticcystectomy. *Eur Urol* 1998; 33: 170-174.

12. Mundy AR, Nurse DE, Dick JA, Murray KH. Continence and potency preserving cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1986; 58: 664-668.

13. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, Skinner E, Nichols P, Hopwood B. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149: 758-765.

14. Poulsen AL, Karn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160: 2015-2020.

15. Leissner J, Hohenfellner R, Thbroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; 85: 817-823.

16. EORTC-GU Group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-540.

17. Hellsten S, Rintala E, Wahlgvist R, Malmstrom PU. Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 4): 35-38.

18. Johnson DE, Lamy SM. Complications of a single stage radical cystectomy and ileal conduit diversion: review of 214 cases. *J Urol* 1977; 117: 171-173.

19. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. *J Urol* 1992; 148: 1401-1405.

20. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Sexuological problems after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire study of male patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 187-193.

21. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani N, Garboglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 145: 45-50.

22. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer. *J Urol* 1994; 152: 393-396.

23. Waehre H, Ous S, Klevmark B, Kvarstein B, Urnes T, Ogreid P, Johanson TE, Fossa SD. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 1993; 72: 3044-3051.

24. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *Urology* 1999; 161: 1494-1497.

25. Bernardini S, Adessi GL, Billery C, Chezy E, Carbillet JP, Bittard H. Immunohistochemical detection of p53 protein overexpression versus gene sequencing in urinary bladder carcinomas. *J Urol* 1999; 62: 1496-1501.

26. Gao JP, Uchida T, Wang C, Jiang SX, Matsumoto K, Satoh T, Minei S, Soh S, Kameya T, Baba S. Relationship between p53 gene mutation and protein expression: clinical significance in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Oncol* 2000; 16: 469-475.

5.8 Derivace moči po radikální cystektomii

Po cystektomii připadají v současné době v úvahu 4 možnosti: ileální konduit; kontinentní *pouch*; rekonstrukce měchýře; nebo ureterosigmoideostomie. V poslední době byly studovány výsledky, pokud jde o dlouhodobou kvalitu života, u prvních 3 možností, které jsou hlavními přístupy, [1-3]. Bez ohledu na typ odvodu moči většina pacientů uváděla dobrou celkovou kvalitu života, málo emocionálního stresu a málo problémů v sociálních, fyzických nebo funkčních aktivitách. Jako nejčastější byly zjištěny problémy s odváděním moči a poruchy sexuální funkce. Nebyly provedeny kontrolní randomizované studie srovnávající hlavní alternativy. V mnoha centrech se stala hlavní volbou rekonstrukce měchýře.

Kontraindikace komplexnějších výkonů je invalidizace, neurologická a psychiatrická choroba, krátká očekávaná doba

života a poškozená funkce jater nebo ledvin. Pacienti podstupující kontinentní derivaci moči musí mít motivaci a schopnost naučit se provádět katetrizaci. Kontraindikace k ortotopickým náhradám měchýře jsou TCC prostatické uretry, generalizovaný CIS, vysoké dávky předoperačního záření, komplexní striktury uretry a netolerance inkontinence.

Ileální konduit

Ileální konduit je spolehlivá volba terapie s potvrzenou účinností. Při dlouhodobém sledování však u 20 % pacientů vzniknou komplikace stomatu a u 30 % ledvinných jednotek nacházíme dilataci [4]. Nevýhody ileálního konduitu jsou hlavně kosmetické.

Konvenční ureterosigmoideostomie

Tato procedura se stala pro vysokou incidenci infekcí horních močových cest a rizika rozvoje malignity ve střevě obsoletní. Obvyklé byly také časté stolice a inkontinence stolice. Uvádí se, že nové modifikace tyto komplikace snížily a výkon se stal v některých centrech standardní metodou [5,6].

Kontinentní pouch

V posledních dvou desetiletích se tento způsob derivace moči stal rutinním výkonem. Pro jeho rozvoj bylo zásadní zavedení 3 postupů:

- princip detubulizace střeva k vytvoření nízkotlakého rezervoáru ve formě balónovitého vaku
- antirefluxní a kontinentní mechanismus
- užívání katetrizace

Byly zavedeny různé kontinentní rezervoáry; většina využívá segmentů ileálních, ileocékálních nebo sigmoidálních [7]. Po kontinentním odvádění moči nastávají časná a pozdní komplikace ve 12 %, resp. 37 % [8]. Pozdní komplikace zahrnují zúžení/obstrukci ureteru, inkontinenci, obtíže s katetrizací a močové kameny. Metabolické komplikace jsou obvyklé, ale u většiny případů a při správném výběru a edukaci pacientů mohou být problémy při použití odpovídajícího segmentu střeva a časná intervencí minimalizovány [9]. Nevýhodou je, že je stále nutné stoma.

Rekonstrukce měchýře

Rekonstrukce měchýře nebo ortotopická náhrada měchýře se provádí u mužů více než desetiletí a v poslední době i u žen. Rezervoár je napojen na vrchol močové trubice a hlavní výhodou je, že není potřeba stoma. Nevýhodou je noční únik moči a problémy s močením, které vyžadují

intermitentní sebekatetrizaci [10]. Pacient vyprazdňuje měchýř napětím břicha a většinou dosáhne znovu kontinence ve dne, zatímco noční únik moči zůstává problémem. Zvýšené postmiktické reziduum je zpočátku vzácné, ale uvádí se, že při dlouhodobém sledování postihuje téměř polovinu pacientů [11]. To je zvládnáno čistou intermitentní katetrizací.

5.9. Doporučení

1. Léčba je doporučena v centrech se zkušeností v hlavních typech derivace moči. Tyto operace by měly být centralizovány na oddělení, která provádějí cystektomie pravidelně.
2. Pacienti by měli být před plánovanou cystektomií poučeni o možných alternativách a konečné rozhodnutí musí být založeno na shodě mezi pacientem a operátorem.

5.10 Literatura

1. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Liekovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol* 1999; 162: 77-81.
2. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masunori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999; 6: 393-399.
3. Mansson A, Mansson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol* 1999; 17: 21.1-21.8.
4. Neal DE. Complication of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *BMJ* 1985; 290: 1695-1697.
5. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). *World J Urol* 1996; 14: 68-72.
6. El Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. *J Urol* 1997; 157: 2085-2089.
7. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 125-147.
8. Lampel A, Fisch M, Stein R, Schulz-Lampel D, Hohenfellner M, Eggersmann C, Hohenfellner R, ThUroff JW. Continent diversion with the Mainz pouch. *World J Urol* 1996; 14: 85-91.
9. Mills RD, Studer UD. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999; 161: 1057-1066.
10. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999; 161 (2): 422-7.
11. Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamics features, complications and survival in 166 men. *J Urol* 2000; 164: 288-295.

5.11 Radioterapie

Definitivní radioterapie s kurativním záměrem a cílem zachovat měchýř se provádí u T1-T4 N0 M0 karcinomu z přechodných buněk. Zevní radioterapie nebyla porovnána s cystektomií v randomizovaných studiích dostatečné statistické síly. Proto rozhodnutí pro nebo proti radioterapii by mělo být založeno na prognostických faktorech a přání pacienta a bude značně ovlivněno preferencemi lékaře. Různé možnosti léčby však musí být s pacientem probrány odpovídajícím způsobem.

Pacienti, kteří jsou pro tuto léčbu vhodní, by měli mít: odpovídající kapacitu měchýře; normální funkci měchýře; žádné opakované močové infekce, předchozí zánět nebo operaci v malé pánvi s následnými srůsty [1-3].

Zevní radioterapie

Zevní radioterapie je aplikována ve 30 - 40 frakcích v dávkách do 68 Gy [4,5]. Více frakcí za den může indukovat vyšší lokální účinnost, ale tyto léčebné strategie jsou stále ve stadiu výzkumu [6-8]. To stejné platí pro současné užití systémové chemoterapie a radioterapie. Máme stále více důkazů o tom, že přidání cisplatinu k radioterapii vede k lokální kontrole až v 80 % u tumorů T2-T3 [9-12]. Je však nejasné, zda-li se promítá do vyšší četnosti 5letého přežití. Chybí randomizované studie porovnávající konvenční radioterapii se simultánní radiochemoterapií. [3].

Brachyterapie

Brachyterapie je alternativní radioterapeutický přístup používaný na několika pracovištích v Evropě. U vybraných pacientů s malými solitárními tumory menšími než 5 cm v průměru dává ozáření iridiem, tantalem nebo cesiem po zpřístupnění měchýře cystostomií (s parciální resekci nebo bez ní) podobné výsledky jako perkutánní radioterapie. U nádorů T2-T3 je však dosaženo vyšší lokální kontroly - kolem 80 % [13]. Jako u ostatních forem léčby zachovávajících měchýř se však recidiva jistě projeví u více než 30 % pacientů.

Komplikace

U většiny pacientů podstupujících radikální ozáření v malé pánvi se vyvine *enteritis*, *proctitis* nebo *cystitis*, které jsou obvykle snadno léčitelné a samy odezní. Důležité pozdní toxické účinky (stupeň 3-5 podle Radioterapeuticko-onkologické skupiny), např. radiační cystitida (5 %), proktitida (5 %) a střevní obstrukce (3 %) jsou v nových sériích méně výrazné [3,5,11,14]. U více

než dvou třetin pacientů mužského pohlaví vznikne erektilní dysfunkce. Sexuální funkce u žen není postižena [16].

Prognostické faktory

5leté přežití po definitivní zevní radioterapii se udává 60 – 80 %, 26 – 59 % a 20 – 38 % pro T1, T2, resp. T3 nádory. Pacienti s tumory T4 fixovanými k páňvi žíldka přežijí 5 let bez progresu nádoru [3-5,8,11,17]. Příznivé prognostické parametry jsou: nízká kategorie T, solitární nádor, nepřítomnost dilatace horních močových cest a kompletní TUR celého viditelného nádoru. Ostatní faktory, které mohou pozitivně ovlivnit výsledek, jsou normální hladina hemoglobinu, malý objem nádoru (< 5 cm v průměru) a nepřítomnost současného CIS [3-5,14,18]. Ačkoliv 5leté přežití je přijatelné, místní recidiva choroby vznikne asi u 50 % pacientů [5]. Menší část těchto pacientů může absolvovat záchrannou cystektomii, s příznivým dlouhodobým výsledkem u 12 – 40 % [3,11]. Ačkoliv T1 nádory mohou být léčeny radioterapií, obvykle jsou s vynikajícími výsledky léčeny pomocí kompletní TUR a další intravezikální imunoterapie, nebo okamžitou cystektomií.

5.12 Doporučení

1. Zevní radioterapie může být provedena s kurativním zaměřením u T2-T3, NO, MO TCC močového měchýře.
2. Pacienti musí být informováni, že nejsou randomizované studie srovnávající radikální cystektomii a definitivní zevní radioterapii. Pacienti s T2, solitárními, kompletně resektovanými tumory a normálními horními močovými cestami mají největší šanci na vyléčení, a proto jsou nejvhodnější k zevní radioterapii.
3. Brachyterapie by měla být používána pouze u vybraných pacientů se solitárními nádory menšími než 5 cm v průměru a na pracovištích s významnou zkušeností.
4. Je nutné celoživotní sledování za pomoci cystoskopie, exfoliativní močové cytologie a ostatních vyšetření, aby byla zjištěna diseminace choroby stejně jako u pacientů po cystektomii.
5. Recidivující Tis a Ta TTC mohou být léčeny intravezikální imunochemoterapií (Tis) nebo TUR s adjuvantní intravezikální léčbou. Pacienti s nádorem prorůstajícím do svaloviny by měli podstoupit radikální cystektomii, kdykoliv je to možné.

5.13 Literatura

1. Bentzen S, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiol Oncol* 1994; 4: 68-80.
2. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 1993; 15: 3036-3042.
3. Shipley WU, Van der Schueren E, Kitagawa T, Gospodarowicz MK, Frommhold H, Magno L, Mochizuki S; Van den Bogaert W, Van der Werf-Messing B. Guidelines for radiation therapy in clinical research in bladder cancer. In: *Developments in Bladder Cancer*. Shipley WU (ed). Alan R Liss: New York, 1986; 109-121.
4. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; 7: 299-310.
5. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett MA, Thomas GM, Herman JG, Garnett G, Chua T, Duncan W. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989; 142: 1448-1454.
6. Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994; 33: 397-402.
7. Plataniotis G, Michalopoulos E, Kouvaris J, Vlahos L, Papavasiliou C. A feasibility study of partially accelerated radiotherapy for invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 1994; 33: 84-87.
8. Pollack A, Zagars GK. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 86-95.
9. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tennock IF, Zee B, Casson J, Paten J, Sullivan LD. The NCI-Canada trial of concurrent cisplatin and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2901-2907.
10. Jakse G, Frommhold H. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol* 1985; 14(Suppl): 45.
11. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in the bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 687-691.
12. Sauer R, Birkenhake S, KYhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 121-127.
13. Moonen LM, van Horenblas S, Van der Voet JC, Nuyten MJ, Bartelink H. Bladder conservation in selected T1 G3 and muscle-invasive T2-T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation. *Br J Urol* 1994; 74: 322-327.
14. Smaaland R, Akslen L, Tonder B, Mehus A, Lote K, Albrektsen G. Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61-69.
15. Little FA, Howard GCW. Sexual function following radical radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1998; 49: 157-161.
16. Kachnic LA, Shipley WU, Griffin PP, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Combined modality treatment with selective bladder conservation for invasive bladder cancer: long term

tolerance in the female patient. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 79-84.

17. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990; 65: 908-912.

18. Quilty PM, Duncan W.

Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: An analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 853-860.

5.14 Chemoterapie

Po cystektomii pro nádor měchýře prorůstající do svalů se až u 50 % pacientů mohou vyvinout metastázy. To se nejčastěji stane během 2 let [1].

Frekvence 40 – 70% odpovědi u kombinovaných režimů obsahujících cisplatinu vedla k jejich použití pro léčbu lokálně invazivního onemocnění v kombinaci s cystektomií nebo radioterapií, buď jako neoadjuvantní, nebo adjuvantní léčby.

Neoadjuvantní chemoterapie

Nerandomizované studie jasně prokázaly použitelnost a bezpečnost podávání neoadjuvantní chemoterapie. Často byla udávána celková frekvence 60 – 70% odpovědi s frekvencí CR kolem 30 % [2]. Tyto studie prokázaly, že neoadjuvantní chemoterapie může vést ke snížení *stagingu* nádoru. Bylo prokázáno, že se neoperabilní případy mohou stát po neoadjuvantní chemoterapii operabilními [3,4].

Randomizované studie dosud neprokázaly zlepšení přežití po neoadjuvantní chemoterapii [4]. Odpověď na chemoterapii je však důležitý prediktor přežití. 5leté přežití je 75 % u pacientů, kteří měli snížení *stagingu* primárního nádoru na pT0 nebo povrchové onemocnění proti pouze 20 % u pacientů, kteří měli reziduální onemocnění prorůstající do svaloviny (> pT2) [5,6].

Neoadjuvantní chemoterapie a zachování měchýře

Vybraní pacienti s invazivními nádory močového měchýře si po neoadjuvantní chemoterapii mohou zachovat močový měchýř, ačkoliv tento přístup je velmi sporný [7,8]. Zachování močového měchýře může být možné při integrovaném přístupu používajícím chemoterapii a radioterapii [9-14]. Tato kombinace je schopná dosáhnout 5letého přežití mezi 42 % a 63 %, se zachováním orgánu u přibližně 40 % pacientů.

Prognostické faktory lokálního vyléčení byly: malá velikost nádoru, nepřítomnost hydronefrózy, papilární histologie, viditelná kompletní TUR a kompletní

odpověď na indukční chemoterapii. Tyto výsledky musí být potvrzeny randomizovanými studiemi.

Adjuvantní chemoterapie

Několik studií s kombinovanou chemoterapií v porovnání s žádným léčením prokázalo výhodu [15-19], ale výsledky jsou kontroverzní pro malou velikost vzorku, zavádějících analýz a metodologie [20]. Výsledky velké multicentrické studie jsou nutné k poskytnutí přesvědčivých údajů.

Rozhodnutí týkající se jednotlivých pacientů musí být provedena po pečlivém vyšetření histologického vzorku a znalosti četnosti relapsů v jednotlivých patologických stadiích. Studie dosud jasně neprokázaly žádnou výhodu adjuvantní terapie založené pouze na prorůstání do svalů (pT2). Pro pacienty s extravezikálním prorůstáním (pT3) může být přídatná léčba užitečná. Pro pacienty s metastázami v uzlinách (pN+) a přímým šířením do přílehlých orgánů (pT4) je náznak zlepšeného přežití po adjuvantní chemoterapii [2]. Ke zhodnocení však bude nezbytné potvrzení výsledky randomizovaných studií.

Metastatické onemocnění

2 prospektivní randomizované studie prokázaly lepší účinnost M-VAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatin) proti chemoterapii jednou látkou [21, 21]. Bohužel, použití kombinované chemoterapie, založené na cisplatině, je spojeno s významnou toxicitou a dává dlouhodobé přežití pouze u přibližně 15 – 20 % pacientů. Medián přežití je pouze 13 měsíců a dlouhodobé přežití je dosaženo u přibližně 15 % pacientů s metastázami v orgánech a 30 % pacientů s postižením uzlin. Je jednoznačně třeba jiných léčebných voleb a jsou jasně potřebné nové strategie.

Studie EORTC je jediná randomizovaná studie srovnávající schéma s vysokou dávkou M-VAC podávanou každé 2 týdny se standardním M-VAC [24]. Byl pozorován statisticky významný rozdíl, pokud jde o četnost CR a přežití bez progresu ve prospěch vysokodávkovaného M-VAC. Ačkoliv nebyl rozdíl v mediánu přežití, bylo pozorováno zvýšení 2letého přežití. To však mohlo být dáno malým počtem pacientů v konečných fázích křivek.

Nová chemoterapeutika, např. gemcitabin a taxany, patří mezi nejzajímavější léčebné možnosti, které jsou v současnosti k dispozici. [24, 25]. V mezinárodní studii byl M-VAC srovnáván s gemcita-

binem a cisplatinou (GC) [26]. Celkové přežití bylo podobné v obou větvích, stejně jako doba do progresu choroby, doba do selhání léčby a četnost odpovědí.

GC pravděpodobně snižuje profil toxicity ve srovnání s M-VAC, a je proto vysoce zajímavá. Tato studie nemá dostatečnou statistickou sílu, aby odhalila ekvivalenci pokud jde o přežití ve srovnání s M-VAC; stejně tak nebyla GC srovnávána s vysokodávkovaným M-VAC.

Kombinace gemcitabinu a taxolu byla prokázána jako vysoce efektivní u pacientů, u kterých předtím selhal M-VAC [27]. Pokud byly cisplatinou, gemcitabinem a taxolem podávány dříve neléčeným pacientům, byla pozorována vysoká celková frekvence odpovědi [28].

Prognostické faktory

Jako prognostické faktory, předpovídající špatnou odpověď na léčbu, jsou uváděny zvýšená alkalická fosfatáza, věk vyšší než 60 let a stav pacienta [29]. V poslední době se projevil výrazný zájem o molekulární markery, např. p53, Rb a p21, aby pomohly optimalizovat terapii a předpovědět chemosenzitivitu [30].

5.15 Doporučení

1. Kombinační terapie obsahující cisplatinu vede ke kompletní remisi ve 40 – 70 %, s vyléčením ve vybraných případech.
2. Žádné zlepšení přežití nebylo prokázáno u neoadjuvantní chemoterapie před cystektomií nebo radioterapií.
3. Neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s radioterapií nebo jiná léčba k zachování měchýře je v současné době přístup ve stadiu výzkumu.
4. V současné době nejsou žádné přesvědčivé údaje o přínosu adjuvantní chemoterapie. Rozhodnutí o léčbě musí být učiněno podle histologického vzorku, patologického stavu a známé četnosti relapsů založené na těchto údajích. Pro tumory pT3 může být užitečná další léčba. Pro pN+ a pT4 je to méně jasné.
5. M-VAC je momentálně zlatý standard pro léčbu metastatického onemocnění. Medián přežití je 12 – 30 měsíců a dlouhodobé přežití může být dosaženo u 15 % pacientů. Přežití u pacientů s postižením uzlin je ještě lepší. Další látky ve vývoji - gemcitabin a taxany - mohou nahradit M-VAC.
6. Nízká hodnota alkalické fosfatázy, věk nižší než 60 let, dobrý zdravotní

stav, minimální postižení uzlin a žádný úbytek váhy jsou dobré prognostické faktory pro výsledek chemoterapie, a měly by proto být vzaty v úvahu při plánování chemoterapie.

5.16 Literatura

1. Sternberg CN. The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 113-126.
2. Sternberg CN, Raghavan D, Ohi Y. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced disease: what are the effects on survival and prognosis? *Int J Urol* 1995; 2: 76-88.
3. Donat SM, Herr HW, Bajorin DF, Fair WR, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Scher I. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 368-371.
4. International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-540.
5. Splinter TA, Scher HI, Denis L, Bulkowski R, Simon S, Klimberg I, Soloway M, Vogelzang NJ, Van Tinteren H, Herr H. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive-bladder cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol* 1992; 147: 606-608.
6. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Marini L, van Rijn A, Carli PD, Giannarelli D, Platania A, Rossetti A. Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Oncol* 1999; 10: 1301-1305.
7. Sternberg CN, Pansadoro V, Lauretti S et al. Neo-adjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) chemotherapy and bladder preservation for muscle infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 1995; 1: 127-133.
8. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1298-1301.
9. Kachni LA, Kaufman DS, Haney NM. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-1029.
10. Tester W, Caplan R, Heaney J. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-126.
11. Tester W, Porter A, Asbell S. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783.
12. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R et al. Muscle Invasive Bladder Cancer: Transurethral Resection and Radiochemotherapy as an Organ-Sparing Treatment Option. In: *Carcinoma of the Bladder*. Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds). Springer-Verlag: Berlin, 1998, 205-214.
13. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 173-178.
14. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Haney NM, Tester WR, Donnelly BV, Venner PM, Perez CA, Murray KI, Doggett RS, True LD. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in

patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-383.

15. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Ogden S, von Eschenbach A, Ayala A. Adjuvant chemotherapy of bladder cancer: a preliminary report. *J Urol* 1988; 139: 1207-1211.

16. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, Smith T, Swanson DA, Babaian RJ, Wishnow KL.

Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1590-1596.

17. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern N, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S.

The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-467.

18. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, Huber C. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148: 302-307.

19. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495-499.

20. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer. What we do not know and why. *Ann Oncol* 2000; 11: 851-856.

21. Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kibourn RG.

A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055.

22. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA.

A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-1073.

23. Sternberg CN, De Mulder PH, Schornagel JH et al. Randomized phase III Trial in Advanced Urothelial Tract Tumors of High Dose Intensive M-VAC Chemotherapy and G-CSF versus Classic M-VAC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 32a.

24. Sternberg CN. Gemcitabine in bladder cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 31-39.

25. Sternberg O, Marini L, Calabró F, Scavina P. Systemic chemotherapy of bladder cancer. In: *Bladder Cancer: Biology and Management*. Skinner DG, Syrigos KN (eds). New York, Oxford University Press: 1999; 299-315.

26. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez-Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Cruijck CM, Conte PF.

Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-3077.

27. Sternberg CN, Sella A, Calabró F, Pizzocaro G, Marini L.

Second-line chemotherapy with every 2-week gemcitabine and paclitaxel in previously treated patients with transitional cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 236.

28. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Caries J, Batiste-Alentorn E, Saenz A, Lopez-Brea M, Font A, Nogue M, Bastus R, Climert MA, de la Cruz JJ, Albanell J, Banus JM, Gallardo E, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J.

A phase 1-II study of Paclitaxel, Cisplatin and Gemcitabine in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3247-3255.

29. Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D, Scher H, Yagoda A.

Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1991; 67: 1525-1531.

30. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, Skinner DG, Cote RJ. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 645-659.

6. SLEDOVÁNÍ

6.1. Sledování po TUR u povrchového karcinomu močového měchýře

Cystoskopie

Cystoskopie zůstává zlatým standardem pro sledování pacientů po TUR, flexibilní cystoskopie představuje pro pacienty větší komfort.

První cystoskopie se provádí po 3 měsících ve všech případech. Neúplná resekce, implantace na poraněných místech měchýře nebo rychlý růst epitelové malignity jsou zodpovědné za vysokou četnost recidivy SBC po TUR ve 3 měsících [1]. Proto se ve všech případech SBC doporučuje časná cystoskopie. U lézí vysokého stupně (T1, G2 a G3) se doporučuje druhá resekce v místě TUR ne dříve než za 3 měsíce. U tohoto typu nádoru je nalezeno až 35 % pozitivních biopsií při opakované TUR ve 4 – 6 týdnech po resekci [2,3]. Možnost rychlého vývoje do invazivního nádoru je v podpoře tohoto postupu silným argumentem.

Četnost pozdějších cystoskopií

Tato by měla být přizpůsobena prognostickým faktorům nádoru [4]. Ve všech studiích provedených se SBC je největší četnost recidiv nemoci v prvních 2 letech sledování. Tudiž počet pozitivních cystoskopií se snižuje. U tumorů s nízkým rizikem (solitární, primární Ta G1 <3 cm v průměru) bez recidivy ve 3 měsících může být další kontrolní cystoskopie odložena až za 9 měsíců, a potom prováděna každý rok do 5 let, protože četnost recidivy je velice nízká.

V případech recidivy choroby jsou v 95 % případů histologické nálezy stejné jako u primárního nádoru.

U pacientů s vysokým rizikem zůstává nejčastějším sledovacím schématem cystoskopie každé 3 měsíce během prvních 2 let. Cystoskopie by pak měla následovat každé 4 měsíce ve 3. roce, každých 6 měsíců do 5 let, a poté každý rok. Rozvrh u skupiny se středním rizikem leží mezi skupinou s vysokým a nízkým rizikem podle prognostických faktorů zmíněných výše. S každou recidivou choroby začíná rozvrh cystoskopií od začátku.

Jak dlouho mají být cystoskopie prováděny? Křivky Kaplanova a Maierové pro frekvenci recidiv vykazují kontinuální sestup v průběhu doby bez fáze plató, recidivy se objevují během sledování až do 10 – 12 let [5-7]. Pacienti s opakovanými recidivami je budou mít do smrti nebo do cystektomie. Pacienti s recidivami během prvních 4 let po TUR mají velmi vysokou pravděpodobnost celoživotních recidiv [6].

Z dostupných údajů se zdá vhodné ukončit sledování u solitárních Ta G1 nádorů bez recidivy během 5 let. Ve všech ostatních případech se každoroční sledování doporučuje do 10 let, s celoživotním sledováním pro skupinu s vysokým rizikem. [7]

Ultrasonografie

Abychom se vyhnuli cystoskopii, na některých pracovištích se pro sledování papilární SBC používá ultrasonografie [8]. Ačkoliv ultrasonografie může zjistit SBC o několika milimetrech v průměru, její spolehlivost ve srovnání s cystoskopií není dostatečně stanovena.

Cytologie

Cytologické vzorky u SBC nízkého stupně často neprokáží abnormality [9]. Hlavní účel cytologického vyšetření moči je zjištění nebo sledování agresivní SBC, např. CIS. Negativní cytologie nevyklučuje přítomnost papilární léze v měchýři a nemá tedy místo ve sledování nádorů nízkého stupně. Vývoj k vyššímu stupni nádoru může být zjištěn cytologií, a proto ji dosud někteří urologové při sledování používají. Použití nových tumorových markerů ve sledování SBC není dosud stanoveno [10].

IVP

Rozvoj nádoru horních močových cest během sledování SBC je velmi vzácný, proto by IVP neměla být prováděna rutin-

ně [6,11]. Větší počet tumorů močových cest může být očekáván u vybraných skupin pacientů, například těžkých kuřáků, průmyslových dělníků a pacientů s nádory vysokého rizika nebo při přítomnosti vezikoureterálního refluxu. Nejvyšší frekvenci lze očekávat u Tis, proto by měla být IVP prováděna, pokud během sledování zůstává pozitivní cytologie [12].

Náhodné biopsie normálně vypadající sliznice při zjištění recidivy

Užitečnost náhodných biopsií u normálně vypadajícího epitelu je sporná a může být i nebezpečná, protože vytváří místa implantace nádorových buněk [13]. Je dostatečné odebrat biopsie pouze z viditelných uroteliálních abnormalit [14]. Pacienti s pozitivní cytologií bez viditelné abnormality však potřebují náhodné biopsie ke zjištění Tis. V tomto případě by měla být připojena biopsie při TUR z prostatické uretry.

6.2. Literatura

1. Kurth KH, Denis L, Bouffieux Ch, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31 A(11): 1840-1846.
2. Klau R, Loy V, Huland H. Residual tumours discovered in routine recurrent transurethral resection in patients with stage 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 316-318.
3. Kohrmann KU, Woeste M, Kappes J, Rassweiler J, Alken I. Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Akt Urol* 1994; 25: 208-213.
4. Abel PD. Follow-up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *Br J Urol* 1993; 72: 135-142.
5. Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, Woodhouse CRJ. Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? *Br J Urol* 1995; 75: 193-196.
6. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL, Walzer Y, Soloway MS. The relationship among multiple recurrences; progression and prognosis of patients with stages Ta and T1, transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153: 1823-1827.
7. Thompson RA Jr, Campbell EW, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 149: 10-14.
8. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non invasive bladder tumours: a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 172: Suppl 33-36.
9. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752.

10. Serratta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP22 in Surveillance after TUR of Recurrent Superficial Transitional Cell Carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 419-425.
11. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160: 45-48.
12. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabouig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ: its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-352.
13. Oosterlinck W, Kurth K, Schroder F, Sylvester R, Hammond B, members of the EORTC GU Group. A plea of cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with epirubicin in small superficial bladder tumours. *Eur Urol* 1993; 23: 457-459.
14. Witjes JA, Kiemeny LAL, Verbeek ALM, Heijbroek RP, Debruyne FMJ, members of the Dutch South East Cooperative Urological Group. Random bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer. A prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 1992; 10: 231-236.
15. Solsona E, Iborra IV, Mourns JL, Casanova JL, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 1995; 154: 1740-1743.

6.3 Sledování po radioterapii

Celoživotní sledování pomocí cystoskopie a exfoliativní cytologie moči je nezbytné i po radioterapii. Protože jde většinou o nádory prorůstající do svalů, další vyšetření ke zjištění systémového onemocnění by mělo být prováděno jako u pacientů po cystektomii. Povrchová recidiva nádoru může být řešena TUR a prospěšná může být přidána intravezikální chemo- nebo imunoterapie [1]. Invazivní recidiva by měla být léčena cystektomií, kdykoliv je to možné.

6.4 Literatura

1. Pisters LL, Tykochinsky G, Wajzman Z. Intravesical bacillus Calmette-Guérin or mitomycin C in the treatment of carcinoma in situ of the bladder following prior pelvic radiation therapy. *J Urol* 1991; 146: 1514-1517.

6.5 Sledování po radikální cystektomii

Riziko progresse nádoru po radikální cystektomii silně závisí na histopatologickém stadiu nádoru. Riziko progresse nádoru se zvyšuje postupně, od 5 % u pacientů podstupujících cystektomii pro pT1 G3 nádory [1,2] do téměř 100 % u pacientů s pN2 onemocněním [3,4].

Riziko progresse je nejvyšší během prvních 24 měsíců po cystektomii, klesá od 24. do 36. měsíce a je relativně nízké po 36. měsíci [3]. Progrese nádoru může vzniknout místně v malé pánvi, v regionálních nebo juxtaregionálních lymfatických uzlinách nebo jako vzdálené metastázy.

Navíc zbytky urotelu v horních močových cestách a/nebo uretře musí být kontrolovány na intraluminální recidivu nádoru. Celkové riziko intraluminálních recidiv je od 5 do 15 % a okolo 50 % případů vznikne během 12 měsíců. Riziko nového vzniku intraluminálního nádoru s časem neklesá [5-7].

Terapeutické souvislosti kontrolních vyšetření (role záchranné léčby)

Role záchranné léčby pro progresi nádoru po radikální cystektomii nebyla prospektivně hodnocena. Je však známo z kazuistik, že sekundární výkon s nebo bez adjuvantní léčby může prodloužit přežití bez známek nemoci pro menšinu pacientů s pánevními relapsy. To samé platí pro systémovou chemoterapii u pacientů se vzdálenými metastázami [8-10].

Dále nejsou k dispozici prospektivní údaje pro záchrannou terapii srovnávající asymptomatický a symptomatický relaps nádoru. Je však zřejmé, že pacienti se symptomatickým relapsem jsou často charakterizováni zhoršeným celkovým stavem a špatným Karnowského indexem [11]. Protože je dobře známo, že snížený Karnowského index po záchranné léčbě je předpovědí špatného výsledku, zdá se pravděpodobné, že úsilí zaměřené na časné zjištění progresse nádoru může vést ke zlepšení úspěšnosti záchranné léčby.

Které anatomické oblasti je třeba sledovat?

Po cystektomii hrozí pacientům nebezpečí progresse nádoru lokálně (v místě močového měchýře), celkově (lymfatické uzliny a vzdálené metastázy) nebo intraluminálně (horní močové cesty, uretra).

Lokální pánevní a retroperitoneální relapsy

Ze všech případů relapsu se 15 - 20 % nachází v malé pánvi a dalších 10 - 15 % v pánevních nebo retroperitoneálních lymfatických uzlinách. CT-snímky břicha a malé pánve mohou tedy vést k časnému zjištění až ve 35 % všech případů progresse onemocnění.

Vzdálené metastázy

Vzdálené metastázy se mohou vyskytnout v jakémkoliv orgánu: nejčastější místa jsou plíce následované kostmi. Riziko je opět nejvyšší v prvních 2 letech, klesá ve 3. roce a je relativně nízké po 3. roce. Více než 50 % pacientů s progresí onemocnění má vzdálené metastázy. To znamená, že pravidelný rentgen plic, kostní scan a ultrasonografie břicha (játra, ledviny) může vést k časné detekci vzdálených metastáz u 50 % pacientů.

Intraluminální recidiva

Nejpravděpodobnější místo intraluminální recidivy choroby je mužská uretra, pokud nebyla profylakticky odstraněna při cystektomii. Incidence recidivy v uretře je 5 – 13 %. Některé současné série udávají nižší riziko recidivy v uretře ve srovnání s historickými sériemi [12]. To musí být potvrzeno dlouhodobými výsledky. Protože incidence uretrálních tumorů je nízká, nutnost pravidelných kontrol je předmětem diskuse. Vyšetření uretry je možné endoskopicky a/nebo výplachovou cytologií. Protože riziko uretrální recidivy se snižuje v čase, celoživotní kontroly jsou nutné, pokud je uretrální kontrola považována v individuálním případě za vhodnou.

Intraluminální recidiva v horních močových cestách

Poměr náklady/přínos pravidelných vylučovacích urografií je omezen nízkou frekvencí nádorů horních močových cest a může tedy být částečně nahrazena ultrazvukem a močovou cytologií [13]. Nejvyšší incidence se vyskytuje u nádorů nejvyšších T a G stupňů.

6.6 Doporučení

1. Histopatologické stadium nádoru určuje riziko progresu nádoru; lokálně pokročilé primární nádory, a zvláště metastázy do uzlin předpovídají vysoké riziko progresu. Čím vyšší je riziko progresu, tím vyšší je potenciální přínos pravidelného sledování.
2. Pacienti přežívající více než 36 měsíců po cystektomii mají relativně nízké riziko další progresu nádoru. Potenciální přínos pravidelných kontrol je tedy největší v prvních 24 měsících.
3. Terapeutická účinnost záchranné léčby: je stále více důkazů, že nové chemoterapeutické látky významně zlepšují kurativní potenciál systémové chemoterapie.
4. Nutná vyšetření jsou ta, která jsou nezbytná ke zjištění dobře fungující derivace moči. Kontrolní vyšetření cílená na časnou detekci progresu nádoru nebo recidivy jsou definována jako volitelná a měla by být prováděna na základě individuálního rizikového profilu pacienta a na základě terapeutických souvislostí.

6.7 Literatura

1. Herr H, Jakse G. pT1 bladder cancer. Eur Urol 1991; 20: 1-8.
2. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hogenfellner R. Radical cystectomy often too late? Eur Urol 1987; 13: 361-367.

Tab. 3. Incidence refluxu a ureterální stenózy spojené s derivací moči.

Incidence (%)	Reflux (%)	Stenóza uretry (%)
Ileální konduit	100	10
Konduit z kolon	5	6
Ureterosigmoideostomie	5	5
<i>Pouch</i>		
Ileum	0	2
Smíšené ileum /kolon	0-7	8
Ortotopický měchýř (ileum)	0-3	25

3. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneighini A, Artibani W, Garbeglio A.

Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991; 14: 45-50.

4. Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thbroff JW, Huber C, Hohenfellner R.

Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. Urology 1996; 48: 868-875.

5. Beahrs JR, Fleming TR, Zirtcke H.

Risk of local urethral recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984; 131: 264-266.

6. Stockle M, Gokcebay E, Riedmiller H, Hogenfellner R. Urethral tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? J Urol 1990; 14: 41-43.

7. Zabbo A, Montle JE.

Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984; 131: 267-268.

8. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuarts-Harris R, Sosrody MF, Lowe BA.

A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992; 10: 1066-1073.

9. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weisberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC.

Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985; 133: 403-407.

10. Stoter G, Splinter TA, Child JA, Fossa SD, Denis L, van Oosterom AT, de Pauw M, Sylvester R. Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of the bladder. J Urol 1987; 137: 663-667.

11. Sengelov L, Nielsen OS, Kamby C, von der Maase H. Platinum analogue combination chemotherapy, carboplatin, and methotrexate in patients with metastatic urothelial tract tumors. A phase II trial with evaluation of prognostic factors. Cancer 1995; 76: 1797-1803.

12. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. Urol North Am 1994; 21: 645-651.

13. Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL. Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? Br J Urol 1991; 67: 29-31.

6.8 Sledování po derivaci moči

Sledování pacientů s derivací moči po cystektomii může být rozděleno do kapitol týkajících se vlastního výkonu, metabolických problémů v souvislosti s typem a rozsahem segmentu střeva, který byl použit, metabolických problémů v souvislosti s jímáním moči, infekce a rozvoje sekundárního karcinomu. Méně obvyklé segmenty střeva a jejich související problémy nebudou zvažovány.

Souvvislosti výkonu

Obvyklé problémy související s jakýmkoliv typem derivace moči jsou reflux a stenóza ureteru [1-9] (tab. 3). V tomto směru je důležitá kvalita ureterů, stejně jako antirefluxní technika [10-12]. Tyto problémy mohou vzniknout okamžitě, ale často se mohou vyvinout v pozdější době. Specifické problémy ileálních konduitů jsou elongace a vznik striktury, dále stenóza stomatu a infekce kůže [13-16]. Rezervoáry, používající různé kontinentní mechanismy, mají komplikace typicky související s typem provedené operace. Revize je nutná i ve zkušených rukou asi v 10 % případů. Tvorba kamenů uvnitř pouche je ve vztahu ke svorkám a také ostatním faktorům zmíněným níže [17].

Publikované výsledky operace ileálního pouche se odvíjejí z jedné série a měly by se tedy posuzovat s určitou opatrností [7]. U ortotopické náhrady měchýře je problematickým místem pro stenózu napojení na uretru (7 – 15 %). Navíc se mohou vyskytnout inkontinence (5 – 20 %) nebo neschopnost močení (ženy 30 %) [4,18-20]. Podíl pacientů s noční inkontinencí může být až 30 % [4,20].

Metabolické změny ve vztahu k segmentu střeva

Různé části střeva mají specifické funkce [20,21]. Proto metabolické problémy, které se vyskytují, záleží na rozsahu a typu segmentu střeva použitým pro vytvoření

derivace moči. Odstranění terminálního ilea povede v dlouhodobém výhledu (3 – 5 let) k nedostatku vitamínu B₁₂, vedoucím k anémii a periferní ireverzibilní neuropatii [19,22,23]. Načasování deficiencie závisí na množství zásob vitamínu B₁₂. Resekce více než 50 – 60 cm střeva může skončit poruchami metabolismu žluči a tuků. Může se vyskytnout zvýšené množství žlučových kamenů [24]. Chronický průjem je 2krát častější u pacientů s ileocekální resekcí ve srovnání s resekcí ilea [25]. Výskyt oxalátových kamenů může být také vyšší [21]. Problémy zde zmíněné se také vztahují k operacím zahrnujícím cekum a menší části ilea.

Metabolické změny související s jímáním moči

Reabsorpce elektrolytů z moči z kontinentní derivace je dobře známá [10,18,13]. Tato reabsorpce může být vyvážená pouze dostatečnou renální funkcí. Reabsorpce sodíku je výraznější v segmentech ilea, zatímco chloridy jsou reabsorbovány více v segmentech kolon [26,27]. Hyperchloremická acidóza je častější u pacientů s ureterosigmoidostomií a s kontinentními rezervoáry používajícími cekum [28-32]. Až 50 % čistých ileálních rezervoárů však vykazuje mírnou acidózu v důsledku reabsorpce amoniaku [33].

Kromě zvýšené reabsorpce elektrolytů se ledviny musí vypořádat s významně vyšší náloží tekutin. Je nejasné, jestli zvýšená nálož vede nebo nevede ke ztrátě ledvinové funkce, ale lze na to mít podezření z předchozích klinických studií u pacientů se solitárními ledvinami. Nedávné výzkumy odhalily podobnou ztrátu bez ohledu na typ derivace moči [34]. Močové kameny se mohou vyskytnout často jako následek hyperchloremické acidózy a v souvislosti s opakovanými infekcemi močového systému [2,33,35]. Všechny kontinentní typy derivace moči jsou spojeny se zvýšenou ztrátou kalcia, magnézia a fosfátů. Ačkoliv je známo, že se vyskytují poruchy reabsorpce kalcia, nebyly dosud pozorovány žádné významné defekty v kostní mineralizaci. [36,37].

Infekce močových cest

Bakterie se obvykle nacházejí v moči z ileálních konduktů [6,38]. Velmi málo je známo o skutečné incidenci infekcí močového systému u pacientů s kontinentními rezervoáry a ortotopickou náhradou měchýře. Navíc relevantnost

bakteriální kolonizace v kontinentních rezervoárech je neznáma [39,40]. V případě refluxu, kromě jeho významu pro tvorbu kamenů a pyelonefritidu, mohou být předpokládány systémové stejně jako lokální účinky [2]. Incidence kamenů v kontinentních rezervoárech je až 34 % po 5 letech a je spojena s infekcí stejně jako s metabolickými poruchami [41,42].

Sekundární nádory

Sekundární nádory se mohou vyvinout v důsledku onemocnění v horních močových cestách a uretře, ale mohou být také důsledkem neznámých mechanismů v segmentu střeva, použitým pro derivaci moči. Tumory se vyvíjejí zvláště v místech anastomóz mezi ureterem a střevem [17,45-47]. Medián latence pro rozvoj tumoru je kolem 25 let, ale nádory byly zjištěny už 5 let po výkonu [35]. Riziko nádoru je zvýšeno minimálně 400krát ve srovnání s normální populací.

Exkrece nitrosaminů a kontinuální vystavení karcinogenům, které mohly vyvolat původní karcinom, mohou vést k sekundárním nádorům [43]. Pacienti se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu tlustého střeva mohou být k těmto nádorům zvláště náchylní. Je velmi pravděpodobné, že je důležité, který segment střeva byl použit, protože ve srovnání se segmenty ilea je vyšší riziko karcinomu kolon [45, 48-52].

6.9 Doporučení

1. Horní močové cesty musí být vyšetřeny sonograficky, aby byla zjištěna dilatace močových cest a tvorba kamenů. Stoma musí být vyšetřeno na stenózu. U pacientů s opakovanými infekcemi močových cest by měl být vyloučen reflux a reziduální moč (náhrada močového měchýře).
2. Určení bazální hladiny B₁₂ v době operace: kontrolní vyšetření je závislé na úvodní hladině.
3. Renální funkce, hladiny elektrolytů a acidobazická rovnováha: měly by být zjišťovány pravidelně.
4. Sonografie a prostý snímek břicha by měly být prováděny každé 2 roky ke zjištění kamenů v horních močových cestách stejně jako v kontinentním rezervoáru.
5. Endoskopie by měla začít 5 roků po výkonu.

Souhrn schématu kontrol uvádí tab. 4.

Tab. 4. Sledování po derivaci moči.

Rok 1: ve 3 – 4měsíčních intervalech

- ultrazvuk ledvin a rezervoáru
- hladiny elektrolytů a kreatininu
- base excess

Roky 2 – 3: v 6měsíčních intervalech

- ultrazvuk ledvin a rezervoáru
- prostý snímek
- hladiny elektrolytů a kreatininu
- base excess

Rok 4: v ročních intervalech

- ultrazvuk ledvin a rezervoáru
- prostý snímek
- hladiny elektrolytů a kreatininu
- base excess
- hladina vitamínu B₁₂

Rok 5 a dále: v ročních intervalech

- ultrazvuk ledvin a rezervoáru
- prostý snímek
- hladiny elektrolytů a kreatininu
- base excess
- hladina vitamínu B₁₂
- koloskopie u pacientů s ureterosigmoidostomií

6.10 Literatura

1. Altwein JE, Jonas U, Hohenfellner R. Long term follow-up of children with colon conduit urinary diversion and ureterosigmoidostomy. J Urol 1977; 118: 832-836.
2. Assimos DG. Editorial: nephrolithiasis in patient with urinary diversion. J Urol 1996; 155: 69-70.
3. Goodwin WE, Harris AP, Kaufmann JJ, Beal JM. Open transcolonic ureterointestinal anastomosis: a new approach. Surg Gynecol Obstet 1957; 97: 282-295.
4. Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. J Urol 1993; 150: 40-45.
5. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrl R, Kahnoski RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. J Urol 1987; 137: 1136-1139.
6. Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later; analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. J Urol 1975; 114: 289-295.
7. Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD. Continent urinary diversion. J Urol 1989; 141: 1323-1327.
8. ThUroff JW, Aiken P, Riedmiller H, Jacobie GH, Hohenfellner R. 100 cases of Mainz pouch: continuing experience and evolution. J Urol 1988; 140: 283-288.
9. Wammack R, Fisch M, Buger R, Riedmiller H, Hohenfellner R. The appendix as a continence mechanism. In: Continent Urinary Diversion. Hohenfellner R, Wammack R (eds), 1991; 183-194.
10. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Further clinical experience with the ileal W-neobladder and a serous-lined extramural tunnel for orthotopic substitution. Br J Urol 1995; 76: 558-564.

11. Flohr P, Hefty R, Paiss T, Hautmann R. The ileal neobladder - updated experience with 306 patients. *World J Urol* 1996; 14: 22-26.
12. Reddy PK, Lange PH, Fraley EE. Total bladder replacement using detubularized sigmoid colon: technique and results. *J Urol* 1991; 145: 51-55.
13. Knapp PM Jr, Konnak JW, McGuire EJ, Savastano JA. Urodynamic evaluation of ileal conduit function. *J Urol* 1987; 137: 929-932.
14. Neal DE. Urodynamic investigation of the ileal conduit: upper tract dilatation and the effects of revision of the conduit. *J Urol* 1989; 142: 97-100.
15. Redman JF. Techniques to enhance the ileal conduit. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 125-129.
16. Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF Jr. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases. *J Urol* 1980; 124: 797-801.
17. Moorecraft J, DuBoulay CEH, Isaacson P, Atwell JD. Changes in the mucosa of colon conduits with particular reference to the risk of malignant change. *Br J Urol* 1983; 55: 185-188.
18. Hautmann RE, Paiss T, de Petriconi R. The ileal neobladder in women: 9 years of experience with 18 patients. *J Urol* 1996; 155: 76-81.
19. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskowsky G, Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol* 1995; 154: 1329-1333.
20. Studer LIE, Gerber E, Springer J, Zingg EJ. Bladder reconstruction with bowel after radical cystectomy. *World J Urol* 1992; 10: 11-19.
21. Andersson H, Filipson S, Hulten L. Determination of the fecal excretion of labelled bile salts after i.v. administration of 14C-cholic acid. An evaluation of the bile salt malabsorption before and after surgery in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 249-255.
22. Davidsson T, Linderg5rd B, Mansson W. Long-term metabolic and nutritional effects of urinary diversion. *Urology* 1995; 46: 804-809.
23. Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urol* 1993; 149: 255-257.
24. Steiner MS, Morton RA. Nutritional and gastrointestinal complications of the use of bowel segments in the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 743-754.
25. Roth S, Semjonow A, Waldner M, Hertle L. Risk of bowel dysfunction with diarrhoea after continent urinary diversion with ileal and ileocecal segments. *J Urol* 1995; 154: 1696-1699.
26. Fordtran JS, Rector FC, Carter NW. The mechanism of sodium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 1968; 47: 884-900.
27. Philips SF, Summerskill WHJ. Water and electrolyte transport during maintenance of isotonicity in human jejunum and ileum. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 686-698.
28. Diamond DA, Blight A, Samuel CT, Ransley PG. Ammonia levels in paediatric ureterosigmoidostomy patients: a screen for hyperammonaemia? *Br J Urol* 1991; 67: 541-544.
29. Ferris DO, Odel HM. Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *JAMA* 1950; 142: 634-639.
30. Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hypercloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery* 1985; 98: 561-569.
31. Koch MO, Gurevitch E, Hill DE, McDougal WS. Urinary solute transport by intestinal segments: a comparative study of ileum and colon in rats. *J Urol* 1990; 143: 1275-1279.
32. Stamey TA. The pathogenesis and implications of the electrolyte balance in ureterosigmoidostomy. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 103: 736-743.
33. Edin-Liljegren A, Grnabo L, Hedelin H, Johnsson O, Akerlund S, Petterson S. Concrement formation and urease induced crystallization in urine from patients with continent ileal reservoirs. *Br J Urol* 1996; 78: 57-63.
34. Kristiansson A, Wallin L, Mannson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. 1. Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. *Br J Urol* 1995; 76: 539-545.
35. Harzman R. Harnableitungskarzinom Fiktion oder Realitat? *Akt Urol* 1989; 20: 179-185.
36. Cunningham J, Bikle DD, Avioli LV. Acute but not chronic metabolic acidosis disturbs 25-hydroxy vitamin D3 metabolism. *Kidney Int* 1977; 25: 47-52.
37. Whiting SJ, Draper HH. Effects of a chronic acid load as sulfate or sulfur amino acids on bone metabolism in adults rats. *J Nutr* 1981; 111: 1721-1726.
38. Chan RCY, Reid G, Bruce AW, Costerton JW. Microbial colonization of human ileal conduits. *Appl Environ Microbiol* 1984; 48: 1159-1165.
39. Akerland S, Campanello M, Kaijser B, Johnsson O. Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment. *Br J Urol* 1994; 74: 177-181.
40. Arai Y, Kawakita M, Terachi T, Oishi K, Okada Y, Takeuchi H, Yoshida O. Long-term follow-up of the Kock and Indiana pouch procedures. *J Urol* 1993; 150: 51-55.
41. Terai A, Ueda T, Kakehi Y, Terachi T, Arai Y, Okada Y, Yoshida O. Urinary calculi as a later complication of the Indiana continent urinary diversion: comparison with the Kock pouch procedure. *J Urol* 1996; 155: 66-68.
42. Wilson TG, Moreno JG, Weinberg A, Ahlering TE. Late complications of the modified Indiana pouch. *J Urol* 1994; 151: 331-334.
43. Brauers A, Baron J, Jung P, Winkeltau G, Fiirezi L, Merk H, Jakse G. Expression of cytochrome P-4502E1 messenger RNA in adenocarcinoma at ureterosigmoidostomy site following exstrophy of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 979-980.
44. Nurse DE, Mundy AR. Metabolic complication of cystoplasty. *Br J Urol* 1989; 63: 165-170.
45. Goldstein MJ, Melamed MR, Grabstald H, Sherlock R. Progressive villous atrophy of the ileum used as a urinary conduit. *Gastroenterology* 1967; 52: 859-864.
46. Gosling J. The structure of the bladder and urethra in relation to function. *Urol Clin North Am* 1979; 6: 31-38.
47. Sohn M, Fyzei L, Deutz F, Lagrange W, Kirkpatrick JC, Braun JC. Signet ring cell carcinoma in adenomatous polyp at site of ureterosigmoidostomy 16 years after conversion to ileal conduit. *J Urol* 1990; 143: 805-807.
48. Carlen B, Willen R, Mansson W. Mucosal ultrastructure of continent cecal reservoir for urine and 1 st ileal nipple valve 2-9 years after construction. *J Urol* 1990; 143: 372-376.
49. Mansson W, Willen R. Mucosal morphology and histochemistry of the continent cecal reservoir for urine. *J Urol* 1988; 139: 1199-1201.
50. Philipson BM, Kock NG, Hockenstrom T, Norlen LJ, Ahren C, Hansson HA. Ultrastructural and histochemical changes in ileal reservoir mucosa after long term exposure to urine. A study in patients with continent urostomy (Kock pouch). *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 1235-1244.
51. Strachan JR, Rees HC, Williams G. Histochemical changes after ureterosigmoidostomies and colonic diversions. *Br J Urol* 1985; 57: 700-702.
52. Treiger BFG, Marshall FF. Carcinogenesis and the use of intestinal segments in the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 737-742.

7. ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU

BCG	bacillus Calmette-Guérin
CIS	carcinoma in situ
CT	počítačová tomografie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GC	gemcitabin a cisplatina
IVP	intravenózní pyelografie
MRC	Medical Research council
M-VAC	metotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina
NMP22®	protein nukleární matrix
SBC	povrchová rakovina močového měchýře
TCC	karcinom z přechodných buněk
TNM	tumor, uzlina, metastázy
TUR	transuretrální resekce

PODĚKOVÁNÍ

Chceme poděkovat těmto pracovníkům: Lobel B, Abbou CC, Brausi MA, Flanigan RC, Kameyama S, Orikasa S, Mac Caffrey J, Tachibana M, autorům práce *Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of bladder cancer: The influence of prognostic factors and the significance of random biopsies* (*Urol Oncol* 1998;4:94-105) za informace poskytnuté v tomto dokumentu; byly neobyčejně cenné při sestavování těchto Doporučení EAU pro karcinom močového měchýře.

*Doporučení EAU pro karcinom močového měchýře jsou podporována všemi členy Skupiny onkologické urologie EAU (předseda CC. Abbou). Členy skupiny onkologické urologie jsou pracovní komise EAU pro rakovinu ledvin, rakovinu penisu, rakovinu prostaty, rakovinu varlat a rakovinu měchýře.