

RAK SEČNEGA MEHURJA

Tanja Čufer

EPIDEMIOLOGIJA

Rak sečnega mehurja predstavlja 2 % vseh malignomov. Incidenca tega raka znaša v razvitih delih sveta - v Evropi in severni Ameriki 6 - 40 /100 000 prebivalcev letno. V Sloveniji se pojavlja približno tako pogosto kot v drugih evropskih deželah. Za rakom sečnega mehurja pogosteje zbolevalo moški kot ženske, in sicer v razmerju 3 : 1. Največja obolevnost je med 60. in 70. letom starosti. V zadnjih letih opažamo porast obolevanja za tem rakom pri mlajših moških.

VZROČNI DEJAVNIKI

Dokazan je vpliv nekaterih dejavnikov okolja in načina življenja na pogostnost vznika raka sečnega mehurja. Dokazano je, da kadilci zbolijo za njim dvakrat pogosteje kot nekadilci. Tudi pogosta vnetja in kamni sečnega mehurja zvečajo možnost za nastanek tega raka. Aromatski amini, ki so bili vse do nedavnega sestavina raznih barvil za tekstil in usnje, povečujejo možnost obolevanja za rakom sečnega mehurja, prav tako pa tudi nekatera zdravila (citostatik ciklofosfamid, analgetik fenacetin). Tudi predhodno obsevanje področja mehurja lahko deluje kancerogeno. V daljnih deželah je parazitoza shistosomiasa lahko povezana s kasnejšim nastankom raka sečnega mehurja.

HISTOLOGIJA TUMORJEV SEČNEGA MEHURJA

Tumorje sečnega mehurja delimo na benigne in maligne. Od benignih srečamo v mehurju zlasti papilome, vendar pa so zelo redki. Večina tumorjev sečnega mehurja je malignih tumorjev - karcinomov. Karcinom sečnega mehurja najpogosteje, v 90 %, vznikne iz ortotopnega prehodnoceličnega epitela. Veliko redkeje najdemo v mehurju poroženevajoč ali pa žlezni karcinom. Včasih je karcinom tako slabo diferenciran, da ga ne moremo opredeliti in govorimo o nediferenciranem karcinomu. Sarkomi in limfomi sečnega mehurja so izredno redki. Histopatolog pri pregledu tkiva vedno oceni tudi stopnjo malignosti - gradus prehodnoceličnega karcinoma.

NAČIN RASTI KARCINOMOV SEČNEGA MEHURJA

Karcinom sečnega mehurja lahko raste kot pečljat - papilarni tumor ali pa kot difuzna rašča v steni sečnega mehurja. V 90 % je karcinom sečnega mehurja lokalizirana bolezen, vendar pa v 80 % recidivira, in to ne le enkrat, ampak lahko tudi večkrat v življenju.

KLINIČNI ZNAKI TUMORJEV SEČNEGA MEHURJA

Klinična znaka, ki najpogosteje spremljata karcinom sečnega mehurja, sta krvav urin - hematurija in pogoste pekoče mikcije - polakizurija. Krvav urin srečamo pri okoli 75 % bolnikov, pri več kot polovici bolnikov je to edina težava. Neboleča hematurija je znak, pri katerem moramo pomisliti predvsem in najprej na tumor v sečilih.

PREISKAVE ZA POTRDITEV DIAGNOZE IN ZA DOLOČITEV RAZŠIRJENOSTI BOLENJA

Prva in najpomembnejša preiskava je klinični pregled bolnika. Nato opravimo laboratorijske preiskave, ki morajo vedno vsebovati nativni pregled urina in določitev dušičnih retentov v krvi. Najpomembnejša preiskava, s katero potrdimo diagnozo in določimo stadij karcinoma sečnega mehurja, je palpacija mehurja v anesteziji, s cistoskopijo in multiplimi biopsijami. Pri dokazanem karcinomu sečnega mehurja moramo zaradi določitve razširjenosti bolezni obvezno opraviti še intravenozno pielografijo, CT abdominalna in rentgenogram pljuč. Na podlagi vseh teh preiskav določimo razširjenost bolezni ali tako imenovani stadij bolezni. Pri tem se poslužujemo T N M klasifikacije. Po njej opredelimo tumor glede na njegovo velikost, globino invazije v steno sečnega mehurja (T), morebitno prizadetost bezgavk (N) in oddaljene metastaze (M) (tabela 1.). Na podlagi T N M klasifikacije razdelimo karcinome sečnega mehurja v štiri stadije.

Pri vsakodnevem delu se bolj kot delitev v stadije uveljavlja praktična delitev karcinomov sečnega mehurja v površinski karcinom, mišično invazivni karcinom, lokalno napredovali karcinom in metastatski karcinom.

PROGNOŠTIČNI FAKTORJI RAKA SEČNEGA MEHURJA

Dejavnika, ki bistveno vplivata na potek in zdravljenje raka sečnega mehurja, sta: velikost tumorja in globina vraščanja karcinoma v mišično steno. 5-letno preživetje bolnikov s površinskim karcinomom sečnega mehurja je okoli 80 %, z mišično invazivnim karcinomom okoli 40 %, pri lokalno napredovalem tumorju sečnega mehurja in pri metastatskem karcinomu pa je nižje od 5 %. Prognošičen pomen imata tudi histološki tip in gradus tumorja. Prehodnocelični karcinom je

prognostično ugodnejši od poroženevajočega ali žleznega karcinoma. V okviru prehodnoceličnega karcinoma pa je prognoza tem boljša, čim nižja je stopnja malignosti tumorja. Papilarni, pecljati tumorji so prognostično ugodnejši od nepecljatih difuznih. Od vseh zgoraj naštetih dejavnikov pa ni odvisna le prognoza bolezni, ampak tudi način zdravljenja.

V zadnjih letih v svetu in pri nas vedno bolj prodira spoznanje, da je rak sistemska bolezen, zato se vedno bolj uveljavlja kombinirano zdravljenje malignomov in sicer kombinacija lokalne terapije (kirurškega in/ali obsevalnega zdravljenja) s sistemsko. Kombinirano zdravljenje dobiva pomembno mesto tudi v zdravljenju karcinomov sečnega mehurja.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KARCINOMOV SEČNEGA MEHURJA

Sistemsko zdravljenje malignomov nasploh obsega hormonsko terapijo, zdravljenje s citostatiki ali kemoterapijo in imunoterapijo. Od zgoraj naštetih vrst sistemskega zdravljenja se pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja danes uveljavljata kemoterapija in imunoterapija. Sistemska zdravila lahko apliciramo lokalno (v mehur) ali pa sistemsko, in sicer z intraarterielno ali z intravenozno aplikacijo citostatikov.

INTRAVEZIKALNO ZDRAVLJENJE KARCINOMA SEČNEGA MEHURJA

Intravezikalno terapijo uporabljamo pri zdravljenju površinskega karcinoma sečnega mehurja. Uporabljamo kemoterapevtike in imunomodulatorje. Najuspešnejši in najprimernejši za intravezikalno terapijo so se izkazali citostatiki tiotepa, mitomicin C in doksorubicin, od imunomodulatorjev pa BCG vakcina. Uspehi zdravljenja s predhodno naštetimi citostatiki ali z BCG vakcino so praktično enaki. In kdaj pride v poštev intravezikalno zdravljenje? Površinski karcinom sečnega mehurja je skoraj vedno ponavljajoče se obolenje, ki pri približno 15 % bolnikov slej ko prej preide v mišično invazivni karcinom sečnega mehurja. Izkazalo se je, da z intravezikalno terapijo zmanjšamo število bolnikov, pri katerih bi se kasneje lahko razvil mišično invazivni karcinom, in zmanjšamo tudi število lokalnih recidivov. V primeru neradikalne transuretralne resekcije površinskega karcinoma sečnega mehurja ali v primeru, ko imamo opraviti s tako imenovanim karcinomom in situ, ki je skoraj vedno multilokularen, torej vznikne na več mestih, dosežemo z intravezikalnim zdravljenjem pri skoraj polovici bolnikov izginotje ostanka tumorja. Pri intravezikalnem zdravljenju je sicer manj stranskih učinkov kot pri sistemskem, vendar pa se nekateri le pojavljajo, predvsem tako imenovani kemični cistitis, s pogostimi, pekočimi mikcijami ter občasno

hematurijo. Pri intravezikalni imunoterapiji imajo bolniki pogosto zvišano telesno temperaturo, pojavi pa se lahko tudi splošno slabo počutje, podobno gripoznemu stanju. Le redko se zaradi intravezikalne kemoterapije pojavi supresija kostnega mozga. V pravilu je to zdravljenje dolgotrajno in traja več mesecev ali celo leto dni.

SISTEMSKA KEMOTERAPIJA

Zdravljenje s citostatiki se je izkazalo za uspešno pri zdravljenju napredovalih stadijev karcinoma sečnega mehurja. Pred približno 20 leti so za zdravljenje metastatskega karcinoma sečnega mehurja začeli uporabljati različne citostatike. Za sedaj velja kot najuspešnejši citostatik platinol, takoj za njim pa so še: metotreksat, doksorubicin, vinblastin, ciklofosfamid in drugi. Z uporabo različnih kombinacij citostatikov, ki vsebujejo večino ali vsaj tri od zgoraj naštetih, dosežemo remisijo obolenja pri več kot polovici bolnikov z metastatskim karcinomom sečnega mehurja. Remisije trajajo v povprečju okoli 12 mesecev. Za zdravljenje karcinoma sečnega mehurja danes najpogosteje uporabljamo polikemoterapevsko shemo MVC, ki obsega platinol, metotreksat in vinblastin, ali pa kemoterapevsko shemo MVAC, ki vsebuje poleg zgoraj naštetih citostatikov še doksorubicin. Z uporabo teh polikemoterapevtskih shem lahko pri več kot polovici bolnikov z metastatskim karcinomom sečnega mehurja dosežemo zmanjšanje tumorske mase, kar pomeni tudi zmanjšanje subjektivnih težav in boljše kvaliteto življenja. To izboljšanje traja v povprečju leto dni, čeprav danes ob uporabi citostatikov niso redki bolniki, ki lahko z metastatsko boleznijo živijo več let, nekateri celo do 5. Zdravljenje s citostatiki velja danes za standardno rutinsko zdravljenje metastatskega karcinoma sečnega mehurja.

Pri bolnikih z metastatskim karcinomom sečnega mehurja, ki so dobivali citostatike, so opazili, da citostatiki ne vplivajo le na metastaze, ampak da vplivajo tudi na tumor v mehurju. Pri skoraj polovici bolnikov je tumor v mehurju izginil. Ob tem se je terapevtom porodila misel, zakaj ne bi s citostatiki zdravili tudi bolnikov z nemetastatskim mišičnoinvazivnim karcinomom sečnega mehurja in jih v primeru, če bi s citostatiki dosegli, da bi tumor izginil, obvarovali pred cistektomijo. Študije strokovnjakov po svetu, zlasti v Ameriki, ki so vključevale dokaj veliko število bolnikov, so pokazale, da lahko s citostatiki in z dodatnim obsevanjem mehurja dosežemo, da tumor v mehurju povsem izgine (vrednoteno s citološkimi pregledi urina in multiplimi biopsijami ob kontrolni cistektomiji) pri okoli 60 % bolnikov. Čas je pokazal, da se pri okoli 70 % teh bolnikov tekom let ne pojavi recidivni tumor v mehurju, kar pomeni, da lahko pri približno polovici bolnikov z mišično invazivnim karcinomom sečnega mehurja s kombiniranim zdravljenjem s citostatiki in obsevanjem ohranimo mehur.

Tudi v Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1988 dalje zdravimo bolnike z mišično invazivnim karcinomom sečnega mehurja kombinirano s citostatiki in obsevanjem. Do sedaj smo tako zdravili 36

bolnikov in pri 22 bolnikih dosegli, da je tumor v mehurju klinično povsem izginil, kar pomeni, da smo uspeli bolnikom zaenkrat ohraniti mehur. Čas pa bo pokazal, kolikšen del teh bolnikov bo ostal zdrav, brez ponovnega vznika tumorja v mehurju in/ali pojava oddaljenih metastaz čez nekaj let. Takrat bomo tudi lahko ugotavljali, v čem ter pri katerih bolnikih je ta način zdravljenja metastatskega karcinoma sečnega mehurja boljši ali slabši od danes še vedno standardnega načina zdravljenja tega karcinoma s cistektomijo.

Glede na to, da se pri približno polovici bolnikov z mišično invazivnim karcinomom sečnega mehurja, ki so bili primarno zdravljeni s cistektomijo, kasneje razvijejo oddaljene metastaze, ki bolnika stanejo življenje, se v zadnjem času tudi v teh primerih zatekamo še k dodatnemu zdravljenju s citostatiki, k tako imenovani dopolnilni adjuvantni kemoterapiji. Namen dopolnilne kemoterapije je uničiti morebitne že prisotne mikrometastaze v telesu in s tem zmanjšati možnost kasnejšega metastatskega razvoja bolezni. Tudi za dokazilo te trditve bo potrebno počakati še nekaj časa.

Zdravljenje s citostatiki katerekoli bolezni, pa tudi karcinoma sečnega mehurja, spremljajo številni stranski sopojavi. S poznavanjem teh sopojavov, zlasti mehanizma njihovega nastanka, lahko mnoge od njih omilimo ali pa celo preprečimo. Prav zaradi tega je treba zdravljenje s citostatiki praviloma izvajati le v strogo specializiranih centrih, kjer je osebje večje svojega dela in ki je dovolj seznanjeno z delovanjem kemoterapevtikov.

Tabela 1:

TNM KLASIFIKACIJA TUMORJEV SEČNEGA MEHURJA

Tis	: intraepitelijski karcinom - karcinom in situ
Ta	: papilarni neinvazivni karcinom
T1	: karcinom vrašča v subepitelijsko tkivo
T2	: karcinom vrašča v površno mišično plast
T3	: T3a: karcinom vrašča v globoko mišično plast T3b: karcinom vrašča v perivezikalno maščevje
T4	: karcinom vrašča v sosednje organe
NO	: brez metastaz v bezgavkah
N1	: metastatska prizadetost ene bezgavke, velikost mase do 2 cm
N2	: metastaza v eni bezgavki, večja od 2 cm, ali v več bezgavkah, vendar nobena ne sme biti večja od 5 cm
N3	: metastatske bezgavke so večje od 5 cm
MO	: brez oddaljenih metastaz
M1	: oddaljene metastaze