

Kvalita transuretrálnej resekcie u stredne a vysoko rizikových novodiagnostikovaných svalovinu neinfiltrojúcich nádorov močového mechúra

MUDr. Roman Tomaškin¹, MUDr. Boris Eliáš, Ph.D.¹, MUDr. Katarína Machálek²,
doc. MUDr. Karol Kajo, Ph.D.², MUDr. Igor Sopilko¹, prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.¹

¹Urologická klinika JLF UK a MFN Martin

²Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN Martin

Cieľom práce bolo vyhodnotiť kvalitu primárnej TURB, stanoviť výskyt reziduálneho nádoru (RN) a vplyv klinických a histopatologických charakteristík primárneho nádoru na riziko ponechania RN. Do retrospektívnej štúdie sme zaradili 260 pacientov s novodiagnostikovaným svalovinu neinfiltrojúcim stredne a vysoko rizikovým NMM, reTURB absolvovali 124 pacienti. Hodnotili sme pohlavie, vek, pT, grading, počet a veľkosť primárnych nádorov, prítomnosť/nepítomnosť svaloviny v resekovanom tkanive, podanie/nepodanie epirubicínu do 6 hodín po TURB. Na štatistické vyhodnotenie boli použité jednofaktorové a multifaktorové analýzy. V našom súbore sme zistili 40% výskyt RN a 2,4% výskyt infiltrácie svaloviny pri reTURB. Prediktormi RN boli stupeň diferenciácie buniek a nepriaznivý cystoskopický nálež. Peroperačná instilácia epirubicínu neovplyvnila výskyt RN. Nepítomnosť svaloviny vo vzorkách po primárnej TURB nevedla v našom súbore k vyššej incidencii RN.

Kľúčové slová: uroteliálny karcinóm, transuretrálna resekcia, reTUR, reziduálny nádor.

Quality of transurethral resection in immediate and high risk primary non-muscle invasive bladder cancer

The aim of study was to evaluate the quality of primary transurethral resection of bladder tumour, to determine the incidence of residual tumour (RT) and the impact of clinical and histopathological characteristics of primary tumour on the risk of occurrence of RT. Consecutive 260 patients with intermediate and high risk primary non-muscle invasive bladder cancer were included in the study, repeat TUR was performed in 124 patients. Gender, age, pT stage, grade, number and diameter of primary tumours, presence/absence of muscle in TUR specimen and intravesical instillation of epirubicin within 6 hours after TUR were evaluated. Statistical univariate and multivariate analysis was performed. In our cohort the incidence of RT was 40 % with 2.4 % incidence of muscle invasion revealed in reTUR specimen. Significant predictors of RT were grade and unfavourable cystoscopic findings. Immediate intravesical epirubicin instillation did not change the incidence of RT. The absence of muscle in primary TUR specimen did not lead to the increased incidence of RT.

Key words: bladder neoplasms, transurethral resection, reTUR, residual tumour.

Endoskopie, 2008; 17(3–4): 59–63

Úvod

Zhubné nádory močového mechúra sa s približne 5–10% podielom na výskyte malígnych ochorení radia na 2. miesto medzi urogenitálnymi malignitami a u mužov na 4. miesto celkovo po karcinóme prostaty, pľúc a hrubého čreva. U žien je ochorenie asi 4-krát zriedkavejšie (1).

V našej populácii ide takmer vždy o karcinóm vychádzajúci z prechodných buniek uroteliu, pričom približne 70–75 % tvoria nádory, ktoré neinfiltrojú svalovinu močového mechúra (70 % pTa nádory bez infiltrácie lamina propria, 20 % pT1 nádory infiltrujúce lamina propria a 10 % carcinoma in situ), zvyšných 25–30 % tvoria nádory infiltrujúce svalovinu steny močového mechúra ($\geq$ pT2). Charakteristickým znakom nádorov neinfiltrojúcich svalovinu je častý výskyt recidív a vysoká prevalencia tohto ochorenia v populácii

pri dlhodobom prežívaní. Tieto faktory spolu s nákladnou liečbou progredujúcich a primárne invazívnych nádorov vedú k významným ekonomickým dopadom na systém zdravotnej starostlivosti.

Rozhodujúcim momentom v diagnostike a aj liečbe nádorov močového mechúra je transuretrálna resekcia všetkých viditeľných nádorov (TURB) s prípadnou biopsiou suspektných ložísk pri podozrení na prítomnosť carcinoma in situ (spolu s cytologickým vyšetrením moču). Boli publikované viaceré práce, ktoré pojednávajú o kvalite primárnej resekcie a výskyte reziduálneho nádoru po primárnej resekcii a ich vplyve na ďalší priebeh ochorenia. Reziduálny nádor sa podľa literárnych údajov vyskytuje u 22–72 % pTa a 20–78 % pT1 nádorov (2, 3, 4, 5). Určitá časť najmä tzv. včasných recidív (zistených pri prvej kontrolnej cystoskopii) môže byť spôsobená

nie vznikom nádoru de novo, ale ide o reziduálny (alebo prehliadnutý) nádor ponechaný pri primárnej resekcii v močovom mechúri. Predpokladá sa, že zlepšenie tohto nepriaznivého stavu môže priniesť opakovaná transuretrálna resekcia (reTURB) v mieste pôvodnej resekcie, prípadne na inom mieste močového mechúra, realizovaná s krátkym (cca 2–6-týždňovým) odstupom od primárnej resekcie.

Cieľom predkladanej práce bolo vyhodnotiť kvalitu primárnej transuretrálnej resekcie na základe:

1. stanovenia početnosti pTx nádorov (t. j. bez zachytenia svaloviny v tkanive pri primárnej resekcii), čo znemožňuje stanoviť definitívny terapeutický postup
2. výskytu reziduálneho nádoru pri reTURB s určením jeho charakteristík a so súčasným stanovením vplyvu klinických a histopa-

tologických faktorov primárneho nádoru na incidenciu pozitívnej reTURB.

Materiál a metódy

Do retrospektívnej štúdie bolo zaradených všetkých 260 primárne diagnostikovaných urologických nádorov močového mechúra neinfiltrovaných svalovinu liečených na Urologickej klinike MFN v rokoch 1991 až 2007, ktoré spĺňali nasledujúce kritériá pre reTURB: všetky pT1 nádory, všetky G3 alebo high grade nádory (podľa klasifikácie WHO 2004), nezachytená svalovina v tkanive po primárnej TURB, prítomnosť aspoň 4 nádorov v kavite močového mechúra a/alebo priemer nádoru viac ako 3 cm (stanovené počtom násobkov priemeru resekcnej slučky). V prípade dokončenia resekcii v druhom sedení pri zjavne inkompletnej primárnej TUR nebola táto považovaná za reTURB. Z celkového počtu 260 pacientov absolvovalo reTURB 124 pacientov. Všetci pacienti zaradení do tejto analýzy mali stredne a vysoko rizikové nádory podľa Smerníc EAU z roku 2002, pacienti s nízkym rizikom recidívy a progresie neboli do tejto analýzy zahrnutí. Diagnostika a liečba nádorov močového mechúra sa v uvedenom 16-ročnom období modifikovala podľa odporúčaní EAU a AUA, a to najmä v zmysle indikovania reTURB, včasnej instilácie chemoterapeutika po TURB a indikovania adjuvantnej intravezikálnej liečby. U pacientov boli hodnotené nasledujúce klinické a histopatologické parametre, ktoré mohli ovplyvniť kvalitu primárnej resekcii a riziko výskytu reziduálneho nádoru: vek, pohlavie, počet a veľkosť primárneho nádoru/nádorov, prítomnosť/neprotomnosť svaloviny vo vzorkách primárnej TURB, pT a grading nádoru, podanie/nepodanie epirubicínu do 6 hodín po TURB (možný chemoablačný efekt intravezikálnej chemoterapie). Kvalitu primárnej resekcii sme hodnotili na základe prítomnosti svaloviny v resekovanom tkanive a výskytu reziduálneho nádoru (podľa histologického nálezu vo vzorkách tkaniva získaného pri reTURB). Na štatistické hodnotenie vplyvu klinických a histopatologických faktorov primárnych nádorov na výskyt reziduálneho nádoru sme použili jednofaktorové analýzy (Chi-kvadrátový test, Mann-Whitney neparametrický test) a multifaktorovú analýzu (logistická regresná analýza).

Výsledky

Priemerný vek pacientov v čase primárnej TURB bol 64 rokov (medián 65 rokov, rozsah 26 až 93 rokov); pacienti boli sledovaní priemerne 55 mesiacov (3–204 mesiacov, medián

Tabuľka 1. Základná klinická a histopatologická charakteristika súboru

Primárny nádor močového mechúra	N = 260	100 %
Štádium		
pT1	183	70,4 %
pTa	37	14,2 %
pTx	40	15,4 %
Grading		
G1	107	41,2 %
G2	95	36,5 %
G3	58	22,3 %
Cystoskopický nález		
1–3 nádory a priemer do 3 cm	141	54,2 %
> 3 nádory alebo priemer nad 3 cm	103	39,6 %
> 3 nádory a priemer nad 3 cm	16	6,2 %
Konkomitantný CIS		
áno	12	4,6 %
nie	248	95,4 %
Peroperačná instilácia epirubicínu		
áno	66	25,4 %
nie	194	74,6 %

48 mesiacov). TURB absolvovalo 212 mužov (81,5 %) a 48 žien (18,5 %). Základná klinická a histopatologická charakteristika celého súboru je uvedená v tabuľke 1.

Prevažovali pT1 nádory (70,4 %), v 40 prípadoch (15,4 %) nebolo možné stanoviť s určitosťou patologické pT štádium, pretože vo vzorkách nebola prítomná svalovina (pTx). Najväčší podiel mali dobre diferencované nádory (41,2 %), podiel G3, resp. high grade nádorov (t. j. G3 + časť G2) bol 22,3 % resp. 38,0 % nádorov. Carcinoma in situ sa vyskytol len v 12 prípadoch, vždy išlo o konkomitantný karcinóm. Primárny CIS bez nálezu papilárneho nádoru nie je na našom pracovisku indikáciou na reTURB, preto pacienti s primárnym CIS neboli zaradení do nami analyzovaného súboru.

Instilácia epirubicínu nebola realizovaná u väčšiny pacientov (74,6 %) a to z viacerých dôvodov: v minulosti nebola táto liečba štandardnou súčasťou odporúčanej terapie; podávanie epirubicínu v peroperačnom období považujeme za medicínsky a ekonomicky prínosné najmä u pacientov s nízkym rizikom recidívy, kedy nie je indikovaná ďalšia adjuvantná udržiavacia intravezikálna liečba; u časti pacientov sme peroperačnú instiláciu kontraindikovali z dôvodu extenzívnej TURB s vyšším rizikom komplikácií; u starších pacientov s kratším očakávaným prežívaním so solitárnym primárnym nádorom (až následne histologicky potvrdeným ako pT1) sme

rovnako nepredpokladali významný benefit peroperačnej instilácie na početnosť recidív.

Po primodiagnostike (+ reTURB) podstúpilo 5 pacientov primárnu radikálnu cystektómiu (v dvoch prípadoch pre potvrdenie infiltrácie svaloviny vo vzorkách reTURB, v 3 prípadoch pre mnohopočetné papilárne nádory neriešiteľné transuretrálne) a 1 pacient orgán šetriacu bimodálnu liečbu (TURB + rádioterapia pre T2 nádor v reTURB vzorkách).

Opakovaná transuretrálna resekcia bola realizovaná za 3–5 týždňov po primárnej resekcii u 124 pacientov (47,7 %), pričom 82 % všetkých reTURB bolo uskutočnených od roku 2002, kedy sme reTURB indikovali u 102 zo 142 prípadov spĺňajúcich vyššie uvedené kritériá pre reTURB, vo zvyšných 40 prípadoch sa jednalo buď o starších pacientov so významnou komorbiditou alebo išlo o pacientov, u ktorých sme uprednostnili okamžité zahájenie adjuvantnej intravezikálnej liečby.

Vek ani pohlavie nemali v našom súbore významný vplyv na výskyt reziduálneho nádoru a teda ani kvalitu primárnej resekcii. Medián veku pacientov bez a s reziduálnym nádorom bol 64,5 resp. 66 rokov (Mann-Whitney, $p = 0,141$). Reziduálny nádor sa vyskytol u mužov v 42 % a u žien v 32 % prípadov (Pearson Chi-kvadrát, $p = 0,370$).

V tabuľke 2 sú uvedené patologické štádiá reTURB nálezov podľa patologického štádia

primárneho nálezu. Reziduálny nádor nebol nájdený v 74 (59,7%) prípadoch realizovanej reTURB. Reziduálny nádor bol najčastejšie zistený v prípade primárneho pT1 nádoru v 39 (44,3%) prípadoch, z toho v 1 prípade sa jednalo o nádor infiltrujúci svalovinu. V 3 prípadoch bol zistený CIS bez nálezu reziduálneho papilárneho nádoru, z toho v 2 prípadoch bol CIS zistený už v primárnej histológii spolu s konkomitantným T1G3 nádorom, v 1 prípade išlo o novozistený konkomitantný CIS u pacienta s primárne papilárnym G1 nádorom. V skupine pTa nádorov bol reziduálny nádor zistený v 5 (26,3%) prípadoch (1x rpT1, 4x rpTa), bez nálezu svalovinu infiltrujúceho nádoru alebo CIS.

Svalovina nebola zachytená u 40 (15,4%) z 260 pacientov (štádium pTx, tabuľka 1). ReTURB absolvovalo 17 z nich (tabuľky 2 a 4), reziduálny nádor sa vyskytol u 6 (35,3%) pacientov, v 11 prípadoch nebol histologicky preukázaný reziduálny nádor. V 4 prípadoch bol zistený rpTa-1 a v 2 (11,8%) prípadoch bola potvrdená infiltrácia svaloviny močového mechúra. V skupine 107 pacientov, ktorí mali zachytenú svalovinu pri primárnej resekcií a podstúpili reTURB malo reziduálny nádor 44 (41,1%) pacientov, infiltrácia svaloviny v reziduálnom nádore sa vyskytla v 1 prípade. Z celkového počtu 124 pacientov ktorí absolvovali reTURB sa teda svalovinu infiltrujúci reziduálny nádor vyskytol v 3 (2,4%) prípadoch. Nezistili sme významný rozdiel v početnosti reziduálneho nádoru podľa pT štádia primárneho nádoru (26,3% pri pTa vs 44,3% pri pT1 nádoroch, Pearson chi-kvadrát, $p = 0,148$) ani v závislosti od prítomnosti svaloviny vo vzorkách primárnej resekcie (35,3% pri pTx vs. 41,1% pri pTa-1, $p = 0,649$).

Reziduálny papilárny nádor bol zistený u 27,5% G1, 30% G2 nádorov a u 54,5% G3 nádorov. V 94 prípadoch patológ stanovil aj grading podľa WHO klasifikácie z roku 2004. Reziduálny nádor sa vyskytol u 28,6% low grade nádorov a 53,8% high grade nádorov. Zhoda v gradingu primárneho nádoru a reziduálneho nádoru bola v 82%, 67% a 92% pre dobre, stredne a zle diferencované nádory, pričom ani v jednom prípade nebol dobre a stredne diferencovaný karcinóm preklasifikovaný na zle diferencovaný. V našom súbore sme potvrdili významný rozdiel v početnosti reziduálnych nádorov v závislosti od stupňa diferenciácie primárnych nádorov, a to hlavne pri G3 nádoroch (Pearson chi-kvadrát, $p = 0,007$ pre G1 vs G2 vs G3, $p = 0,014$ pre low grade vs high grade nádory).

Cystoskopický primárny nález sme klasifikovali podľa počtu zistených nádorov (1–3/> 3)

Tabuľka 2 Výskyt reziduálneho nádoru podľa pT štádia primárneho nádoru močového mechúra

primárny nádor		reTURB (n = 124)				
štádium	rpT0	rpT1	rpTa	rpCIS	rpT2	rpTx
pT1 (n = 88)	49 (55,7%)	26 (29,5%)	7 (8,0%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)	2 (2,3%)
pTa (n = 19)	14 (73,7%)	1 (5,3%)	4 (21,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
pTx (n = 17)	11 (64,7%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)
Spolu	74 (59,7%)	29 (23,4%)	13 (10,5%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	2 (1,6%)

Tabuľka 3 Výskyt reziduálneho nádoru podľa gradingu primárneho nádoru močového mechúra

primárny nádor		reTURB histológia (n = 124)			
grading	negat*	rG1	rG2	rG3	
G1 (n = 40)	29 (72,5%)	9 (22,5%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	
G2 (n = 40)	28 (70%)	4 (10,0%)	8 (20,0%)	0 (0,0%)	
G3 (n = 44)	20 (45,5%)	0 (0,0%)	2 (4,5%)	22 (50,0%)	

*do tohto počtu sú započítaní aj 3 pacienti so zisteným CIS nádorom vo vzorkách reTURB bez zistenia reziduálneho papilárneho nádoru, v 1 prípade išlo o primárny G1 nádor bez primárneho diagnostikovania CIS, v 2 prípadoch išlo o primárny G3 nádor s už známym konkomitantným CIS

Tabuľka 4 Výskyt reziduálneho nádoru podľa prítomnosti svaloviny, cystoskopického nálezu a perioperačnej inštalácie epirubicínu

primárny nádor		reTURB histológia (n = 124)	
primárne zachytená svalovina		negat	pozit
nie (n = 17)		11 (64,7%)	6 (35,3%)
áno (n = 107)		63 (58,9%)	44 (41,1%)
cystoskopia		negat	pozit
<3cm a najviac 3 tumory (n = 52)		36 (69,2%)	16 (30,8%)
>3 cm alebo >3 tumory (n = 59)		36 (61,0%)	23 (39,0%)
>3 cm a >3 tumory (n = 13)		2 (15,4%)	11 (84,6%)
epirubicín perioperačne		negat	pozit
nie (n = 82)		49 (59,8%)	33 (40,2%)
áno (n = 42)		25 (59,5%)	17 (40,5%)

a priemeru najväčšieho nádoru (< 3/> 3 cm). Na základe týchto parametrov sme stanovili prítomnosť žiadneho, jedného alebo dvoch nepriaznivých prognostických faktorov. Početnosť pozitívnych reTURB náleзов v závislosti od cystoskopického nálezu uvádza tabuľka 4. Najvyššie riziko ponechania reziduálneho nádoru (84%) predstavoval výskyt viac ako 3 primárnych nádorov s priemerom aspoň jedného z nich viac ako 3 cm. V prípade len jedného nepriaznivého prognostického faktora bol výskyt reziduálneho nádoru v 39%, v prípade najviac 3 nádorov s priemerom do 3 cm sme reziduálny nádor zistili v 31% prípadov. Rozdiel vo výskyte reziduálnych nádorov v závislosti od cystoskopického nálezu podľa počtu nepriaznivých prognostických faktorov bol aj štatisticky významný (Pearson chi-kvadrát, $p = 0,002$). Rozdiel vo výskyte reziduálnych nádorov podľa toho, či pacientom bol alebo nebol aplikovaný peroperačne epirubicín (do 6 hodín

po TURB) sme nezistili (Pearson chi-kvadrát, $p = 0,980$, tabuľka 4).

V multifaktorovej logistickej regresnej analýze sme preukázali významný vplyv na výskyt reziduálneho nádoru len v prípade gradingu ($p = 0,006$) a cystoskopického nálezu ($p = 0,001$). Ostatné klinické a histopatologické parametre primárneho nádoru (pT štádium, prítomnosť/nepriťomnosť svaloviny, jednorazové podanie epirubicínu, vek a pohlavie) nemali na výskyt reziduálneho nádoru významný vplyv.

Diskusia

Úlohou transuretrálnej resekcie je úplné odstrániť pokiaľ možno všetky nádory v močovom mechúri a na základe histopatologického vyšetrenia zresekovaného nádorového tkaniva stanoviť rozsah ochorenia (patologické štádium) a stupeň diferenciácie buniek. Tieto parametre spolu s ďalšími klinickými faktormi (počet a veľkosť nádorov, primárny resp. recidivujúci

nádor a pod.) vedú k rozhodnutiu o ďalšom terapeutickom postupe. Je zrejme, že nesplnenie týchto základných cieľov môže mať za následok nesprávne stanovenie štádia ochorenia a u časti pacientov vedie k nesprávnemu rozhodnutiu o ďalšom terapeutickom postupe. Výsledkom neadekvátnej TURB je prítomnosť reziduálneho ochorenia v močovom mechúri a u časti pacientov môže dôjsť k podštádiovaniu ochorenia. Konzekvencie sú nasledovné:

1. **podštádiovanie ochorenia;** chybné diagnostikovanie svalovinu neinfiltrojúceho nádoru napriek prítomnej infiltrácii svaloviny môže mať za následok nesprávnu liečbu (t. j. z terapeutického úvahy je potenciálne vylúčená cystektómia ako štandardný terapeutický postup pri svalovinu infiltroujúcom nádore močového mechúra). Riziko podštádiovania sa podľa literatúry uvádza u 2–28 % T1 nádorov (pri reTURB alebo cystektómii sa zistí infiltrácia svaloviny), v prípade, že v resekovanom tkanive nie je prítomná svalovina, stúpa riziko podštádiovania na 20–50 % (6, 7).
2. **reziduálny nádor;** je nepriaznivým prognostickým faktorom a predstavuje najmä u stredne a vysoko rizikových nádorov signifikantne horšiu prognózu z pohľadu rizika recidív ako aj progresie ochorenia. Herr a Donat sú presvedčení, že reziduálny zle diferencovaný pT1 nádor predstavuje pre pacienta vysoké riziko včasnej progresie napriek intravezikálnej imunoterapii a u tejto skupiny pacientov odporúčajú včasnú cystektómiu (8). Samotná prítomnosť reziduálneho pT1 nádoru viedla v ich súbore pacientov k signifikantne vyššiemu výskytu progresie do svaloviny počas 5-ročného sledovania (82 % vs. 19 % pri rpT0-Ta) (9). Ako uvádzajú Divrik a kol., podávanie mitomycínu intravezikálne nekompenzuje neadekvátne realizovanú TURB s ponechaním reziduálneho nádoru v močovom mechúri (10).

Význam kvality TURB na výskyt včasnej recidívy preukázala kombinovaná metaanalýza 2410 pacientov zo 7 EORTC štúdií (2). V tejto štúdii bola kvalita TURB jediným faktorom, ktorý vysvetľoval rozdiely vo výskyte včasných recidív. V závislosti od inštitúcie, kde bola realizovaná TURB kolísal výskyt recidívy primárne solitárneho nádoru pri prvej kontrolnej cystoskopii od 3,4–20,6 % (bez intravezikálnej liečby) a od 0–15,4 % pacientov (s intravezikálnou liečbou). Pri primárne viacpočetných nádoroch, kedy všetci pacienti dostávali adjuvantnú intravezikál-

Tabuľka 5 Výskyt reziduálneho nádoru a infiltrácie svaloviny pri reTURB uvádzaný v literatúre (3, 4, 5, 7, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

Autor	Súbor pacientov	reziduálny nádor	upstaging (pT2)
Brauers	42 pT1	64 %	4,7 %
Klän	46 pT1	43 %	2 %
Schwaibold	136 pT1	52 %	10 %
Köhrmann	76 pT1*	27 %	1,3 %
Schips	110 pTaT1	36 %	8 %
Rigaud	52 pT1	37 %	4 %
Mersdorf	45 pT1	58 %	9 %
Herr	96 pTaT1	75 %	29 %
Horňák	pTaT1 high grade**	65 %	26 %
Grimm	124 pTaT1	33 %	4 %
Tomaškin	124 pTaT1	40 %	2,4 %
*podiel G3 nádorov v súbore len 10 %			
**vrátane prípadov upstagingu zo štádia Ta na T1			

nu liečbu sa recidíva vyskytla u 7,4–45,8 % pacientov. Žiadny iný sledovaný klinický, histopatologický ani terapeutický faktor nevysvetľoval tieto rozdiely vo výskyte recidív. Jednou z diskutovaných príčin bola pravdepodobná prítomnosť reziduálneho nádoru po neúplnej resekcii.

Náš súbor tvorilo 260 pacientov s primárnymi urotelovými nádormi močového mechúra, ktorí spĺňali kritériá na indikovanie reTURB (vychádzali sme z kombinovaných odporúčaní viacerých autorov) a zároveň išlo o stredne a vysoko rizikové nádory podľa rizika vzniku recidívy, resp. progresie. Pri hodnotení kvality primárnej transuretrálnej resekcii sme vychádzali z hodnotenia nasledujúcich parametrov:

1. výskyt svaloviny v primárne resekovanom tkanive + riziko podštádiovania
2. výskyt reziduálneho nádoru pri reTURB.

Ad 1

Svalovina nebola patológom popísaná v 40 (15,4 %) prípadoch, z toho u 17 pacientov bola indikovaná reTURB (u 23 pacientov sme sa v čase stanovenia diagnózy vzhľadom ku ďalším klinickým a histopatologickým charakteristikám priklonili k stanovisku, že infiltrácia svaloviny je nepravdepodobná a pri týchto nádoroch sme postupovali ďalej ako pri svalovinu neinfiltroujúcich nádoroch močového mechúra). Zahraniční autori zvyčajne neuvádzajú kategóriu pTx nádorov v prípade nezachytenia svaloviny v resekovanom tkanive a vždy sa priklonili k stanoveniu pTa resp. pT1 štádia, napriek tomu, že chýbanie svaloviny udávajú v cca 30–40 % prípadov (11, 12, 13). Preto nemôžeme porovnať naše a publikované výsledky. Herr však uvádza, že v prípade, ak vo vzorkách TURB T1 nádorov nebola

prítomná svalovina, tak pri reTURB bola zistená infiltrácia svaloviny až v 49 % prípadov (14). V našom súbore neprítomnosť svaloviny v primárne resekovanom tkanive nebola príčinou signifikantne vyššieho výskytu reziduálneho nádoru pri reTURB oproti pTa-1 nádorom (35 % vs 41 %, Chi-kvadrátový test, $p = 0,649$). Ak v primárne resekovanom tkanive nebola zachytená svalovina, bola pravdepodobnosť infiltrácie svaloviny v reziduálnom nádore vyššia, v našom súbore 2/17 prípadov (11,8 %) vs. 1/107 prípadov (0,9 %), avšak nízky počet svalovinu infiltroujúcich reziduálnych nádorov v našom súbore nám nedovoľuje robiť definitívne závery. V dôsledku diagnostikovania T2 nádoru pri reTURB podstúpili dvaja pacienti radikálnu cystektómiu a jeden pacient orgán šetriacu bimodálnu liečbu (TURB + rádioterapia). Carmack a Soloway pripúšťajú, že u pacientov s low grade papilárnymi nádormi nie je prítomnosť svaloviny v resekovanom tkanive nevyhnutná. Naopak v prípade T1 nádorov ju považujú za potrebnú kvôli signifikantnému riziku podštádiovania ochorenia (15).

Ad 2

Reziduálny nádor sa v podsúbore 124 pacientov, ktorí podstúpili opakovanú transuretrálnu resekciu vyskytol v 50 (40,3 %) prípadoch, vrátane 3 prípadov diagnostikovania CIS, ktorého liečba však nespočíva v odstránení nádoru transuretrálnou resekcii (preto z pohľadu úplnosti TURB nešlo o reziduálny nádor). Na porovnanie uvádzame v tabuľke 5 publikované údaje o výskyte reziduálneho nádoru a upstagingu na pT2 nádor. V súvislosti s nimi treba podotknúť, že v niektorých štúdiách išlo o reTURB realizovanú štandardne u všetkých pacientov s diagnostikovaným nádorom močového mechúra

(primárnym alebo recidivujúcim), takže sa v populácii pacientov vyskytovali aj nízko rizikové Ta nádory, čo samozrejme znižuje pravdepodobnosť ponechania reziduálneho nádoru pri primárnej TURB. V našom súbore boli na reTURB indikované T1 nádory, G3 nádory a časť G2 (high grade) nádorov, v prípade Ta alebo G1 resp. low grade nádorov muselo ísť o viac ako 3 nádory alebo nádory s priemerom viac ako 3 cm, resp. nebola prítomná svalovina v primárne zresekovanom tkanive (pTx). Všetky tieto charakteristiky nádorov považujeme za rizikové pre ponechanie reziduálneho nádoru pri primárnej TURB.

V prípade T1 nádorov bolo riziko výskytu reziduálneho nádoru vyššie oproti Ta a Tx nádorom (45 % vs. 26 % vs. 35 %), avšak rozdiel nebol významný. Dediferenciácia buniek významne zvyšovala riziko reziduálneho nádoru s 54 % výskytom pri G3 nádoroch oproti 30 % a 28 % výskytu u G2 a G1 nádorov. V našom súbore sme vyšší grading reziduálneho nádoru zistili len v 2 prípadoch (G1 na G2), ani v jednom prípade nebol dobre a stredne diferencovaný karcinóm preklasifikovaný na zle diferencovaný. Ak mal pacient cystoskopicky diagnostikované viac ako 3 nádory a priemer aspoň jedného z nich nad 3 cm, bolo riziko ponechania reziduálneho nádoru významne vyššie (85 %). Neprítomnosť svaloviny nezvyšovala riziko výskytu reziduálneho nádoru (35 % vs 41 %). Ako sme už uviedli, v našom súbore 124 pacientov, ktorí absolvovali reTURB sme upstaging na pT2 diagnostikovali v 3 prípadoch (2,4 %). Podobne ako Divrik pri podávaní mitomycínu sme ani my nepotvrdili chemoablačný vplyv peroperačne podávaného epirubicínu (40 % vs 40 %) (10).

Záver

Ku každej transuretrálnej resekcií nádorov močového mechúra treba pristupovať s vedomím, že jej kvalita má významný vplyv na ďalší priebeh malígneho ochorenia pacienta. V našom súbore stredne a vysoko rizikových nádorov močového mechúra sme preukázali, že kvalitná primárna resekcia minimalizuje riziko podštádiovania primárneho ochorenia. Neprítomnosť svaloviny zvyšuje riziko výskytu svaloviny infiltrujúceho nádoru močového mechúra, avšak v našom súbore bolo riziko podštádiovania ochorenia nízke, rovnako sme nezaznamenali vyšší výskyt reziduálneho nádoru. Reziduálny

nádor je pri transuretrálnej resekcií nádorov močového mechúra realitou a môže zohrávať významnú úlohu v ďalšom priebehu ochorenia.

Odporúčaný postup pri transuretrálnej resekcií nádorov močového mechúra:

- Iničiálna cystoskopia pomocou bočnej a priamej optiky s použitím kamerového videosystému. Postupná resekcia všetkých viditeľných nádorov, vrátane odberu vzoriek zo spodiny a okrajov (frakcionovaná TURB). Na záver fulgurácia spodiny a okrajov až po sliznicu normálneho vzhľadu. Boli publikované údaje o tzv. en bloc resekcií, benefit takéhoto postupu bude potrebné overiť v ďalších štúdiách (22).
- Biopsia zo suspektných plošných ložísk je plne indikovaná, randomizované biopsie zo sliznice normálneho vzhľadu sa neodporúčajú. Biopsia z prostatickej uretry v prípade tumoru v hrdle močového mechúra a pri predpokladanej indikácii na cystektómiu.
- Bimanuálna palpácia pred a po transuretrálnej resekcií má výpovednú hodnotu len v prípade početných alebo objemných nádorov močového mechúra, pri ktorých je vyššie riziko infiltrácie a tiež vyššia pravdepodobnosť správneho posúdenia palpačného nálezu. V praxi len zriedkavo prináša doplňujúcu informáciu k cystoskopickému a následne histologickému nálezu.
- Dôkladná hemostáza.
- Na záver výkonu znovu cystoskopia pomocou bočnej, event. priamej optiky s použitím kamerového videosystému.

Literatúra

1. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder Cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, 2005; 66(Suppl 6A): 4–34.
2. Brausi M, Collette L, Kurth K. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A Combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002; 41: 523–531.
3. Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol*, 2003; 170: 433–437.
4. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, et al. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2006; 97: 1199–1201.
5. Horňák M, Galbavý Š, Bárdoš A. Histopatologická charakteristika nádorov močového mechúra: Analýza vlastného materiálu podľa WHO klasifikácie 2004. *Klin urol*, 2006; 2: 66–69.

6. Miladi M, Pyeromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*, 2003; 43: 241–245.
7. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*, 1999; 162: 74–76.
8. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2006; 97: 1194–1198.
9. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*, 2007; 177: 75–79.
10. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: A prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2006; 175: 1641–1644.
11. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, et al. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. *Am J Clin Pathol*, 2000; 113: 275–279.
12. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term followup of 276 consecutive patients. *Br J Urol*, 1998; 81: 686–691.
13. Bernardini S, Billerey C, Martin M, et al. The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 overexpression on progression of stage T1 bladder carcinoma. *J Urol*, 2001; 165: 42–46.
14. Herr HW. Does cystoscopy correlate with histology of recurrent papillary tumours of the bladder? *BJU Int*, 2001; 88: 683–685.
15. Carmack AJK, Soloway MS. The diagnosis and staging of bladder cancer: From RBCs to TURs. *Urology*, 2006; 67(Suppl 3A): 3–10.
16. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? *J Urol*, 2001; 165: 808–810.
17. Klän R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1991; 146: 316–318.
18. Köhrmann KU, Woeste M, Kappers JH, et al. Der wert der transurethralen nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Akt Urol*, 1994; 25: 208–213.
19. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*, 2002; 59: 220–223.
20. Rigaud J, Karam G, Braud G, et al. Value of second endoscopic resection in stage T1 bladder tumors. *Prog Urol*, 2002; 12: 27–30.
21. Mersdorf A, Brauers A, Wolff JM, et al. Second transurethral resection for superficial bladder cancer: a must? *J Urol*, 1998; 159(Suppl): 143, A542.
22. Lodde M, Lusuadi R, Palermo S, et al. En bloc transurethral resection of bladder tumors: Use and limits. *Urology*, 2003; 62: 1089–1091.

MUDr. Roman Tomaškin

Urologická klinika JLF UK a MFSN
Kollárova 2, 036 01 Martin,
Slovenská republika
tomaskin@yahoo.co.uk