

původní práce

HODNOCENÍ VÝZNAMU KLINICKO-PATOLOGICKÝCH PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ U NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE NEINFILTRUJÍCÍCH SVALOVINU

PROGNOSTIC VALUE OF CLINICO-PATHOLOGICAL FACTORS
IN PATIENTS WITH TAT1 BLADDER CARCINOMA

Michael Pešl¹, Viktor Soukup²,
Marko Babjuk³, Pavel Dundr⁴,
Otakar Čapoun², Zuzana Vaňová²

¹Urologické oddělení 1. LF UK a FNB, Praha

²Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³Urologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

⁴Patologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

Došlo: 13. 6. 2011.

Přijato: 30. 8. 2011.

Kontaktní adresa

MUDr. Michael Pešl, FEBU
Urologické oddělení 1. LF UK a FNB
Budínova 2, 180 00 Praha 8
e-mail: pesl_m@hotmail.com

Práce byla podpořena granty IGA MZ NC
8095-3, VZ MSM 0021620808 a IGA MZ
č. 8934-3/2006.

Souhrn

Pešl M, Soukup V, Babjuk M, Dundr P,
Čapoun O, Vaňová Z. Hodnocení významu
klinicko-patologických prognostických fak-
torů u nádorů močového měchýře neinfil-
trujících svalovinu

Cíl:

Cílem práce je ověřit význam jednotlivých
vybraných prognostických faktorů na vlast-

ním souboru pacientů s TaT1 tumory močo-
vého měchýře.

Metoda:

Do studie bylo zařazeno 178 mužů a 68 žen,
průměrný věk 66,8 let (18–90 let). Pacienti
byli rozděleni do skupin podle stupně nádoro-
vé invaze, míry histopatologické diferenciaci,
mnohočetnosti a dle přítomnosti carcinoma *in*
situ (CIS). U jednotlivých skupin jsme hodno-
tili riziko recidivy a progresi.

Výsledky:

Tumor T1 byl přítomen u 98 (33 %) pacientů,
Ta u 119 (48 %) pacientů. Tumor G1 byl pří-
tomen u 80 (33 %), G2 u 105 (43 %) a G3 u 42
(17 %) pacientů. Ve 107 (43 %) případech se
jednalo o mnohočetný tumor, ve 139 (57 %)
o solitární tumor. Přítomnost CIS patolog
popsal u šesti (2 %) pacientů. Jako signifikantní
prognostický faktor střední doby do recidivy
se ukázala nádorová diferenciace ($p = 0,0464$)
a mnohočetnost tumoru ($p = 0,0459$). Signi-
fikantním rizikovým faktorem progresi jsme
prokázali hloubku nádorové invaze ($p = 0,001$)
a buněčná diferenciace ($p = 0,001$).

Závěry:

Na základě hodnocení klinicko-patologic-
kých prognostických faktorů můžeme pacien-
ty s TaT1 tumory močového měchýře zařadit
do jednotlivých prognostických skupin, které

se liší ve sledování i léčbě. Výsledky naší studie odpovídají údajům uváděným ostatními autory.

Klíčová slova:

močový měchýř, prognostické faktory, progres, recidiva, uroteliální nádory.

Summary

Pešl M, Soukup V, Babjuk M, Dundr P, Čapoun O, Vaňová Z. Prognostic value of clinico-pathological factors in patients with TaT1 bladder carcinoma

Aim:

The aim of our study is to assess significance of different prognostic factors in patients with TaT1 bladder tumour.

Methods:

There were 178 men and 68 women enrolled in the study, mean age 66.8 years (18–90 years). Patients were divided into groups according to tumour stage, grade, multiplicity and concomitant carcinoma in situ (CIS). We focused on

evaluation of recurrence and progression free survival.

Results:

Tumour T1 was found in 98 (33%) patients, Ta in 119 (48%) patients. Tumour G1 was found in 80 (33%), G2 in 105 (43%) and G3 in 42 (17%) patients. The tumour was multiple in 107 (43%) cases and solitary in 139 (57%) cases. Concomitant CIS was described in 6 (2%) patients. As a significant prognostic factor of recurrence free survival was found tumour grade ($p = 0.0464$) and multiplicity ($p = 0.0459$). Significant prognostic factor of progression was tumour stage ($p = 0.001$) and grade ($p = 0.001$).

Conclusion:

We conclude that assessment of clinicopathological prognostic factors in patients with TaT1 bladder tumours is useful for stratification of their follow-up and treatment. Our results correlate with other authors.

Key words:

prognostic factors, progression, recurrence, urinary bladder, urothelial carcinoma.

ÚVOD

Uroteliální nádory močového měchýře jsou častým onemocněním. Podle NOR ČR (1) se jedná o šesté nejčastější maligní onemocnění u mužů a třinácté u žen. Jeho incidence u nás, podobně jako v ostatních vyspělých zemích, trvale vzrůstá. Podle histologického typu dělíme nádory močového měchýře na uroteliální (přes 90 %), dále epidermoidní karcinomy (6–7 %) a adenokarcinomy (do 2 %). Ostatní typy, jako např. sarkomy, malobuněčné karcinomy, feochromocytomy či lymfomy nalézáme vzácně (2). Podle stupně nádorové invaze dělíme uroteliální karcinomy na svalovinu detruzoru neinvazující (TIS, Ta a T1) a dále svalovinu invazující (T2–4). Neinvazující tumory měchýře tvoří v době diagnózy 70 až 80 % všech uroteliálních tumorů (3).

Charakteristickými vlastnostmi neinvazujících uroteliálních tumorů je multifokální výskyt a vysoké riziko recidivy onemocnění v průběhu sledování (až 80 %). V případě recidivy onemocnění může dojít k progresi z nein-

filtrující do invazující formy. Toto riziko kolísá mezi 2 a 50 % dle typu primárního nádoru. Z důvodu vysokého rizika recidiv onemocnění jsou pacienti doživotně dispenzarizováni. Sledování spočívá v pravidelných cytologických vyšetřeních moči a cystoskopiích.

V současné době není znám spolehlivý prognostický faktor, který by dokázal přesně předpovědět budoucí chování této malignity. Mezi rutinně využívané prognostické faktory patří stupeň nádorové invaze dle TNM klasifikace, stupeň buněčné diferenciace, velikost nádoru, počet předchozích recidiv, přítomnost konkomitantního TIS a výsledek první kontrolní cystoskopie po 3 měsících. Tyto klinicko-patologické faktory nám umožňují zařadit pacienty do rizikových skupin, mezi kterými jsou rozdíly v doporučeném sledování i následné léčbě (4). Doporučení hodnotit tyto faktory a stratifikovat léčbu pacientů dle rizikových skupin je uvedeno v Guidelines EAU (5).

V naší prospektivní studii jsme hodnotili význam klasických prognostických faktorů, jakými jsou nádorová invaze, stupeň buněčné

diferenciace, mnohočetnost nádoru a přítomnost CIS pro odhad rizika recidivy, resp. progresu onemocnění.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

V období od srpna 2001 do září 2006 (střední doba sledování 22 měsíců) bylo na Urologické klinice 1. LF UK a VFN ošetřeno celkem 379 pacientů s nově diagnostikovaným (primozáchytem) tumorem močového měchýře. Z tohoto celkového množství bylo 246 (178 mužů a 68 žen) pacientů s neinvazivním (TaT1) karcinomem. Znamená to, že týdně byl zachycen zhruba jeden pacient s tímto onemocněním. Průměrný věk v době diagnózy byl 66,8 let (18–90 let). U mužů byl průměrný věk o málo nižší – 66,4 let oproti ženám 67,4 let.

Všichni pacienti s prokázaným nádorem močového měchýře podstoupili transuretrální resekci tumoru (TUR), nádory byly histologicky verifikovány a hodnoceny dle TNM klasifikace z roku 1997. Random biopsie nebyly prováděny. V indikovaných případech jsme s odstupem 2 až 6 týdnů provedli druhou dobu transuretrální resekce (re-TUR). Pacienti, u nichž byl při re-TUR prokázán svalovinu infiltrující tumor, byli z dalšího sledování vyřazeni. Intravezikální instilační léčba byla indikována dle aktuálně platných doporučení Guidelines EAU (5). Pacienti byli rozděleni do skupin dle hloubky nádorové invaze na Ta a T1 tumory, dle stupně buněčné diferenciace (G1, G2 a G3), dle multifokalit (solitární a mnohočetné) a dle toho, zda byl či nebyl zároveň přítomen i CIS. Charakteristiku skupiny pacientů shrnuje tabulka 1. Patologem

nebyl stanoven stupeň buněčné diferenciace u 19 (8%) pacientů a stupeň nádorové invaze u 23 (9%) pacientů. V těchto případech však měly nádory při makroskopickém hodnocení typický papilární vzhled charakteristický pro tumory neinvazující svalovinu.

Při statistickém hodnocení byl použit program S.A.S. Software release 8.2 (SAS Inc., Cary, USA). Hladina statistické významnosti byla stanovena $p = 0,05$. Všechny recidivy byly histologicky verifikovány. Za progresi byl považován histologický průkaz tumoru infiltrujícího detruzor.

VÝSLEDKY

Prognostické faktory ve vztahu k riziku recidivy

Přežívání do recidivy – nádorová invaze

Z celého souboru (246 pacientů) jsme v průběhu sledování zjistili recidivu onemocnění u 99 pacientů. Průměrná doba přežívání bez recidivy byla u pacientů s Ta tumory 28 měsíců a s T1 tumory 16 měsíců. Tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní (Log rank $p = 0,44$). Blíže viz Kaplanovy-Mayerovy křivky v grafu 1.

Přežívání do recidivy – buněčná diferenciace

Při hodnocení času přežívání do recidivy v závislosti na stupni buněčné diferenciace byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami statisticky signifikantní (graf 2). Průměrná doba přežívání do recidivy byla u pacientů s G1 tumory 28 měsíců, s G2 tumory 22 měsíců a s G3 tumory 10 měsíců. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (Log rank $p = 0,0464$).

Přežívání do recidivy – nádorová multiplicita

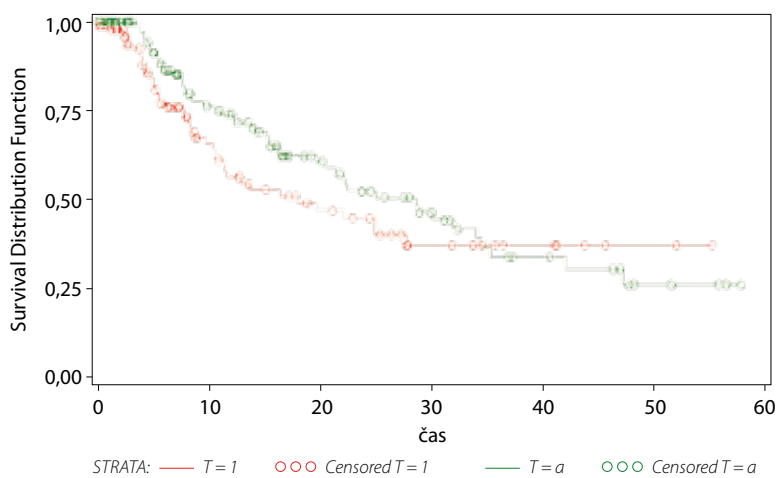
Při hodnocení času přežívání do recidivy v závislosti na nádorové multiplicitě byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami statisticky signifikantní (graf 3). Průměrná doba přežívání bez recidivy byla u pacientů se solitárními tumory 28 měsíců, zatímco s mnohočetnými tumory to bylo pouze 14 měsíců (Log rank $p = 0,0015$).

Přežívání do recidivy – přítomnost CIS

Při hodnocení vlivu přítomnosti CIS na délku přežívání bez recidivy jsme prokázali rozdíl

Tab. 1. Charakteristika souboru
Table 1. Characteristics of cohort of patients

	Kategorie	Počet	%
Nádorová invaze	Ta	119	48
	T1	98	33
	CIS	6	2
Nádorová diferenciace	G1	80	33
	G2	105	43
	G3	42	17
Mnohočetnost	solitární	139	57
	mnohočetné	107	43
Konkomitantní CIS	ano	18	7
	ne	228	93

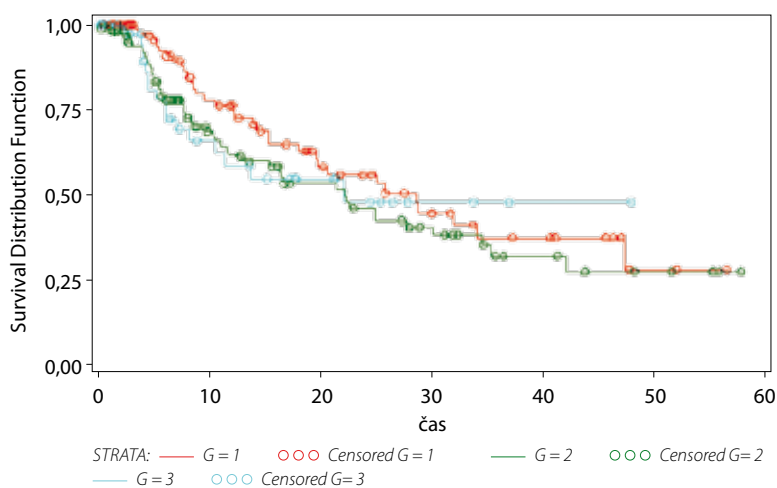
**Graf 1.**

Přežívání do recidivy –
nádorová invaze

Graph 1.

Recurrence free survival –
tumour stage

Log rank $p = 0,44$

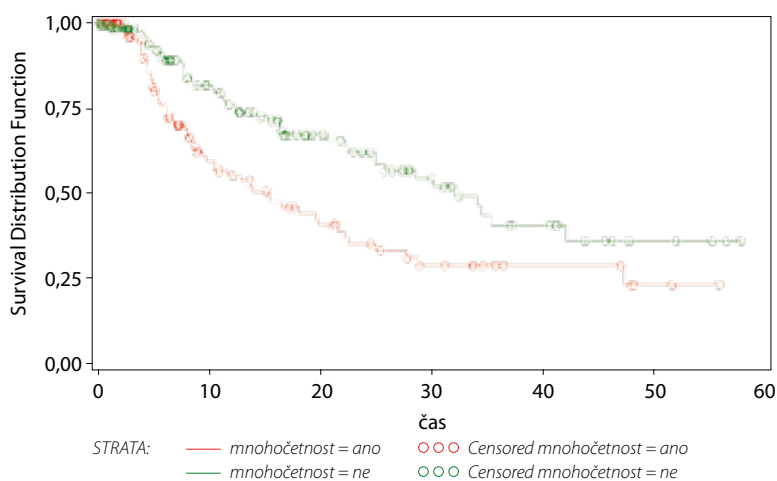
**Graf 2.**

Přežívání do recidivy –
buněčná diferenciace

Graph 2.

Recurrence free survival –
tumour grade

Log rank $p = 0,0464$

**Graf 3.**

Přežívání do recidivy –
nádorová multiplicita

Graph 3.

Recurrence free survival –
tumour multiplicity

ve smyslu kratšího beznádorového intervalu u pacientů s CIS. Tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní (Log rank $p = 0,2827$).

Při použití mnohonásobného Coxova regresního modelu a stepwise Coxova regresního modelu jako nejsilnější a jediný nezávislý prognostický faktor předpovědi rizika recidivy byla nádorová multiplicita ($p = 0,0008$).

Prognostické faktory ve vztahu k riziku progresi

Z celkového počtu 246 pacientů jich v průběhu sledování zprogredovalo (nádor při recidivě infiltroval svalovinu měchýře) pouze 8 (3 %).

Přežívání do progresi – nádorová invaze

Celkem jsme zaznamenali progresi u sedmi pacientů s T1 tumory a pouze u jednoho pacienta s Ta tumorem. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (Log rank $p = 0,0001$). Rozdíl dobře znázorňují Kaplanovy-Mayerovy křivky v grafu 4.

Přežívání do progresi – buněčná diferenciace

Při hodnocení času přežívání do progresi v závislosti na stupni buněčné diferenciace byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami statisticky významné (graf 5). K progresi došlo pouze u jednoho (1 %) pacienta s G1 tumorem, u čtyř (4 %) pacientů s G2 tumory a u pěti (12 %) pacientů s G3 tumory.

Přežívání do progresi – nádorová multiplicita

Při hodnocení času přežívání do progresi v závislosti na nádorové multiplicitě byly roz-

díly mezi jednotlivými skupinami statisticky signifikantní (graf 6). K progresi došlo pouze u jednoho (1 %) pacienta se solitárním tumorem a u sedmi (5 %) pacientů s mnohočetnými tumory.

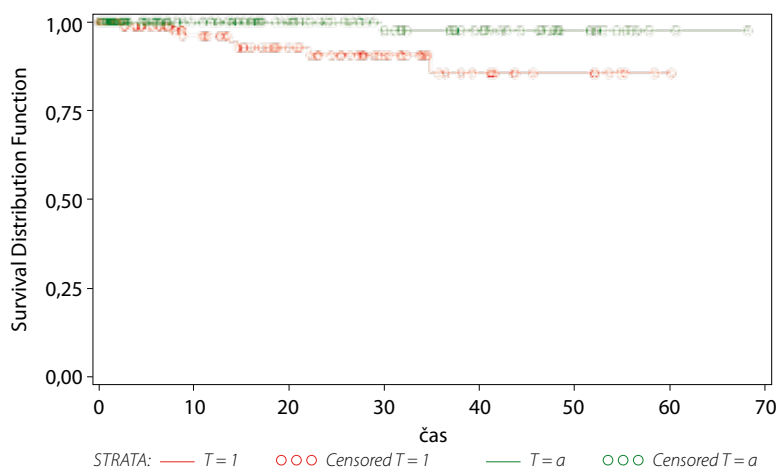
Přežívání do progresi – přítomnost CIS

Při hodnocení času přežívání do progresi v závislosti na přítomnosti CIS (graf 7) jsme zjistili, že k progresi došlo u šesti (3 %) pacientů bez přítomnosti CIS a u dvou (11 %) pacientů s prokázaným konkomitantním CIS. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní.

Při použití mnohonásobného Coxova regresního modelu se jako jediný nezávislý prognostický faktor předpovědi rizika progresi jevil stupeň nádorové diferenciace ($p = 0,0064$).

DISKUSE

Výsledky naší práce potvrzují již dříve publikovaný fakt, že pacienti s neinfiltrujícími uroteliálními tumory močového měchýře tvoří velmi heterogenní skupinu stran prognózy jejich onemocnění. V této skupině se na jedné straně setkáváme s pacienty s relativně velmi příznivým průběhem s malým rizikem recidivy a téměř nulovým rizikem progresi a na druhé straně zde máme pacienty s vysokým rizikem recidivy i progresi. Hodnocení klasických klinicko-patologických prognostických faktorů



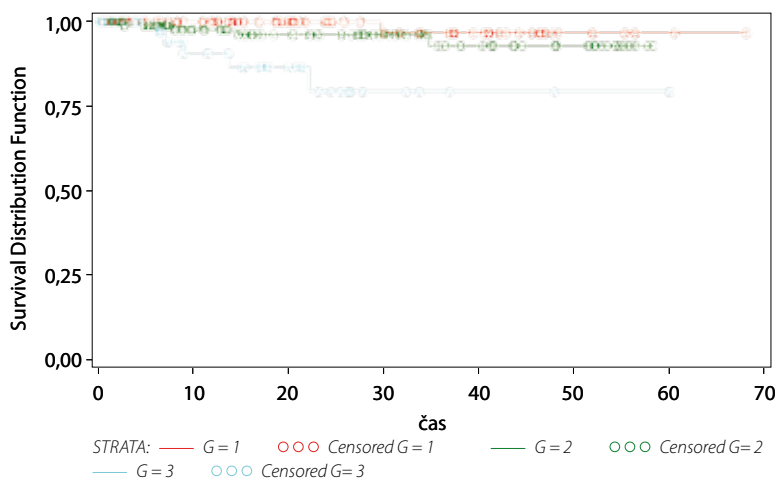
Graf 4.

Přežívání do progresi – nádorová invaze

Graph 4.

Progression free survival – tumour stage

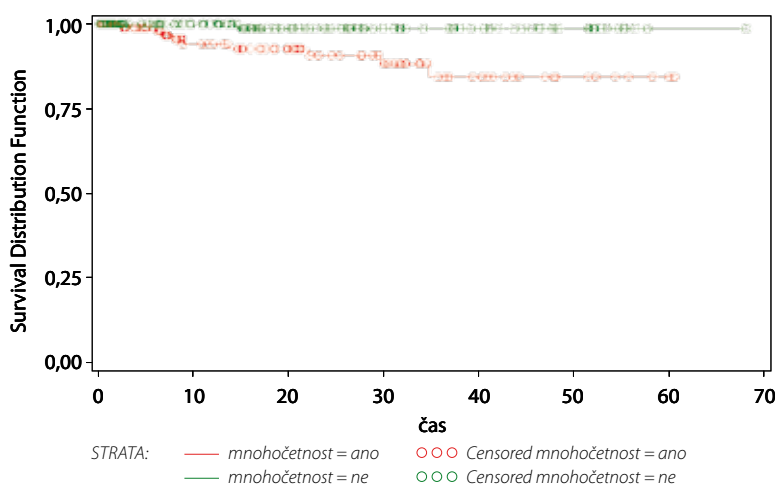
Log rank $p = 0,0001$



Graf 5.
Přežívání do progresu –
buněčná diferenciace

Graph 5.
Progression free survival –
tumour grade

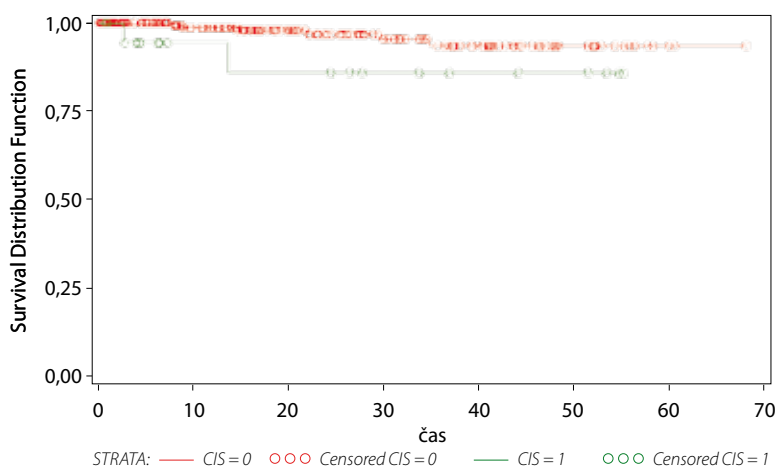
Log rank $p = 0,0039$



Graf 6.
Přežívání do progresu –
nádorová multiplicita

Graph 6.
Progression free survival –
tumour multiplicity

Log rank $p = 0,0042$



Graf 7.
Přežívání do progresu –
přítomnost CIS

Graph 7.
Progression free survival –
concomitant CIS

Log rank $p = 0,0888$

nám umožňuje zařadit tyto pacienty do prognostických skupin, na základě čehož jsou následně rozdílně sledování i léčeni.

Při hodnocení délky přežívání bez recidivy onemocnění jsme prokázali signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami pacientů při hodnocení nádorové invaze, buněčné diferenciace a multiplicity. Přítomnost konkomitantního CIS neprokázalo signifikantně kratší interval bez recidivy, což odpovídá údajům prezentovaným ostatními autory (5, 6). V multivariantní analýze byla jako nezávislý prognostický faktor odhadu rizika recidivy vyhodnocena pouze nádorová multiplicita.

Vzhledem k tomu, že jsme do naší studie zařadili pouze pacienty s primozáchytem povrchového tumoru močového měchýře, nehodnotili jsme další důležitý prognostický faktor – počet předchozích recidiv. Tento faktor spolu s výsledkem první kontrolní cystoskopie po 3 měsících od TUR dobře koreluje s délkou přežívání bez recidivy onemocnění (7).

Pokud jsme hodnotili dobu přežívání do progresse onemocnění, tak statisticky významné rozdíly byly zaznamenány u všech testovaných prognostických faktorů (nádorová invaze, diferenciace, multiplicita i přítomnost CIS. Z osmi pacientů, kteří zprogredovali, bylo

sedm pacientů s t1 tumorem, pouze v jednom případě se jednalo o Ta tumor, zároveň málo diferencovaný – G3. Tumory Ta progredují velmi zřídka a téměř nikdy se nejedná o dobře diferencované (G1) tumory. V mnohonásobné analýze byl jako jediný nezávislý prognostický faktor odhadu rizika progresse označen stupeň buněčné diferenciace. Sedm pacientů z osmi, kteří zprogredovali, mělo G2 nebo G3 tumor, pouze v jednom případě se jednalo o G1 tumor.

Relativně vysoký počet pacientů s CIS nejspíše souvisí s využíváním fotodynamické diagnostiky (PDD). Přesto přítomnost konkomitantního CIS neprokázala signifikantně kratší beznádorový interval.

ZÁVĚR

Na základě hodnocení klinicko-patologických prognostických faktorů můžeme pacienty s neinfiltrujícími tumory močového měchýře zařadit do jednotlivých rizikových skupin, což umožňuje jejich rozdílné sledování a různou následnou léčbu. Výsledky naší studie stran významu prognostických faktorů odpovídají údajům uváděným ostatními autory.

LITERATURA

1. Národní onkologický registr. <http://ksrzis.cz/registry-pro-odborniky/narodni-zdravotni-registry/nor/nor.html>.
2. Babjuk M. Nádory močového měchýře. In: Dvořáček J, a kol. Urologie II, 1. vyd. Praha: ISV 1998; 965–1033.
3. Palou J. Patient risk profiles: Prognostic factors of recurrence and progression. Eur Urol Suppl 2006; 5: 648–653.
4. Sylvester RJ, van der Meiden AP, Oosterlink W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49: 466–477.
5. Babjuk M, Oosterlink W, Sylvester RJ, Kaasinen E, Bohle A, Palou J. The European Association of Urology (EAU) Working group on Oncological urology. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. EAU 2008.
6. Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP, Fair WR, Whitmore Jr WF. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol 1989; 141: 22–29.
7. Millán Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000; 163: 73–78.
8. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tilley 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.