

M. Babjuk, V. Soukup, R. Petřík, M. Jirsa,
T. Hanuš, J. Dvořáček

Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
katedra urologie IPVZ, Praha
přednosta prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.

VLIV FLUORESCENČNÍ CYSTOSKOPIE NA ČETNOST RECIDIV POVRCHOVÝCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

KLÍČOVÁ SLOVA

povrchové uroteliální karcinomy
močového měchýře
prospektivní randomizovaná studie
recidivy
fluorescenční cystoskopie

KEY WORDS

external urothelial urinary bladder
carcinomas
prospective randomized study
recurrences
fluorescence cystoscopy

SOUHRN

Cílem práce bylo posoudit vliv použití fluorescenční cystoskopie (FC) během transuretrální resekce (TUR) na četnost recidiv povrchových uroteliálních karcinomů močového měchýře.

Pacienti byli randomizováni do 2 skupin. V 1. skupině byla TUR provedena běžným způsobem, zatímco ve skupině 2. za kontroly FC. Pacienti byli dále obvyklým způsobem sledováni, hodnocena byla četnost recidiv. Od 9/2001 do 9/2003 bylo zařazeno do souboru celkem 99 pacientů, z toho 49 do 1. skupiny a 50 do skupiny 2. Pozitivní nález při první kontrolní cystoskopii se objevil u 17 pacientů (34,7 %) v 1. skupině, respektive u 4 (8 %) ve skupině 2. Nižší riziko recidivy u pacientů, u nichž byla použita FC, je patrné v 1. roce po výkonu ($p = 0,0573$, Wilcoxonův zobecňovací test), zatímco při delším sledování se četnost recidiv v obou skupinách významně neliší ($p = 0,1427$, Log-Rank test). Použití FC v průběhu TUR povrchového tumoru močového měchýře snižuje riziko časných recidiv onemocnění.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF FLUORESCENCE CYTOSCOPY ON THE RATE OF RECURRENCES
OF EXTERNAL URINARY BLADDER CARCINOMAS

The purpose of the work was to evaluate the influence of the use of fluorescence cystoscopy (FC) during transurethral resection (TUR) on the rate of recurrences of external urothelial urinary bladder carcinomas. The patients were randomized into two groups. In the first group the TUR was made in a standard way, while in the second one it was made under the control of FC. The patients were further monitored in standard way, evaluating the rate of recurrences. From September 2001 to September 2003 there were 99 patients involved in total, 49 of them to the first group and 50 to the second group. At the first control cystoscopy the positive finding was found at 17 patients (34,7 %) in first group, respectively at 4 (8%) in the second one. Lower risk of recurrence at patients where FC was used is evident during the first year after operation ($p = 0,0573$, Wilcoxon's generalizing test), while during longer observation the rate of recurrences in the both groups does not significantly differ ($p = 0,1427$, Log-Rank test). The use of FC during TUR of external urinary bladder tumour lowers the risk of early recurrences of the disease.

ÚVOD

Typickým rysem povrchových nádorů močového měchýře je vysoké riziko recidiv [1,2]. Mnoho z nich zachytíme již několik týdnů po transuretrální resekci (TUR). V těchto případech se často nejedná o skutečné recidivy, ale o perzistenci tumoru, který nebyl během TUR odstraněn. Exofytické nádory totiž mohou být dopro-

váženy dalšími drobnými lézemi, jež lze snadno přehlédnout, a ložisky tumoru in situ (Tis) nebo dysplazií, která nemusí být prostým okem vůbec viditelná.

Fluorescenční cystoskopie (FC) s použitím intravezikálně aplikované kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA) jako fotosenzibilizační látky byla poprvé popsána v roce 1994 [3]. V dalších letech byla prokázána její schopnost zachytit signifikantně vyšší počet nádorových ložisek ve srovnání s konvenční cystoskopií [4-8].

Cílem naší prospektivní randomizované studie bylo posoudit vliv FC použité během TUR na frekvenci recidiv a na beznádorový interval u povrchových nádorů močového měchýře.

METODIKA

Do studie byli v období od září 2001 do září 2003 zařazeni pacienti s podezřením na primární nebo recidivující povrchový nádor močového měchýře, u kterých byla plánována transuretrální resekce (TUR). Předpokladem zařazení byl podpis informovaného souhlasu nemocným. Pacienti byli na základě randomizace rozděleni do 2 skupin. V první byla TUR provedena standardním způsobem s použitím běžného nekoherentního bílého světla, ve druhé bylo kromě toho použito i fluorescenční zobrazení. Randomizace proběhla předem definovaným způsobem a její výsledek byl registrován jednou stanovenou osobou (V.S.).

Vlastní výkon zahrnoval v obou skupinách pečlivé endoskopické vyšetření přehlednou optikou před i po resekci, elektroresekcí exofytických tumorů a biopsií a koagulaci suspektních ploch. Ve 2. skupině byly přehledná cystoskopie i resekce provedeny za kontroly FC, i u těchto pacientů však byl nález před a po výkonu kontrolován v bílém světle. Všechny fluoreskující plochy byly po provedení biopsie pečlivě koagulovány.

Fluorescenční cystoskopie byla provedena způsobem již dříve publikovaným [6]. Předcházel jí podání 1 g kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA), která byla aplikována do prázdného měchýře tenkým katétrem 60–120 minut před výkonem. K vlastní endoskopii byl použit systém pro FC (Olympus) složený z optik s příslušnými absorpčními filtry, z PDD–videokamery a ze zdroje umožňujícího střídání bílého světla pro konvenční cystoskopii, respektive modrého excitačního světla pro fluorescenční zobrazení.

Do studie bylo zařazeno celkem 107 nemocných, z nichž bylo 8 následně vyřazeno, protože u nich nebyl histologicky potvrzen povrchový uroteliální karcinom. Ze zbylých 99 nemocných bylo 49 randomizováno do 1. skupiny a 50 do skupiny 2. Charakteristiky obou skupin jsou uvedeny v tab. 1. Homogenita celého souboru v jednotlivých parametrech (pohlaví, věk, grade tumoru, kategorie T, počet tumorů, počet předchozích recidiv, předchozí beznádorový interval) byla testována pomocí softwaru SAS (Statistical Analysis System) pro Windows, SAS version 8.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA), přičemž rozdíl mezi oběma randomizovanými skupinami nedosáhl statistické významnosti v žádném z hodnocených parametrů.

Pacienti byli po výkonu sledováni standardním způsobem pomocí pravidelných kontrol, které zahrnovaly cytologii moči a běžné cystoskopické vyšetření. První taková kontrola proběhla 3 měsíce po TUR a další následovaly v 3měsíčních intervalech. V případě suspektního nálezu následovalo konvenční endoskopické vyšetření v narkóze s resekci, nebo odběrem biopsií. Případná recidiva onemocnění byla vždy histologicky potvrzena.

U 5 pacientů v 1. skupině (1 s Tis a 4 s nádorem T1G3) a u 4 nemocných ve 2. skupině (Tis) následovala po TUR adjuvantní aplikace BCG vakcíny v obvyklém režimu. U těchto nemocných proběhla první cystoskopická kontrola vždy v narkóze s odběrem biopsií.

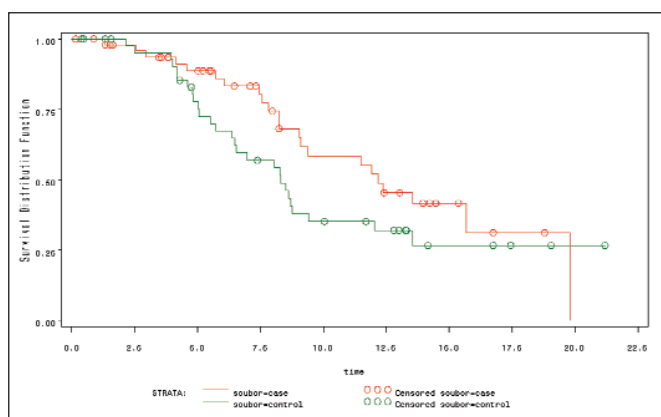
Ke statistickému srovnání rizika recidivy byly použity Wilcoxonův zobecněný test, který je vhodnější pro posuzování krátkodobého výsledku (tedy v tomto případě 1. až 11. měsíc sledování) a Log-Rank test vhodnější pro hodnocení delšího intervalu (tedy více než 1 rok sledování). Hladina významnosti byla stanovena jako $\alpha = 0,05$.

	Skupina A	Skupina B
pohlaví	21 žen, 28 mužů	15 žen, 35 mužů
průměrný věk	69,02 roku	67,5 roku
kategorie T	Ta (30), T1 (19)	Ta (34), T1 (16)
grade	G1 (26), G2 (18), G3 (5)	G1 (25), G2 (17), G3 (8)
doprovázející Tis	1	4
předchozí recidivy	20 primozáchyt 29 recidiva	14 primozáchyt 36 recidiva
četnost tumorů	18 solitárních, 31 mnohočetných	12 solitárních, 38 mnohočetných
průměrný předchozí beznádorový interval u recidivujících tumorů	13,8 měsíce	22,1 měsíce

Tab. 1. Charakteristika souboru při zařazení do studie.

	1. skupina	2. skupina (fluorescenční cystoskopie)
kategorie T		
Ta	23,3 % (7/30)	5,9 % (2/34)
T1	52,6 % (10/19)	12,5 % (2/16)
grade		
G1	26,9 % (7/26)	4,0 % (1/25)
G2	44,4 % (8/18)	5,9 % (1/17)
G3	40,0 % (2/5)	25,0 % (2/8)
předchozí recidivy		
primozáchyt	25,0 % (5/20)	7,1 % (1/14)
recidiva	41,4 % (12/29)	8,3 % (3/36)
četnost tumorů		
solitární	5,6 % (1/18)	16,7 % (2/12)
mnohočetný	51,6 % (16/31)	5,3 % (2/38)

Tab. 2. Četnost recidiv při první kontrolní cystoskopii v závislosti na charakteristice primárního tumoru.



Graf. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez recidivy onemocnění: zelená křivka = skupina 1, ošetřená standardním způsobem, červená křivka = skupina 2, ošetřená za kontroly FC.

VÝSLEDKY

Pozitivní nález při první kontrolní cystoskopii se objevil u 17 pacientů (34,7 %) v první, respektive u 4 (8 %) ve skupině druhé. Četnost recidiv při první cystoskopii v závislosti na charakteristice primárního tumoru v jednotlivých skupinách ukazuje tab. 2.

Pro přehledné posouzení vztahu odstupu od operace a četnosti recidiv onemocnění byla pro každou skupinu vytvořena křivka metodou dle Kaplan-Meiera (graf). Z průběhu křivky je patrná nižší frekvence recidiv u nemocných operovaných za kontroly FC, přičemž tento pozitivní trend je nejvýraznější v období mezi 6. a 12. měsícem po výkonu. Při delším sledování se pravděpodobnost vzniku recidivy v obou skupinách vyrovnává. Odpovídá tomu i statistické hodnocení. Wilcoxonův zobecněný test, který hodnotí spíše první část sledovaného období, tedy 1. až 11. měsíc, se $p = 0,0573$ blíží statistické významnosti. Oproti tomu Log-Rank test, posuzující spíše delší sledování, s $p = 0,1427$ statistické významnosti nedosáhl.

DISKUSE

Studie hodnotící výsledky druhé doby TUR provedené 1 – 6 týdnů po první zdánlivě úplné resekci všech viditelných povrchových tumorů močového měchýře prokázaly přítomnost reziduální malignity u 32 – 76 % pacientů [9–13]. Je tedy zřejmé, že standardně provedená TUR nedokáže spolehlivě odstranit všechna nádorová ložiska. Řada autorů proto doporučuje provedení druhé doby TUR v období 2 – 4 týdny po úvodní resekci, zvláště u mnohočetných, plošně rozsáhlejších a špatně diferencovaných tumorů. Tento postup však neřeší základní problém, kterým je neschopnost běžné cystoskopie vizualizovat všechna nádorová ložiska, a nemocného navíc zatěžuje opakovanou anestezii.

Perspektivní možností jak snížit riziko perzistence tumoru, je zlepšení detekce nádoru během výkonu, a tím i usnadnění jeho eradikace. Bylo prokázáno, že FC s použitím intravezikálně aplikované 5-ALA zachytí ve srovnání s běžnou cystoskopií signifikantně vyšší počet nádorových ložisek. Při hodnocení jednotlivých biopsií dosáhla FC 87 – 96,9%, senzitivity což bylo signifikantně více než 72,7 – 84 % u běžné cystoskopie [4–6]. Zvláště významný je její přínos při detekci intraepiteliálních lézí charakteru Tis nebo dysplazií, u nichž se počet detekovaných ložisek podařilo zvýšit o 50 – 140 % [4–6].

Pro zhodnocení skutečného přínosu FC pro léčbu povrchových nádorů měchýře musíme posoudit, jak se větší počet zachycených nádorových ložisek promítá do četnosti recidiv v různých časových intervalech od TUR. Na tuto otázku se snažil odpovědět Riedl, který pacienty s povrchovými nádory randomizoval do 2 skupin, z nichž první ošetřil standardním způsobem a druhou s použitím FC. 6 týdnů po výkonu provedl u všech endoskopické vyšetření v narkóze s odběrem biopsií. Prokázal přítomnost nádoru u 39 % pacientů v 1. skupině a u pouhých 16 % ve 2. skupině, což byl statisticky významný rozdíl [14].

Četnost recidiv při první kontrolní cystoskopii dosahuje v naší studii podobných hodnot. Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že FC snižuje počet časných recidiv, je-li použita v průběhu TUR. Jedním z důvodů je lepší vizualizace intraepiteliálních lézí, což je zřejmé i z našich výsledků, kdy bylo zachyceno více ložisek sekundárního Tis ve skupině ošetřené za kontroly FC. Příznivý vliv FC byl zvláště výrazný u mnohočetných tumorů, což si vysvětlujeme lepší orientací v měchýři v průběhu výkonu.

Metodika naší studie umožňuje i posouzení vlivu FC na riziko recidiv v delším odstupu od výkonu. Z Kaplan-Meierových křivek je patrné, že její příznivý vliv se zhruba po 18 měsících ztrácí. V této době se zřejmě uplatňuje biologický potenciál nádoru, a četnost recidiv proto není závislá na způsobu původního ošetření. Naše výsledky v tomto směru potvrzují pozorování Akazy, který zaznamenal 2 vrcholy četnosti recidiv, první po 3 a druhý po 18 až 21 měsících [15]. Zatímco za 1. vrcholem stojí převážně reziduální tumory, a je tedy v naší práci příznivě ovlivněn způsobem ošetření, 2. vrchol je dán skutečnými recidivami, a nemůže proto být způsobem ošetření ovlivněn.

ZÁVĚR

Použití FC v průběhu TUR povrchového tumoru močového měchýře snižuje riziko časných recidiv, a je tak účinnou součástí léčby tohoto onemocnění.

Autoři děkují společnosti Science for Life s.r.o. za podporu projektu fotodynamické diagnostiky v ČR.

Práce provedena za podpory projektu IGA MZ ČR ND6854-3.

LITERATURA

1. Ondruš D et al. Nádory močového mechúra. Diagnostika a léčba. Martin: Osveta 2000: 256.
2. Pačák D, Vít V, Turjanica M. Intravezikální imunoterapie povrchového karcinomu močového měchýře BCG vakcínou. Rozhl Chir 1997; 76: 482–485.
3. Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. Urology 1994; 44: 836–841.
4. Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 1996; 155: 105–110.
5. Koenig F, McGovern FJ, Larnie R et al. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. BJU Int 1999; 83: 129–135.
6. Babjuk M, Petřík R, Soukup V et al. Fluorescenční cystoskopie s intravezikální instilací kyseliny 5-aminolevulinové a její využití k diagnostice nádorů močového měchýře – výsledky 125 vyšetření. Čes Urol 2003; 7: 11–15.
7. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. Urology 2001; 57: 690–694.
8. Kočárek J, Köhler O, Bernard O et al. Naše první zkušenosti s fotodynamickou diagnostikou povrchových nádorů močového měchýře. Čes Urol 2001; 5: 13–16.
9. Steffens J, Steffens L, Kranz A. Stellenwert der transurethralen Nachresektion beim Blasenkarzinom. Urologe B 1994; 34: 11–14.
10. Köhrmann KU, Woeste M, Kappes J et al. Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. Akt Urol 1994; 25: 208–213.
11. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999; 162: 74–76.
12. Brauers A, Buettner R, Jakse G et al. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001; 165: 808–810.
13. 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.
14. Riedl CR, Danilchenko D, König F et al. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. J Urol 2001; 165: 1121–1123.
15. Akaza H, Kurth KH, Hinotsu S et al. Intravesicle chemotherapy and immunotherapy for superficial tumors: basic mechanism of action and future direction. Urol Oncol 1998; 4: 121–129.

doc. MUDr. Marko Babjuk, CSC.
Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2