

# Včasná diagnostika/ prevencia nádorov močového mechúra

*Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.  
Urologické oddelenie NsP Skalica*

# ÚVOD

## ▶ NMM r. 2008:

- USA: 68 810 nových prípadov NMM
- Európa: približne 120 000 nových NMM
- 75 až 85% NMM je „**povrchových\***“
  - **50 – 70% recidivuje**
  - **15 – 30% progreduje** (invázia do svaloviny)

*(Dobruch, 2009)*

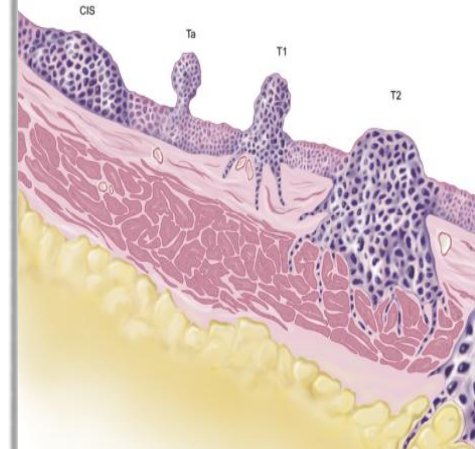
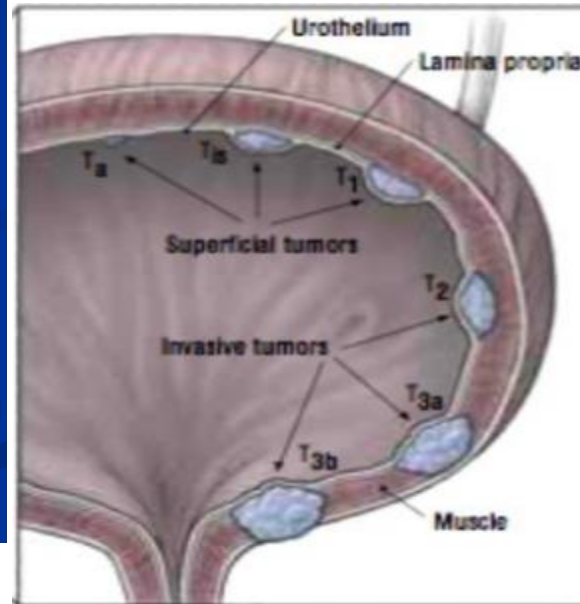
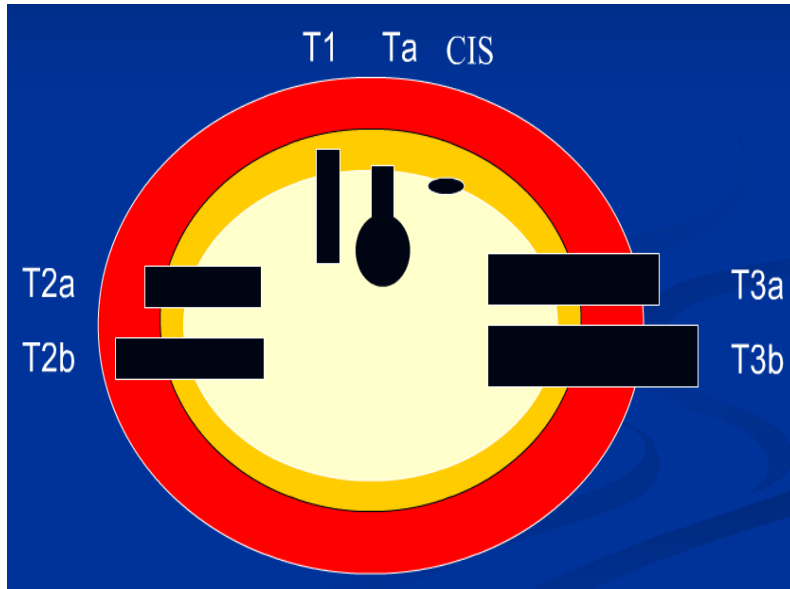
## ▶ NHMC:

- približne 5 – 6 % uroteliálnych tumorov
- 1 / 3 sú multifokálne
- 2 až 4% NHMC vzniká následne po NMM
- **30 až 75% NMM vzniká následne po NHMC**

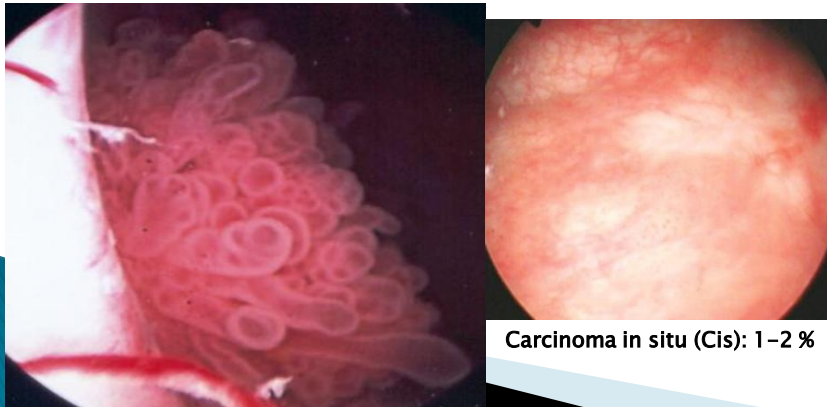
*(Palou, 2009)*

\*neinfiltrujúcich svalovinu

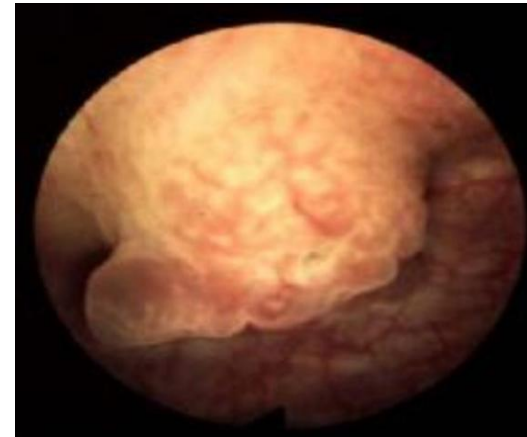
# Nádory močového mechúra



Nádory neinfiltrující svalovinu močového mechúra



Carcinoma in situ (Cis): 1-2 %



Nádor infiltrující svalovinu močového mechúra

# Klinické príznaky\* nádorov moč. mechúra

## ▶ HEMATÚRIA

- *bezbolestná – makroskopická*; intermitentná aj krátkodobá; spontánne prestane a objaví sa až po niekoľkých mesiacoch; príznaky tamponády mechúra/ zo straty krvi; ...

- *mikroskopická*

## ▶ DYZÚRIA

- *frekventné močenie (polakisúria, noktúria)*; časté nutkanie na močenie (urgencie); urgentné močenie; pálivé/ rezavé bolesti pri močení (strangúria); tenezmy; ...

## ▶ Bolesti v oblasti obličiek

## ▶ Celkové príznaky

- *únava; nechutenstvo; anémia; chudnutie; ...*

## ▶ Iné

\*môžu chýbať najmä v iniciálnych štádiách

# Hematúria a nádory močového mechúra

- ▶ ~ 15 % pacientov s bezbolestnou makroskopickou hematúriou má NMM *(Choudhury, 2010)*
- ▶ 2 – 22 % jedincov s mikroskopickou hematúriou má NMM *(Choudhury, 2010)*
- ▶ Najčastejšie urologické príčiny asymptomatickej mikroskopickej hematúrie:

Ochorenie	Výskyt v dospeljej populácii (%)
Zápalové	4, 2 – 46, 0 %
Benígna prostatická hyperplázia	1, 3 – 47, 0 %
Urolitiáza	3, 6 – 15, 5 %
Zhubné nádory urogenitálneho traktu	1, 0 – 21, 0 %
▪ <b>nádory močového mechúra</b> -----> <b>8, 0 %</b> /Bailey, 1999/, <b>7, 6 %</b> /Marenčák, 2001/	

*(Bader, 2002)*

# Indikácie na začatie diagnostiky NMM

- ▶ **Asymptomatická makroskopická hematúria**
- ▶ **Mikroskopická hematúria (najmä vo veku > 50 r.)**
- ▶ **K prejavom Cis močového mechúra patrí aj perzistujúca polakisúria a urgencie**
- ▶ **Iné**



# Princípy diagnostiky NMM

- ▶ **Potvrdenie prítomnosti nádoru**
- ▶ Získanie poznatkov: o lokálnom rozsahu choroby/ o zmenách na horných močových cestách spôsobených nádorom
- ▶ Určenie rozsahu nádorových zmien v regionálnych lymfatických uzlinách (LU)/ vzdialených orgánoch

**=> klasifikácia nádoru** (určenie rizikových skupín)  
**=> výber adekvátnej liečby**

# Iniciálne vyšetrenie pri podozrení na NMM

- ▶ Anamnéza + klinické vyšetrenie
- ▶ Vyšetrenie moču (mikroskopické, cytologické ! )
- ▶ Zobrazenie močových ciest
  - *USG močového mechúra a obličiek*
  - *IVU/ CT pri pozitívnom USG náleze*
  - *iné*
- ▶ ... (markery ?)



# Vyšetrenie moču „ prúžkom papierika\* “

- ▶ zistí uje peroxydázovú aktivitu hemoglobínu
- ▶ pohodlné, ľahko interpretovateľné, ekonomicky výhodné
- ▶ dnes využívané viac ako mikroskopické vyšetrenie močového sedimentu
- ▶ hodnotiteľné v priebehu minúty po odbere moču
- ▶ detekcia mikroskopickej hematúrie  
(senzitivita 91 – 100 %; špecificita 65 – 99 %)
- ▶ primárna nevýhoda: informácia nemusí byť veľmi presná, nie je to kvantitatívne vyšetrenie

(Scosyrev, 2009)

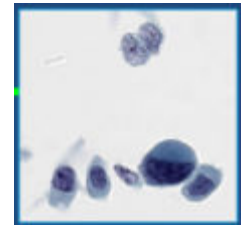
\*dipstick



# Cytológia moču

(Lotan, 2011)

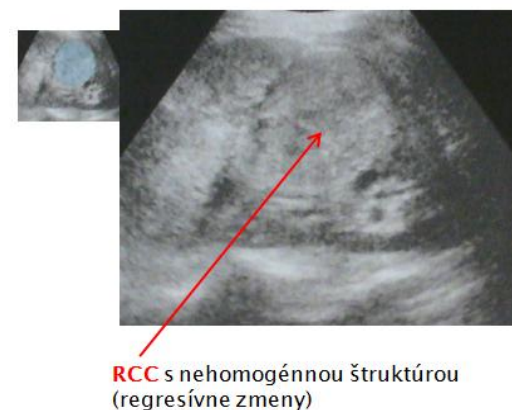
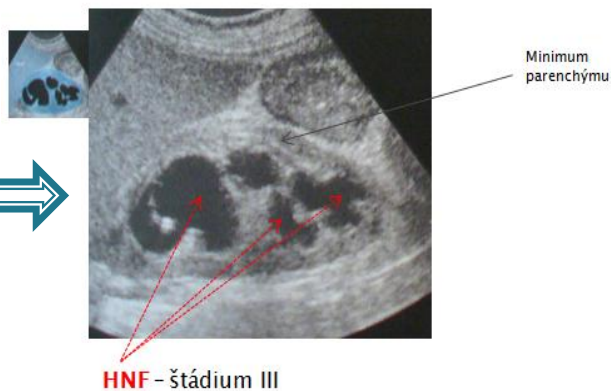
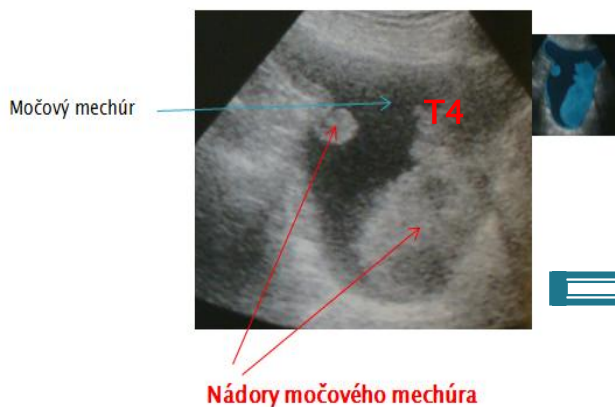
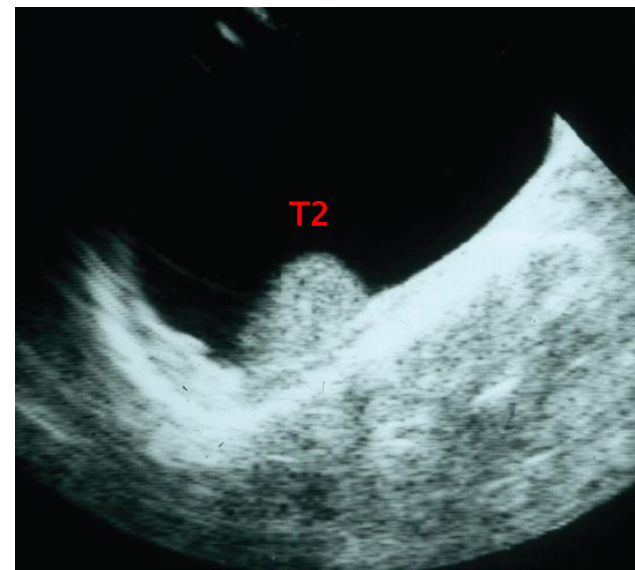
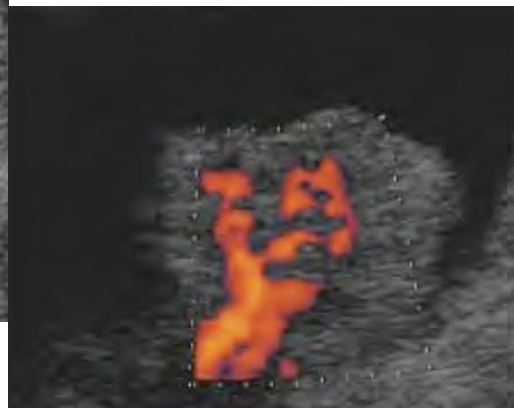
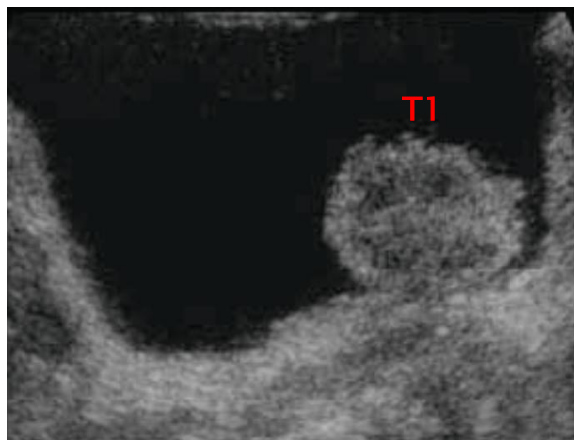
- ▶ na základe abnormálnej celulárnej morfológie
- ▶ čerstvý moč (~~ranná~~ vzorka nevhodná)
- ▶ primeraná (celkom dobrá) špecificita (87 – 95 %)
- ▶ slabá senzitivita (12 – 48 %)
- ▶ **vysoká senzitivita a špecificita pri HG nádoroch a Cis**
- ▶ negatívna cytológia nevylučuje NMM !
- ▶ presnosť ovplyvnená:
  - technikou odberu moču
  - predošlou terapiou (intravezikálnou/ endoskopickou, aktino, ..)
  - cytopatológom (potrebná skúsenosť)
  - ....



# Zobrazovacie vyšetrenia

- ▶ **Ultrasonografia (USG)** identifikuje:
  - *NMM  $\geq 1$  cm*
  - *nádor obličky*
  - *dilatáciu horných močových ciest*
  - *iné*
- ▶ **Intravenózna urografia (IVU)** je vhodná:
  - *pri lokalizácii NMM na trigone mechúra*
  - *pri dilatácii horných močových ciest*
  - *pri podozrení na nádor horných močových ciest*
  - *....*
- ▶ **CT abdomenu**
  - *treba zvážiť vysokú radiačnú zaťaž (napr. v porovnaní s IVU)*

# USG vyšetrenia pri NMM



# Močové markery nie sú zatiaľ zahrnuté do štandardnej diagnostiky NMM (Lotan, 2011)

Marker	Sensitivity	Specificity	Comments
BTA stat	36-89%	50-70%	Sensitivity depends on tumour grade, stage, and size; specificity high among healthy individuals, low in those with benign genitourinary conditions
BTATRAK	57-83%	~50% (benign conditions); ~90% (healthy individuals)	
NMP-22	47-100%	55-80%	Approved by US Food and Drug Administration for use as diagnostic aid; may provide adjunctive information in monitoring recurrence; routine use for detection is not recommended due to relatively low specificity
BLCA-4	96.4%	100% (healthy individuals); 81% (other urologic conditions)	High sensitivity and specificity for bladder cancer detection; further validation required
Survivin	100%	87-100%	Recommendations cannot be made at this time due to limited number of studies
Cytokeratins	36-97%	55-92%	UBC-Rapid and UBC-IRMA: lower sensitivity for detection when compared to other markers; Cytokeratin-20 may be useful for detection; overall, clinical utility may be limited due to high false-positive rates when urological conditions other than bladder cancer are present
HA-HAse test	88-94%	84%	May provide early detection advantage; high sensitivity and specificity for detection of both primary and recurrent tumours; further validation in larger, multicentre trials is required
Telomerase	70-95%	60-70%	Telomerase detection by TRAP assay or by hTERT RT-PCR has higher sensitivity than conventional cytology, regardless of tumour grade and stage; not recommended in routine practice due to lack of standardized sample processing and complicated laboratory procedures
uCyt assay	38-100%	75-90%	Promising diagnostic marker; superior to conventional urine cytology; prospective trials are required
DD23	73-100%	33-67.5%	High sensitivity but low specificity for detection; combination with cytology could be used to decrease frequency of cystoscopy
Multitarget, multicolour FISH assay (UroVysion Test)	68-87%	>90%	Promising test for detection and monitoring; low sensitivity for detection of low-grade tumours; consensus on criteria used for evaluation of abnormal cells is needed to improve its clinical applicability
Quantitative nuclear karyometry	~60-70%	70%	Useful for stratifying patients as low-, intermediate-, or high-risk; general applicability limited by need for sophisticated instrumentation and technical expertise

Abbreviations: BTA, bladder-tumour antigen; BLCA-4, bladder-cancer-specific nuclear matrix protein 4; NMP-22, nuclear matrix protein assay 22; UBC, urinary bladder cancer; IRMA, immunoradiometric assay; HA, hyaluronic acid; HA-ase, hyaluronidase; FISH, fluorescence in situ hybridization; TRAP, telomere repeat amplification protocol; hTERT, human telomerase reverse transcriptase; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction.

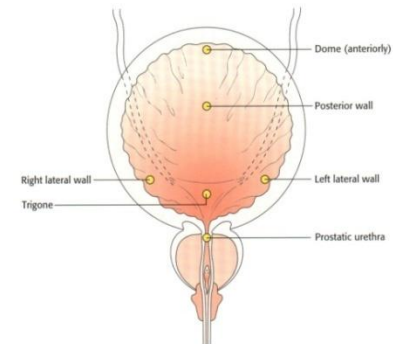
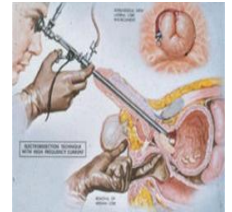
Marker	Median Sensitivity (range)	Median Specificity (range)	Total Number of Patients
Cytology	55 (48-62)*	94 (90-96)*	3,444
Cytology	34 (20-53)	99 (83-99)	2,767
Cytology	35 (13-75)	94 (85-100)	5,545
Cytology	44 (38-51)*	96 (94-98)*	14,260
BTA stat	70 (66-74)*	75 (64-84)*	1,160
BTA stat	71 (67-82)	73 (61-82)	2,534
BTA stat	58 (29-74)	73 (56-86)	3,461
NMP22	67 (60-73)*	78 (72-83)*	2,290
NMP22	73 (47-87)	80 (58-91)	2,413
NMP22	71 (47-100)	73 (55-98)	2,041
NMP22	68 (62-74)*	79 (74-84)*	10,119
NMP22 BladderChek	65 (50-85)	81 (40-87)	2,426
Immunocyt	67 (52-100)	75 (62-82)	959
Immunocyt	84 (77-91)*	75 (68-83)*	3,041
This assessment	81 (42-100)	75 (62-95)	4,899
FISH (UroVysion)	72 (69-75)*	83 (82-85)*	2,477
FISH (UroVysion)	76 (65-84)*	85 (78-92)*	3,101
This assessment	72 (23-100)	80 (40-100)	2,852

- skrining NMM na základe markerov je sľubný, ale zatiaľ sa neodporúča (1b, B)
- využitie molekulárnych markerov u pacientov s HG NMM sa v súčasnosti tiež neodporúča (2b, B)
- senzitivita > cytológia (ale len pri LG NMM)
- špecificita < cytológia
- prekvapujúco nízka senzitivita pri Cis
- ani jeden marker zatiaľ nedokázal vyššiu klin. využiteľnosť v porovnaní s cytológiou/CS



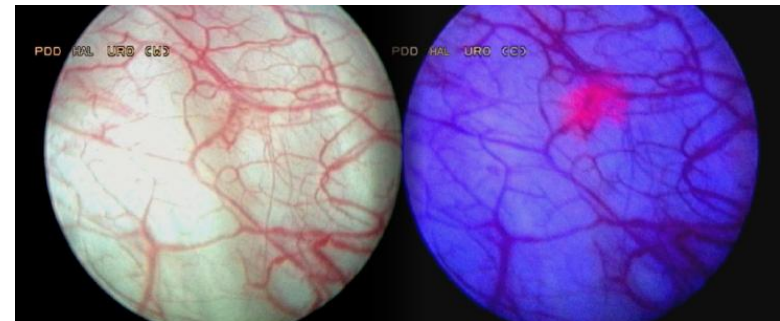
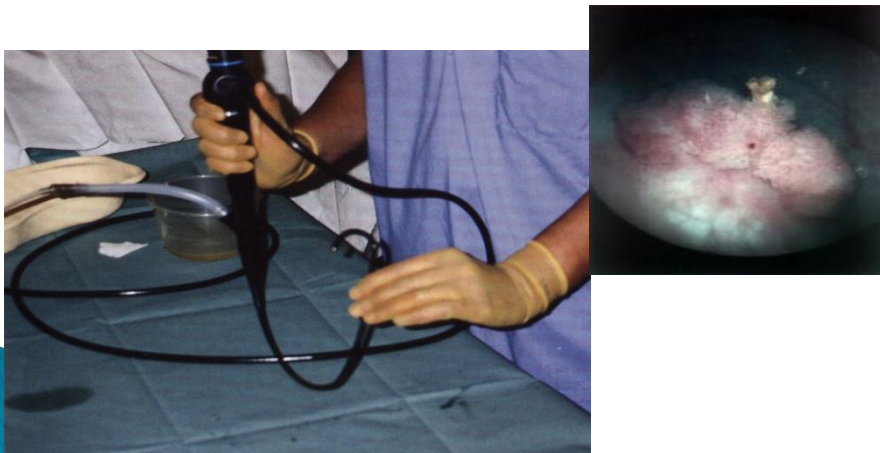
# Prvotná diagnostika NMM

- ▶ **Cystoskopia** (v bielom svetle, fluorescenčná, ... )  
=> popis počtu/ veľkosti/ umiestnenia/ vzhľadu NMM (diagram !)
- ▶ **Histologické potvrdenie NMM** za pomoci frakcionovanej transuretrálnej resekcie (**TURBT**)
  - *nevyhnutnosť zachytenia svaloviny v resekáte zo spodiny nádoru*
  - *sekundárna TURB o 2 – 6 týždňov (pri chýbaní svaloviny, pri veľkom aj neinvazívnom HG, resp. T1 tumore, ...)*
  - *randomizované biopsie iba zo suspektných miest pri fluorescenčnej CS – ak je k dispozícii*
  - *biopsia sliznice hrdla mechúra/ prostatickej uretry: pri NMM na hrdle a pri slizničných zmenách v prostatickej uretre, pri mnohopočetných tumoroch, Cis, ako aj u žien s plánovanou ortotopickou substitúciou mechúra, ...*



# Endoskopické techniky pri NMM

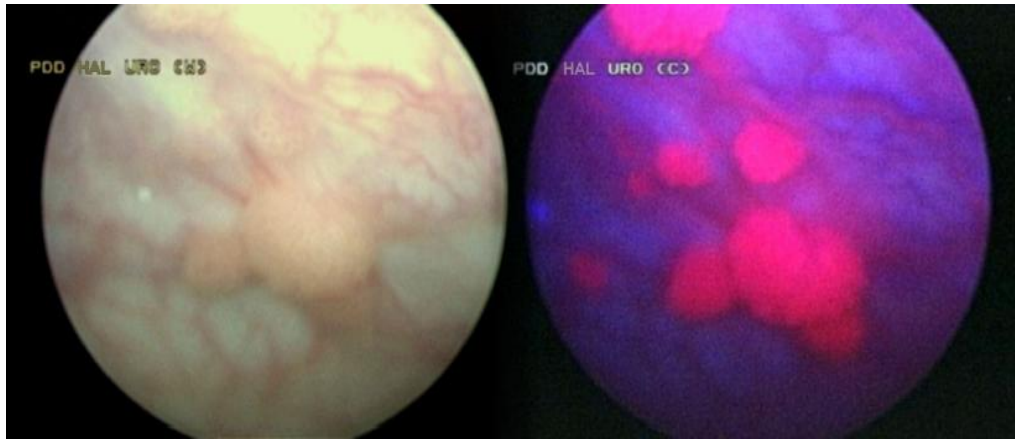
- ▶ **Cystoskopia v bielom svetle je zlatý štandard pre zhodnotenie dolného močového traktu (B)**
- ▶ **Fluorescenčná cystoskopia**
  - *zlepšuje rýchlosť / podiel detekcie Cis (B)*
  - *znižuje riziko reziduálneho tumoru po TURBT (B)*
  - *užitočná pri pozitívnom cytologickom náleze, ale negatívnej cystoskopii v bielom svetle (C)*



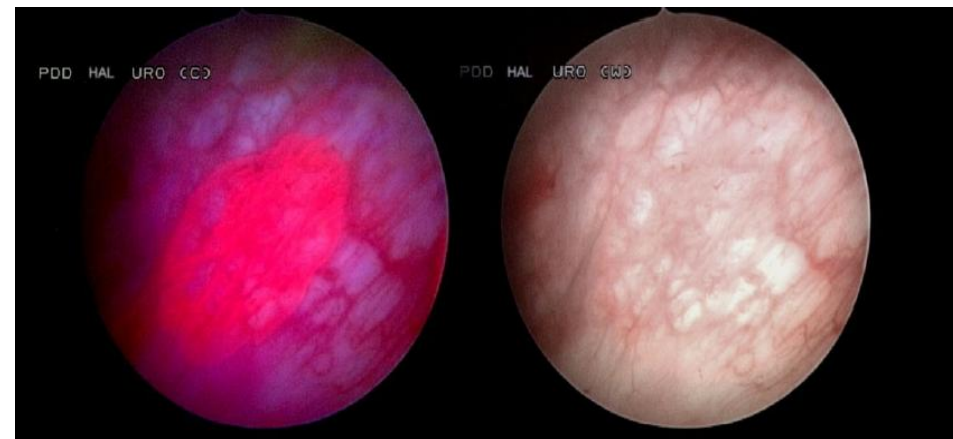
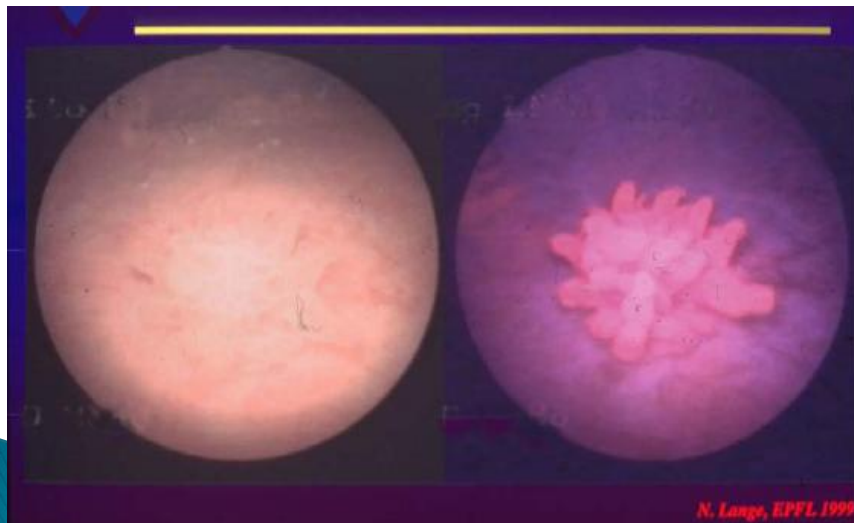
B, C – stupne odporúčania



# Fotodynamická diagnostika NMM



- Intravezikálna aplikácia  
„fotosenzitizátora“ – napr. HAL
- *instilačný čas približne 1 hod.*
  - *dobré zobrazenie/ kontrast*
  - *„modré svetlo“*
  - *zachytí viac lézií/ Cis*
  - *bezpečná/ účinná*



# Cytológia získaná výplachom mechúra

- ▶ „Bladder wash cytology“ => väčší diagnostický prospech v porovnaní s „voided urine cytology“ (B)
- ▶ Pred výplachom močového mechúra sa odporúča len minimálna manipulácia cystoskopom:  
*reziduálny moč sa zmieša s preplachovou tekutinou a vzorka sa odošle na cytologické vyšetrenie* (D)

# Diagnostika invazívnych\* NMM

(Kamat, 2011)

- ▶ Hlavný cieľ = určenie štádia ochorenia
  - *lokálne štádium*
  - *uzlinové mts*
  - *vzdialené mts*
- ▶ Bimanuálna palpácia mechúra
- ▶ Zobrazovacie vyšetrenia
  - multidetektorová CT (MDCT) urografia
  - MRI vo „fast dynamic contrast enhancement“
  - PET CT
  - ...

\*infiltrujúce svalovinu

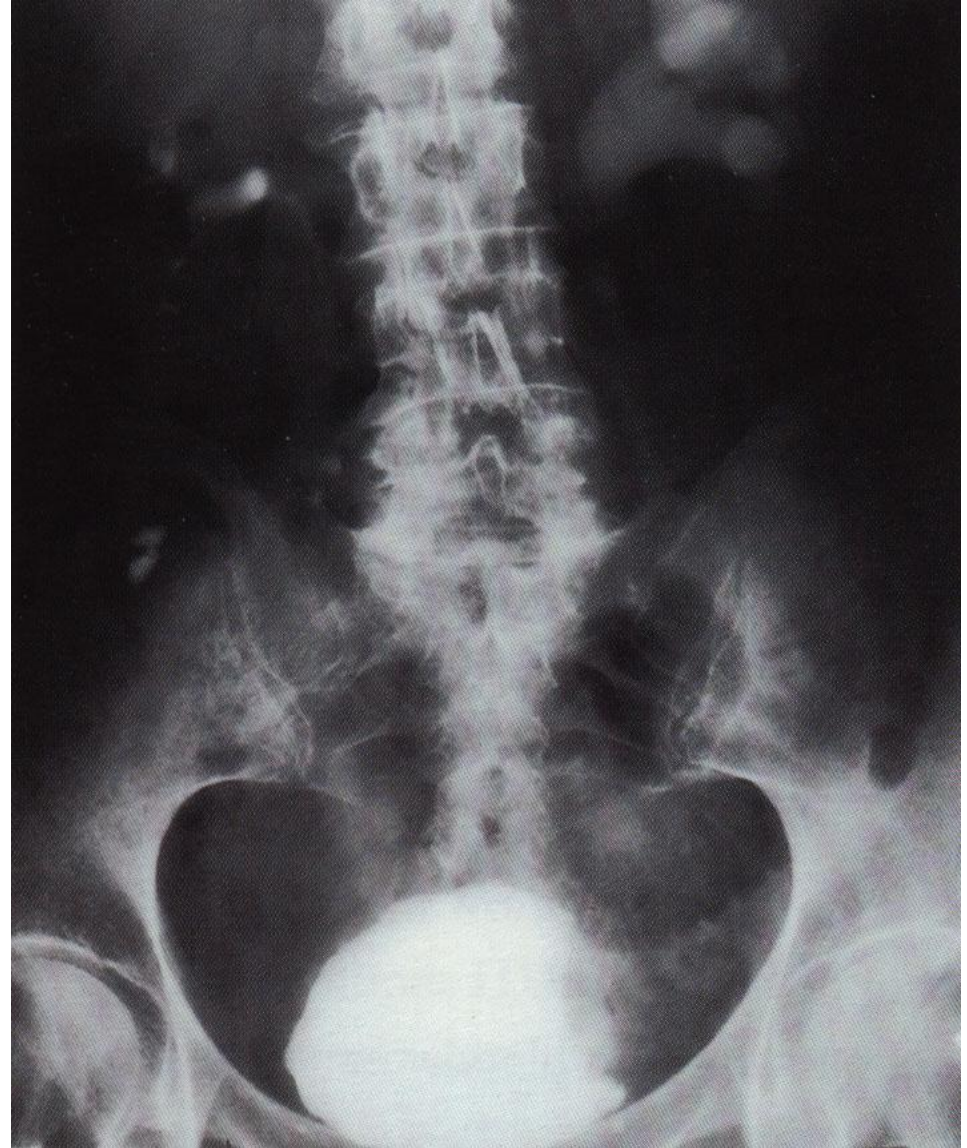
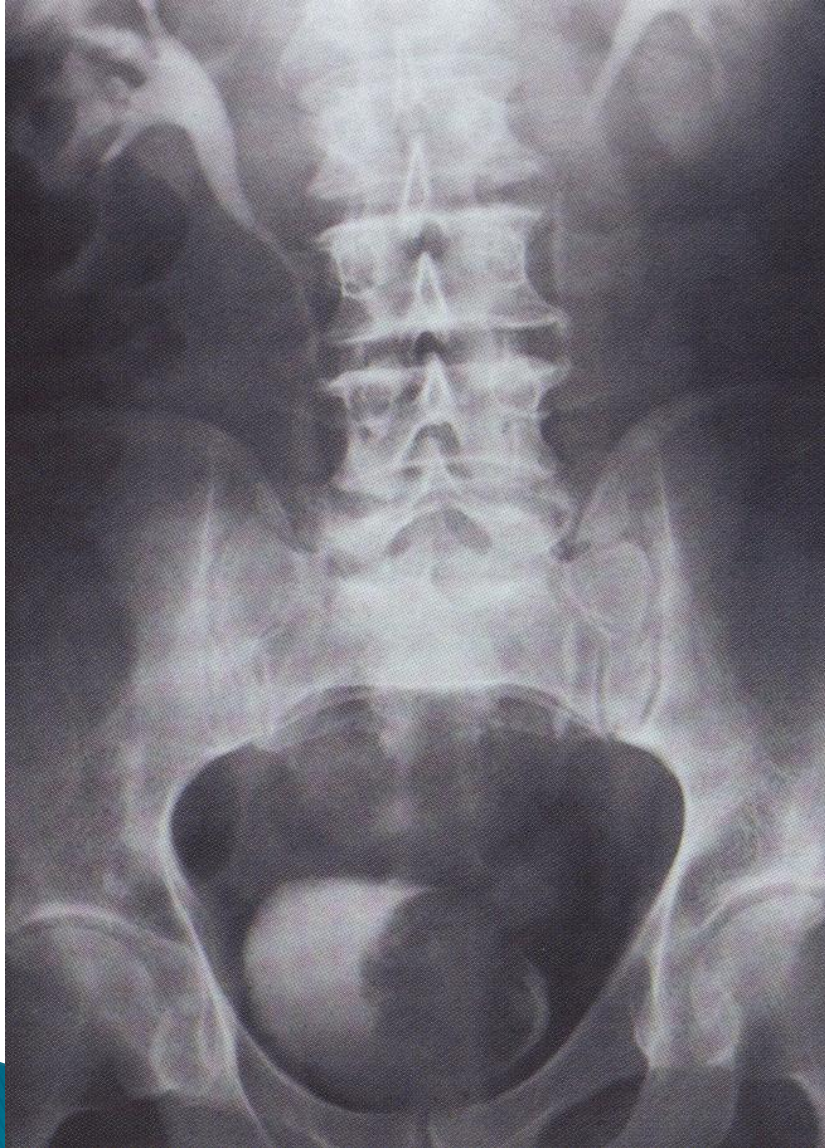
# Lokalizácia metastáz pri invazívnych NMM

(Wallmeroth, 1999; Messing, 2002; Kamat, 2011)

MIESTO	FREKVENCIA (%)
regionálne LU	90 % (obturatórne 74 %; externé ilické 65 %; presakrálne 25 %)
pečeň	47 %
pľúca	45 %
kosti	32 %
peritoneum	19 %
pleura	16 %
nadoblička	14 %
oblička	14 %
črevo	13 %

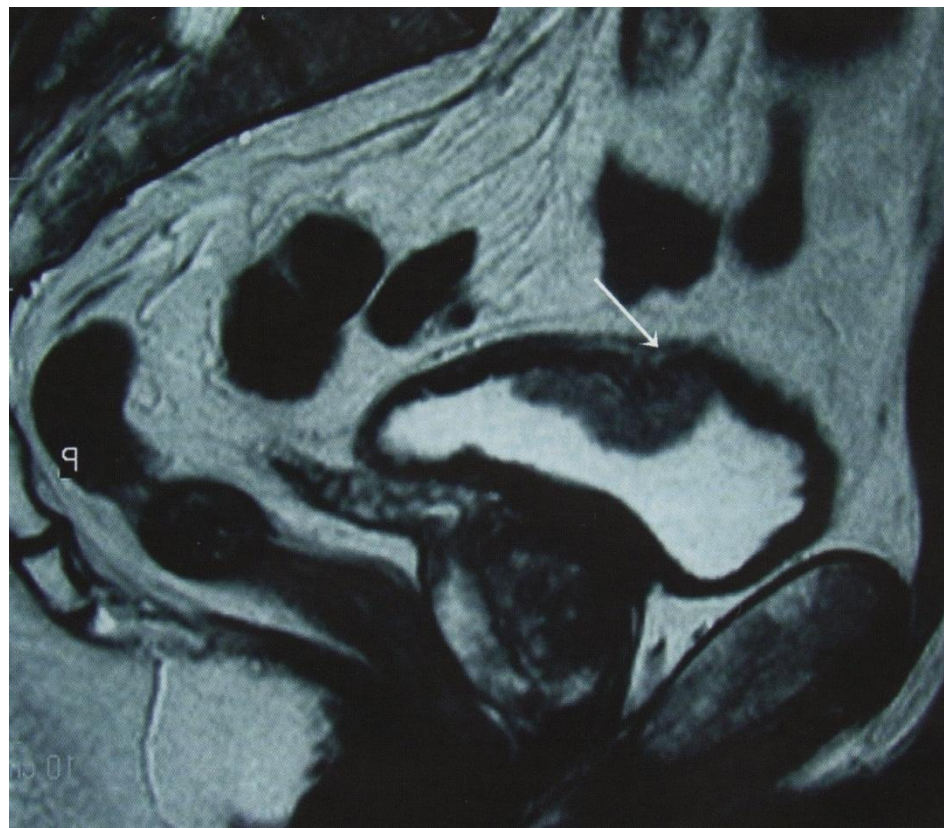
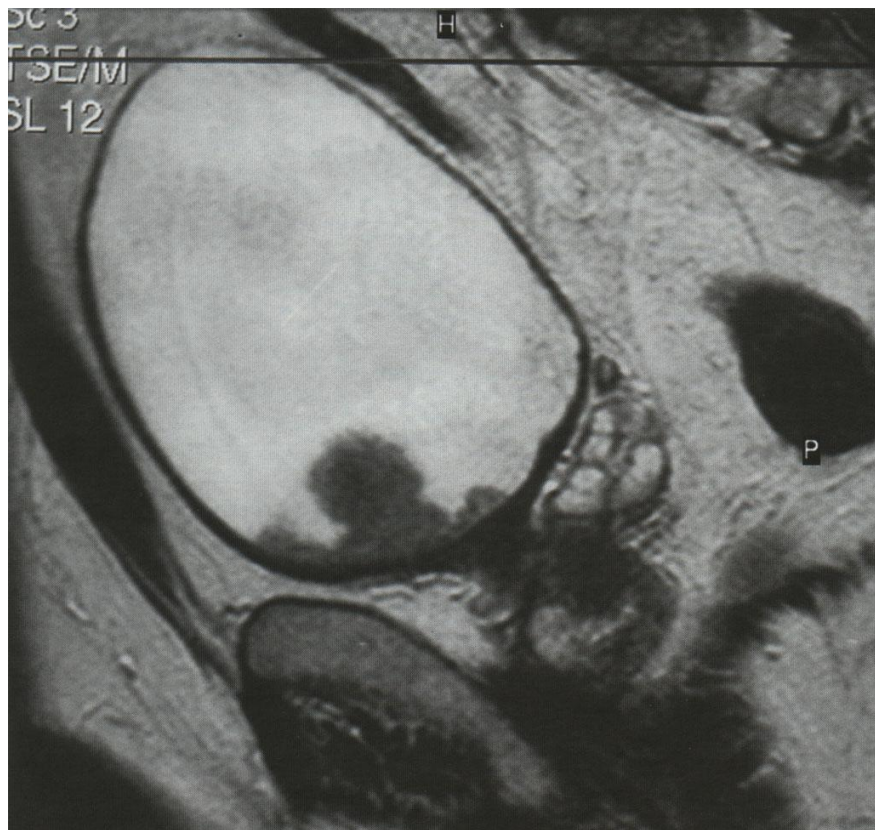


# Intravenózná urografia





# Výpočtová tomografia (CT)



# Zobrazovacie techniky & NMM (I)

(Kamat, 2011; Soloway, 2011)

- ▶ Zobrazenie horných močových ciest je nevyhnutné pri hematórii (B)
- ▶ CT urografia je najpoužívanejšia metodika  
– IVU/ „klasická“ CT/ USG/ MRI sú alternatívou (C)
- ▶ Zobrazenie pre stanovenie štádia by malo byť urobené pred TURBT  
– alebo  $\geq 14$  dní po TURBT  $\Rightarrow$   $\downarrow$  výskytu artefaktov (C)
- ▶ CT/ MRI nie sú celkom presné pre stanovenie štádia primárneho tumoru (T), ale **môžu dokázať metastatické postihnutie** (B)

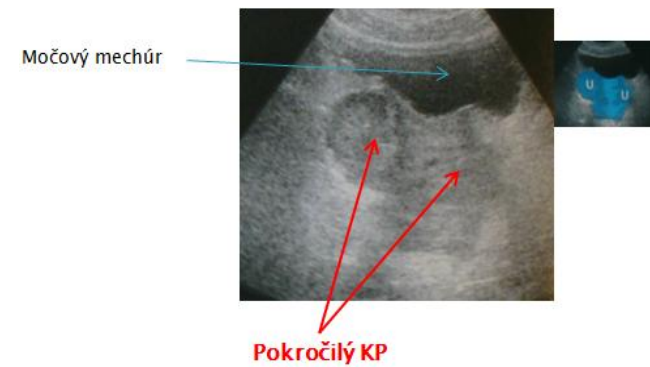
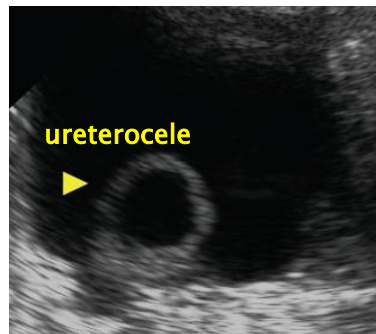
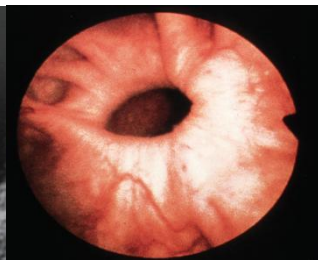
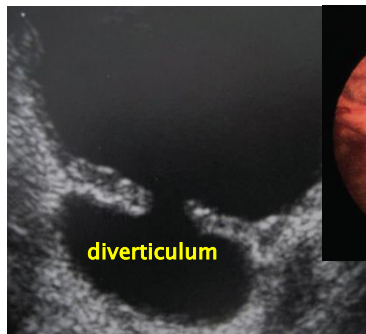
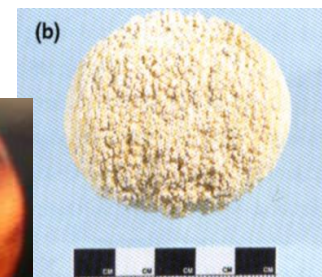
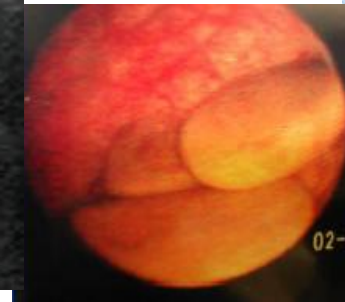
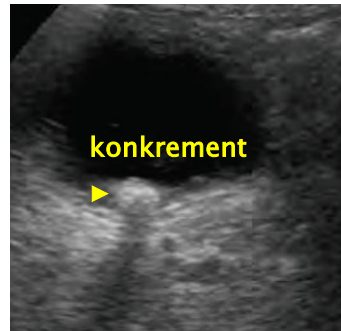
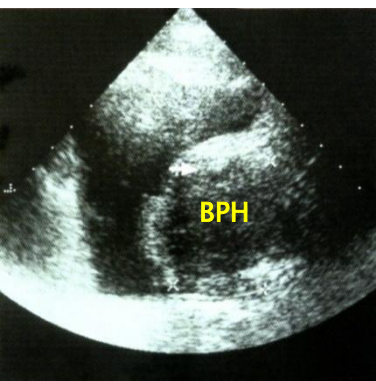


# Zobrazovacie techniky & NMM (II)

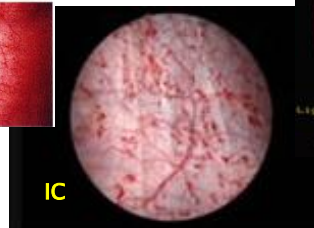
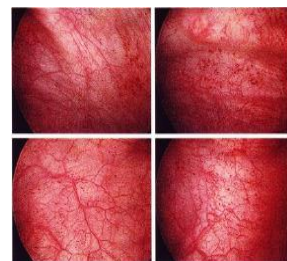
(Kamat, 2011; Soloway, 2011)

- ▶ Senzitivita CT a MRI ako aj PET CT na uzlinové metastázy je nízka (48 – 87 %)
- ▶ Pri invazívnych NMM je potrebné urobiť :
  - rtg hrudníka
  - funkčné pečeňové testy a USG/ CT/ ... heparu
  - stanovenie ALP v sére
  - iné (C)
- ▶ Kostný sken u pacientov s kostnými bolesťami alebo pri zvýšenej hladine ALP (B)
- ▶ ....

# Diferenciálna diagnostika NMM



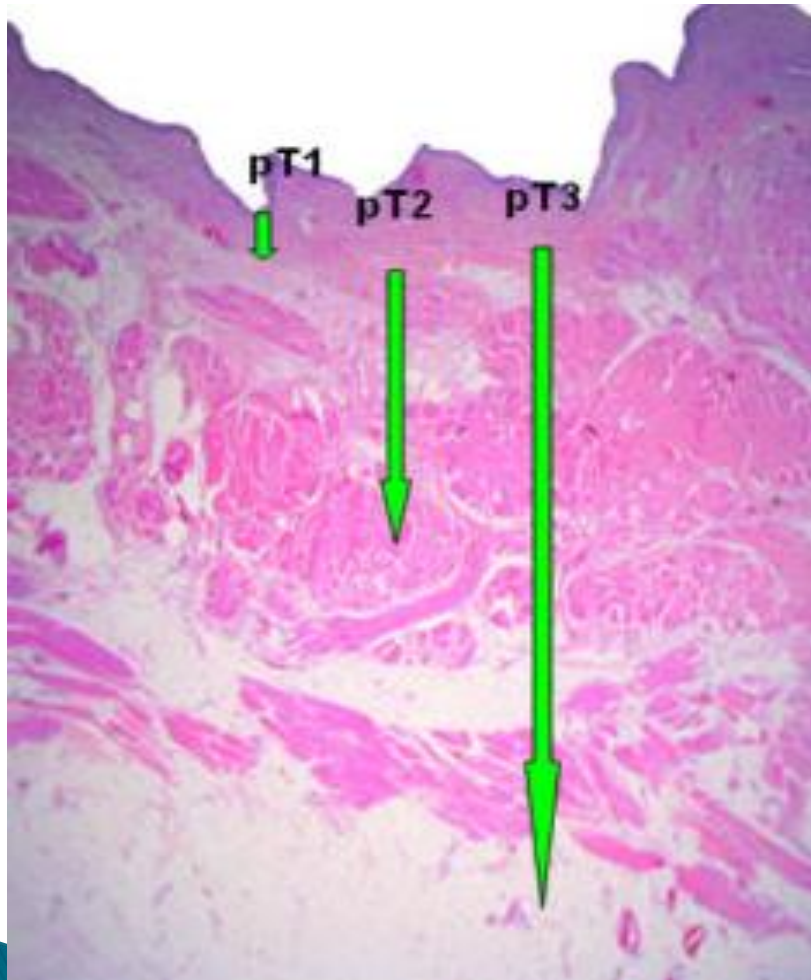
Močový mechúr



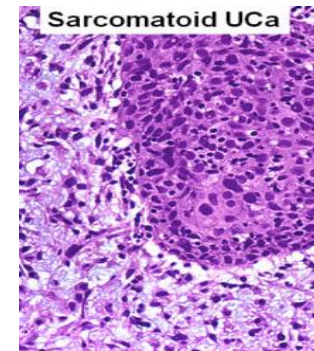
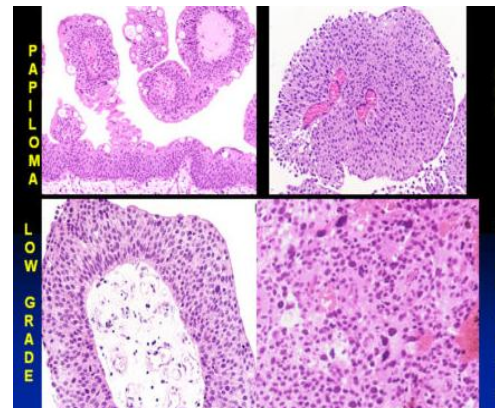
**Koaagulum** v močovom mechúre (po radiačnej cystitíde) - „*pohyblivé*“

# Prognóza pacientov s NMM

(Amin, 2011)



- ▶ pT1 (*invázia do lamina propria*)  
=> **67 - 75 % 5 ročné prežívanie**
- ▶ pT2 (*invázia do muscularis propria*)  
=> **60 - 63 % 5 ročné prežívanie**
- ▶ pT3 (*invázia do perivezikálneho tuku*)  
=> **31 - 50 % 5 ročné prežívanie**
- ▶ pT4 (*invázia do susedných orgánov*)  
=> **10 - 25 % 5 ročné prežívanie**





# Prognostické molekulárne markery: budúcnosť (blízka ?)

## ▶ Tkanivové molekulárne markery – súvisiace:

- *s bunkovým cyklom: p53, pRB, p21, cyclin E1, KI67, cyclin D1, ...*
- *s apoptózou: Fas (CD95), caspase-3, survivin, Bcl-2, ...*
- *s angiogenézou: mikrovaskulárna denzita, thrombospondin-1, VEGFR, bFGF, ...*
- *so signálnymi proteínmi: EFBB family receptors, RAS, PI3K gény, FGFR3, ...*
- *s hormonálnymi receptormi: Her2, AR, ER, PR, ...*

## ▶ Krvné molekulárne markery:

- *plasma-insulin growth factor binding protein-1 a -3*
- *transforming growth factor- $\beta_1$*
- *interleukin-6 a jeho receptor*
- *rozpustný E-cadherin*
- *urikonase plasminogen activation axis (u-PA, PAI-1, PAI-2, uPAR, ...)*
- *matrix metaloproteináza*

# Rizikové faktory NMM

(Stenzl a kol. , EAU 2011)

- ▶ **Fajčenie** (*arylamíny, ...; 50 - 65% NMM u ♂ a 20-30 % u ♀; NsP Skalica: 79, 1 % ♂ a ♀*)
- ▶ **Pracovná expozícia chemickým látkam\*** (*=> 20-25% NMM*)
- ▶ **Radiačná terapia** (*napr. po EBRT pre gynekolog. ca => 4-5 x ↑ riziko NMM*)
- ▶ **Dietetické faktory (?)** (*ovocie/ zelenina => ↓ riziko NMM*)
- ▶ **Chronická IMC** (*spinocelulárny karcinóm močového mechúra*)
- ▶ **Schistosomiáza močového mechúra (bilharzióza)\*\***
- ▶ **Chemoterapia** (*napr. cyklofosfamid => invazívny NMM po 6 - 13 r. )*)
- ▶ **Synchrónny a metachrónny výskyt NHMC** (*v 46 % sú invazívne*)
- ▶ **Pohlavie** (*♂ : ♀ = 3, 8 : 1; ale u ♀ sú častejšie invazívne NMM*)
- ▶ **Rasa a socioekonomické faktory (?)**
- ▶ **Genetické faktory**

\* aromatické amíny, ... : výroba farieb, spracovanie koží, gumárenský/ textilný priemysel, spracovanie kovov, výroba hliníka, prítomnosť arzénu, ...

\*\* parazitárna infekcia v Afrike, Ázii, Južnej Amerike, v oblasti Karibiku, ....

# Primárna prevencia NMM

- ▶ **Odstránenie faktorov, ktoré vedú ku vzniku NMM**
- ▶ Dominantný je **boj proti fajčeniu !!!**
- ▶ **Vylúčenie expozície karcinogénom/ karcinogénmi najmä v rizikových zamestnaniach**
- ▶ **Čiastočné úspechy:**
  - *znižuje sa počet fajčiarov (západná Európa)*
  - *prestali sa používať niektoré lieky (fenacetín, chlórmafazín, ...)*
  - *zaviedli sa bezpečnostné opatrenia v mnohých zamestnaniach ...*
- ▶ **Potreba nutnosti pátrať po ďalších etiologických faktoroch NMM**

**Eliminácia aktívneho i pasívneho fajčenia !!!**

# Sekundárna prevencia NMM

- ▶ **Skríning včasných klinických štádií ochorenia a prekanceróz**
- ▶ **Cytologické vyšetrenie moču**  
*(je lacné, málo náročné a bezpečné vyšetrenie)*
- ▶ **Zvýšené využitie aj viac intervenčných dg vyšetrení u vysoko rizikových skupín osôb !!!**
- ▶ **Sledovanie asymptomatickej hematúrie**  
*(ale: je málo senzitívne, mnoho nesprávne pozitívnych výsledkov)*
- ▶ ....



# Hematúria – odoslanie k urológovi

## ▶ Novo diagnostikovaná hematúria (1998 – 2002)

	ŽENY	MUŽI*
Celkovo	367	559
Odoslaní na urologické zhodnotenie	102 (28 %)	263 (47 %)

\*muži sú oveľa častejšie odosielení na urologické zhodnotenie ako ženy

(Johnson, 2008)

## ▶ % odoslaných na urologické vyšetrenie: 788 gynekológov\*\* v USA (Miami, Dallas)

	Miami	Dallas
Mikroskopická hematúria	36 %	36 %
Makroskopická hematúria	77 %	69 %

\*\*> 50 % zhodnotených na IMC, ale cytológia urobená len u 5 % – 13 %

(Nieder, 2008)

# Kazuistika

- ▶ 49 ročný lekár (obvodný pediater)
- ▶ 30 rokov 30 – 40 cigariet denne
- ▶ 12 mesiacov frekventné močenie (*10 – 13 x/ deň, 1 – 3 x v noci*) + urgencie (stupňujúce sa)
- ▶ 9 mesiacov (!! ) intermitentná makroskopická hematúria (*Hb 59 dag/ l*)
- ▶ 14 dní bolesti v ľavom boku (*kreatinín v sére 145  $\mu$ mol/ l*)
- ▶ Subfebrílie až febrílie
- ▶ USG: mestnanie v ľavej obličke, NMM na ľavej bočnej stene mechúra (3 x 4 cm)
- ▶ DRV: incipientná BPH (*PSA 0, 8 ng/ ml*)
- ▶ TURBT – NMM neinfiltrujúci svalovinu + 4 x TA

**Na kontroly nechodí !**

# Z Á V E R Y <sup>(1)</sup>

- ▶ **Asymptomatická makroskopická hematúria, mikroskopická hematúria** (najmä vo veku > 50 r. ) v spojení **s perzistujúcou polakisúriou a urgenciou** sú najčastejšími príznakmi NMM
- ▶ Diagnostika a diferenciálna diagnostika sú plne v kompetencii špecialistu – urológa !
- ▶ Cystoskopia (+TURBT) + cytológia moču predstavujú zlatý štandard v diagnostike NMM
- ▶ Zobrazovacie metodiky (USG, IVU a ďalšie) indikuje urológ pre potreby zhodnotenia rozsahu ochorenia a na stanovenie optimálnej terapie postihnutého

# Z Á V E R Y <sup>(II)</sup>

- ▶ Rizikové faktory vzniku NMM sa v súčasnosti intenzívne skúmajú
- ▶ Zdá sa, že fajčenie (aktívne i pasívne) je najzávažnejším rizikovým faktorom NMM (2a)
- ▶ Prognóza pacienta závisí od viacerých faktorov, ale **mimoriadne významná je včasná diagnostika NMM !**
- ▶ **Interdisciplinárna spolupráca a rozhovor s pacientom** sú nielen nutnosťou, ale dnes by mali byť aj samozrejmosťou !



# ĎAKUJEM ZA POZORNOSTĚ !

([marencak@ehs.sk](mailto:marencak@ehs.sk))

