

©Borgis

*Michał Andrzej Skrzypczyk¹, Gerard Grothuss², Jakub Dobruch¹, Piotr L. Chłosta¹,
Andrzej Borówka¹

Rak pęcherza moczowego w Polsce

Bladder cancer in Poland

¹Klinika Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Oddział Urologii Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Borówka

²Oddział Urologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie
Ordynator Oddziału: dr med. Artur A. Antoniewicz

Streszczenie

Wstęp. Rak pęcherza moczowego (BCa) zajmuje 3 miejsce u mężczyzn i 15 miejsce u kobiet, pod względem zapadalności wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Koszty postępowania diagnostycznego i leczenia oraz koszty obserwacji po leczeniu BCa są większe od kosztów rozpoznania, leczenia i obserwacji chorych dotkniętych innymi nowotworami. Bezpośredni wpływ na niezadowalające wyniki leczenia BCa ma zbyt późne rozpoznanie choroby, spowodowane nierzadko upływem nadmiernie długiego czasu od wystąpienia objawów do momentu zidentyfikowania guza. Wobec braku danych dotyczących stopnia zaawansowania BCa w momencie rozpoznania w Polsce oraz czasu, jaki upływa od wystąpienia pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia, podjęliśmy badania mające na celu choćby częściowe wyjaśnienie tej kwestii.

Materiał i metody. Analizowano retrospektywnie dane 576 chorych, poddanych leczeniu z powodu pierwotnego raka pęcherza moczowego w latach 2003-2009 w Klinice Urologii CMKP oraz w roku 2009 w Dziale Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, Klinice Urologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu i Oddziału Urologii Szpitala im. Dr. Bizuela w Bydgoszczy.

Wyniki. U 444 (77%) chorych stwierdzono raka nieprzekraczającego błony podśluzowej (N-MIBC – $\leq T1$), u pozostałych 132 (23%) – guz naciekał błonę mięśniową (MIBC – $\geq T2$). Krwiomocz był objawem wiodącym u 410 (71%) chorych. U 62 (11%) chorych zwiastunem BCa były dolegliwości dyzuryczne, zupełne zatrzymanie moczu, ból w dole brzucha lub cechy biochemiczne przewlekłej niewydolności nerkowej, bądź cechy laboratoryjne niedokrwistości. U 104 (18%) guz pęcherza rozpoznano przypadkowo. Mediana czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania raka wyniosła odpowiednio 60; 60 i 90 dni dla grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka NMIBC. W grupie MIBC wyniosła 90 dni. U 181 (41%) chorych z NMIBC i 78 (59%) MIBC, raka rozpoznano po upływie ponad 12 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. U 52 (11,7%) chorych na NMIBC i 35 (26,5%) na MIBC raka rozpoznano po upływie ponad 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów.

Wnioski. Czas upływający od wystąpienia objawów sugerujących istnienie raka pęcherza moczowego do momentu rozpoznania nowotworu jest w naszym kraju zbyt długi.

Słowa kluczowe: rak pęcherza, rozpoznanie, cystektomia radykalna

S u m m a r y

Introduction. Bladder cancer (BCa) is 3rd most common cancer in men and 15th in women in Poland. The costs of bladder cancer treating from diagnosis until the death of patient is highest among all cancers. Prolonged time from the moment of first symptoms occurrence to the diagnosis of BCa probably negatively influent treatment results. The lack of evidence concerning the length of time from first BCa symptoms occurrence to diagnosis in Poland inspired us to investigate this problem.

Material and methods. The data of 576 patients (pts) treated due to primary BCa in 2003-2009 in our department and in 2009 in Department of Urology Holly Cross Oncological Centre; Clinical Dep. of Urology in Collegium Medicum in Bydgoszcz and in Dep. of Urology Biziel's Hospital in Bydgoszcz.

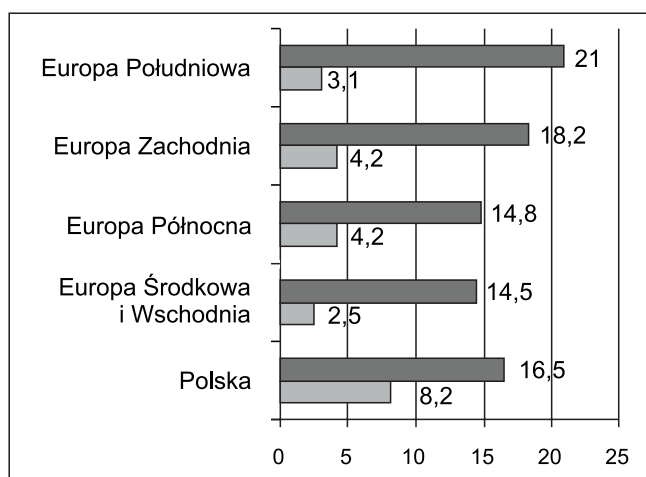
Results. Non-muscle invasive bladder cancer(NMIBC) was diagnosed in 444 (77%) pts while muscle invasive bladder cancer(MIBC) in 132 (23%) pts. Hematuria was the main symptom of BCa in 410 (71%) pts. Other symptoms like dysuria, urinary retention, pain, biochemical features of renal insufficiency or anemia were primary symptoms in 62 (11%) pts. In 104 (18%) pts BCa was diagnosed incidentally. Median time from first symptoms occurrence to diagnosis for NMIBC of low, medium and high groups of progression and recurrence were 60; 60 and 90 days respectively. For pst diagnosed with MIBC it was 90 days. In 181 (41%) NMIBC pts and 78 (59%) MIBC pts BCa was diagnosed after 12 weeks since first symptoms. 52 (11,7%) NMIBC pts and 35 (26,5%) MIBC pts were diagnosed with BCa after 6 months since first symptoms occurrence.

Conclusions. The time passing since first symptoms of BCa revealed until the final diagnosis in Poland is definitely too long.

Key words: bladder cancer, diagnosis, radical cystectomy

WSTĘP

Dominującą postacią patomorfologiczną raka pęcherza moczowego (BCa – bladder cancer) jest rak przejściowonabłonkowy (TCC – transitional cell carcinoma). Stanowi on około 85% wszystkich raków pęcherza. Pozostałymi są rak płaskonabłonkowy (SCa – squamous carcinoma) oraz rak gruczołowy (ACa – adenocarcinoma). Czynniki usposabiającymi do wystąpienia TCC są: ekspozycja na aminy aromatyczne (1), palenie tytoniu (2), przy czym zaniechanie palenia tytoniu przez osoby, u których wykryto BCa przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu tego nowotworu (3). Do czynników ryzyka o charakterze jatrogennym zalicza się chemioterapię systemową z użyciem cyklofosfamidu (4) oraz radioterapię obejmującą narządy miednicy (5), jednak okres od czasu jej zakończenia do czasu wystąpienia BCa wynosi od 15 do 30 lat (6). Najczęstszym, choć nierzadko bagatelizowanym objawem guza pęcherza jest krwiomocz, zwłaszcza ze skrzepami, któremu na ogół nie towarzyszą inne objawy ani dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. Niekiedy istnieniu guza pęcherza towarzyszy dysuria. Zapadalność na BCa w różnych obszarach Europy jest odmienna (ryc. 1) (7). Liczba nowych rozpoznań raka pęcherza moczowego (BCa – bladder cancer) w Polsce w 2008 roku wyniosła 5,820. Nowotwór ten pod względem zapadalności zajmuje 3 miejsce u mężczyzn i 15 miejsce u kobiet wśród wszystkich nowotworów złośliwych (tab. 1) (8).



Ryc. 1. Współczynniki standaryzowane zapadalności mężczyzn (słupki ciemnoszare) i kobiet (słupki jasnoszare) na raka pęcherza moczowego w Polsce na tle danych dotyczących różnych części Europy (7).

W tym samym roku zarejestrowano 3,007 zgonów z powodu BCa. Liczba chorych na ten nowotwór stanowi w naszym kraju 6% wszystkich chorych dotkniętych nowotworami złośliwymi oraz około 30% chorych na nowotwory układu moczowego i męskich narządów płciowych. Zapadalność mężczyzn na BCa jest 4-krotnie większa od zapadalności kobiet (9).

Tabela 1. Współczynniki standaryzowane zapadalności mężczyzn na najczęściej występujące nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku (8).

Rak	Współczynnik standaryzowany zapadalności/100 tys.
Płuca	52,2
Stercza	29,9
Pęcherza moczowego	16,5
Okreźnicy	15,7
Skóry	14,7
Żołądka	12,0
Odbytnicy	11,8
Nerki	9,6

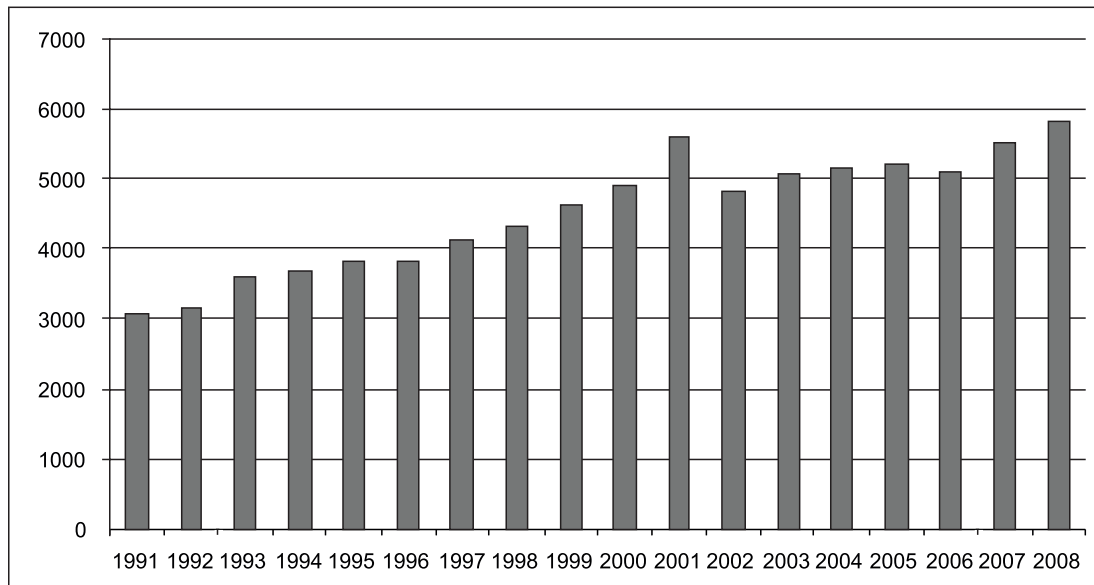
Koszty postępowania diagnostycznego i leczenia oraz koszty obserwacji po leczeniu BCa są większe od kosztów rozpoznania, leczenia i obserwacji chorych dotkniętych rakiem jelita grubego, rakiem piersi, rakiem stercza lub rakiem płuca (10). Analizy przeprowadzone w USA wykazały, że średni roczny koszt leczenia raka pęcherza moczowego u jednego chorego wynosi około 65 tys. USD, co w połączeniu ze wzrostem liczby zachorowań (ryc. 2) o ponad 80% w latach 1991-2008 sprawia, że raka pęcherza moczowego jest coraz większym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej (11).

Zasadniczym czynnikiem warunkującym wybór sposobu leczenia BCa jest stopień klinicznego zaawansowania guza w chwili rozpoznania (tab. 2). Pod tym względem odróżnia się raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza, zwanego dawniej rakiem powierzchniowym (N-MIBCa – non muscle invasive BCa) oraz raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza (MIBCa – muscle invasive BCa), przy czym pierwszy z nich stanowi nie mniej niż 75% wszystkich nowo rozpoznanych TCCs pęcherza (7).

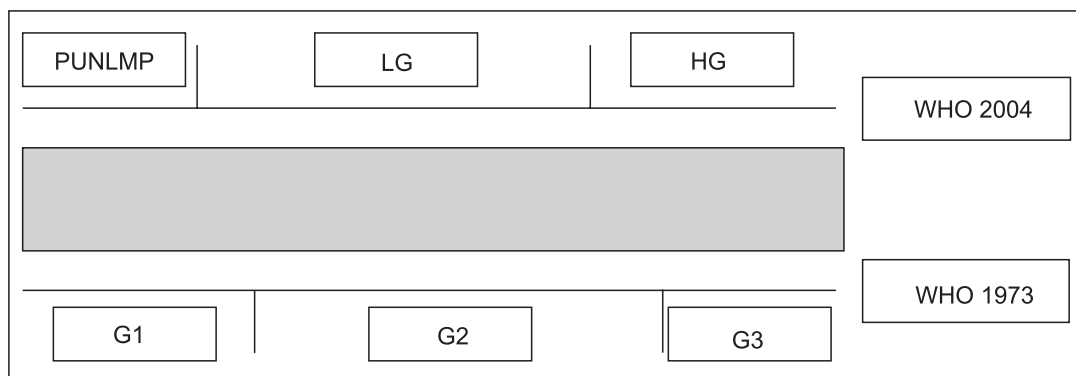
Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (T) guza pęcherza moczowego (TNM – WHO, 2009 r.).

Guzy nienaciekające błony mięśniowej pęcherza	
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowy
Tis	Rak śród nabłonkowy („guz płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
Guzy naciekające błonę mięśniową pęcherza	
T2a	Guz nacieka błonę mięśniową powierzchniowo
T2b	Guz nacieka błonę mięśniową głęboko
T3a	Guz nacieka tkankę okołopęcherzową (naciekanie ma charakter mikroskopowy)
T3b	Guz nacieka tkankę okołopęcherzową (naciekanie ma charakter makroskopowy)
T4a	Guz nacieka stercz lub macicę, bądź pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę brzucha

Niezwykle istotną cechą BCa jest jego złośliwość (G – grade), określana tradycyjnie według kryteriów WHO z 1973 r., lub ostatnio również według kryteriów WHO z 2004 r. (ryc. 3).



Ryc. 2. Liczby nowych rozpoznaw raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 1991-2008. Według (8) oraz www.onkologia.org.pl



Ryc. 3 Porównanie stopni złośliwości TCC pęcherza moczowego określanych według kryteriów WHO z 1973 r. i z 2004 r. (PUNLMP – *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*/nowotworzenie o małym potencjale złośliwości w obrębie nabłonka przejściowego/dawniej: brodawczak; LG – *low grade*/mała złośliwość; HG – *high grade*/duża złośliwość; G1 – mała złośliwość, G2 – umiarkowana złośliwość, G3 – duża złośliwość).

Rak naciekający błonę mięśniową pęcherza stanowi wskazanie do radykalnego wycięcia pęcherza (RC – radical cystectomy). Zasadniczą metodą leczenia N-MIBCa jest elektroresekcja przezcewkowa guza (TURBT – *transurethral resection of the bladder tumor*), polegająca na wycięciu kolejno egzofitycznej części guza oraz tkanek z dna i obrzeża resekcji. Jeśli badanie histopatologiczne materiału tkankowego pochodzącego z „frakcjonowanej” TURBT wykazuje guz umiarkowanego lub dużego ryzyka, bądź jeśli wynik tego badania pod względem oceny stopnia zaawansowania nowotworu nie jest pewny, po upływie 4-6 tygodni od pierwszej TURBT wykonuje się ponowną resekcję przezcewkową obszaru objętego resekcją pierwotną (re-TUR). Kolejna cystoskopia wykonana w ramach re-TUR ujawnia, że pierwsza TURBT była niedoszczętna aż u 35-55% chorych (12-14), zaś badanie H-P materiału pochodzącego z re-TUR ujawnia więk-

sze zaawansowanie miejscowe guza aż 4-25% chorych (15-18). Ryzyko nawrotu i progresji po przezcewkowym wycięciu N-MIBCa można ocenić na podstawie cech guza pierwotnego (19) (tab. 3), stosując jeden z systemów kalkulacyjnych dostępnych w Internecie. W Europie najpowszechniej wykorzystuje się „bladder calculator” (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>).

Występowanie nawrotów i progresji N-MIBCa, uzależnione od stopnia ryzyka guza pierwotnego oraz guzów nawrotowych, stwarza konieczność ścisłego obserwowania chorych po pierwotnej TURBT. Obserwacja oparta jest na sekwencyjnym wykonywaniu cystoskopii, badań obrazowych, badania cytologicznego osadu moczu, z czym wiążą się duże nakłady finansowe. Do progresji N-MIBCa dużego ryzyka, zmuszającej do zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego, dochodzi w ciągu pierwszego roku po TURBT u 17%

Tabela 3. Podstawy systemu kalkulacyjnego (EORTC bladder calculator) stosowanego do szacowania ryzyka nawrotu i progresji po przezcewkowym wycięciu guza nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza moczowego.

Cecha		Liczba punktów	
		Nawrót	Progresja
Liczba guzów	Pojedynczy	0	0
	2-7	3	3
	> 7	6	3
Średnica guza	< 3 cm	0	0
	≥ 3 cm	3	3
Wcześniejsze nawroty	Guz pierwotny	0	0
	≤ 1/rok	2	2
	> 1/rok	4	4
Kategoria T	Ta	0	0
	T1	1	4
Współistnienie CIS	Nie	0	0
	Tak	1	6
Stopień złośliwości	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Suma punktów		0-17	0-23
Stopień ryzyka	Mały	0	0
	Umiarkowany	2-4	2-6
	Duży	≥ 5	> 7

chorych, w ciągu 5 lat u 45% chorych. Raka zaawansowanego miejscowo (MIBCa) w momencie rozpoznania stwierdza się u ≤ 30% (20). Przeżycie 5-letnie chorych poddanych cystektomii radykalnej wynosi prawie 60% (21, 22).

Bezpośredni wpływ na niezadowolające wyniki leczenia BCa ma zbyt późne rozpoznanie choroby, spowodowane nierzadko upływem nadmiernie długiego czasu od wystąpienia objawów do momentu zidentyfikowania guza. Wobec braku danych dotyczących stopnia zaawansowania BCa w momencie rozpoznania w Polsce oraz czasu, jaki upływa od wystąpienia pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia, podjęliśmy badania mające na celu choćby częściowe wyjaśnienie tej kwestii.

CEL

Celem badania jest określenie typu patomorfologicznego, stopnia zaawansowania i złośliwości raka pęcherza moczowego, a także określenie czasu, jaki upływa od wystąpienia pierwszych objawów nowotworu do ustalenia rozpoznania i zastosowania leczenia.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w czterech ośrodkach urologii (tab. 4). Polegało ono na analizie retrospektywnej danych 576 „kolejnych” chorych leczonych z powodu pierwotnego BCa.

Tabela 4. Chorzy objęci analizą.

Ośrodek	Okres, w którym rozpoznano BCa	Liczba chorych	Odsetek (%)
1.	2003 r.-2009 r.	414	72
2.	2009 r.	38	6,5
3.	2009 r.	53	9,2
4.	2009 r.	71	12,3
Razem		576	100

1. Klinika Urologii CMKP, I. Zespół Dydaktyki Urologicznej – Oddział Urologii Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego;
 2. Dział Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach;
 3. Klinika Urologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu;
 4. Oddział Urologii Szpitala im. Dr. Biziela w Bydgoszczy.

Cechy patomorfologiczne raków nienaciekających błony mięśniowej (N-MIBCa) określono na podstawie retrospektywnej analizy wyników badania histopatologicznego materiału tkankowego pochodzącego z TURBt. Ostateczna ocena stopnia zaawansowania i złośliwości BCa u chorych, u których wykonano re-TUR oparta była na wynikach zarówno pierwszej, jak i drugiej elektroresekcji, przy czym jeśli po re-TUR stwierdzono większe zaawansowanie i złośliwość guza, uwzględniono je w ocenie ostatecznej. Do oceny T i G raka pęcherza zaawansowanego miejscowo (MIBCa) wykorzystano wyniki badań patomorfologicznych materiału pochodzącego z cystektomii radykalnej. Jednak, jeśli badanie specymenu operacyjnego nie wykazało istnienia guza pęcherza lub jeśli chory nie był poddany cystektomii radykalnej, ocenę T i G raka oparto na wyniku badania wykonanego po TURBT.

WYNIKI

Grupę chorych stanowiło 447 (78%) mężczyzn i 129 (22%) kobiet. Mediana ich wieku wynosiła 69 (29-102) lat. Pierwotny BCa miał charakter raka przejściowonabłonkowego (TCC) u 568 (98,6%) chorych. Raka płaskonabłonkowego lub gruczolowego rozpoznano u 8 (1,4%) chorych.

Dominującym objawem BCa był krwimocz. Wystąpił on jednorazowo lub miał charakter ciągły, bądź nawracający u 410 (71%) chorych. U 62 (11%) chorych zwiastunem BCa były dolegliwości dyzuryczne, zupełne zatrzymanie moczu, ból w dole brzucha lub cechy biochemiczne przewlekłej niewydolności nerkowej, bądź cechy laboratoryjne niedokrwistości. U 104 (18%) guz pęcherza rozpoznano przypadkowo na podstawie badań obrazowych (zwykle ultrasonografii) przeprowadzonych z powodu dolegliwości lub objawów nie sugerujących choroby układu moczowego (tab. 5)

U 444 (77%) chorych stwierdzono raka nieprzekraczającego błony podśluzowej (N-MIBCa – ≤ T1), u pozostałych – w tym u wszystkich chorych na raka płaskonabłonkowego lub gruczolowego – guz naciekał błonę mięśniową (MIBCa – ≥ T2).

Objawy i dolegliwości zasadnicze, poprzedzające rozpoznanie BCa w tych podgrupach przedstawia tabela 6.

Tabela 5. Objawy lub dolegliwości, które skłoniły do podjęcia postępowania diagnostycznego prowadzącego do rozpoznania guza pęcherza moczowego.

Objaw/dolegliwość	Liczba chorych	Odsetek
Krwinkomocz/krwimocz	410	71,18%
Dyzuria	36	6,25%
Ból w dole brzucha	7	1,2%
Zupełne zatrzymanie moczu	12	2,08%
Przewlekła niewydolność nerkowa	3	0,52%
Niedokrwistość	2	0,34%
Anuria	1	0,17%
Kolka nerkowa	1	0,17%
Rozpoznanie przypadkowe	104	18,05%

Tabela 6. Zasadnicze objawy lub dolegliwości poprzedzające rozpoznanie raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza (N-MIBCa) oraz raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza (MIBCa).

Objaw/dolegliwość	N-MIBCa n = 444		MIBCa n = 132	
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
Krwinkomocz/ /krwimocz	309	70%	101	76,5%
Kolka nerkowa	0	0	1	0,75%
Dyzuria	26	6%	10	7,5%
Ból w dole brzucha	6	1%	1	0,75%
Zupełne zatrzymanie moczu	9	2%	3	2,25%
Przewlekła niewydolność nerkowa	0	0	3	2,25%
Niedokrwistość	0	0	2	1,5%
Rozpoznani przypadkowo	94	21%	10	7,5%
Anuria	0	0	1	0,75%

Tabela 7. Cechy raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza.

Cecha		Liczba	Odsetek	
Kategoria T i G	Ta	G1	73	16,4%
		G2	23	5%
	T1	G1	110	25%
		G2	178	40%
		G2 + Cis	3	0,7%
		G3	47	10,6%
		G3 + Cis	6	1,3%
	Tylko Cis		4	1%
Stopień ryzyka	Mały		96	21,5%
	Umiarkowany		288	65%
	Duży		60	13,5%

Wyłącznie raka śródnabłonkowego (Cis) rozpoznano tylko u 4 (0,9%) chorych, a współistnienie Cis z guzem egzofitycznym u 9 (2%) chorych. Szczegółowe dane dotyczące cech N-MIBCa przedstawia tabela 7. W związku z brakiem danych dotyczących wielkości guza oraz liczby guzów chorych przyporządkowano do grup ryzyka nawrotu i progresji według następującego

klucza: grupa niskiego ryzyka – pTaG1 i pTaG2; grupa pośredniego ryzyka – pT1G1 i pT1G2; grupa wysokiego ryzyka – pT1G3 oraz wszystkie przypadki Cis.

Spośród grupy 132 (23%) chorych, u których rozpoznano pierwotnie naciekającego raka pęcherza moczowego 74 (56,1%) przebyło cystektomię radykalną. 3 chorych (2,3%) poddano radioterapii. 6 (4,5%) chorych zakwalifikowano do CR lecz nie zgłosili się w wyznaczonych terminach. Pozostałych 49 (37,1%) chorych nie wyraziło zgody na leczenie, zostało zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego lub ich los pozostał nieznany. Wśród chorych na raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza (MIBCa), poddanych z tego powodu cystektomii radykalnej dominowały guzy o utkaniu TCC (tab. 8) oraz stopniu zaawansowania T2 i stopniu złośliwości G3. Taką charakterystykę MIBCa stwierdzono u 18 (25,7%) chorych. Zajęcie węzłów chłonnych przez raka stwierdzono u 14 (18,9%) chorych.

Dane szczegółowe dotyczące charakteru utkania oraz stopnia zaawansowania i stopnia złośliwości MIBCa przedstawiają tabele 8 i 9.

Tabela 8. Utkanie raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza (MIBCa).

Typ MIBCa	Liczba chorych	Odsetek
Prześciowonabłonkowy	70	94,6%
Płaskonabłonkowy	1	1,35%
Gruczolowy	3	4,05%

Tabela 9. Cechy raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza o utkaniu TCC. (Niejasność wyniku badania histopatologicznego [HP] oznacza brak określonej cechy T lub G.)

Cecha	Liczba	Odsetek	
Cis	1	1,45%	
T0	3	4,3%	
T1	G2	0	0%
	G3	2	2,8%
T2	G2	5	7,1%
	G3	18	25,7%
T3a	G2	1	1,45%
	G3	12	17,1%
T3b	G2	1	1,45%
	G3	14	20%
T4a	G2	1	1,45%
	G3	9	12,9%
T4b	G2		
	G3		
Wynik HP niejasny	3	4,3%	
Razem	70	100%	

Średni czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania guza pęcherza i potwierdzenia jego istnienia na podstawie badania histopatologicznego materiału tkankowego pochodzącego z TURBT wyniósł 120 dni (od 1 dnia do 7 lat), a mediana tego czasu wyniosła 60 dni (tab. 10).

Tabela 10. Czas dzielący wystąpienie pierwszych objawów guza pęcherza i wykonanie cystoskopii potwierdzającej istnienie raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza (N-MIBCa) lub naciekającego błonę mięśniową pęcherza (MIBCa) – u chorych, u których guz rozpoznano przypadkowo, uwzględniono moment, w którym po raz pierwszy wykryto guz na podstawie badania obrazowego.

Czas w tygodniach	N-MIBCa		MIBCa	
	Liczba chorych	Odsetek %	Liczba chorych	Odsetek %
< 4	43	9,7	14	10,6
4-7	87	19,6	17	12,9
8-11	133	30	23	17,4
12-15	71	16	23	17,4
16-19	53	11,9	17	12,9
20-23	5	1,1	3	2,3
24-27	20	4,5	9	6,8
28-52	17	3,8	15	11,4
> 52	15	3,4	11	8,3
Mediana/średnia	8,6 tyg./15,3 tyg.		13 tyg./24 tyg.	
	8,6 tyg./17 tyg.			

Wyniki analizy danych dotyczących czasu dzielącego moment wystąpienia pierwszych objawów sugerujących istnienie guza pęcherza do momentu potwierdzenia jego rozpoznania z uwzględnieniem stopnia ryzyka guzów nienaciekających błony mięśniowej pęcherza przedstawia tabela 11. Czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów choroby do chwili jej rozpoznania był dłuższy w grupie wysokiego ryzyka NMIBC oraz MIBC i wyniósł 90 dni (w grupach niskiego i średniego ryzyka 60 dni). W grupie osób z rozpoznaniem MIBC, które zostały poddane cystektomii radykalnej czas ten wyniósł aż 120 dni.

Dodatkowo przedmiotem analizy był czas, jaki upłynął od momentu ustalenia wskazań do CR, a jej wykonania. Jego miarą był odstęp pomiędzy TURBT, w

Tabela 11. Mediany i średnie czasu dzielącego wystąpienie objawów sugerujących istnienie guza pęcherza od rozpoznania raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza (N-MIBCa) z uwzględnieniem stopnia ryzyka raka (wg klasyfikacji EORTC).

Stopień ryzyka N-MIBCa	Czas w dniach		
	Zakres	Mediana	Średnia
Ryzyko małe	1-2500	60	101
Ryzyko umiarkowane	1-1400	60	104
Ryzyko duże	1-1000	90	129
Razem	1-2500	60	107

trakcie której pobrano materiał tkankowy, na podstawie badania którego ustalono wskazania do leczenia radykalnego, a datą wykonania CR. Dane te przedstawiono w tabelach 12 i 13.

Czas, jaki upłynął od momentu uzyskania wskazań do leczenia radykalnego, a jego podjęcia wyniósł średnio 52,6 dni (mediana 56).

DYSKUSJA

Dominującym typem histologicznym wśród nowotworów pęcherza moczowego jest rak przejściowo-nabłonkowy, który w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest rozpoznawany w około 90% przypadków (23). **W naszej pracy ten typ utkania rozpoznano u 98% chorych.** Rak nienaciekający błony mięśniowej stanowił 77% ogółu rozpoznań, co pokrywa się z danymi cytowanymi w piśmiennictwie (24-28). W analizowanym wyżej materiale zwraca uwagę rozbieżna z dotychczasowymi danymi dystrybucja stopni zaawansowania T i złośliwości G w NMIBC. Kirkali i wsp. podaje, że dominującym stopniem zaawansowania NMIBC jest pTa, stanowiąc około 70% ogółu rozpoznań. 20% stanowi rak w stopniu zaawansowania T1, 10% zaś Cis (29). W zebranych przez nas danych

Tabela 12. Mediany i średnie czasu, jaki upłynął od momentu uzyskania wskazań do CR, a jej wykonaniem z uwzględnieniem podziału na stopnie zaawansowania w oparciu o badanie HP preparatu uzyskanego w trakcie cystektomii radykalnej.

Stopień zaawansowania raka	Liczba chorych w grupie (%)	Czas, jaki upłynął od uzyskania wskazań do CR, a jej wykonaniem w dniach			Mediana czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania BCA
		Zakres	Mediana	Średnia	
pT0	3 (4)	30-52	41	41	90
Cis (izolowany)	1 (1,3)	46	46	46	60
Dowolne T + Cis	10 (13,5)	16-114	45,5	50,4	120
T1G2 i G3 N0	1 (1,3)	41	41	41	120
T2G2 N0	6 (8,1)	20-129	40,5	41	105
T2G3 N0	12 (16,2)	14-101	48,5	53	180
T3aG2/3 N0	10 (13,5)	13-215	33,5	53	90
T3bG2/3 N0	11 (14,9)	6-89	47	45,5	120
T4 N0	8 (10,8)	6-307	41,5	73	150
Dowolne T N+	13 (17,6)	18-157	38	47,4	60
Dowolne T + Cis + N+	1 (1,3)	50	50	50	90
Razem	74 (100)	6-307	42	52,6	120

Tabela 13. Czas dzielący moment uzyskania wskazań do leczenia radykalnego (TURBT, w trakcie której uzyskano materiał tkankowy, a na jego podstawie stwierdzono naciekanie mięśniówki właściwej lub w przypadku guzów nienaciekających moment, w którym zaproponowano choremu leczenie radykalne) od daty wykonania CR. Nie uwzględniono tych chorych, dla których nie udało się takiego ustalić.

Czas w tygodniach	Grupa 74 chorych	
	Liczba chorych	Odsetek %
< 4	17	23
4-7	28	38
8-11	18	24
12-15	5	7
16-19	1	1,3
20-23	1	1,3
24-27		
28-52	2	2,7
> 52		
Chorzy wyłączeni z analizy	2	2,7
Mediana/średnia	6/7 tyg.	

odsetek rozpoznań NMIBC pTaG1 i G2 wynosi 21,4%, natomiast T1 G1 i G2 65%. Różnice te mogą być spowodowane przeszacowaniem stopnia zaawansowania w ocenie patologicznej głównie w grupie chorych, wśród których rozpoznano NMIBC T1G1. Dane te stanowią istotną informację, gdyż uznawany za niekorzystny czynnik prognostyczny, w kontekście nawrotu raka, stopień zaawansowania pT1, nierzadko może stanowić wskazanie do niepozabawionego działań niepożądanych leczenia uzupełniającego w postaci chemioterapii dopęcherzowej. Duży odsetek nawrotów wśród raków ograniczonych do błony śluzowej pęcherza moczowego, jak również złe wyniki leczenia chorych na raka naciekającego mięsień wypieracz pęcherza świadczą o dużym potencjale onkologicznym BCa oraz o ograniczonej skuteczności metod leczenia. Przewaga liczby chorych na pierwotnie nienaciekającego raka pęcherza (70-80%) nad liczbą chorych, u których BCa rozpoznaje się w stanie większego zaawansowania miejscowego (20-30%) sprawia, że pierwsza z wymienionych grup chorych generuje największe koszty leczenia.

Ogólnie przyjmuje się, że za wyleczonych uznaje się tych chorych, u których w toku pięcioletniej obserwacji nie wykryto nawrotu raka, niemniej w przypadku raka pęcherza obserwację po przezcewkowym wycięciu N-MIBCa oraz po cystektomii radykalnej prowadzi się przez całe życie chorego.

Dla zmniejszenia niebezpieczeństwa nawrotu guza stosuje się bezpośrednio po TURBT pojedynczą wlewkę dopęcherzową cytostatyku (30), zwykle jest nią Mitomycyna C, choć nie udowodniono, że przewyższa ona swą skutecznością inne cytostatyki wykorzystywane do tego celu (19). Wspomniane postępowanie uznaje się za powszechnie obowiązujące, niemniej, w ostatnim czasie przybywa danych sugerujących, że nie

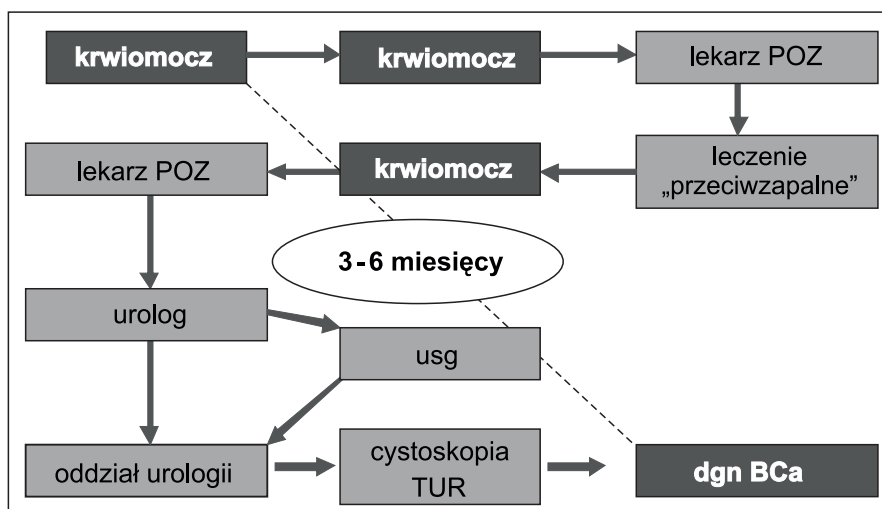
jest ono niezbędne u wszystkich chorych poddanych TUR guza „powierzchnowego” (31-32). W przypadku N-MIBCa dużego ryzyka stosuje się leczenie adjuwantowe, mające na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu guza. Polega ono na sekwencyjnym stosowaniu dopęcherzowych wlewk szczepionki BCG.

Atenuowane prątki *Corynebacterium bovis* wywołują reakcję immunologiczną w obrębie błony śluzowej pęcherza, która przyczynia się do ograniczenia występowania analpazji komórek nabłonka przejściowego (33). Żadna z form terapii dopęcherzowych nie wpływa na ewentualną zmianę schematu obserwacji chorych, co oznacza, że zastosowanie tego leczenia adjuwantowego nie przyczynia się do zmniejszenia liczby wykonywanych cystoskopii i badań dodatkowych oraz hospitalizacji.

Analiza wyników dotyczących czasu, który upływa od wystąpienia objawów/dolegliwości sugerujących istnienie raka do jego rozpoznania jest szokująca. Odsetek chorych, u których ten czas nie przewyższał 4 tygodni wynosi tylko 9,7 i 10,6% odpowiednio dla grup NMIBC i MIBC, zaś u których był dłuższy od 12 tygodni wynosi aż 40,7 i 51,9%, przy czym u ponad 11,7 i 26,5% z nich przekroczył on 6 miesięcy. Dane, którymi dysponujemy, nie pozwalają na szczegółowe określenie przyczyn zwłoki. U części osób stanowi ją zbagatelizowanie objawów choroby (zwłaszcza krwiomoczu) przez chorego – co jest przejawem zbyt małej świadomości zdrowotnej społeczeństwa. U części – niestety – przez lekarza. U części chorych przyczyną wydłużenia tego czasu jest utrudnienie dostępu do urologa, co świadczy o niewydolności systemu opieki zdrowotnej w naszym kraju. Na podstawie danych, wprawdzie niepełnych, możemy określić „fatalny scenariusz” poprzedzający ostateczne rozpoznanie raka pęcherza (ryc. 4).

Zastanowienia wymaga także czas upływający od ustalenia wskazań do cystektomii radykalnej do momentu przeprowadzenia operacji. Przed upływem 4 tygodni od ustalenia wskazań do leczenia radykalnego zoperowanych zostało 23% chorych. 12,3% zostało poddanych operacji po upływie 12 tygodni. Przyczyny zwłoki są prawdopodobnie podobne do wspomnianych wcześniej, choć w tym przypadku większą rolę mogą odgrywać czynniki zależne od chorego, któremu nierzadko ciężko jest w krótkim czasie zdecydować się na tak rozległą operację jaką jest cystektomia radykalna.

Wyniki prezentowane powyżej pokazują jasno jak dużo czasu upływa w naszych warunkach od chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby do jej rozpoznania. Czas ten jest szczególnie istotny w przypadku chorych na N-MIBCa dużego ryzyka oraz na MIBCa. W przypadku chorych zakwalifikowanych do leczenia radykalnego, czas upływający do jego zastosowania bywa stanowczo zbyt długi. Stwierdzenie to nabiera wyrazu szczególnego wobec wyników kilku analiz, na podstawie których wykazano, że wyniki odległe cystektomii radykalnej, mierzone czasem przeżycia



Ryc. 4. Domniemany „scenariusz kliniczny” u chorych na raka pęcherza moczowego.

ogólnego (OS – *overall survival*), a zwłaszcza przeżycia bez wznowy raka (DFS – *disease free survival*) oraz przeżycia swoistego dla raka (DSS – *disease specific survival*) są statystycznie znacznie lepsze u chorych poddanych operacji w ciągu 12 tygodni od rozpoznania raka niż u chorych operowanych po upływie dłuższego czasu (34-37).

Dane zgromadzone w toku przeprowadzonego przez nas badania zyskałyby na wartości, gdyby uzupełnić je wynikami obserwacji chorych po leczeniu. Być może pozwoliłoby to na wysnucie wniosków dotyczących wpływu czasu dzielącego moment wystąpienia pierwszych objawów guza od momentu zastosowania właściwego leczenia. Jakkolwiek, badanie świadczy, że istnieje konieczność wprowadzenia zmian systemowych w ochronie zdrowia w naszym kraju, mających

na celu jej usprawnienie do stopnia, w którym zastosowanie leczenia raka pęcherza mogło być zastosowane wcześniej niż dotychczas. Sądzymy, że jednym z kroków zmierzających do poprawy wyników leczenia BCa w Polsce byłoby zbudowanie rejestru chorych na ten nowotwór, zawierającego nie tylko dane kliniczne dotyczące nowych rozpoznań raka, ale także informacje na temat wyników jego leczenia.

WNIOSKI

Czas upływający od wystąpienia objawów sugerujących istnienie raka pęcherza moczowego do momentu rozpoznania nowotworu jest w naszym kraju zbyt długi.

Prawdopodobne jest, że skrócenie tego czasu wpłynie korzystnie na ostateczne wyniki leczenia chorych dotkniętych tym nowotworem.

PIŚMIENNICTWO

1. Delclos GL, Lerner SP: Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 218 (suppl): 58-63.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1-1438.
3. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M et al.: Tobacco smoke and bladder cancer—in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006; 119(10): 2412-6.
4. Nilsson S, Ullén A: Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; 218: 89-92.
5. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT et al.: Impact of previous radiotherapy for prostate cancer on clinical outcomes of patients with bladder cancer. *J Urol* 2010; 183: 1751-6.
6. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ et al.: Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88(2): 398-406.
7. Colombel M, Soloway M, Akaza H et al.: Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer *Eur Urol Suppl* 2008; 7 (618-626).
8. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa, Krajowy Rejestr Nowotworów 2010; p. 44-45.
9. Borówka A: Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Przegl Urol* 2011; 2 (66): 6-9.
10. Hong M, Loughlin KR: Economic impact of tumor markers In bladder cancer surveillance. *Urology* 2008; 71: 131-5.
11. Avritscher EBC, Cooksley CD: Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology* 2006; 68: 549-53.
12. Brausi M, Collette L, Kurth K et al.: EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. 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: 523-31.
13. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M et al.: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Eur Urol* 2003; 43(3): 241-5. Review.
14. Divrik RT, Yildirim U, 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: 1641-4.
15. Dalbagni G, Vora K, Kaag M et al.: Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 903-10.

16. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS et al.: Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010; 57: 300-9.
17. Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162: 74-6.
18. Husiatyński W: Znaczenie wczesnej, ponownej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (re-TURbt) dla prawidłowego rozpoznania stopnia zaawansowania miejscowego i leczenia powierzchniowego raka pęcherza grupy średniego ryzyka. *Urol Pol* 2005; 58: Suplement 1.
19. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-5.
20. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C et al.: De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001; 165: 47-50.
21. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS et al.: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006; 176: 2414-22.
22. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al.: Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; 164: 680-4.
23. Lee R, Droller MJ: The natural history of bladder cancer; implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 1-13.
24. World Health Organization. World cancer report, 2003. Lyon, France: IARC Press 2003; p. 229.
25. Jones JS, Larchian WA: Non-muscle invasive bladder cancer (Ta, T1, and CIS). [In:] *Campbell's-Walsh Urology* 2011; 2335-2354.
26. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al.: Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology Guidelines* 2011.
27. Sobin DH, Wittekind Ch: TNM Classification of Malignant Tumours. New York, Wiley-Liss 2002; 199-202.
28. Heney NM: Natural history of superficial bladder cancer: prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 429-33.
29. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al.: Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66 (Suppl. 6A): 4-34.
30. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP et al.: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186-90.
31. Dobruch J, Herr H: Should all patients receive single chemotherapeutic agent instillation after bladder tumour resection? *BJU Int* 2009; 104 (2): 170-174.
32. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F et al.: Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009; 55: 773-80.
33. Morales A, Eidinger D, Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-3.
34. Gore JL, Lai J, Setodji CM et al.: Urologic Diseases in America Project: Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009; 115: 988-96.
35. Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G et al.: Delay in diagnosis of cancer as a patient safety issue – a root cause analysis based on a representative case report. *Patient Saf Surg* 2011; 29: 19-24.
36. Hautmann RE: Delay of cystectomy: for whom does it really matter? *Curr Urol Rep* 2007; 8: 425-6.
37. Svatek RS, Avritscher EB, Elting L et al.: High risk population and cystectomy outcomes. *J Urol* 2009; 182: 10-1.

otrzymano/received: 25.01.2012
zaakceptowano/accepted: 29.02.2012

Adres/address:
*Michał Andrzej Skrzypczyk
Klinika Urologii CMKP, Oddział Urologii
Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
tel.: +48 (22) 710-30-49
e-mail: michalskrzypczyk@gmail.com