


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Non-invasive bladder cancer: etiology, diagnosis and treatment

Mantas Fabijonavičius¹, Aistė Pučinskaitė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Non-invasive bladder cancer (NMIBC) is a neoplasm in the bladder wall that has not spread to the bladder muscle and it is most common in patients aged 50-70 years. The most important risk factor affecting the development of bladder cancer is long-term tobacco smoking. Other risk factors: exposure to aromatic amines or chlorinated hydrocarbons, as well as ionizing radiation. Diagnosis of bladder cancer begins with gathering detailed medical history of the patient and physical examination. The most common complaint is visible blood in urine. Imaging may be useful in the diagnosis of NMIBC when the tumor is papillary. However, cystoscopy remains the gold standard for diagnosis, and findings after biopsy or resection must be confirmed histologically. Transurethral bladder resection (TUR-VU) is the initial stage of NMIBC treatment that confirms an accurate histological diagnosis of the tumor. The subsequent step of treatment is adjuvant therapy consisting of single intravesical chemotherapy and intravesical BCG immunotherapy. Single intravesical chemotherapy after TUR-VU surgery destroys tumor cells circulating in the bladder, cells remaining at the resection site, and small unnoticed tumors. Treatment of NMIBC is continued, as indicated, with intravesical BCG immunotherapy. BCG immunotherapy is a widespread but relatively new adjuvant treatment for NMIBC. BCG reduces the risk of tumor recurrence and progression. The best effect is achieved by administering BCG in induction and maintenance mode for 1 to 3 years.

Keywords: Non-muscle-invasive Bladder Cancer, photodynamic diagnosis, BCG immunotherapy.

Neinvazinio šlapimo pūslės vėžio etiologija, diagnostika ir gydymas

Mantas Fabijonavičius¹, Aistė Pučinskaitė¹

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva

Neinvazinis šlapimo pūslės vėžys (ŠPV) – tai neoplazija šlapimo pūslės sienelėje, kuri nėra išplitusi į šlapimo pūslės raumeninį sluoksnį, bei dažniausiai pasitaiko 50-70 metų pacientams. Svarbiausias rizikos veiksnys, turintis įtakos ŠPV atsiradimui, yra ilgalaikis tabako rūkymas. Kiti rizikos veiksniai: ekspozicija aromatiniais aminais ar chlorintais angliavandeniais, jonizuojanti spinduliuotė. ŠPV diagnostika prasideda išsamios paciento anamnezės surinkimu ir fiziniu ištyrimu. Dažniausias skundas yra akimi matomas kraujas šlapime. Vaizdiniai tyrimai gali pasitarnauti NŠPV diagnostikoje, kuomet tumoras yra papildinis. Tačiau diagnostikos aukso standartu išlieka cistoskopija, kurios radiniai po atliktos biopsijos ar rezekcijos turi būti patvirtinti histologiškai. Transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija (TUR-VU) yra pradinis ŠPV gydymo etapas, kurios metu patvirtinama tiksli histologinė naviko diagnozė. Vėlesnis gydymo etapas yra adjuvantinė terapija, sudaryta iš vienkartinės intravezikinės chemoterapijos bei intravezikinės BCG imunoterapijos. Vienkartinė intravezikinė chemoterapija po TUR-VU operacijos naikina šlapimo pūslėje cirkuliuojančias pavienes navikines ląsteles, ląsteles likusias rezekcijos vietoje bei mažus nepastebėtus navikus. Neinvazinio ŠPV gydymas, esant indikacijoms, tęsiasi skiriant intravezikinę BCG imunoterapiją. BCG imunoterapija yra plačiai paplitęs, tačiau gan naujas adjuvantinis NŠPV gydymo būdas. BCG sumažina navikų recidyvavimo bei progresavimo riziką. Geriausias efektas pasiekiamas skiriant BCG indukcinio bei palaikomuoju režimu nuo 1 iki 3 metų.

Raktažodžiai: Neinvazyvus šlapimo pūslės vėžys, fotodinaminė diagnostika, BCG imunoterapija.

1. Įvadas

Šlapimo pūslės vėžys (ŠPV) – tai neoplazija šlapimo pūslės sienelėje, sąlygota mutacijų pūslės ląstelėse ir nekontroliuojamo jų dauginimosi.

Dažniausiai šlapimo pūslės vėžys pasireiškia 50-70 metų amžiaus žmonėms ir tai yra septintas pagal dažnį onkologinis susirgimas tarp vyrų. ŠPV paplitimas pagal amžių 100 000 gyventojų pasaulyje siekia vyrų 9.0 ir moterų 2.2. Europos sąjungos šalyse ŠPV paplitimas kur kas didesnis ir siekia net – 19.1 tarp vyrų ir 4.0 tarp moterų. Daugumos pacientų su ŠPV išgyvenamumas yra sąlyginai palankus. Standartizuotas ŠPV mirtingumas 100 000

gyventojų pasaulyje siekia 3.2 tarp vyrų ir 0.9 tarp moterų (1).

Apie 75% visų pacientų su ŠPV pasireiškia neinvazyvus šlapimo pūslės vėžys (NŠPV). Šiai ŠPV kategorijai priskiriami navikiniai pakitimai apimantys tik šlapimo pūslės gleivinę (Ta; Tis) ar kartu infiltruojantys ir poepitelinį jungiamąjį audinį (T1) (2). Invazyvus ir neinvazyvus šlapimo pūslės vėžio etiologijos veiksniai bei diagnostikos metodai yra vienodi, o gydymo metodai skiriasi iš esmės.

Ankstyva NŠPV diagnostika, prognostinių faktorių nustatymas bei tinkamo gydymo parinkimas yra glaudžiai susiję su vėlyvaisiais pacientų išgyvenamumo rezultatais.

Todėl šiame straipsnyje apžvelgsime šlapimo pūslės paplitimą, etiologiją, taip pat naujausias ŠPV diagnostikos ir gydymo rekomendacijas bei jų ypatumus.

2. Šlapimo pūslės vėžio etiologija

Tabako rūkymas yra svarbiausias ŠPV rizikos veiksnys, net apie 50% pacientų sergančių ŠPV yra rūkantys (3-6). Rūkančių šlapime kaupiasi kenksmingos cheminės medžiagos, kurios dažniausiai sukelia šlapimo pūslės epitelio ląstelių DNR mutacijas. Rizika, susijusi su elektroninėmis cigaretėmis, nėra tinkamai ištirta, tačiau rūkančių šlapime aptikti kancerogenai, kurie gali lemti ŠPV išsivystymą (6).

Aromatinių aminių, policiklinių aromatinių angliavandenilių ir chlorintų angliavandenilių poveikis yra antras pagal svarbą ŠPV rizikos veiksnys, kuris sudaro apie 10% visų atvejų. Profesinis poveikis dažniausiai pasireiškia pramonės įmonėse, kurios apdoroja dažus, metalą ir naftos produktus (3-4,7-8). Išsivysčiusiose pramonės įmonėse ši rizika buvo sumažinta laikantis darbo saugos gairių, todėl darbuotojų rizika išsivystyti ŠPV nebėra didesnė nei bendros populiacijos (3,7-8).

Mitybos įpročiai ŠPV rizikai atsirasti turi mažai įtakos, tačiau buvo pasiūlytas apsauginis flavonoidų poveikis ir Viduržemio jūros dieta, kuriai būdingas didelis daržovių ir nesočiųjų riebalų (alyvuogių aliejaus) vartojimas ir saikingas baltymų vartojimas. Ši dieta susijusi su ŠPV rizikos sumažinimu (10-14).

Jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis taip pat yra susijęs su padidėjusia ŠPV rizika. Nustatytas silpnas ryšys tarp kai kurių vaistų vartojimo ir ŠPV išsivystymo. Padidėjusią riziką turi pacientai vartojantys ciklofosfamidą ir

pioglitazoną (3,15-16). Metabolinių veiksnių (kūno masės indekso, kraujospūdžio, gliukozės, cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos plazmoje) poveikis nėra aiškus (17).

3. Diagnostika

Neinvazinio šlapimo pūslės vėžio diagnostikos pradžia apima išsamios paciento ligos istorijos išsiaiškinimą. Dažniausias šių pacientų skundas yra šlapinimasis su kraujo priemaišomis (makrohematurija). Akimi matomos kraujo priemaišos yra susijusios su didesne naviko stadija lyginant su tais pacientais, kurių šlapime kraujas randamas tik mikroskopinio tyrimo metu (18). Svarbu paminėti, kad hematurija yra mažai specifiškas simptomas ir dažnai tokiems pacientams ŠPV nėra nustatoma. Tačiau šis simptomas signalizuoja apie būtiną platesnę paciento diagnostinę ištyrimą.

3.1. Vaizdiniai tyrimo metodai

Radiologiniai vaizdiniai tyrimai yra neatsiejama ŠPV diagnostikos dalis. Šiais metodais aptinkami dariniai šlapimo pūslėje, vertinamas jų išplitimas, diferencijuojama su kitomis struktūrinėmis patologijomis.

Ultragarsinis tyrimas dažniausiai atliekamas kartu su fiziniu ištyrimu. Šis tyrimas yra vidutinio jautrumo vertinant daugelį tiek viršutinių, tiek apatinių šlapimo takų sutrikimų. Ultragariniu tyrimu patikimai galima nustatyti inkstų struktūrinius pakitimus, hidronefrozę bei šlapimo pūslės sienelėje esančius pakitimus. Tačiau remiantis tik ultragariniu tyrimu negalima patvirtinti ar atmesti visų įmanomų hematurijos priežasčių. Todėl išliekant neaiškiai diagnozei, reikia atlikti tolimesnius tyrimus (19-20).

Kompiuterinės tomografijos urografija (KTU) – tai tyrimo metodas, kurio metu į veną suleidžiama kontrastinė medžiaga ir po tam tikro laiko atliekama dubens kompiuterinė tomografija. Kontrastinė medžiaga patekusi į inkstus filtruojasi kartu su šlapimu ir taip kontrastuoja visus šlapimo takus. KTU yra taikoma papildinių tumorų aptikimui šlapimo takuose. Vaizduose gali būti matomi užsipildymo defektai ir (arba) inkstų hidronefrozė (21). Taip pat šio tyrimo metu kartu galima įvertinti gretutinių organų bei limfmazgių būseną. Įvairios studijos rodo panašų KTU jautrumą (87%) ir specifiškumą (99%), lyginant su lanksčia cistoskopija (87% ir 100% atitinkamai) (22).

Intraveninė urografija (IVU) – tai alternatyvus tyrimo metodas, kuomet po kontrasto suleidimo į vena atliekama tiesinė dubens rentgenograma. Dėl mažesnio IVU jautrumo ir specifiškumo šis metodas atliekamas tada, kai KTU pacientui yra negalima ar kontraindikuotina (23).

KTU pranašumai, lyginant su IVU, ypač stebimi esant invaziniam šlapimo pūslės vėžiui ar viršutinių šlapimo takų urotelio karcinomai. Tačiau KTU turėtų būti taikoma tik pradinei ŠPV diagnostikai. Šio tyrimo atlikimas po nustatytos ŠPV diagnozės, yra abejotinas, dėl žemo reikšmingų radinių dažnio (24-26).

Multiparametrinis magnetinis rezonansas taip pat naudojamas šlapimo pūslės vėžio diagnostikai. Šio tyrimo pranašumas yra didesnis minkštųjų audinių kontrastas ir išvengiama apšvitos. Tačiau pasak Europos urologų asociacijos, multiparametrinio magnetinio rezonanso reikšmė ŠPV diagnostikoje ir stadizavime kol kas nėra patikrinta ir patvirtinta patikimais moksliniais tyrimais (27).

3.2. Šlapimo pūslės nuoplovų citologinis tyrimas

Geras šlapimo ar šlapimo pūslės nuoplovų tyrimas klinikinėje praktikoje suprantamas, kaip tyrimas, galintis padėti išvengti invazinių diagnostinių metodų bei aptikti tuos piktybinius pakitimus, kurie nebuvo užfiksuoti vaizdiniais ir (ar) invaziniais tyrimais. Klinikinėje praktikoje yra taikoma keletas šlapimo ir šlapimo pūslės nuoplovų tyrimų, tačiau kol kas idealaus tyrimo nėra. Jų pritaikomumą apriboja prastas jautrumas ir specifiškumas, ypač žemose naviko stadijose (28-30).

Labiausiai klinikinėje praktikoje naudojamas šlapimo pūslės nuoplovų citologinis tyrimas atipinėms ląstelėms nustatyti. Tai yra didelio jautrumo (84%) tyrimas, tačiau tik tuomet, kai šlapimo pūslės vėžys yra G3 stadijos arba aukšto piktybiškumo. ŠPV esant G1 stadijos ar žemo piktybiškumo, tyrimo jautrumas siekia tik 16% (31). Karcinoma in situ diagnostikos atveju, šlapimo nuoplovų citologinio tyrimo jautrumas mokslinių tyrimų duomenimis nėra vienareikšmiškas ir gali siekti 28-100% (32). Taigi, šlapimo pūslės nuoplovų citologinis tyrimas gali būti naudingas kaip cistoskopijos pagalbinė diagnostinė priemonė, tiriant pacientus su aukšto piktybiškumo ŠPV (AP/G3). Svarbu paminėti, jog teigiamas citologinio tyrimo atsakymas indikuoja apie urotelio karcinomą bet kurioje šlapimo takų vietoje, o neigiamas atsakymas neatmeta ŠPV tikimybės.

Šlapimo molekuliniai žymenų tyrimai kaip: UroVysion fluorescencinė in situ hibridizacija, Nuclear Matrix Protein 22 (NMP-22) ir kiti buvo sukurti siekiant atrasti jautresnį metodą už šlapimo pūslės nuoplovų citologiją. Tačiau jokie molekuliniai žymenys nėra pradėti

naudoti rutiniškai klinikinėje praktikoje. Šie tyrimai yra didesnio jautrumo, tačiau mažesnio specifiškumo, jų rezultatus gali paveikti įvairios gerybinės šlapimo pūslės ar šlapimo takų būklės, BCG instiliacijos. Taip pat šiems tyrimams reikalinga sudėtinga laboratorinė technika.

Siekiant atrasti šlapimo tyrimą, kuriuo būtų galima išvengti nebūtinų invazinių tyrimų, Europos urologų asociacija rekomenduoja, užuot ieškojus molekulinį žymenų, kurie būtų didelio jautrumo ir specifiškumo, susitelkti į paiešką žymens su didele neigiama prognostine verte. Tai leistų užtikrintai nustatyti vėžio nebūvimą (33).

3.3. Cistoskopija

Šiuo metu pagrindinis ir privalomas šlapimo pūslės vėžio diagnostikos metodas yra cistoskopija. Atliekant cistoskopiją, kartu gali būti atlikta ir šlapimo pūslės biopsija iš įtartinų urotelio pakitimų ar esant teigiamai šlapimo pūslės nuoplovų citologijai. Klinikinėje praktikoje aukso standartu laikoma Baltos šviesos cistoskopija (BŠC). Tačiau įvairios pažangios optinio vaizdavimo priemonės yra kuriamos ir tobulinamos, siekiant pagerinti šlapimo pūslės vizualizaciją bei piktybinių pakitimų aptikimą cistoskopijos metu (34).

Fotodinaminė diagnostika (PDD) grindžiama selektyvia fluorescencine vėžinių audinių emisija. Jos metu į šlapimo pūslę suleidžiami fotojautrinantys preparatai (5-aminolaevulino rūgštis arba Hexaminolaevulino rūgštis), kuriuos įsisavinusios navikinės ląstelės, apšvietus mėlyna šviesa fluorescensuoja raudonai. Toks raudonai švytintis navikinis audinys yra aiškiai matomas ir lengvai atskiriamas nuo nešvytinčios nepakitusios šlapimo pūslės gleivinės. Šiuo metodu galima nesunkiai pastebėti mažus gleivinės pakitimus, o

ypač didelis šio tyrimo jautrumas stebimas diagnozuojant karcinoma in situ, kuri BŠC metu nėra matoma.

Daugybė klinikinių tyrimų ir meta-analizių įrodė didesnę PDD jautrumą, aptinkant karcinoma in situ, Ta ir T1 stadijos navikus. Tarptautiniame daugiacentriniame tyrime, ištyrus 1800 pacientų, nustatyta, jog 25% pacientų, kuriems taikyta PDD, rastas vienas papildomas Ta ar T1 stadijos tumoras bei 27% pacientų aptikta karcinoma in situ, kuri nebuvo matoma BŠC metodu (35). Tačiau fotodinaminė diagnostika taip pat turi savų trūkumų. PDD specifiškumas yra mažesnis nei BŠC ir priklauso nuo cistoskopuotojo patirties (36). Klaidingai teigiami rezultatai gali būti gauti dėl esamo uždegimo, nesenos TUR-VU bei tris mėnesius po BCG imunoterapijos gydymo (37-38). Šiuo metu, remiantis Europos urologų asociacija, PDD taikoma tais atvejais, kai gaunamas teigiamas šlapimo pūslės nuoplovų citologinis tyrimas, o BŠC metu tumoras nėra aptinkamas (33).

Narrow-band imaging (NBI) tyrimo principas remiasi padidėjusia navikinio audinio vaskuliarizacija. Šiam metodui naudojami du šviesos bangos ilgiai (415 ir 540 nm). Paviršiniuose kapiliarų tinkluose ir poepitelinėse kraujagyslėse šviesos bangas absorbuoja hemoglobinas, taip užtikrinamas didesnis kontrastą tyrėjui tarp vaskuliarizuoto vėžinio audinio ir normalios šlapimo pūslės gleivinės. Keletas studijų įrodė geresnę šlapimo pūslės vėžio aptikimą, kuomet buvo atliekama NBI cistoskopija ar NBI kontroliuojama biopsija ar rezekcija (39-41). Tačiau nepaisant reikšmingo pagerėjimo aptinkant šlapimo pūslės vėžį NBI metodu, pacientai su žemo piktybiškumo naviku (G1 stadija) yra vienintelis pogrupis, kuriame

gydymo išeitys recidyvavimo po 1 metų atžvilgiu, reikšmingai skiriasi nuo pacientų tirtų tik BŠC (5.6% ir 27.3%) (42).

4. Gydymas

4.1. Konsultacija dėl rūkymo nutraukimo

Pirmiausia, patvirtinus ŠPV diagnozę, su pacientu reikėtų aptarti rūkymo metimo galimybę ir pagalbos priemones, kurios padėtų pasiekti tikslą. Moksliniais tyrimais patvirtinta, kad nustačius ŠPV diagnozę ir toliau rūkant padidėja naviko pasikartojimo ir progresavimo rizika (43-44).

4.2 Transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija

Transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija (TUR-VU) yra svarbiausias žingsnis ŠPV diagnostikos patvirtinime, kartu tai ir pradinis ŠPV gydymo etapas. TUR-VU atliekama norint užtikrinti visų matomų pažeidimų pašalinimą bei tiksliai įvertinti prognozę (9). Norint maksimaliai pašalinti pažeidimus, pakartotinį TUR-VU dažnai rekomenduojama atlikti per 2-6 savaites nuo pirminės rezekcijos (9-10).

4.2. Adjuvantinis gydymas

Nors pats TUR-VU gali visiškai išnaikinti Ta-T1 stadijos navikus, šie yra linkę į pasikartojimą ir gali progresuoti į invazyvų ŠPV. Didelis ŠPV pasikartojimo dažnis per 3 mėnesius rodo, kad TUR-VU buvo nepakankamas ir daugeliui pacientų gali sukelti ŠPV pasikartojimą (45). Todėl visiems pacientams būtina apsvastyti adjuvantinį gydymą.

4.2.1. Intravezikinė chemoterapija

Moksliniais tyrimais įrodyta, kad vienkartinis intravezikinės chemoterapijos lašinimas po TUR-VU operacijos sunaikina šlapimo pūslėje cirkuliuojančias pavienes naviko

ląsteles, taip pat naikina likusias ląsteles rezekcijos vietoje bei mažus nepastebėtus navikus (1 lentelė) (46-49).

Keturios metaanalizės, apimančios 1476–3103 pacientus, parodė, kad po vienkartinės intravezikinės chemoterapijos reikšmingai sumažėja ŠPV pasikartojimo dažnis, palyginti su vien TUR-VU (1 lentelė) (50-53). Atlikus pacientų duomenų meta analizę, kurioje dalyvavo 2278 kriterijus atitinkantys pacientai (50), vienkartinė chemoterapijos instiliacija sumažino 5 metų pasikartojimo dažnį 14% (nuo 59% iki 45%). Chemoterapijos nauda buvo stebėta tik tų pacientų, kurių ankstesnis ŠPV pasikartojimo dažnis buvo mažesnis arba lygus vienam pasikartojimui per metus, ir pacientai, kurių EORTC (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) balas buvo < 5 (2 lentelė). Pacientams, kurių EORTC pasikartojimo balas buvo ≥ 5 , ir (arba) pacientams, kuriems anksčiau ŠPV pasikartojimo dažnis buvo > 1 pasikartojimas per metus, pooperacinė chemoterapija nebuvo veiksminga kaip adjuvantinis gydymas.

Tolesnės adjuvantinės intravezikinės terapijos poveikis priklauso nuo prognozės. Mažos rizikos pacientams vienkartinė chemoterapija sumažina pasikartojimo riziką ir laikoma standartiniu ir visišku gydymu (50-51). Tačiau kitiems pacientams tai lieka nebaigtas gydymas, nes yra didelė pasikartojimo ir (arba) progresavimo tikimybė.

1 lentelė. Intravezikinės chemoterapijos įrodymų apibendrinimas

Intravezikinės chemoterapijos įrodymas	LE
Pacientams, kuriems yra mažos rizikos neinvazinis ŠPV, ir tiems, kuriems anksčiau pasikartojimo dažnis buvo mažas (vienas pasikartojimas per metus) 1a, ir tiems, kurių EORTC pasikartojimo balas buvo < 5, viena chemoterapijos instaliacija žymiai sumažina pasikartojimo dažnį, lyginant su transuretrine šlapimo pūslės rezekcija.	1a
Vienkartinė instaliacija gali turėti įtakos pasikartojimo dažniui, net jei skiriamos papildomos 3 lašinamosios chemoterapijos.	3
Pakartotinės chemoterapijos instaliacijos (su ankstesne vienkartinė intravezikine chemoterapija ar be jos) pagerina 2a tarpinės rizikos pacientų išgyvenamumą be pasikartojimo.	2a

Neinvazinio ŠPV gydymas po TUR-VU tęsiasi skiriant BCG imunoterapiją. BCG (Bacillus Calmette-Guerin) intravezikinė imunoterapija tapusi auksiniu standartu gydant į raumeninį sluoksnį neišplitusį šlapimo pūslės vėžį (54). BCG vakcina – tai gyva susilpninta *Mycobacterium bovis* padermė. Jau beveik šimtmetį BCG vakcina naudojama miliarinės tuberkuliozės ir vaikų tuberkuliozinio meningito prevencijai (55).

4.2.2. BCG imunoterapijos gydymo rekomendacijos

BCG intravezikinė imunoterapija skiriama praėjus kelioms savaitėms po TUR-VU. Gydymą sudaro du etapai: indukcijos etapas (6 kassavaitinės intravezikinės BCG instiliacijos) ir palaikomasis gydymo etapas (3 kassavaitinės intravezikinės BCG instiliacijos 3, 6, 12, 18, 24, 30 ir 36 mėnesiais) (56-57). Siekiant efektyvaus gydymo, būtina po indukcijos etapo skirti palaikomąjį gydymą (58-61). Optimalus palaikomojo gydymo instiliacijų skaičius yra individualus ir dar nėra tiksliai žinomas, tačiau

Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos EORTC duomenimis palaikomoji BCG terapija, kuri tęsiama trejus metus, turi mažesnę ŠPV recidyvavimo riziką aukštos rizikos pacientams (bet ne vidutinės), nei BCG, kuri tęsiama tik vienerius metus (62).

4.2.2.1. BCG skyrimo indikacijos

Nors BCG terapija pasižymi dideliu efektyvumu, tačiau dėl galimų šalutinių poveikių ne visiems pacientams su NŠPV turėtų būti taikomas šis gydymo metodas. Gydymo pasirinkimas priklauso nuo paciento prognozės, kuri nustatoma remiantis konkrečiau naviko tikimybe recidyvuoti ir progresuoti. EORTC atliktame tyrime iš 2 596 pacientų, kuriems diagnozuotas Ta/T1 stadijos ŠP navikas, klinikinių duomenų, sukūrė balų sistemą paciento prognozės vertinimui. Prognozės (naviko progresavimo ir recidyvavimo tikimybė) vertinimas balų sistemoje susideda iš šešių svarbiausių, tačiau turinčių skirtingą svarbą, klinikinių ir pataloginių kriterijų (2 lentelė) (63).

2 lentelė. EORTC balų lentelė apskaičiuoti naviko prognostinei tikimybei recidyvuoti ir progresuoti.

Kriterijus	Recidyvavimas	Progresija
Navikų skaičius		
1	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Naviko diametras (cm)		
<3	0	0
≥3	3	3
Ankstesni recidyvai (per metus)		
Pirminis navikas	0	0
≤1	2	2
>1	4	2
Stadija pagal TNM klasifikaciją		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS* buvimas		
Nėra	0	0
Yra	1	6
Laipsnis		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Iš viso balų:	0-17	0-23

*CIS – karcinoma in situ

3 lentelė. Pacientų rizikos grupės ir rekomenduojamas gydymas pagal Europos urologų asociaciją.

Rizikos grupė	Kriterijai	Rekomenduojamas gydymas
Žemos rizikos navikai	Pirminis navikas, vienas navikas, TaG1/žemo piktybiškumo (ŽP), <3 cm, nėra CIS*.	Vienas intravezikinės chemoterapijos kursas iš karto po TUR-VU.
Vidutinės rizikos navikai	Visi navikai, kurie neatitinka žemos ir aukštos rizikos navikų kriterijų.	Pacientams, kurių mažas recidyvavimo dažnis (≤ 1 per metus) ir EORTC balas <5 – vienas intravezikinės chemoterapijos kursas iš karto po TUR-VU Kitiems pacientams pilna BCG terapija 1 metus (indukcinis gydymas ir 3 kas savaitės palaikomojo gydymo instiliacijos – 3, 6 ir 12 gydymo mėnesiais) arba chemoterapijos instiliacijos 1 metus (tikslaus tvarkaraščio nėra).
Aukštos rizikos navikai	Bet kuris iš šių kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> • T1 stadija; • G3 arba aukšto piktybiškumo (AP) navikas; • Yra CIS*; • Daugybiniai navikai, recidyvas, didelis navikas (>3cm), TaG1/G2/ŽP (turi būti visi iš šių kriterijų). 	Pilna BCG terapija (1-3 metai) arba radikali cistektomija (aukščiausios rizikos navikams – skaityti žemiau).
	Aukščiausios rizikos navikų pogrupis	
	T1G3/AP su esama CIS*, daugybinis ir/ar didelis T1G3/AP, recidyvuojantis T1G3/AP, T1G3/AP su CIS* prostatinėje šlaplės dalyje, kai kurie urotelio karcinomos histologiniai variantai, T1 su limfovaskuline invazija.	Svarstoma radikali cistektomijos galimybė. Jei nėra galimybės atlikti operaciją ar pacientas atsisako gydymo – taikoma pilna intravezikinė BCG terapija (1-3 metai).

*CIS – karcinoma in situ.

Taigi, siekiant maksimaliai efektyvaus gydymo BCG imunoterapiją pacientams galima skirti esant vidutinės ir aukštos rizikos navikams (64).

4.2.2.2. BCG nauda recidyvų dažniui

Metaanalizių duomenimis, BCG imunoterapija po TUR-VU bei chemoterapijos sumažina neinvazinio šlapimo pūslės naviko recidyvavimą lyginant su recidyvavimo dažniu neskiriant BCG (60-61,65-67). Vienoje meta analizėje buvo įvertinti 2820 pacientų duomenys, lyginantys intravezikinę chemoterapiją (skiriant mitomiciną C (MMC)) ir BCG (60). Tyrimų su BCG palaikymu metu 32% sumažėjo BCG recidyvavimo rizika, palyginti su MMC, tačiau 28% padidėjo pasikartojimo rizika pacientams, gydytiems BCG be BCG palaikymo kurso. Buvo pasiūlyta, kad MMC veiksmingumas gali būti pagerintas optimizuojant vartojimą koreguojant šlapimo pH ir naudojant alternatyvius gydymo palaikymo grafikus.

4.2.2.3. BCG nauda progresavimo dažniui

Dvi meta analizės parodė, kad BCG terapija pavėlina ir potencialiai sumažina naviko progresavimo riziką (58-59,61)[8, 9, 11]. EORTC genito ir šlapimo pūslės vėžio grupės (GUCC) atliktoje metaanalizėje buvo įvertinti 4863 pacientų duomenys, dalyvavusių 24 -ose randomizuotuose studijose. 20 bandymų metu buvo naudojama tam tikra BCG palaikymo forma. Remiantis vidutine 2,5 metų stebėjimo trukme, navikai progresavo 9,8% pacientų, gydytų BCG, palyginti su 13,8% kontrolinėse grupėse (vien atlikus TUR-VU, TUR-VU ir intravezikinę chemoterapiją, arba TUR-VU, pridėjus kitą imunoterapiją). Tai rodo, kad progresavimo tikimybė gydant BCG sumažėjo 27%.

5. Apibendrinimas

Taigi, ankstyva neinvazinio šlapimo pūslės vėžio diagnostika, prognostinių faktorių įvertinimas bei tinkamo gydymo parinkimas yra glaudžiai susiję su vėlyvaisiais pacientų išgyvenamumo rezultatais. Diagnostiniais metodais svarbu įvertinti ar vėžys nėra išplitęs į raumeninį šlapimo pūslės audinį, kadangi tai iš esmės keistų gydymo algoritmus. Dėl prasto šlapimo tyrimų jautrumo bei specifiškumo, diagnostikos aukso standartu išlieka cistoskopija ir histologinis biopsinės medžiagos ar rezekuotų audinių ištyrimas. Neinvazinio šlapimo pūslės vėžio gydymas susideda iš kelių etapų. Pirmiausia pacientui siūloma, jei įmanoma, sumažinti rizikos veiksnius - rūkantiems mesti rūkyti. Transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija (TUR-VU) yra kitas ŠPV gydymo etapas drauge ir diagnozės bei prognozės patikslinimas. Adjuvantinis neinvazinio šlapimo pūslės vėžio gydymas sudarytas iš vienkartinės intravezikinės chemoterapijos, kuri skiriama tik po pirmosios TUR-VU procedūros, bei BCG imunoterapijos. Intravezikinė chemoterapija turi neigiamą poveikį šlapimo pūslėje cirkuliuojančioms pavienėms naviko ląstelėms bei mažiems akimi nematomiems navikams. Neinvazinio ŠPV gydymas po pakartotinės TUR-VU tęsiamas skiriant BCG imunoterapiją. Metaanalizių duomenimis, BCG imunoterapija po tik TUR-VU arba po TUR-VU su chemoterapija, sumažina neinvazinio šlapimo pūslės vėžio recidyvavimo bei progresavimo dažnį.

Literatūros šaltiniai

1. Ferlay J, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015. Accessed December 2019. <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
2. Comperat, E., *et al.* Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26945890>
3. Burger, M., *et al.* Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
4. Chavan, S., *et al.* International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2014. 66: 59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451595>
5. Freedman, N.D., *et al.* Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>
6. van Osch, F.H., *et al.* Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.
7. Colt, J.S., *et al.* A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201311>
8. Pesch, B., *et al.* Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013. 87: 715. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129706>
9. Buckland, G., *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 2014. 134: 2504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226765>
10. Liu, H., *et al.* Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 2015. 24: 508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642791>
11. Vieira, A.R., *et al.* Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 2015. 4: 136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461441>
12. Zhao, L., *et al.* Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 2017. 8: 33990.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389625>
13. Rossi, M., *et al.* Flavonoids and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2019. 30: 527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30903485>
 14. Witlox, W.J.A., *et al.* An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*, 2019 [prior to print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30737562>
 15. Steinmaus, C., *et al.* Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859871>
 16. Tuccori, M., *et al.* Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2016. 352: i1541. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029385>
 17. Teleka, S., *et al.* Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 2018. 143: 3071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756343>
 18. Ramirez, D., *et al.* Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435378>
 19. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician*, 2008. 78: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711950>
 20. Hilton, S., *et al.* Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014. 23: 863. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246053>
 21. Trinh, T.W., *et al.* Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43: 663. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677000>
 22. Lamm D, Persad R, Brausi M, Buckley R, Witjes JA, Palou J, *et al.* Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition. *J Urol* 2014;191:20–7.
 23. Nolte-Ernsting, C., *et al.* Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2670. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953373>
 24. Goessl, C., *et al.* Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157: 480.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
25. Palou, J., *et al.* Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
 26. Holmang, S., *et al.* Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*, 1998. 160: 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628602>
 27. Panebianco, V., *et al.* Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74: 294. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755006>
 28. Babjuk M, Bo€hle A, Burger M, Comperat E, Kaasinen E, Palou J, *et al.* Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2016.
 29. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, *et al.* Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer. AUA/SUO guideline; 2016. Available from: <http://www.aua-net.org/education/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>. cfm.
 30. Chou R, Gore JL, Buckley D, Fu R, Gustafson K, Griffin JC, *et al.* Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:922–31.
 31. Yafi, F.A., *et al.* Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 66 e25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037483>
 32. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>
 33. guidlinai??
 34. Zlatev DV, Altobelli E, Liao JC. Advances in imaging technologies in the evaluation of high-grade bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2015;42:147–57.
 35. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dr!agoescu O, *et al.* Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846–54.
 36. Mowatt, G., *et al.* Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262078>
 37. Draga, R.O., *et al.* Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819064>
38. Ray, E.R., *et al.* Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725>
39. Zheng, C., *et al.* Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2012. 110: E680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985502>
40. Drejer, D., *et al.* Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol*, 2017. 51: 120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266904>
41. Ye, Z., *et al.* A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*, 2015. 5: 10905. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046790>
42. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, de la Rosette J. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus conventional white light imaging-assisted TURBT in primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 1-year results. *Eur Urol* 2016;70:506–15.
43. Lammers, R.J., *et al.* Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 713. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794974>
44. Rink, M., *et al.* Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980442>
45. Brausi, M., *et al.* 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.
46. Soloway, M.S., *et al.* Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*, 1980. 46: 1158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299>
47. Pan, J.S., *et al.* Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*, 1989. 142: 1589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2511340>
48. Brocks, C.P., *et al.* Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*, 2005. 174: 1115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094076>

49. Oosterlinck, W., *et al.* A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993. 149: 749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>
50. Sylvester, R.J., *et al.* Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091833>
51. Sylvester, R.J., *et al.* A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004. 171: 2186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
52. Abern, M.R., *et al.* Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584348>
53. Perlis, N., *et al.* Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013. 64: 421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830475>
54. Pettenati, C., & Ingersoll, M. A. (2018). *Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. Nature Reviews Urology.*
doi:10.1038/s41585-018-0055-4
55. Netea, M. G., & van Crevel, R. (2014). *BCG-induced protection: Effects on innate immune memory. Seminars in Immunology, 26(6), 512-517.*
doi:10.1016/j.smim.2014.09.006
56. Morales, A., *et al.* Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>
57. Lamm, D.L., *et al.* Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 2000. 163: 1124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>
58. Bohle, A., *et al.* Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004. 63: 682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>

59. Sylvester, R.J., *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168: 1964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
60. Malmstrom, P.U., *et al.* An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non- muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.
61. Bohle, A., *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003. 169: 90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>
62. Zlotta, A.R., *et al.* What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol*, 2000. 37: 470. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>
63. Sylvester, R.J., *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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
64. M. Babjuk *et al.* Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) 2020; 7.6.
65. Shelley, M.D., *et al.* A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001. 88: 209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>
66. Han, R.F., *et al.* Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006. 67: 1216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
67. Shelley, M.D., *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004. 93: 485. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>