

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Bladder cancer: epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment

Giedrius Šėmys¹

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

Abstract

Bladder cancer is one of the most common oncological diseases worldwide, characterized by its high rates of recurrence. It is particularly important to diagnose this condition at an early stage.

Aim: to review the scientific literature on the epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment of bladder cancer.

Methods: literature review was done based on scientific articles from PubMed, Google Scholar, Cochrane and UpToDate databases.

Conclusions: 1. Bladder cancer is most frequently diagnosed in males over 65 and is most prevalent in developed regions of the world. 2. Adjustable risk factors have the greatest impact on developing bladder cancer, such as tobacco smoking and workplace carcinogen exposure. 3. Bladder cancer usually presents with macrohaematuria and such patients should be evaluated for a possible malignancy without delay. Laboratory testing, invasive tests, imaging and histopathology may aid in confirming the diagnosis. 4. Treatment of choice for non-muscle-invasive bladder cancer is transurethral resection of the tumor and intravesical chemotherapy. Muscle-invasive disease is treated by radical cystectomy and neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy.

Keywords: bladder cancer, epidemiology, risk factors, cystoscopy, transurethral resection, intravesical chemotherapy, radical cystectomy.

Šlapimo pūslės vėžys: epidemiologija, rizikos veiksniai, diagnostika, gydymas

Giedrius Šėmys¹

¹ *Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Šlapimo pūslės vėžys yra vienas iš dažniausių onkologinių susirgimų pasaulyje, jam būdingas dažnas ligos recidyvavimas. Šią ligą ypač svarbu diagnozuoti ankstyvoje stadijoje.

Tikslas: apžvelgti mokslinę literatūrą apie šlapimo pūslės vėžio epidemiologinius duomenis, rizikos veiksnius, diagnostiką ir gydymo metodus.

Metodai: literatūros apžvalga atlikta remiantis moksliniais straipsniais apie šlapimo pūslės vėžį iš PubMed, Google Scholar, Cochrane bei UpToDate duomenų bazių.

Išvados: 1. Šlapimo pūslės vėžys dažniausiai nustatomas vyresnio nei 65 metų amžiaus vyrams ir yra labiausiai paplitęs išsivysčiusiuose pasaulio regionuose. 2. Didžiausią įtaką susirgimui šlapimo pūslės vėžiu turi koreguojami rizikos veiksniai, tokie kaip tabako rūkymas ar darbas užterštoje aplinkoje. 3. Pirmas šlapimo pūslės vėžio pasireiškimo simptomas dažniausiai būna makrohematurija, tokius pacientus reikia neatidėliotinai ištirti dėl galimos onkologinės ligos. Patvirtinti diagnozę gali padėti laboratoriniai, instrumentiniai, vaizdiniai ir histopatologiniai tyrimai. 4. Raumens neinfiltruojančios ligos pagrindinis gydymo būdas yra transuretrinė naviko rezekcija bei intravezikinė chemoterapija. Raumenį infiltruojančios ligos pagrindinis gydymo būdas yra radikali cistektomija ir neoadjuvantinė chemoterapija cisplatinos preparatais.

Raktažodžiai: šlapimo pūslės vėžys, epidemiologija, rizikos veiksniai, cistoskopija, transuretrinė rezekcija, intravezikinė chemoterapija, radikali cistektomija.

1. Įvadas

Šlapimo pūslės vėžys – vienas iš dešimties dažniausių onkologinių susirgimų pasaulyje, šiuo metu sudarantis apie 3% visų onkologinių susirgimų(1). Sergamumas šia liga auga, ypač išsivysčiusiose šalyse, kur sergamumas ŠPV yra apie tris kartus didesnis nei besivystančiose šalyse; nepaisant to, besivystančiose šalyse dėl resursų stokos mirštamumas nuo šios ligos yra didesnis (2,3). Dažniausia ŠPV forma – gleivinės pereinamųjų (urotelinių) ląstelių karcinoma, sudaranti virš 90% ligos atvejų, kitos ligos formos - plokščialąstelinė karcinoma bei adenokarcinoma atitinkamai sudaro apie 5% ir 2% atvejų (1). ŠPV skirstomas į raumens neinfiltruojantį šlapimo pūslės vėžį (RNŠPV, angl. *non-muscle-invasive bladder cancer*) ir į raumenį infiltruojantį šlapimo pūslės vėžį (RIŠPV, angl. *muscle-invasive bladder cancer*). RNŠPV atveju liga nėra išplitusi giliau šlapimo pūslės gleivinės ar pogleivio, turi geresnę prognozę ir dažniausiai yra gydoma lokaliais gydymo metodais, leidžiančiais išsaugoti šlapimo pūslę, tačiau dažnai (iki 70-80%) recidyvuoja (4). Šis ligos variantas yra dažnesnis ir pasireiškia apie 75% atvejų (5). RIŠPV – retesnis, blogesnę prognozę turintis ligos variantas, galintis plisti į gretimus organus ir reikalaujantis sudėtingesnių bei radikalesnių gydymo metodų (6).

2. Darbo tikslas

Apžvelgti mokslinę literatūrą apie šlapimo pūslės vėžio epidemiologinius duomenis, rizikos veiksnius, diagnostiką bei gydymą.

3. Tyrimo metodas

Literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis straipsniais iš PubMed, Google Scholar, Cochrane bei UpToDate duomenų bazių. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų

pavadinimas, santrauka ar raktiniai žodžiai nurodė, kad straipsnis atitinka šios apžvalgos kriterijus. Naudoti raktažodžiai: bladder cancer, epidemiology, risk factors, cystoscopy, transurethral resection, intravesical chemotherapy, radical cystectomy.

4. Tyrimo rezultatai

4.1. Epidemiologija ir rizikos veiksniai

ŠPV yra vienas labiausiai pasaulyje paplitusių onkologinių susirgimų. 2016 m. buvo nustatyti 437000 nauji atvejai bei 186000 mirtys nuo šios onkologinės ligos (7). Labiausiai ši liga yra paplitusi išsivysčiusiuose regionuose, ypač Europoje ir Šiaurės Amerikoje (8). Dažniausiai ŠPV nustatoma vyresnio amžiaus žmonėms, apie 70% atvejų nustatoma vyresnio nei 65 metų amžiaus pacientams; vyrai ŠPV serga apie 4-5 kartus dažniau nei moterys (2).

Yra nustatyti keli svarbūs rizikos veiksniai, didinantys ŠPV išsivystymo riziką. Pagrindinis iš jų – tabako rūkymas. Nustatyta, kad tabako rūkymas sukelia apie 50% visų ŠPV atvejų(8). Tabako dūmuose yra daug įvairių kancerogenų, sukeliančių DNR pažeidimus ir taip skatinančių ŠPV išsivystymą. Šiuo metu dar nepakanka duomenų apie elektroninių cigarečių rūkymo įtaką ŠPV išsivystymui, tačiau jau yra nustatyta, jog el. cigaretės rūkančių žmonių šlapime aptinkami panašūs kancerogenai kaip ir įprastus tabako produktus vartojančių žmonių šlapime (9). Apie 10-20% ŠPV atvejų sukelia kontaktas su įvairiais industriniais cheminiais kancerogenais darbo aplinkoje dirbant metalo, tekstilės, odos, chemijos, statybos pramonėje, kalnakasyboje (10,11). Taip pat riziką susirgti ŠPV didina arsenas geriamajame vandenyje, lėtinis cistitas, inkstų akmenligė, ilgalaikis

šlapimo kateterio naudojimas, taikytas gydymas ciklofosfamidu, spinduline terapija (12–14).

4.2. Simptomai ir diagnostika

Dažniausias pirminis skundas dėl kurio į gydytoją kreipiasi ŠPV sergantys pacientai yra makrohematurija; šis simptomas pasireiškia apie 80% ŠPV pacientų, tačiau hematurijos laipsnis nekoreliuoja su ligos sunkumu. Liga taip pat gali pasireikšti ir mikrohematurija (15). Hematurija nėra specifinis ŠPV požymis - ją gali sukelti daug įvairių būklių, tačiau tokius pacientus, ypač rūkančius ar rūkiusius anksčiau, svarbu neatidėliotinai ištirti dėl ŠPV. Rečiau, apie 30% atvejų, ŠPV gali pasireikšti įvairiais šlapimo sistemos iritaciniais simptomais, tokiais kaip dažnas, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, naktinis šlapinimasis. Tokiems pacientams, ypač moterims, ŠPV dažnai nustatomas ligai pažengus, kadangi šie simptomai yra panašūs į tipinius šlapimo takų infekcijos simptomus (16,17).

Pirmas žingsnis tiriant pacientą dėl įtariamo ŠPV yra bendras šlapimo tyrimas, kurį atlikus ir nustatčius mikrohematuriją (daugiau nei 3 eritrocitai mikroskopo regėjimo lauke) pacientas turi būti tiriamas toliau. Tolimesnis ištyrimas susideda iš citologinio šlapimo tyrimo, cistoskopijos bei pilno šlapimo sistemos organų vaizdinio ištyrimo, kadangi ŠPV gali būti daugiažidininis (16). Gydytojo Yair Lotan atliktos metaanalizės duomenimis, šlapimo citologinis tyrimas yra mažai jautrus (34%), ypač žemo laipsnio navikų atveju, tačiau jo specifiškumas viršija 98%, todėl teigiamas citologinis tyrimas beveik leidžia patvirtinti ŠPV diagnozę (18). Auksinis standartas diagnozuojant ŠPV yra cistoskopija su lanksčiu cistoskopu. Šis tyrimas leidžia vizualizuoti naviką bei paimti naviko audinio mėginį histopatologiniam ištyrimui (19). Svarbu, kad

bioptatas apimtų ir dalį šlapimo pūslės tuštinamojo raumens (*m. detrusor*), kadangi kitaip neįmanoma histologiškai diferencijuoti tarp RNŠPV ir RIŠPV (4). Pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas tiriant pacientą dėl ŠPV yra pilvo ir dubens organų kompiuterinė tomografija (su ar be kontrastinės medžiagos), kadangi šis tyrimas leidžia tiksliai vizualizuoti naviko vietą ir dydį, aptikti daugiažidininę ligą, regionines metastazes (6).

4.3. Gydymas

ŠPV gydymas priklauso nuo ligos pasireiškimo formos. RNŠPV formos gydymas pagal Europos urologų asociacijos 2016 m. išleistas gaires priklauso nuo to, kokiai rizikos grupei yra priskiriamas navikas pagal jo savybes. Mažos rizikos grupei priskiriami pavieniai, <3 cm skersmens, Ta stadijos navikai kuriuose nėra aptinkama karcinoma *in situ* (KIS). Didelės rizikos grupei priskiriami navikai kuriuose aptinkama KIS, T1 stadijos navikai bei histopatologinio tyrimo metu nustatyti aukšto laipsnio navikai. Vidutinės rizikos grupei priskiriami navikai, neatitinkantys nei mažos, nei didelės rizikos grupės kriterijų (20). Mažos rizikos grupės navikai yra gydomi atliekant transuretrinę šlapimo pūslės naviko rezekciją kartu su vienkartinė intravezikinė chemoterapijos doze, suleidžiama operacijos metu ar po operacijos praėjus kelioms valandoms (20,21). Vidutinės ir aukštos rizikos grupių navikai yra gydomi atliekant TUR bei taikant intravezikinę chemoterapiją; chemoterapija yra pradama nuo 6 savaičių trukmės indukcijos fazės atliekant intravezikines injekcijas kas savaitę, po to pereinama prie palaikomosios terapijos, kuri trunka metus nustačius vidutinės rizikos grupę ir 3 metus nustačius aukštos rizikos grupę (20). Chemoterapijai naudojami mitocinas, epirubicinas, gemcitabinas ir BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*);

BCG yra pirmo pasirinkimo chemoterapinis vaistas nustatčius aukštos rizikos grupę (20). RNŠPV sergantiems pacientams po gydymo yra privalomas reguliarus stebėjimas dėl didelės ligos recidyvavimo rizikos.

Pirmo pasirinkimo gydymo metodas esant RIŠPV ligos formai yra radikali cistektomija. Šios procedūros metu yra pašalinama šlapimo pūslė, gretimi organai ir regioniniai limfmazgiai. Vyrams kartu su šlapimo pūslė yra šalinama prostata ir sėklinės pūslelės, moterims šalinama gimda, gimdos kaklelis, kiaušidės ir priekinė makšties sienelė (6). Įprastai atliekama laparotomija, tačiau taip pat šią procedūrą galima atlikti taikant laparoskopiją arba robotinę chirurgiją. Pašalinus šlapimo pūslę yra būtina atstatyti šlapimo takų vientisumą; tai galima atlikti formuojant stomą iš klubinės žarnos vamzdelio, sukuriant sulaikantį šlapimo rezervuarą, kuris tuštinamas naudojant vienkartinį šlapimo kateterį arba iš plonosios žarnos sukuriant neopūslę ir ją sujungiant su šlaple (6). Prieš operaciją yra taikoma neoadjuvantinė kombinuota chemoterapija cisplatinos preparatais (22). Sisteminė chemoterapija cisplatinos preparatais yra taikoma esant metastatinei ligos formai; taip pat gali būti taikoma imunoterapija naudojant kontrolės

taškų inhibitorius prieš PD-1 baltymą arba jo ligandą PD-L1 (23).

5. Išvados

Šlapimo pūslės vėžys dažniausiai nustatomas vyresnio nei 65 metų amžiaus vyrams ir yra labiausiai paplitęs išsivysčiusiuose pasaulio regionuose. Ši liga išlieka vienu dažniausių onkologinių susirgimų, kurio išsivystymui didžiausią įtaką turi koreguojami rizikos veiksniai, tokie kaip tabako rūkymas ar darbas užterštoje aplinkoje. Pirmas simptomas dažniausiai būna makrohematurija, tokius pacientus reikia neatidėliotinai ištirti dėl galimos onkologinės ligos. Patvirtinti diagnozę gali padėti laboratoriniai, instrumentiniai, vaizdiniai ir histopatologiniai tyrimai. Gydymas priklauso nuo ligos formos. Raumens neinfiltuojančios ligos pagrindinis gydymo būdas yra transuretrinė naviko rezekcija bei intravezikinė chemoterapija. Raumenį infiltuojanti liga gydoma atliekant radikalią cistektomiją ir skiriant neoadjuvantinę chemoterapiją cisplatinos preparatais.

Literatūra

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. Med Sci [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Apr 18];8(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151633/>

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.

3. Greiman AK, Rosoff JS, Prasad SM. Association of Human Development Index with global bladder, kidney, prostate and testis cancer incidence and mortality. BJU Int. 2017;120(6):799–807.

4. Harshman LC, Preston MA, Bellmunt J, Beard C. Diagnosis of Bladder

Carcinoma: A Clinician's Perspective. *Surg Pathol Clin.* 2015 Dec;8(4):677–85.

5. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of bladder cancer: A systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Sep 26 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>

6. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/Astro/Suo Guideline. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):552–9.

7. Ebrahimi Hedyeh, Amini Erfan, Pishgar Farhad, Moghaddam Sahar Saeedi, Nabavizadeh Behnam, Rostamabadi Yasna, et al. Global, Regional and National Burden of Bladder Cancer, 1990 to 2016: Results from the GBD Study 2016. *J Urol.* 2019 May 1;201(5):893–901.

8. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep.* 2018 Jan 18;8(1):1129.

9. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, et al. Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2021 Apr 18];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765148/>

10. Kogevinas M, Mannetje A 't, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, et al.

Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control.* 2003 Dec 1;14(10):907–14.

11. Smailyte G, Kurtinaitis J, Andersen A. Mortality and cancer incidence among Lithuanian cement producing workers. *Occup Environ Med.* 2004 Jun;61(6):529–34.

12. Smith AH, Marshall G, Roh T, Ferreccio C, Liaw J, Steinmaus C. Lung, Bladder, and Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2017 Oct 24;110(3):241–9.

13. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: Evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Mar 1;83(3):346–51.

14. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1995 Apr 5;87(7):524–31.

15. Griffiths TRL. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract.* 2013;67(5):435–48.

16. Farling KB. Bladder cancer: Risk factors, diagnosis, and management. *Nurse Pract.* 2017 Mar 7;42(3):26–33.

17. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology,

Biology, and Outcomes. *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):300–10.

18. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology.* 2003 Jan;61(1):109–18; discussion 118.

19. Cancer (UK) NCC for. Diagnosing and staging bladder cancer [Internet]. *Bladder Cancer: Diagnosis and Management.* National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356295/>

20. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU

Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):447–61.

21. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2314–30.

22. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist.* 2016 Jun;21(6):708–15.

23. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Aug;23:32–8.