

Krzysztof Borkowski [ORCID: 0000-0001-8122-525X]

Waldemar Różański [ORCID: 0000-0001-6272-5355]

II Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

CYSTEKTOMIA RADYKALNA W POLSCE – CO SIĘ ZMIENIŁO PRZEZ 15 LAT. OCENA PORÓWNAWCZA WEDŁUG SKALI PTNM NA PODSTAWIE WYBRANYCH PRAC

Autor korespondencyjny:

Krzysztof Borkowski, al. Niepodległości 45, 43-100 Tychy

e-mail: fler64@op.pl

Streszczenie

Złotym standardem w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę jest cystektomia radykalna. W pracy oceniono charakter zmian formy leczenia raka pęcherza moczowego na podstawie skali pTNM w Polsce w okresie 15 lat (2002–2017). W tym celu zastosowano opisywanie danych oparte na szeregu statystycznym na podstawie wybranych publikacji z jedenastu ośrodków urologicznych. Liczba chorych wynosiła 1502, a średnia wieku operowanych – 64,5 lat. Mimo upływu lat nadal chirurgicznie operuje się postaci zaawansowane lokalnie nowotworów pT3 i pT4, które stanowią ponad 50% przypadków. Postaci raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę dobrze rokujące – pT2 – nie przekraczają 30% operowanych chorych.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, cystektomia radykalna, klasyfikacja pTNM

Wprowadzenie

Rak pęcherza moczowego to czwarty wśród mężczyzn, a czternasty wśród kobiet diagnozowany nowotwór w Polsce. Spośród jego dwóch postaci 75% nowo diagnozowanych przypadków u chorych obu płci stanowi postać nienaciekająca mięśniówkę właściwą pęcherza moczowego (pTa, pT1, CIS). Pozostałe 25% chorych już w momencie rozpoznania posiada postać naciekającą mięśniówkę właściwą pęcherza moczowego (pT2–pT4) i wymaga radykalnego, multimodalnego leczenia onkologicznego.

W krajach Unii Europejskiej, szczególnie w części środkowej i północnej, wzrasta odsetek śmiertelności z powodu tej postaci nowotworu pęcherza moczowego. W Polsce śmiertelność wynosi 8 mężczyzn na 100 tys. mieszkańców (podobnie jak na Węgrzech i w Danii), a u kobiet odsetek ten jest niższy – 1,6–2,7 na 100 tys. osób (porównywalnie do Czech i Norwegii) [1].

W Europie w 2006 r. zanotowano 104,4 tys. nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego (88,2 tys. mężczyzn i 21,6 tys. kobiet), co daje 6,6% całkowitej liczby nowotworów u mężczyzn i 2,1% u kobiet. Rak pęcherza moczowego jest czwartym nowotworem co do częstości występowania w Europie i odpowiada za 4,1% ogólnej liczby zgonów u mężczyzn i 1,8% u kobiet [2].

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2010 i 2012 rak pęcherza moczowego stanowił w Polsce 7% zachorowań u mężczyzn i 2% u kobiet (ok. 5 tys. przypadków u mężczyzn i 1,4 tys. u kobiet). Liczba rozpoznanych w Polsce przypadków na przestrzeni ostatnich 30 lat stale rośnie. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami pęcherza moczowego w ciągu pierwszej dekady XXI w. nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 57,1% do 61,4%, natomiast u kobiet z 59,8% do 65,1% [3]. Z kolei wskaźnik przeżyć 1-rocznych w Polsce w latach 2000–2005 wynosił: dla mężczyzn 79%, dla kobiet 80%. Wydaje się, że liczba rozpoznawanych przypadków będzie stale rosła, co związane jest zarówno ze starzeniem się populacji europejskiej, jak i z rozwojem medycyny. W 2010 r. na tle Europy polski współczynnik umieralności był o 50% wyższy wśród mężczyzn, a wśród kobiet był tylko minimalnie wyższy niż średnia dla Europy [3].

Podstawową formą skutecznego leczenia postaci naciekającej mięśniówkę raka pęcherza moczowego pozostaje od kilkadziesiąt lat cystektomia radykalna polegająca na usunięciu pęcherza moczowego, prostaty, pęcherzyków nasieniowych oraz miedniczych węzłów chłonnych u mężczyzn, a u kobiet pęcherza moczowego, cewki moczowej, macicy z przydatkami oraz przedniej ściany pochwy, a także limfadenektomii [4,5]. W miarę postępu umiejętności chirurgicznych i stałego prowadzenia badań oceniających skuteczność tej formy leczenia, wyniki onkologiczne są coraz lepsze – spada wskaźnik śmiertelności około- i pooperacyjnej oraz stopień powikłań. Wzrasta przy tym liczba operacji wykonywanych w formach małoinwazyjnych – laparoskopowo bądź z wykorzystaniem robotów medycznych.

Cel i materiał pracy

Celem pracy jest przedstawienie zmian lub ich braku w liczbie operowanych chorych i stopniu zaawansowania raka pęcherza moczowego w postaci naciekającej mięśniówkę na przestrzeni 15 lat (2002–2017) w Polsce. Ocena porównawczą oparto na podstawie prac publikowanych w Polsce w tym okresie oraz własnych badań [6–12], stosując statystyczne opracowanie danych – szeregi statystyczne i średnią arytmetyczną.

Zanalizowano publikacje z kilku ośrodków urologicznych w Polsce oraz materiał własny obejmujący okres 15 lat, tj. od 2002 do 2017 r. W pracy analizie poddano 146 chorych operowanych z powodu naciekającego raka pęcherza moczowego w latach 2002–2005. Natomiast materiał z 10 ośrodków urologicznych w Polsce – głównie akademickich – obejmuje 1502 chorych z lat 2004–2017. Średnia wieku chorych operowanych wynosiła 64,5 lat. Na uwagę zasługuje fakt, że w latach wcześniejszych, tj. do 2007 r. średnia ta wynosiła 61 lat, natomiast po 2010 r. – ok. 67 lat. Dane szczegółowe porównujące cechy oceny histopatologicznej zaawansowania choroby w skali pTNM zostały przedstawione w tabeli 1.

Podsumowując dane z tabeli: u 1502 chorych operowanych w 10 ośrodkach, stopień zaawansowania pT2 miało 28,5% chorych, a pT3 i pT4 – 53%. Cechę pN+ miało 32,5% chorych, a pN0 – 67,5%. Odnosząc to do materiału własnego, w którym cechę pT2 miało 20,5%, a pT3 i pT4 68% chorych, zaś pN+ miało 47%, a pN0 53% chorych, można zauważyć minimalne różnice jeśli chodzi o cechę pT, natomiast wybitnie zła rokowniczo cecha pN+ uległa zmniejszeniu o ponad 10% na korzyść przeżycia chorych.

Dyskusja w oparciu o wybrane publikacje

Cystektomia radykalna jest wyzwaniem chirurgicznym dla każdego urologa ze względu na charakter choroby nowotworowej i technikę operacyjną, a także możliwości wystąpienia wielu powikłań śród- i pooperacyjnych. Największą trudność poza etapem resekcyjnym cystektomii radykalnej stanowi jej część rekonstrukcyjna wymagająca doskonałego obeznania z zasadami chirurgii jelitowej, dlatego w piśmiennictwie konsekwentnie zachęca się do tworzenia ośrodków specjalizujących się w zabiegach rekonstrukcyjnych z udziałem jelita w urologii, aby zmniejszyć odsetek powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej [13]. Aktualnie brak jest rekomendacji co do sposobu odprowadzenia moczu po wykonanej cystektomii. W większości ośrodków urologicznych najczęściej wybiera się metody z użyciem wstawki jelitowej lub wytworzenie zastępczego pęcherza jelitowego. Przy wyborze metody zawsze należy uwzględnić czynniki charakteryzujące samego chorego, stopień zaawansowania choroby, umiejętności i doświadczenie

Tabela 1: Porównanie cechy oceny histopatologicznej zaawansowania choroby – skala pTNM

Ośrodki	Lata	Liczba chorych	Skala pTNM (%)
Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej – Oddział Urologii	2002–2005	146	pT2 – 30 (20,5%) pT3 i pT4 – 99 (68%) pN+ – 67 (47%) pN0 – 79 (53%)
Warszawski Uniwersytet Medyczny – Klinika Urologii	2004–2006	63	pT2 – 22 (35%) pT3 – 30 (48%) pT4 – 7 (11%) pN+ – 17 (27%) pN0 – 46 (73%)
Warszawski Uniwersytet Medyczny – Klinika Urologii; Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie – Klinika Urologii; Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy w Wejherowie – Oddział Urologii	2007–2013	941	pT2 – 244 (26%) pT3 – 318 (34%) pT4 – 233 (25%) brak określenia cechy pN
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – Katedra i Klinika Urologii	2012–2017	155	pT2 – 39 (25%) pT3 i pT4 – 69 (45%) pN+ – 49 (32%) pN0 – 106 (68%)
Warszawski Uniwersytet Medyczny – Klinika Urologii	2014–2016	44	pT2 – 12 (27%) pT3 – 15 (34%) pT4 – 9 (20%) pN+ – 15 (34%) pN0 – 29 (66%)
Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika w Toruniu – Oddział Urologii	2016–2017	40	pT2 – 6 (15%) pT3 – 7 (17,5%) pT4 – 11 (27,5%) pN+ – 17 (42,5%) pN0 – 23 (57,5%)
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock – Klinika Urologii; Centrum Kształcenia Podyplomowego Pielęgniarek i Położnych w Warszawie – Klinika Urologii; Warszawski Uniwersytet Medyczny – Klinika Urologii; Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. św. Jana Pawła II w Grodzisku Mazowieckim – Oddział Urologii; Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy – Klinika Urologii; Uniwersytet Medyczny w Lublinie – Klinika Urologii; Uniwersytet Medyczny w Łodzi – Klinika Urologii.	2017	113, tylko u 101 wykonano limfadenektomię	pT1 i pT2 – 49 (43,4%) pT3 i pT4 – 64 (56,6%) pN+ – 29 (28%) pN0 – 72 (72%)

Uwaga: odsetek chorych w poz. 4 i 6 tabeli obejmuje tylko chorych ze stopniem zaawansowania patologicznego choroby pT2 lub wyższym. Natomiast pominięto chorych ze stopniem zaawansowania pT0 i pT1 – zostali oni również poddani cystektomii radykalnej, tj. w poz. 4 – 47 chorych, w poz. 6 – 16.

urologa, a także preferencje pacjenta. W Polsce odsetek chorych na poziomie 21% obserwowany jest w ośrodkach akademickich, natomiast w pozaklinicznych oddziałach urologii jedynie 11% pacjentów poddawanych cystektomii radykalnej ma wytwarzane pęcherze jelitowe [14]. W krajach europejskich jest zauważalny stale rosnący odsetek odprowadzeń ortotopowych, natomiast w Polsce – uretero-ileocutaneostomii. Przyczyn takiego zjawiska można doszukiwać się w znacząco wyższym stopniu zaawansowania choroby pacjentów operowanych w Polsce, ich złym stanem ogólnym oraz czynnikami ekonomicznymi (NFZ nie wycenia wyżej procedur związanych z wytworzeniem pęcherza jelitowego, które związane są z potencjalnie większymi nakładami finansowymi).

Skomplikowana droga chorego do cystektomii radykalnej poprzez metody diagnostyki inwazyjnej, a więc endoskopowej elektroresekcji guza pęcherza (TUR-BT) z badaniem dwuręcznym, dotyczy okolic intymnych, co najpewniej nadal jest przyczyną odwlekania diagnostyki przez pacjentów. Dochodzą do tego niestety jeszcze przyczyny jatrogenne, czyli bagatelizowanie poważnych objawów, jakimi są krwimocz lub częstomocz, brak realnych wycen procedur diagnostycznych – ich niedoszacowanie, limity finansowe, a wreszcie braki personalne. Powodują one, że nadal na przestrzeni lat w Polsce operujemy postaci niekorzystne rokowniczo – pT3 i pT4.

Opóźnienia te przyczyniają się do tego, że mimo upływu lat chory nadal zgłasza się do urologa zbyt późno, co zmniejsza szanse radykalnego wyleczenia z choroby nowotworowej pęcherza moczowego postaci naciekającej mięśniówkę. Nie powinno tak być, ponieważ wraz z rozwojem technik chirurgicznych i opieki anestezjologicznej odsetek wczesnych zgonów związany z przeprowadzaną cystektomią radykalną znacząco zmniejszył się na przestrzeni ostatnich dekad z blisko 20% (przed 1970 r.) do 1–5% (aktualnie) [15–19]. Najczęstszą przyczyną wczesnych zgonów są incydenty sercowo-naczyniowe oraz posocznica będąca wynikiem nieszczelności wykonywanych zespołów układu moczowego i przewodu pokarmowego [20]. Radykalna cystektomia jest procedurą medyczną, z którą powiązane są różnorodne powikłania występujące po jej przeprowadzeniu, ale obciążoną niskim odsetkiem śmiertelności. Nadal jednak w analizie niektórych jej powikłań nie ma złotych standardów ich leczenia, a te które są proponowane zostały zbadane na małej liczbie chorych i nie weszły do kanonu standardowych procedur.

Osobnym zagadnieniem wymagającym omówienia wydaje się być ocena zajętych przez nowotwór węzłów chłonnych w momencie przystępowania do operacji – cecha N. Jest ona określana we wszystkich ośrodkach, poza oddziałami urologicznymi ujętymi w pozycji 3 tabeli, które nie podały w publikacjach cechy pN. W piśmiennictwie stale podnoszone są różne czynniki mające wpływ na przeżycie chorych po cystektomii radykalnej, a jednym z nich jest m.in. liczba usuniętych i zajętych przez proces nowotworowy węzłów chłonnych. Liczba usuniętych węzłów chłonnych powinna być jak największa, jednak

i w tym punkcie są pewne rozbieżności. Jonathan Fleischmann uważa, że w standardowej limfadenektomii ogólna liczba węzłów chłonnych nie powinna być mniejsza od 23. W rozszerzonej natomiast powinna oscylować wokół 51, wtedy jest to materiał diagnostycznie istotny i ważny prognostycznie.

Lokalizacja przerzutów węzłowych według badania wielośrodkowego i grupy Chada M. Veziny (pT1–pT4) na łącznej liczbie 366 chorych przedstawia się następująco:

- tętnice biodrowe wspólne – 23%;
- węzły okołokawalne w miejscu rozejścia się aorty – 4%;
- dół zasłonowy – 14,1%;
- przerzuty okołopęcherzowe – 5,3%;
- przerzuty przedkrzyżowe – 5,1%;
- inne, niespecyficzne – 5,7%.

Hasan Abol-Enein po przebadaniu 200 chorych poddanych cystektomii stwierdził u 39% pacjentów obustronne przerzuty węzłowe raka. Jego statystyka jest następująca: węzły wokół tętnicy biodrowej wewnętrznej – 14,6% pN+; tętnicy biodrowej wewnętrznej i dołu zasłonowego – 62,5%; obu tętnic biodrowych i dołu zasłonowego – 65,6%; a z rozejściem aorty – 79,1%.

Liczba zajętych węzłów chłonnych ma wpływ na prognozowanie przeżycia chorych i wznowę po cystektomii. Im liczba przerzutowo zmienionych węzłów jest mniejsza, tym lepsze wyniki przeżycia mają chorzy. Reasumując, liczba usuniętych węzłów chłonnych nie powinna być mniejsza niż 20, a punkt odcięcia dla dobrego rokowania to mniej niż 6–8 węzłów zajętych przez proces nowotworowy. Dodatkowym czynnikiem znacznie pogarszającym przeżycie jest naciekanie torebki węzła i przechodzenie procesu poza torebkę co powoduje skrócenie przeżycia o ok. 4 miesiące, przy średniej ok. 16 miesięcy. Natomiast tzw. gęstość węzłów chłonnych, a więc liczba węzłów pozytywnych do ogólnie usuniętych, jeśli jest większa od 20% powoduje spadek przeżywalności do 17% w okresie 10 lat, w stosunku do przeżywalności na poziomie 43% w sytuacji, gdy gęstość wynosi 20% lub jest niższa (wg Johna P. Steina).

Obowiązująca obecnie standardowa limfadenektomia (wg Steina) obejmuje zasięgiem węzły chłonne od dołu zasłonowego do 2 cm powyżej rozwidlenia aorty brzusznej

Podsumowanie

1. Średnia wieku operowanych chorych wynosiła 64,5 lat. W okresie od 2002 do 2007 r. wynosiła 61 lat, natomiast od 2010 do 2017 r. ok. 67 lat.
2. Mimo upływu 15 lat w chirurgii onkologicznej nadal operuje się postaci zaawansowanego lokalnie nowotworu pT3 i pT4, w niektórych ośrodkach w ponad 50% przypadków.

3. Mimo zaawansowanej postaci nowotworu pęcherza moczowego przerzuty węzłowe dotyczą tylko 33% przypadków.
4. Postaci raka pęcherza moczowego dobrze rokujące – pT2 – nadal nie przekraczają 30% przypadków (20–28,5%) na przestrzeni 15 lat w wybranych ośrodkach.

Bibliografia

1. Jobczyk M, Pikala M, Rozanski W, Maniecka-Bryła I. *Years of Life Due to Bladder Cancer Among the Inhabitants of Poland in the Year 2000 to 2014*. Cent European J Urol. 2017; 70 (4): 338–343. doi: 10.5173/ceju.2017.1521.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. *Estimates of the Cancer Incidence and Mortality in Europe in 2006*. Ann Oncol. 2007; 18 (3): 581–592. doi: 10.1093/annonc/mdl498.
3. Skrzypczyk MA, Grothuss G, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. *Rak pęcherza moczowego w Polsce*. Postępy Nauk Medycznych. 2012; 25 (4): 311–319.
4. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. *Urinary Diversion*. Urology. 2007; 69 (1 Suppl): 17–49. doi: 10.1016/j.urology.2006.05.058.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. *Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long Term Results in 1054 Patients*. J. Clin Oncol. 2001; 19 (3): 666–675. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
6. Gronostaj K, Czech AK, Fronczek J, Wiatr T, Przydacz M, Dudek P, Curylo L, Szczeklik W, Chłosta P. *Implementation of Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer in Poland: A Single Institution Retrospective Study*. Cent European J Urol. 2019; 72 (2): 100–105. doi: 10.5173/ceju.2019.1892.
7. Adamczyk P, Juszczak K, Poblocki P, Mikołajczak W, Drewa T. *Robot-Assisted Radical Cystectomy – First Polish Clinical Outcomes*. Cent European J Urol. 2018; 71 (1): 14–20. doi: 10.5173/ceju.2018.1628.
8. Dybowski B, Ossoliński K, Ossolińska A, Pelller M, Bres-Niewada E, Radziszewski P. *Impact of Stage and Comorbidities on Five-Year Survival After Radical Cystectomy in Poland: Single Centre Experience*. Cent European J Urol. 2015; 68 (3): 278–283. doi: 10.5173/ceju.2015.620.
9. Poletajew S, Braticevici B, Brisuda A, Cauni V, Grygorenko V, Lesnyak MZ, Lisiński J, Persu C, Renk K, Radziszewski P. *Timing of Radical Cystectomy in Central Europe – Multicenter Study on Factors Influencing the Time from Diagnosis to Radical Treatment of Bladder Cancer Patients*. Cent European J Urol. 2015; 68 (1): 9–14. doi: 10.5173/ceju.2015.01.444.
10. Poletajew S, Lisiński J, Moskal K, Orant J, Renk K, Szłaga M, Tworkiewicz J, Wojtkowiak D, Wołyniec P, Woźniak K, Zapala Ł, Radziszewski P. *The Time from Diagnosis of Bladder Cancer to Radical Cystectomy in Polish Urological Centres – Result of Cystiming Poland Study*. Cent European J Urol. 2014; 67 (4): 329–332. doi: 10.5173/ceju.2014.04.art2.

11. Piotrowicz S, Poletajew S, Czarniecki SW, Kowalski F, Nowak G, Oszczudłowski M, Sochaj M, Dobruch J, Radziszewski P. *Extent of Lymphadenectomy in Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy – A Multi Institutional Analysis*. Cent European J Urol. 2016; 69 (4): 323–326. doi: 10.5173/cej.2016.902.
12. Borkowski K. *Ocena wyników leczenia chorych z naciekającym rakiem pęcherza moczowego poddanych cystektomii*. Dane niepublikowane: Łódź 2019.
13. Antoniewicz A, Zapala Ł. *Cystektomia radykalna – standard operacji we współczesnej uroonkologii*. Przegł. Urol. 2011; 2: 12–15.
14. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku; Cancer In Poland 2006*. Didkowska Ł. (tłum. na j. ang.). Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008: 81–87.
15. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. *Radical Cystectomy for Carcinoma of the Bladder: Critical Evaluation of the Results in 1,026 Cases*. J Urol. 1997; 158 (2): 393–399.
16. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB. *The Changing Pattern of Mortality and Morbidity from Radical Cystectomy*. BJU Int. 2000; 85 (4): 427–430.
17. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. *Complications of Radical Cystectomy and Urinary Diversion: A Retrospective Review of 675 Cases in 2 Decades*. J Urol. 1992; 148 (5): 1401–1405.
18. Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA Jr. *Analysis of Early Complications After Radical Cystectomy: Results of a Collaborative Care Pathway*. J Urol 2002; 167 (5): 2012–2016.
19. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. *Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery-Only Series in the Neobladder Era*. J Urol. 2006; 176 (2): 486–492. doi: 10.1016/j.juro.2006.03.038.
20. Glantz GM. *Cystectomy and Urinary Diversion*. J Urol. 1966; 96: 714–717.

Radical cystectomy in Poland – what has been changed during 15 years. Comparative evaluation of publications based on pTNM classification

Summary

Radical cystectomy is the gold standard of therapy in bladder cancer that infiltrates muscularis mucosae. The nature of changes in the form of bladder cancer treatment was assessed in scientific papers based on the pTNM scale in Poland over a 15-year period (2002–2017). Simple statistical tools were used for that purpose on the basis of publications of eleven academic and other centers. The number of patients was 1502 and the average age of the patients who underwent the surgical operation was 64,5 years. Despite the passage of years locally advanced forms of pT3 and pT4 neoplasm, that constitute more than 50% of cases, are still treated with surgery. The forms of muscularis mucosae that infiltrate bladder cancer with good prognoses – pT2 – do not exceed 30% of the patients operated on.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, classification pTNM