

## MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL TUMORILOR VEZICALE: EXPERIENȚA SECȚIEI DE UROLOGIE A SPITALULUI CLINIC MUNICIPAL CLUJ-NAPOCA

PAUL PRUNDUȘ<sup>1</sup>, VASILE DAN STANCA<sup>2</sup>, IOAN COMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

### Rezumat

**Introducere și Scop.** Tumorile vezicale reprezintă o mare problemă de sănătate, cu incidență în continuă creștere. Obiectivul studiului de față este evaluarea pacienților după primul TURV efectuat în scop bioptic, hemostatic și reductiv.

**Metodă.** Este un studiu prospectiv efectuat din ianuarie 2010 până în prezent, în Secția de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca. În studiu au fost incluși pacienți cu primul TURV efectuat în serviciul nostru. Stadializarea și monitorizarea ulterioară după primul TURV au fost efectuate conform Ghidurilor Europene.

**Rezultate.** Un total de 135 de pacienți au fost diagnosticați și tratați pentru tumori vezicale. 115 pacienți (85,1%) au prezentat la examenul anatomo-patologic tumoră vezicală superficială. La 56,7% dintre aceștia s-a constatat recidivă tumorală. În cazul a 15,3% dintre pacienți, s-a constatat progresia tumorală față de rezultatul histopatologic al rezecției endoscopice inițiale. Din totalul celor 33 de pacienți cu tumoră vezicală infiltrativă, un număr de 21 au beneficiat de cistectomie radicală cu o tehnică de derivație urinară, ulterior 52,3% dintre aceștia au prezentat determinări secundare cu localizări multiple (ganglioni, plămân, ficat). Chimioterapia și radioterapia adjuvantă au fost necesare la 21 pacienți (61,6%).

**Concluzii.** Supravegherea în cancerul vezical este necesară pentru diagnosticul recurenței și progresiei, precum și pentru evaluarea complicațiilor după tratament.

**Cuvinte cheie:** tumoră vezicală, recurență, cistectomie radicală.

## THERAPEUTICAL MANAGEMENT OF BLADDER CANCER: THE EXPERIENCE OF THE UROLOGY DEPARTMENT OF CLINICAL MUNICIPAL HOSPITAL CLUJ-NAPOCA

### Abstract

**Background & Aims.** Bladder cancer represents a great health problem, and its incidence is increasing. The aim of the study is to evaluate the patient after the first TURBT carried out in bioptic, haemostatic and reductional purpose.

**Methods.** It is a prospective study since January 2010 until present time conducted on the Urology Department of Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca. In the study were included patients with the first TURBT carried out in our department. The staging and monitoring after TURBT was made in accordance with the European Guidelines.

**Results.** Were evaluated 135 patients diagnosed and treated for bladder tumors. 115 patients (85.1%) presented at pathological anatomy examination superficial bladder cancer. At 56.7% of these it was found tumoral recurrences. In the case of 15.3% patients it was found tumor progression compared with the histopathological examination result of initial resection. Of the total of 33 patients with infiltrative bladder cancer, a number of 21 have benefited from radical cystectomy with a urinary derivation technique, later 52.3% from these have presented secondary determinations with multiple locations (lymph, lung, liver). Adjuvant chemotherapy and radiation therapy. It was necessary to 21 patients (61.6%).

**Conclusions.** Surveillance in bladder cancer is necessary for recurrences diagnostic, tumoral progression and for evaluation of complications after treatment.

**Keywords:** bladder cancer, recurrences, cystectomy.

## Introducere

Carcinomul urotelial al vezicii urinare reprezintă o afecțiune neoplazică cu o incidență în creștere, fiind al 9-lea neoplasm la nivel mondial, a 7-a neoplazie la bărbat și a 17-a la femei, cu o incidență de 30 de cazuri la 100.000 locuitori la nivel European [1,2].

70-80% dintre tumorile vezicale sunt leziuni superficiale la prezentare (leziuni Ta, T1 și Tis, de orice grad). Aproximativ 70% din tumorile superficiale se găsesc în stadiul Ta, 20% în T1 și 10% sunt carcinoame in situ [3,4].

Leziunile Ta de grad redus au o rată de recurență de 50-70% și un risc de progresie de 5%, în timp ce tumorile T1 cu grad înalt de malignitate recidivează în peste 80% din cazuri și progresează la 50% dintre pacienți în decurs de 3 ani. Atitudinea terapeutică în cazul tumorilor vezicale superficiale este reprezentată de rezecția endoscopică a formațiunilor vezicale, însoțită de instilații intravezicale chimioterapice (Farmorubicină, Epirubicină sau BCG) [5].

Aproximativ 1/3 dintre tumorile vezicale la prezentare sunt infiltrative sau metastatice. Aproximativ 50% dintre pacienții cu tumoră vezicală diagnosticată în stadiu invaziv prezintă determinări secundare la distanță. Strategia de tratament a tumorilor vezicale infiltrative este una complexă, pluridisciplinară, necesitând gesturi terapeutice mai agresive: cistectomie radicală sau/și radiochimioterapie [6,7].

## Scop

Acest articol își propune să evalueze pacienții după primul TURV efectuat în scop hemostatic, bioptic și reduțional.

## Material și metodă

Studiul prospectiv s-a efectuat din ianuarie 2010 până în prezent, în Secția de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca. În studiu au fost incluși 135 de pacienți cu primul TURV efectuat în serviciul nostru. Stadializarea și monitorizarea ulterioară după primul TURV au fost efectuate conform Ghidurilor Europene.

Criteriul unic de includere în studiu a fost: prima rezecție endoscopică a formațiunilor tumorale vezicale efectuată în serviciul nostru. Instrumentarul utilizat este reprezentat de turnul de endoscopie și rezectoscopul 24-Fr Karl Storz, Germany.

Criteriile de excludere din studiu au fost: pacienți care nu au urmat protocoalele de supraveghere postoperatorii, pacienții care au refuzat intervenția chirurgicală, precum și cei cu boală avansată loco-regional. Pacienților li s-au adus la cunoștință toate alternativele terapeutice disponibile.

## Rezultate

Vârsta medie a lotului a fost de 65,5 ani, limitele fiind 29, respectiv 89 ani; frecvența cea mai mare în decada a 7-a de viață. Repartiția pacienților în funcție de sex a evidențiat o preponderență a bărbaților, raportul fiind de 5,7/1.

Din cei 135 de pacienți, 108 au prezentat ca prim semn clinic hematuria macroscopică. Dintre bolile asociate, cea mai frecventă a fost regăsită hipertensiunea arterială esențială (tabel I).

**Tabel I.** Date demografice.

Vârsta, media	65,5 (range 29-89)	
Mediul de proveniență		
Rural	35	26,28%
Urban	100	73,72%
Repartiția pe sexe		
Femei	20	14,74%
Bărbați	115	85,26%
Semn clinic		
Hematurie macroscopică	108	69,3%
Boli asociate		
Hipertensiune arterială	41	26,3%
Anemie secundară	40	25,6%
Diabet zaharat tip II	20	17,8%

Diagnosticul de tumoră vezicală a fost stabilit prin examinare cistoscopică anterior rezecției endoscopice (TURV), efectuată tuturor pacienților. Un sfert dintre pacienți au fost diagnosticați la prezentare cu formațiuni tumorale vezicale multiple (tabel II).

**Tabel II.** Caracteristici clinico-patologice.

Localizare tumori vezicale		
Trigon	17	10,89%
Perete lateral drept	74	47,41%
Perete lateral stâng	50	32,05%
Cupolă	5	3,21%
Număr tumori		
Perete anterior	10	6,41%
Perete posterior	30	20,51%
Unică	94	74,4%
Multiplă	40	25,6%

115 din totalul pacienților incluși în studiu, reprezentând 85,17%, au prezentat la examenul anatomo-patologic tumoră vezicală superficială (Ta și T1) (tabel III).

La 80 dintre cei 115 pacienți cu tumoră vezicală superficială, s-au efectuat instilații intravezicale imediat postoperatorii cu Farmorubicin 50 mg sau Epirubicin 50 mg. Nu s-au înregistrat complicații intraoperatorii imediate. Durata medie de spitalizare a fost de 9,2 zile.

**Tabel III.** Stadializare anatomo-patologică.

Elementul T		
Tis (alături de tumori în alte stadii)	5	3,7%
Ta	91	67,40%
T1	24	17,77%
T2	18	13,33%
T3	2	1,48%
T4	-	-
Elementul N		
N0	110	81,48%
N1	25	18,52%
Elementul M		
M0	124	91,85%
M1	11	8,15%
Grading tumoral		
G1	79	58,33%
G2	42	30,76%
G3	14	10,89%

Dintre pacienții diagnosticați cu tumoră vezicală superficială, la 85 (62,96%) s-a efectuat reTURV cu rebiopsierea vechii cicatrici de rezecție și prelevare de biopsii de câmp urotelial vezical. Intervalul mediu de timp la care s-a efectuat reTURV-ul de stadializare a fost de 6,1 săptămâni, iar numărul mediu de rezecții a fost de 2,4.

În 28% dintre cazurile de reTURV rezultatul histopatologic a demonstrat absența celulelor tumorale. Recidiva tumorală a fost întâlnită la 48 de pacienți la care s-a practicat reTURV (56,7%). În cazul a 13 de pacienți (15,3%) s-a constatat progresia tumorală față de rezultatul histopatologic al rezecției endoscopice inițiale. Intervalul mediu de timp dintre rezecțiile endoscopice a fost de 1,98 ani.

21 de pacienți din totalul celor 33 cu tumoră vezicală infiltrativă au beneficiat de tratament chirurgical

cu viză de radicalitate oncologică - cistectomie radicală cu ureterostomie cutanată directă sau cu neovezică ileală (în manieră Studer) (figura 1).

Intervalul de timp scurs de la rezecția endoscopică a formațiunilor tumorale vezicale până la practicarea exciziei vezicale a fost de 2,85 luni. Asocierea cu CIS s-a constatat la 18% dintre pacienți. 52,38% dintre pacienții la care s-a practicat cistectomie radicală au prezentat determinări secundare cu localizări multiple (ganglioni, plămân, ficat).

Chimioterapie și radioterapie adjuvantă au fost necesare la 21 pacienți (63,63%). Perioada medie de supraveghere postoperatorie a fost de 14,3 luni.

**Discuții**

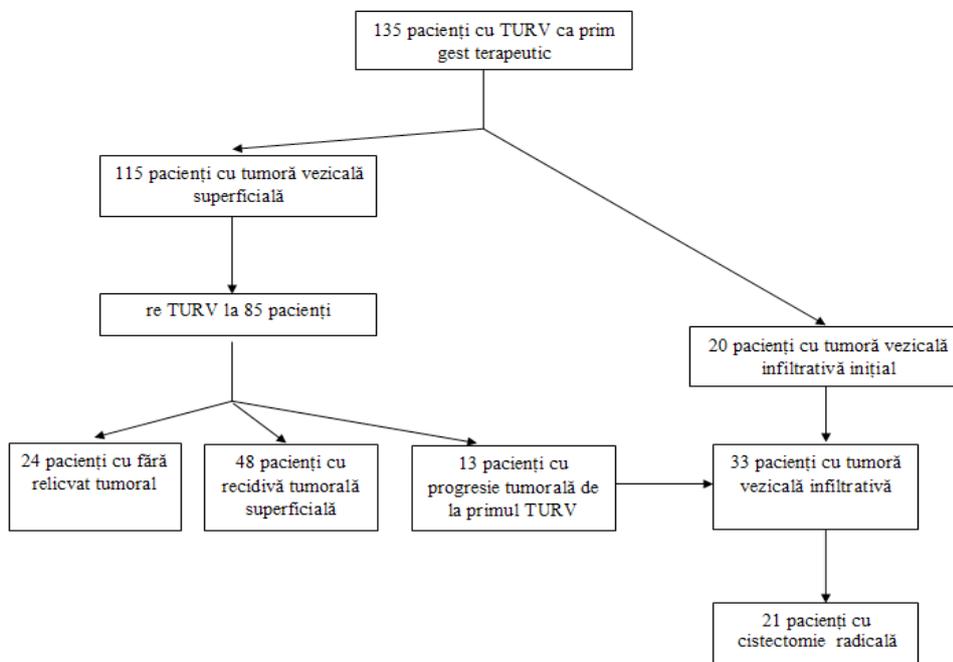
Conform ghidurilor EAU (European Association of Urology), terapia standard inițială pentru tumorile vezicale superficiale este reprezentată de rezecția endoscopică transuretrală (TUR-V) cu biopsia de pat tumoral și fragment de musculară, urmată de o instilație intravezicală chimioterapeutică imediat postoperator [8].

Frecvențele recurențe și detecția tumorală post reTURV sugerează faptul că uneori rezecția inițială este incompletă, lucru demonstrat de numeroase studii.

Grimm et al. au efectuat un studiu pe 83 de pacienți cu rezecție endoscopică repetată la un interval de 7 săptămâni, care a relevat tumoră reziduală la 33% din totalul pacienților [9].

Dutta et al. au arătat faptul că există un risc de 64% de substadializare a leziunilor vezicale T1 când nu există fragment de musculară pe specimenul tumoral [10].

Herr et al. au analizat concordanța histologică a



**Figura 1.** Caracteristicile evolutive ale tumorilor vezicale superficiale.

specimenului tumoral dintre diagnosticul la prima rezecție endoscopică comparativ cu reTURV, efectuat pe 150 de subiecți, care a arătat faptul că reTURV-ul a modificat atitudinea terapeutică la 1/3 dintre pacienții luați în studiu [11].

În studiul nostru, recidiva tumorală a fost întâlnită la 48 de pacienți, aceștia reprezentând 56,7% din totalul pacienților cu tumoră vezicală superficială la care s-a practicat reTURV.

În acest moment nu există un consens în ceea ce privește intervalul de timp între prima și a doua rezecție, acesta fiind de 2-6 săptămâni. Într-un studiu efectuat pe 239 pacienți, May et al. au observat faptul că prelungirea intervalului de timp între rezecțiile endoscopice peste 3 luni duce la creșterea stadiului patologic și la supraviețuire fără progresie tumorală redusă [12].

Acest date au fost observate și în lotul nostru de studiu, intervalul mediu de timp la care s-a efectuat reTURV-ul de stadializare a fost de 6,1 săptămâni.

Progresia apare în doar 3% dintre tumorile pTa, în timp ce procentul ajunge la 30% pentru pT1 [13]. Riscul de progresie este strâns corelat cu mortalitatea: sub 1% pentru tumorile pTa, în timp ce pentru tumorile pT1 este de 24% [14].

May și colab. au observat că pacienții cu tumori vezicale superficiale cu progresie la invazie musculară nu au un prognostic mai bun după cistectomia radicală, față de pacienții care aveau boală infiltrativă încă de la prezentare [15]. Rezultatele sale au fost confirmate printr-un studiu multicentric de către Ferreira [16].

În studiul nostru, 13 pacienți, reprezentând 15,3%, au prezentat progresia tumorală față de rezultatul histopatologic al rezecției endoscopice inițiale, necesitând astfel tratament chirurgical cu viză de radicalitate, datele fiind conforme cu cele din literatură.

Instilația intravezicală chimioterapică reprezintă tratamentul complementar rezecției endoscopice a tumorilor vezicale considerate non-invazive. Conform trailului EORTC raportat de Oosterlinck et al., rata recurenței la pacienții cu tumoră vezicală superficială a fost redusă cu 50% în urma unei singure instilații intravezicale cu Epirubicin 80 mg, efectuată imediat postoperator - în primele 6 ore [17,18,19]. În cazul studiului nostru, instilațiile chimioterapice intravezicale imediat postoperatorii s-au efectuat la 59,2% dintre pacienții cu tumoră vezicală superficială, cu Farmorubicin 50 mg sau Epirubicin 50 mg.

Majoritatea tumorilor vezicale infiltrative sunt cu grading tumoral mare, purtând astfel un risc crescut de progresie a bolii și metastazare, fiind potențial fatale pentru mulți pacienți.

Managementul terapeutic primar pentru pacienții cu tumoră vezicală localizată infiltrativă (T2/T3 N0) rămâne cistectomia radicală, alături de un procedeu de derivație urinară adaptat extensiei neoplazice, vârstei și coexistențelor morbide, care poate fi combinată cu radioterapie

neoadjuvantă pentru rezultate oncologice bune [20].

Supraviețuirea la 5 ani după cistectomia radicală este atinsă de 48-66% dintre pacienți.

Tumorile vezicale infiltrative N+ M+ necesită chimio- și/sau radioterapie, având o supraviețuire cu tratament de circa 50% la 5 ani, cu scăderea acesteia în condițiile existenței metastazelor [21]. 52,38% dintre pacienții din studiul nostru cărora li s-a practicat cistectomie radicală au prezentat determinări secundare cu localizări multiple (ganglioni, plămân, ficat). Chimio- și radioterapia adjuvante au fost necesare la 61,36% dintre pacienți post cistectomie.

### Concluzii

Având în vedere procentele ridicate în care unele tumori superficiale progresează la invazie, a apărut nevoia descoperirii unor criterii diagnostice pe baza cărora să poată fi identificate precoce acele cazuri în care cancerul este agresiv. Așteptarea momentului în care tumora devine infiltrativă pentru cistectomie are un impact peiorativ asupra supraviețuirii.

Strategiile de conservare a vezicii urinare la pacienții cu cancer vezical local avansat pot avea valoare terapeutică doar în cazuri atent selecționate, în centre de specialitate, cu posibilitatea reevaluării terapeutice și a schimbării strategiei înainte de apariția stadiului metastatic.

### Bibliografie

1. Bellville W. Bladder cancer: overview, types, incidence [online]. [1998]; Available from: URL: <http://www.urologychannel.com/bladdercancer/>
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55:74-108.
3. I. Sinescu, G. Gluck, M. Mihai. Tumorile vezicale. În: I. Sinescu, G. Gluck. *Tratat de Urologie*, Ediția I-a. Ed. Medicală, 2008; 1949-2142.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*, 2004; 54(1):8-29.
5. Campbell W et al. *Campbell's Urology*, 10<sup>th</sup> edition. Saunders, New York, 2011.
6. L. Ghervan, V. Lucan. *Bazele Urologiei*. Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2007; 255-270.
7. G. Gluck, L. Neagoe, R. Andrei, I. Sinescu. Impactul prognostic al tumorilor vezicale la pacienții cu tumoră urotelială înaltă. *Rev Rom Urol*, 2012; (1):22-27.
8. European Association of Urology. *Guidelines*; 2012 edition
9. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J. Urol Aug*, 2003;170(2 Pt 1):433-437.
10. Dutta SC, Smith JA Jr, Shappell SB, et al. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol*, 2001; 166(2):490-493.
11. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World L Urol*, 1997; 15(2):84-88.

12. May M, Nitzke T, Helke C. Significance of the time period between diagnosis of muscle invasion and radical cystectomy with regard to the prognosis of transitional cell carcinoma of the urothelium in the bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2004; 38(3):231-235.
13. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*, 1983; 130(6):1083-1086.
14. Abel PD. Follow-up of patients with "superficial" transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *Br J Urol*, 1993; 72(2):135-142.
15. May M, Braun KP, Richter W, et al. Radical cystectomy in the treatment of bladder cancer always in due time? *Urologe A*. 2007; 46(8):913-919.
16. Ferreira U, Matheus WE, Nardi Pedro R, et al. Primary invasive versus progressive invasive transitional cell bladder cancer: multicentric study of overall survival rate. *Urol Int*, 2007; 79(3):200-203.
17. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder FH, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. EORTC GU Group. A prospective 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; 149:749-752.
18. American Urological Association, Guidelines for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, Tis): 2007 update. Linthicum, MD: AUA, 2007.
19. Koga G, Kuruiwa K, Yamaguchi A, et al. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2004; 171:153-157.
20. Nielsen ME, Sharia SF, Karakiewicz PI, et al. Advanced Age Is Associated with Poorer Bladder Cancer-Specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. *Europ Urol*, 2007; 51:699-708.
21. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up After Surgical Treatment of Bladder Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *Europ Urol*, 2012; 62:290-302.