

Μη μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Διάγνωση, σταδιοποίηση και διαστρωμάτωση κινδύνου

Δρ. Ιωάννης Βακαλόπουλος
FEBU, FECSM

Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας-
Ανδρολογίας ΑΠΘ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αιματοουρία 13%-34,5%

Μακροσκοπική ανώδυνη, ολική

Μικροσκοπική: 0,5%-10%- χαμηλότερο στάδιο

**Ερεθιστικά συμπτώματα x 2 κίνδυνος
ιδίως για CIS**

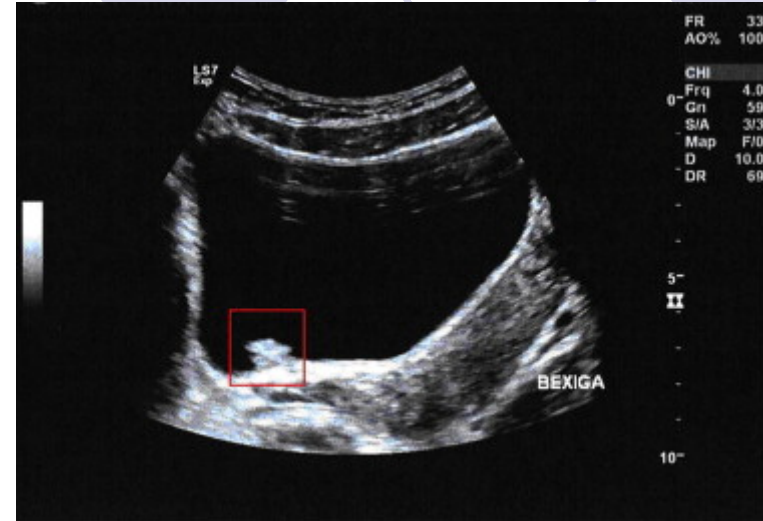
Ιστορικό-Παράγοντες κινδύνου

- Κάπνισμα 50% LE: 3
- Επαγγελματική έκθεση σε αρωματικές αμίνες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και χλωριομένους υδρογονάνθρακες 10%
- Οικογενειακό ιστορικό: Μικρή επίδραση
- Ειδικές περιπτώσεις: ιονίζουσα ακτινοβολία, κυκλοφωσφαμίδη, πιογλιταζόνη, σχιστοσωμίαση LE: 3

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ έλεγχος

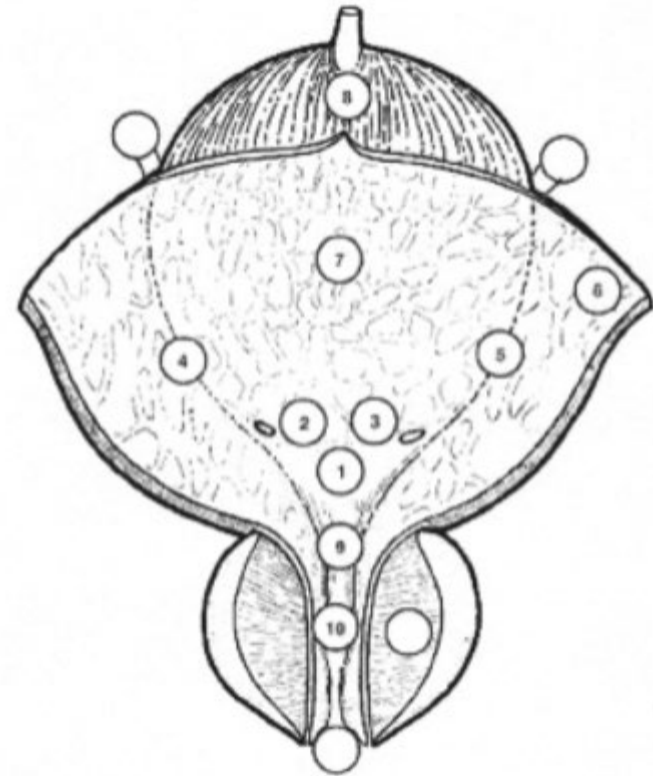
- Υπερηχογράφημα
LE: 3

Αναδεικνύει και συνοδά
ευρήματα π.χ υδρονέφρωση



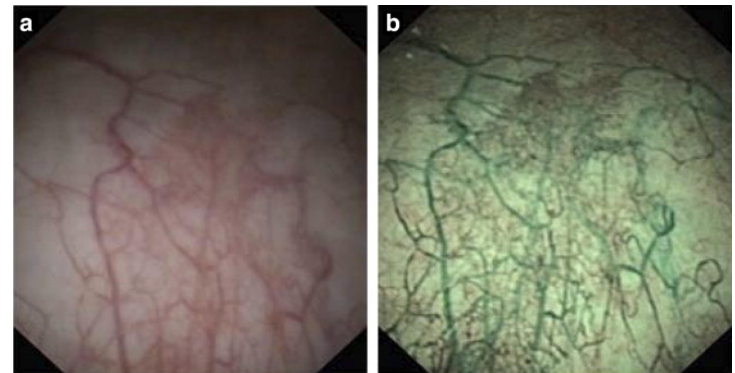
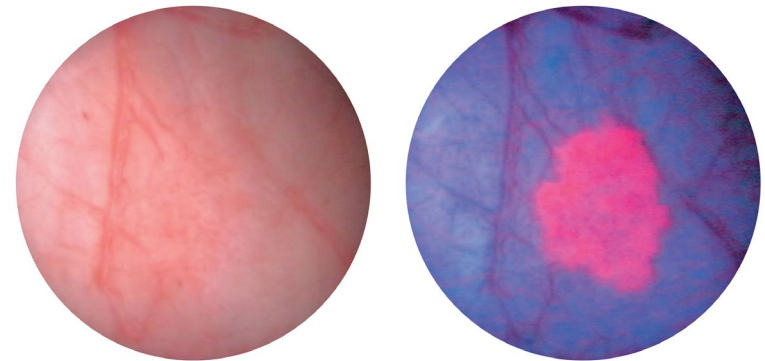
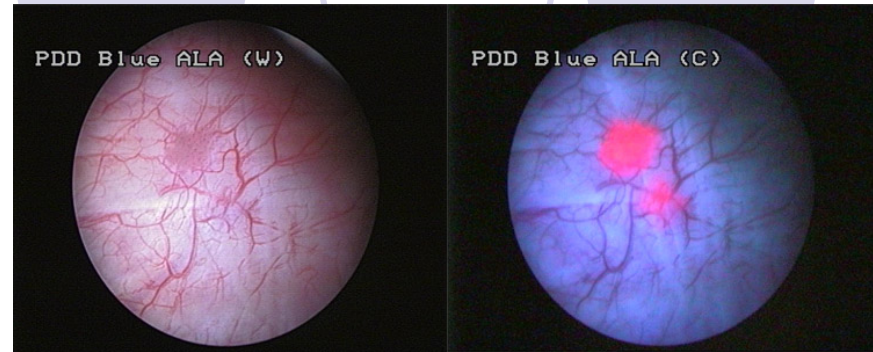
Κυστεοσκόπηση

- Εξέταση εκλογής στην οποία βασίζεται η διάγνωση (LE: 1)
- Αρχικά σε εξωνοσοκομειακή βάση με εύκαμπτο κυστεοσκόπιο
- Λήψη ψυχρής βιοψίας
- Επιβεβαίωση μετά TUR
- CIS: κυστεοσκόπηση, κυτταρολογική ούρων, πολλαπλές βιοψίες



Φωτοδυναμική διάγνωση

- Χρήση υπεριώδους φωτός μετά έγχυση 5-ALA ή HAL
- Αυξάνει την ευαισθησία της διάγνωσης με κυστεοσκόπηση και βιοψία ιδίως για το CIS 23%-68% vs 91%-97% (LE: 1a)
- Χαμηλότερη ειδικότητα από την απλή κυστεοσκόπηση 63% vs 81%
- Μειώνει την πιθανότητα υποτροπής μετά καθοδηγούμενη TURBT (LE: 1a)
- Αναμένεται το κατά πόσο ευνοεί τα ποσοστά εξέλιξης και την συνολική επιβίωση
- Η ενίσχυση της αντίθεσης με τον αγγειοβριθή νεοπλασματικό ιστό (NBI) αυξάνει την ευαισθησία της ανίχνευσης (LE: 3b) και μειώνει την πιθανότητα υποτροπής (LE: 1b) σε pTaLG, <30mm, no CIS

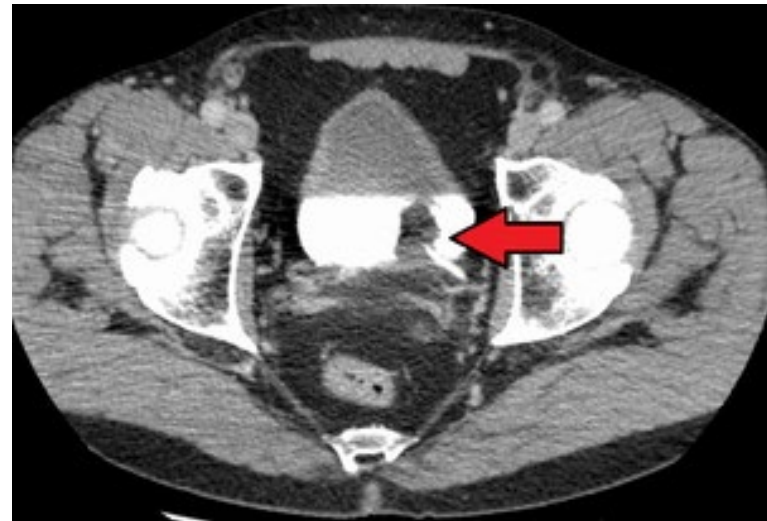


NBI

● CT πυελογραφία-IVU

Όχι απαραίτητη εκτός
παρουσίας συνοδών
ευρημάτων LE: 2b

Παρουσία καρκινωμάτων
άνωτερου ουροποιητικού
1,8% εκτός αν το πρωτοπαθές
είναι στο τρίγωνο 7,5% LE: 2b



Μοριακοί δείκτες ούρων

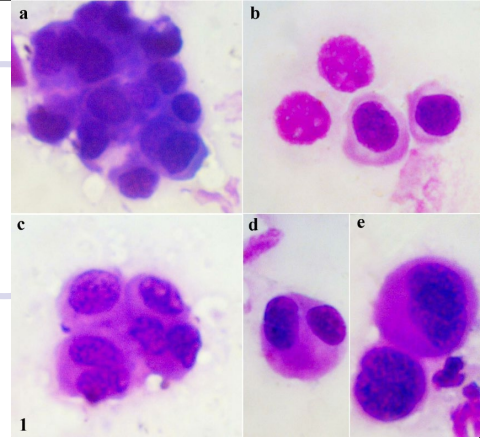
Markers (or test specifications)	Overall sensitivity (%)	Overall specificity (%)	Sensitivity for high-grade tumours (%)	Point-of-care test	LE
UroVysion (FISH)*	30-86	63-95	66-70	No	2b
Microsatellite analysis	58-92	73-100	90-92	No	1b
Immunocyt/uCyt +*	52-100	63-79	62-92	No	2a
Nuclear matrix Protein 22*	47-100	55-98	75-92	Yes	2a
BTA stat*	29-83	56-86	62-91	Yes	3
BTA TRAK*	53-91	28-83	74-77	No	3
Cytokeratins	12-88	73-95	33-100	No	3

BTA=bladder tumour antigen.

** FDA approved.*

- Η ευαισθησία τους είναι υψηλότερη της κυτταρολογικής εις βάρος της ειδικότητας τους (LE: 3).
- Καλοήθεις καταστάσεις και προηγούμενες εγχύσεις BCG μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα (LE: 1b).
- Οι απαιτήσεις για την ευαισθησία και ειδικότητα των τεστ εξαρτώνται κυρίως από το κλινικό status του ασθενή (screening, πρώτη ανίχνευση, follow up) (LE: 3).
- Θετικά αποτελέσματα στα κυτταρολογική ούρων, UroVysion (FISH), NMP-22, Ucyt+, *FGFR3/TERT* και microsatellite analysis σε ασθενείς με αρνητική κυστεοσκόπηση και έλεγχο ανώτερου ουροποιητικού αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής και εξέλιξης της νόσου (LE: 2b).

Κυτταρολογική ούρων



- Η ευαισθησία της αυξάνει ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας (84% GIII vs 16% GI). Στο CIS είναι 28%-100% LE: 1b
- Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από λοίμωξη, λιθίαση, BCG και εμπειρία του εξετάζοντος LE: 2b
- Φρέσκα ή κατάλληλα μονιμοποιημένα μη πρωινά ούρα λόγω συχνότερης κυτταρόλυσης

2016 Paris Working Group

Καταλληλότητα δείγματος (Adequacy).

Αρνητική για καρκίνωμα υψηλής κακοήθειας (Negative).

Άτυπα ουροθηλιακά κύτταρα (AUC).

Ύποπτη για καρκίνωμα υψηλής κακοήθειας (Suspicious).

Ουροθηλιακό καρκίνωμα υψηλής κακοήθειας (HGUC).

Ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλής κακοήθειας (LGUN).

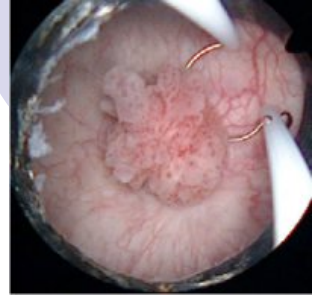
Πότε χρησιμοποιούμε την κυτταρολογική ούρων και τους μοριακούς δείκτες?

- Screening των ατόμων υψηλού κινδύνου (Δεν συνιστάται)
- Επί έντονης υποψίας από το ιστορικό και αρνητική κυστεοσκόπηση και CT πυελογραφία. Συνιστάται η κυτταρολογική και όχι οι δείκτες λόγω χαμηλής ειδικότητας
- Παρακολούθηση του μη μυοδιηθητικού BCa (NMIBC)
 - Υψηλού κινδύνου: για την πρωϊμότερη και πιο σίγουρη ανίχνευση
 - Μεσαίου και χαμηλού κινδύνου: Για να μειωθεί ο αριθμός των κυστεοσκοπήσεων. Οι δείκτες έχουν καλύτερη ευαισθησία αλλά πάλι χάνουν το 50% των BCa χαμηλής καοήθειας LE: 1b
 - Η χρήση δείκτη πριν την κυστεοσκόπηση αυξάνει την ποιότητα της κυστεοσκόπησης LE: 1b

Περίληψη συστάσεων

Συστάσεις	Ένταση σύστασης
Λήψη ιστορικού εστιασμένου στην αιματουρία και τα συμπτώματα	Δυνατή
U/S scan και/ή CT πυελογραφία-IVU μπορεί να γίνουν ως αρχική διερεύνηση ασθενών με αιματουρία	Αδύνατη
Αν ανιχνευθεί BT να γίνει CT πυελογραφία σε επιλεγμένες περιπτώσεις (BT στο τρίγωνο, πολλαπλοί, BT υψηλού κινδύνου)	Δυνατή
Επί υποψίας BT να γίνει εύκαμπτη κυστεοσκόπηση . Δεν αντικαθίσταται από κυτταρολογική ούρων ή άλλο μη επεμβατικό τεστ	Δυνατή
Περιγράψτε αναλυτικά όλα τα ευρήματα της κυστεοσκόπησης (αριθμός, μέγεθος, βάση, εμφάνιση και θέση στο διάγραμμα κύστης	Δυνατή
Χρησιμοποιήστε μαζί με την κυστεοσκόπηση την κυτταρολογική ούρων για παρακολούθηση BT υψηλής κακοήθειας	Δυνατή
Η κυτταρολογική να γίνεται σε όχι πρωινά φρέσκα ούρα ή κατάλληλα φιξαρισμένα και τα αποτελέσματα να δίνονται με το σύστημα Paris	Δυνατή
Επαναλάβετε την κυτταρολογική σε ασθενείς με ύποπτα ευρήματα για BT υψηλής κακοήθειας στην αρχική κυτταρολογική	Αδύνατη

Επιβεβαίωση της διάγνωσης-σταδιοποίηση Διουρηθρική εκτομή



- Αφαίρεση όλων των ορατών βλαβών
- Κλασματική εκτομή: ξεχωριστή αφαίρεση εξωφυτικού τμήματος, βάσης και περιφέρειας σε διαφορετικά ποτηράκια (LE: 2b)
- Συνολική εκτομή σε επιλεγμένους εξωφυτικούς όγκους παρέχει υψηλής ποιότητας δείγματα με μυϊκό ιστό στο 96%-100% των περιπτώσεων (LE: 1b)
- Μικροί ουροθηλιακοί ΒΤ, όχι πολυεστιακοί ως τυχαία ευρήματα κατά την TURP μπορούν να εκταμούν συγχρόνως
- Λήψη βιοψίας από ύποπτες περιοχές και από τυχαίες περιοχές της κύστης και της προστατικής ουρήθρας ιδιαίτερα σε ασθενείς με θετική κυτταρολογική ή σε ιστορικό ΒΤ υψηλής κακοήθειας (P CIS<2% σε TaLG ΒΤ, LE: 1b)

Δεύτερη TUR κατ' επιλογή μετά 2-6 εβδομάδες

- Ο κίνδυνος παραμονής υπολειμματικής νόσου μετά TURBT για Ta/T1 είναι σημαντικός και αυξάνει με την αύξηση του βαθμού κακοήθειας LE: 1b
- Η υποσταδιοποίηση είναι συχνή και ο κίνδυνος παρουσίας μυοδιηθητικής νόσου σε αρχικά T1 χωρίς μυϊκό στη βιοψία είναι 45%
- Η δεύτερη TUR βελτιώνει το PFS, RFS και OS αν στην πρώτη δεν υπήρχε μυϊκός ιστός LE: 3

Περίληψη συστάσεων

Συστάσεις	Ένταση σύστασης
Προσεκτική ουρηθροκυστεοσκόπηση και TURBT συνολικά ή κλασματικά με χρήση ξεχωριστών δοχείων (αδύνατη)	Δυνατή
Λήψη βιοψίας από ύποπτες περιοχές και τυφλές αν προηγείται θετική κυτταρολογική ή ΒΤ, που μοιάζει επιθετικό και χρήση PDD αν υπάρχει, αλλά και από την προστατική ουρήθρα σε ΒΤ παρά τον αυχένα, CIS ή θετική κυτταρολογική χωρίς εικόνα ΒΤ	Δυνατή
Περιγράψτε στο πρακτικό αναλυτικά θέση, μέγεθος, αριθμό και εμφάνιση των ΒΤ και λήψη βιοψιών	Δυνατή
Επί θετικής κυτταρολογικής και απουσίας ΒΤ εκτός από CT, έλεγχος για CIS (τυφλές βιοψίες, PDD) και βιοψίες προστατικής ουρήθρας	Δυνατή
Δεύτερη TUR μετά 2-6 εβδομάδες (αδύνατη) σε ατελή αρχική TUR ή επί αμφιβολίας, απουσία μυϊκού εκτός των TaLG και του πρωτοπαθούς CIS και σε όλα τα T1	Δυνατή
Ακριβές παραπεμπτικό στο παθολογοανατομικό με όλες τις πληροφορίες	Δυνατή
Η έκθεση θα πρέπει να περιλαμβάνει βάθος της βλάβης, βαθμό κακοήθειας, παρουσία μυϊκού χιτώνα, CIS, λεμφαγγειακή διήθηση	Δύνατη

Σταδιοποίηση

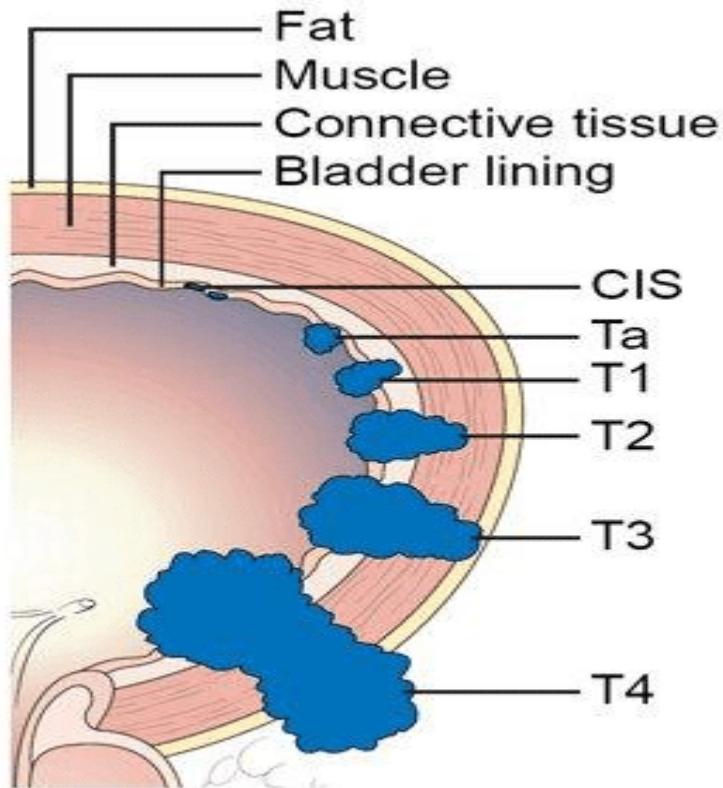


Diagram showing the T stages of bladder cancer
© CancerHelp UK

N Επιχώριοι λεμφαδένες

- Nx Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- N0 Δεν υπάρχει μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες
- N1 Μετάσταση σε έναν μόνο πυελικό λεμφαδένα (έσω λαγόνιο, θυροειδή, έξω λαγόνιο ή προιερό)
- N2 Μετάσταση σε πολλαπλούς πυελικούς λεμφαδένες (έσω λαγόνιους, θυροειδείς, έξω λαγόνιους ή προιερούς)
- N3 Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες

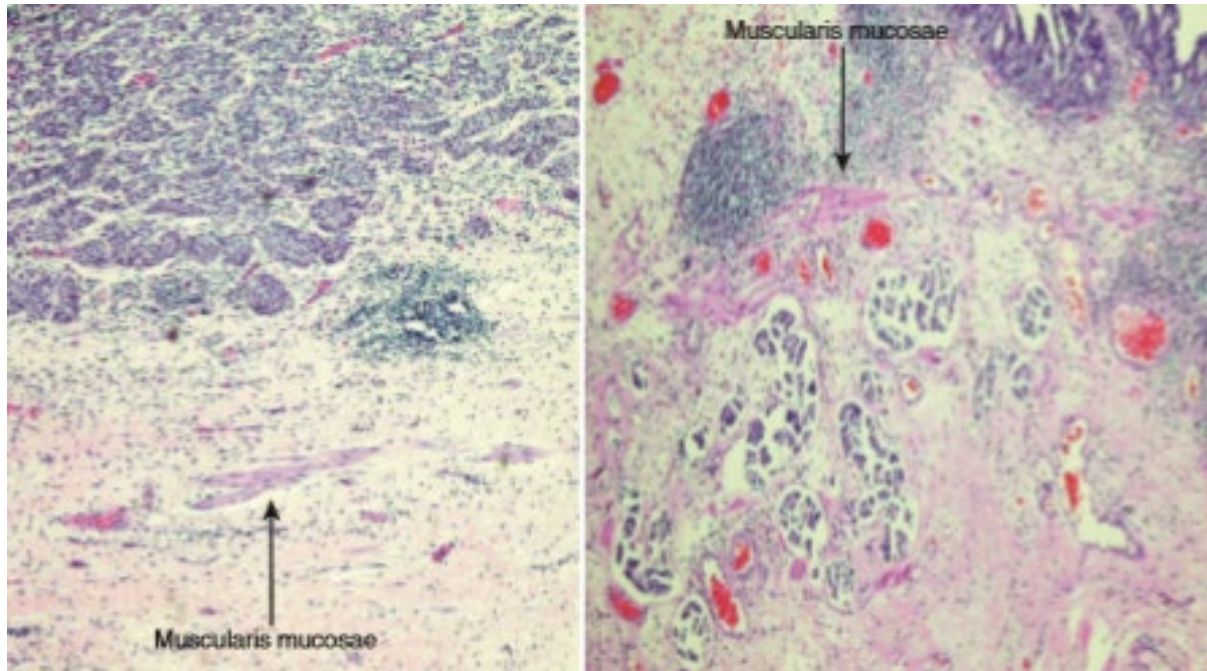
M Μακρινές μεταστάσεις

- Mx Μακρινή μετάσταση δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- M0 Απουσία μακρινής μετάστασης
- M1 Παρουσία μακρινής μετάστασης

TNM Σταδιοποίηση 2016

- Διασταδιοποίηση (sub staging) του T1 έχει προγνωστική σημασία LE: 3

- Ανατομική: T1a/b/c ανάλογα με τη διήθηση της υποβλενογόνιας μυϊκής στοιβάδας Μικρομετρική: T1m/e με έλεγχο διήθησης ανά 1mm



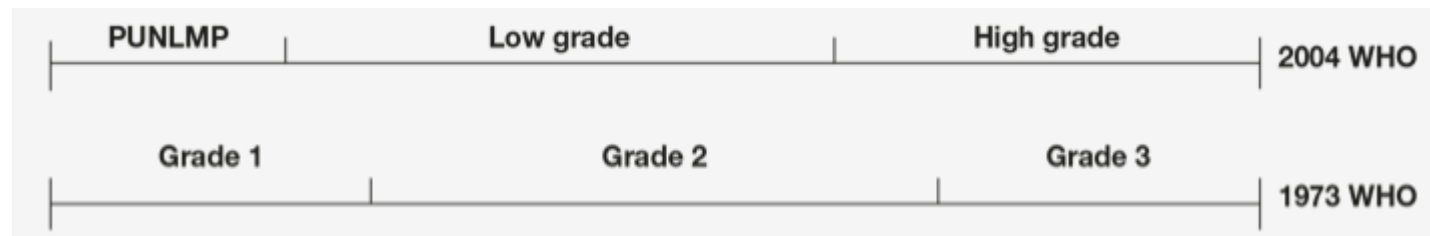
Ιστολογική διαβάθμιση

1973 WHO

- Grade 1: Καλή διαφοροποίηση
- Grade 2: Μέτρια διαφοροποίηση
- Grade 3: χαμηλή διαφοροποίηση

2004/2016 WHO (θηλώματώδεις βλάβες)

- Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού (PUNLMP)
- Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλής κακοήθειας (LG)
- Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα υψηλής κακοήθειας (HG)

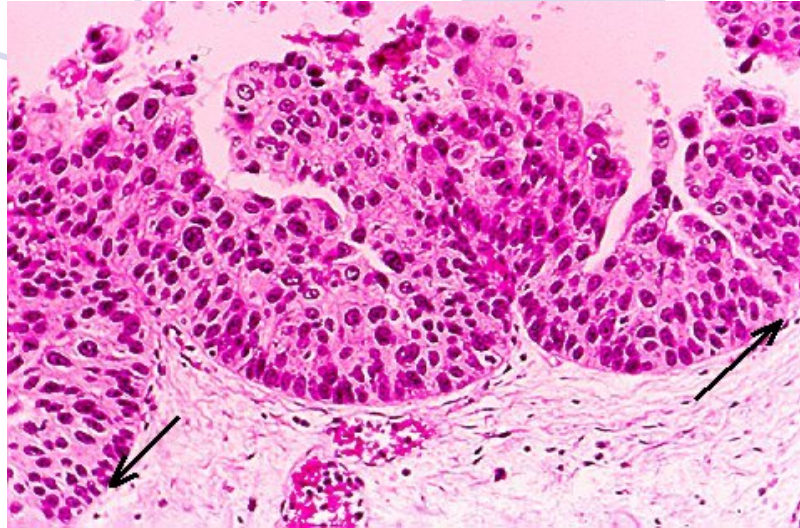


• Δεν υπάρχει διαφορά στην υποτροπή και εξέλιξη των ΒΤ μεταξύ των δύο συστημάτων ιστολογική διαβάθμισης LE: 2a

• Συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται και τα δύο

• Γενικά η συμφωνία μεταξύ των παθολογοανατόμων σχετικά με τη σταδιοποίηση και το grading είναι 50%-60% και για τις δύο ταξινομήσεις LE: 2a

Επίπεδες βλάβες



- Ουροθηλιακή υπερπλασία απροσδιόριστου κακοήθους δυναμικού (Επίπεδη βλάβη χωρίς ατυπία)
- Αντιδραστική ατυπία (Επίπεδη βλάβη με ατυπία)
- Ατυπία απροσδιόριστης σημαντικότητας
- Ουροθηλιακή δυσπλασία
- Το ουροθηλιακό CIS είναι πάντοτε υψηλού βαθμού κακοήθειας

Οι παθολογοανατόμοι συμφωνούν μεταξύ τους στη διάγνωση του CIS κατά 70%-78% των περιπτώσεων LE: 2a

Διαστρωμάτωση κινδύνου

Πίνακες EORTC (2596 pts Ta/T1) LE: 2a

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total Score	0-17	0-23

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progression score				
Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>

Κατάταξη κινδύνου από την ομάδα των Guidelines με βάση τους πίνακες της EORTC

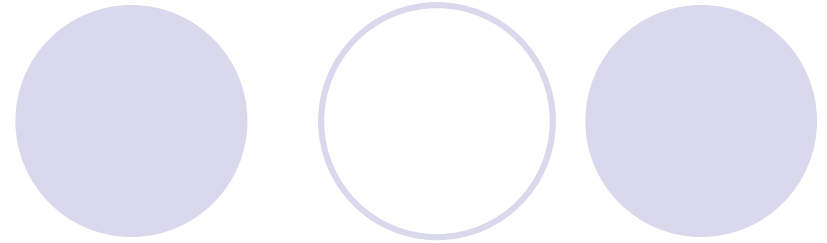
Risk group stratification	Characteristics
Low-risk tumours	Primary, solitary, TaG1 (PUNLMP, LG*), < 3 cm, no CIS
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low- and high risk).
High-risk tumours	Any of the following: <ul style="list-style-type: none">• T1 tumour• G3 (HG**) tumour• carcinoma <i>in situ</i> (CIS)• Multiple, recurrent and large (> 3 cm) TaG1G2 /LG tumours (all features must be present)*.
	Subgroup of highest risk tumours: T1G3/HG associated with concurrent bladder CIS, multiple- and/or large T1G3/HG and/or recurrent T1G3/HG, T1G3/HG with CIS in the prostatic urethra, some forms of variant histology of urothelial carcinoma, lymphovascular invasion.

Άλλα συστήματα διαστρωμάτωσης

- Οι πίνακες της EORTC αφορούν ασθενείς, που κατά 78% υποβλήθηκαν σε ενδοκυστικές εγχύσεις (κύρια ΧΘ), αλλά όχι σε δεύτερη TUR και/ή πρωτόκολλο διατήρησης με BCG
- Πίνακες QUETO: 1062 Ta/T1 ασθενείς με 12 εγχύσεις BCG σε 5-6 μήνες
- Η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρότερη σχετικά με τους EORTC, ενώ για την εξέλιξη είναι μικρότερη μόνο για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου LE: 2a

Factor	Recurrence Score	Progression Score	% 1 Yr (95% CI)		% 2 Yrs (95% CI)		% 5 Yrs (95% CI)		
			Score	Recurrence	Progression	Recurrence	Progression	Recurrence	Progression
Gender:									
M	0	0							
F	3	0							
Age:									
Less than 60	0	0	0-4	8.24 (5.91-10.57)	1.17 (0.15-2.19)	12.6 (9.76-15.44)	2.16 (0.77-3.55)	20.98 (17.33-24.63)	3.76 (1.9-5.62)
60-70	1	0	5-6	12.07 (7.95-16.19)	3 (0.82-5.18)	22.28 (16.93-27.63)	4.97 (2.34-7.6)	35.57 (29.18-41.96)	11.69 (7.57-15.81)
Greater than 70	2	2	7-9	25.36 (19.56-31.16)	5.55 (2.73-8.37)	39.61 (32.93-46.29)	11.95 (7.93-15.97)	47.65 (40.55-54.75)	21.26 (15.85-26.67)
Recurrent tumor:			10 or Greater	41.79 (28.05-55.53)	13.97 (6.64-21.3)	52.55 (38.48-66.62)	24.81 (15.6-34.02)	67.61 (53.67-81.55)	33.57 (23.06-44.08)
No	0	0							
Yes	4	2							
No. tumors:									
3 or Less	0	0							
Greater than 3	2	1							
T category:									
Ta	0	0							
T1	0	2							
Associated Tis:									
No	0	0							
Yes	2	1							
Grade:									
G1	0	0							
G2	1	2							
G3	3	6							
Total scores	0-16	0-14							

<http://www.aeu.es/Cueto.html>



Platinum Priority – Bladder Cancer

Editorial by Peter C. Black on pp. 70–71 of this issue

EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin

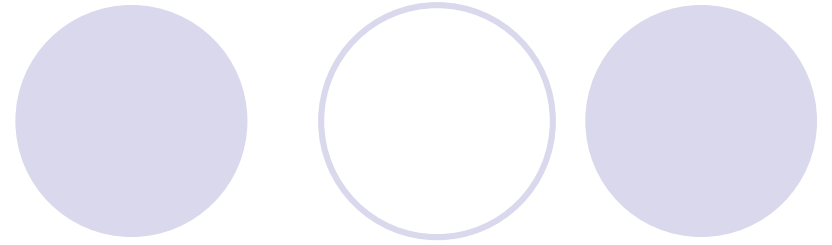
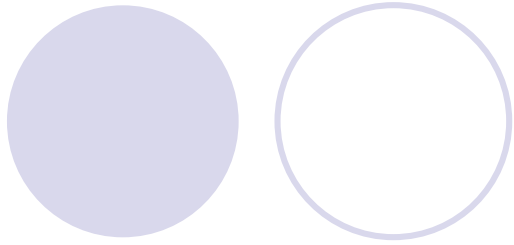
Samantha Cambier^{a,†}, Richard J. Sylvester^{a,*}, Laurence Collette^a, Paolo Gontero^b, Maurizio A. Brausi^c, George van Andel^d, Wim J. Kirkels^e, Fernando Calais Da Silva^f, Willem Oosterlinck^g, Stephen Prescott^h, Ziya Kirkali^{i,†}, Philip H. Powell^j, Theo M. de Reijke^k, Levent Turkeri^l, Sandra Collette^a, Jorg Oddens^m

Σημαντικοί παράγοντες

Υποτροπή: ρυθμός προηγούμενων υποτροπών, αριθμός όγκων

Εξέλιξη και θάνατος: Στάδιο και βαθμός κακοήθειας

Οι T1G3 έχουν ποσοστό εξέλιξης στον ένα χρόνο 11,4%



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ