



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



3.LF Urologická klinika FNKV

Linda Davidová

**Rizikové faktory pro vznik nádorů močového
měchýře**

Risk factors of bladder cancer

Diplomová práce

Praha, leden 2009

Autor práce: Linda Davidová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Věra Mašková**

Pracoviště vedoucího práce: **Urologická klinika, FNKV**

Datum a rok obhajoby: 20. ledna 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené zdroje literatury. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 12. ledna 2009

Linda Davidová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Maškové z urologické kliniky FNKV, za její cenné rady, připomínky i kritiku v průběhu psaní této práce.

Obsah

ÚVOD	6
1. MORFOLOGIE MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A VZNIK NÁDORŮ	
1.1. <i>Histologická stavba močového měchýře</i>	7
1.2. <i>Obecná onkogeneze</i>	8
1.2.1. <i>Regulační geny</i>	8
1.2.2. <i>Kancerogenní agens</i>	9
1.3. <i>Vznik uroteliálních nádorů</i>	10
2. NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE	
2.1. <i>Prekancerózy</i>	11
2.2. <i>Dysplazie a neoplazie</i>	11
2.2.1. <i>Dysplazie a epitelální nepapilární nádory</i>	11
2.2.2. <i>Epitelální papilární nádory</i>	12
2.2.3. <i>Neepitelální a méně obvyklé nádory</i>	13
2.3. <i>TNM klasifikace karcinomů močového měchýře</i>	13
2.4. <i>Klinické příznaky</i>	15
2.5. <i>Diagnostika</i>	16
2.6. <i>Terapie</i>	17
2.6.1. <i>Chirurgická léčba</i>	17
2.6.2. <i>Intravesikální chemoterapie</i>	17
2.6.3. <i>Intravesikální imunoterapie BCG vakcínou</i>	18
2.6.4. <i>Radioterapie</i>	19
2.6.5. <i>Systémová chemoterapie</i>	19
2.7. <i>Incidence v ČR a ve světě</i>	20
3. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE	
3.1. <i>Kouření</i>	23
3.2. <i>Profesionální expozice</i>	24
3.3. <i>Genetické faktory</i>	25
3.4. <i>Chlorizace a kontaminace vody</i>	26
3.5. <i>Konzumace kávy a alkoholu, nutriční a projektivní faktory</i>	26
3.6. <i>Léky</i>	28
3.7. <i>Nemoci močového traktu</i>	28
ZÁVĚR	31
SOUHRN	33
SUMMARY	35
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	37
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	39

Úvod

Onkologická problematika se prolíná všemi obory medicíny. Co se týče nádorů močového měchýře, nabyla jsem dojmu, že jsou, obzvláště v článcích určených laické veřejnosti, tak trochu opomíjeny a možná i trochu zastíněny častějšími, ne urologickými, nádory (plic, mammy a kolorektálního karcinomu). Neprávem. Incidence i mortalita tohoto onemocnění u nás i ve světě stále stoupá, a tak by o toto onemocnění měl stoupat také zájem, obzvláště pak v rámci prevence. Právě proto jsem si téma „Rizikové faktory pro vznik nádorů močového měchýře“ vybrala jako téma své diplomové práce.

V první kapitole jsem se zaměřila na stručné shrnutí anatomie a histologie močového měchýře a dále na mechanismus kancerogeneze. Druhá kapitola pojednává o celkové problematice nádorů močového měchýře. Tyto dvě části slouží především k pochopení následujícího textu, a proto jsem se snažila nezabíhat do větších podrobností. V poslední kapitole se pak věnuji samotné problematice rizikových faktorů. Na spoustu z nich stále probíhají studie. Ovšem na prokázané kancerogeny, jako jsou látky vznikající při kouření či aromatické aminy z průmyslové výroby, by se jistě měl brát zřetel v podobě co nejlepších a nejrozsáhlejších preventivních opatření.

1. MORFOLOGIE MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A VZNIK NÁDORŮ

1.1. Histologická stavba močového měchýře

Močový měchýř (MM) je vystlán přechodným epitelem – urotel. Ten představuje vrstvený epitel, v němž změny tvaru a vzájemné polohy epitelii umožňují i při dilataci měchýře zachování souvislého krytu. Urotel relaxovaného měchýře je 4-6vrstevný, zatímco rozepjatý je pouze 2-3vrstevný, s oploštělými, sníženými epiteliemi. Povrchové buňky jsou často vícejaderné a jsou pospojovány četnými desmosomy. Na bazální membránu nasedají menší, kubické buňky, které jsou kryty většími, „deštníkovými“, buňkami. Některé studie dokládají, že i nejpovrchnější buňky jsou tence ukotveny k bazální membráně. Pak by byl urotel vlastně jednovrstevný, pseudostratifikovaný epitel. (WILLIAMS, WARWICK, DYSON *et al.* *Gray's anatomy, Edinburg, 1989*). Často nalézanými změnami urotelu jsou Brunnovy čepy a hlenová a dlaždicová metaplazie vaginálního typu, pravidelně u žen v oblasti trigona, jinak především v urotelu drážděném chronickým zánětem, někdy i u nádorových procesů. Lamina propria mucosae obsahuje elastická a kolagenní vlákna a cévy a nervy. Submukóza v močovém měchýři není přítomna, a tak na lamina propria nasedá svalová stěna. Ta se skládá ze tří neúplně separovaných vrstev hladkého svalstva, z nichž některá vlákna přestupují na okolní orgány – rectum, prostata, vagina. V oblasti trigona jsou pouze dvě svalové vrstvy. U mužů je vytvořen cirkulární preprostatický sfinkter, který u žen nemá analogum. (Dvořáček, Babjuk *et al.*, 2005)

Krevní zásobení močového měchýře je zajištěno z aa. iliaca interna vesikálními arteriemi, žilní krev odtéká přes vezikální venózní plexus do vv. iliaca interna. Lymfatická drenáž z měchýře odtéká do perivesikálního lymfatického plexu a odtud z přední části měchýře do zevních ilických uzlin, ze zadní strany měchýře do uzlin podél a. iliaca interna a z oblasti hrdla do uzlin na promontoriu. Měchýř je inervován sympatickými i parasympatickými vlákny z plexus vesicalis. (Dvořáček, Babjuk *et al.*, 2005)

1.2. Obecná onkogeneze

Vývoj buňky je řízen na několika úrovních. Na základě poškození buněk, vrozeném nebo získaném, dochází k poškození genetické informace a následně ke ztrátě kontroly a expanzi poškozených buněk. Pro tento zvrát však musí působit více faktorů, aktivace několika onkogenů nebo ztráta více genů brzdících buněčnou proliferaci. Poté dochází k transformaci, růstu transformovaných buněk, lokální invazi a metastazování do vzdálených lokalizací.

1.2.1. Regulační geny

Mezi regulační geny se řadí protoonkogeny, nádorové supresorové geny, geny regulující apoptózu a geny opravující DNA. Ty řídí buněčný růst, diferenciaci, opravu či apoptotickou smrt buňky.

Mezi protoonkogeny patří: růstové faktory (GF), receptory růstových proteinů představující proteinovou kaskádu napříč buňkou, jejichž zvrát vyvolává mitogenní aktivitu bez příslušného signálu, proteiny transdukující signál (ras - GTP), transkripční faktory v jádře (myc, myb, fos) a cykliny a cyklin-dependetní kinázy řídící postup v bb.cyklu. Protoonkogeny jsou aktivovány například při chromozomální aberaci, bodové mutaci či změnách genové exprese.

Nádorové supresorové geny (TSG) brzdí proliferaci buněk. Jejich produktem jsou molekuly regulující transkripci v jádře a buněčný cyklus. Nejčastěji poškozeným u nádorových procesů je p53 lokalizovaný v jádře, který za fyziologických okolností brání pomnožení poškozených buněk.

Chyby v genech regulujících opravu DNA nebo apoptózu samy nejsou příčinou nádoru, ale zvyšují pravděpodobnost mutací v dalších genech.

Telomeráza je nukleoproteinový enzym, který se připojuje na konečné sekvence chromozomu a tím zachovává délku telomery a zvyšuje stabilitu chromozomu, jinak by došlo k přetržení telomery. Tak buňka přežívá nadstandardní dobu, což je jedním ze znaků malignity. Telomeráza je pravděpodobně v normální lidské epitelové tkáni neaktivní, ale při vzniku malignity dochází k její reaktivaci.

1.2.2. Kancerogenní agens

Mezi kancerogenní vlivy patří chemické látky, záření, viry a bakterie, genetické predispozice a vnější vlivy.

Expozice chemickému agens vede k ireverzibilnímu poškození DNA. Jen menšina látek je přímým kancerogenem, většina těchto látek jsou prokancerogeny a potřebují metabolickou aktivaci, která zpravidla probíhá přes cytochrom P450. Průběh této konverze je závislý na věku, pohlaví a celkovém stavu jedince. Aby měla iniciovaná buňka význam pro kancerogenezi, musí se změna přenést aspoň do jedné další generace buněk.

Ke kancerogenním chemikáliím se řadí alkylující činidla – protinádorové léky (cyklofosamid, busulfan) – interagující a poškozující DNA, polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené např. v cigaretovém kouři a v uzeném mase, aromatické aminy, nitráty, azbest, vinylchlorid, páry chrómu a niklu, arsen, insekticidy, kouření a alkohol. Z fyzikálních vlivů hrají roli především UV a ionizující záření. UVC je silným mutagenem, ale je pohlcováno ozónovou vrstvou, UVB působí na vznik kožních nádorů. Ionizující záření je používáno převážně v medicíně, diagnosticky i léčebně, a poškození závisí na citlivosti jednotlivých tkání k záření. Při nedostatečné ochraně může dojít k poškození zdravotnických pracovníků.

Z mikrobiálních agens byl v etiologii nádorů prokázán vliv HPV (16, 18, 31, 33, 6, 11) na vznik cervikálních lézí, EBV způsobujícího Burkittův lymfom, B-lymfomy, Hodgkinův nádor a nasofaryngeální karcinom, HHV8 u Kaposiho sarkomu, HBV u hepatocelulárního karcinomu a HTLV-1 u lidské T-leukemie. Produkt plísně *Aspergillus flavus* aflatoxin B1 působí na vznik jaterních lézí.

Mimo genetických vlivů působí dále na vznik nádorů u lidí i geografické vlivy, životní styl (výživa, hmotnost), věk, pohlaví, rasa, aj.

1.3. Vznik uroteliálních nádorů

Vznik uroteliálních nádorů je dáván do souvislosti s odchylkami v počtu chromozomů. Monozomie 9 souvisí s dobře diferenciovanými a lokalizovanými nádory, další odchylky v počtu chromozomů související s vznikem nádoru močového měchýře mohou být způsobeny trizomií 7. chromozomu, eventuálně ztrátou 8. či 11. chromozomu, a jsou spojovány s progresí nádoru.

Strukturální chromozomální aberace, nejčastěji na 9. chromozomu, je prokázána až u 60% pacientů s uroteliálním nádorem. Delece některého úseku krátkého či dlouhého raménka 9. chromozomu vede ke ztrátě heterozygotního stavu pro některé alely, a tím ke ztrátě zde lokalizovaného tumor supresorového genu (TSG). Významná je rovněž delece na krátkém raménku 17. chromozomu postihující TSG pro p53. Důsledkem chromozomálních aberací je inaktivace antiproliferačně působících TSG, která spolu s aktivací protoonkogenů vede ke vzniku nádorových onemocnění. (Dvořáček, 1998)

Rb supresorový gen lokalizovaný na dlouhém raménku 13. chromozomu hraje významnou roli u řady malignit, u nádoru močového měchýře je spojován s jeho progresí, stejně jako p53 TSG. p53 hraje roli v regulaci buněčného cyklu a při apoptotické smrti buňky, k jeho inaktivaci dochází nejčastěji při ztrátě alely se současným poškozením alely druhé. Výsledný p53 má prodloužený biologický poločas, akumuluje se, a proto je detekovatelný. Z dalších TSG při vzniku nádorů MM hrají roli p16/CDN2, podmíněný delecí krátkého raménka 9. chromozomu, DCC-TSG na dlouhém raménku 18. chromozomu a PNAT2 na krátkém raménku 8. chromozomu.

„Invazivní tumor vzniká buď progresí původně povrchového papilárního nálezu nebo „de novo“, pravděpodobně přímo z CIS. U vzniku nádorů močového měchýře zřejmě záleží na časové posloupnosti, ve které genetické vady vznikaly. Alterace na 9. chromozomu je považována za iniciální událost pro vznik povrchového papilárního uroteliálního karcinomu. Na infiltraci lamina propria nebo svaloviny se pravděpodobně opět uplatňuje inaktivace p53 TSG. Na vzniku carcinoma in situ a infiltrativního fenotypu „de novo“ se uplatňuje gen 16 i bez aberací na 9. chromozomu. (Dvořáček a kol., Urologie, II.díl, ISV nakl., Praha 1998, kap. 42, str. 968)

2. NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

2.1. Prekancerózy

Reaktivní atypie vzniká při akutním nebo chronickém zánětlivém dráždění močového měchýře a vede k regresivním změnám až nekróze urotelu se zrychlenou výměnou epitelu odpovídající možností jeho regenerace. Epitel může být zničen nebo nastane proliferativní aktivita epitelů se zvětšením jader pro mitotickou aktivitu. Stavba epitelu nebývá narušena, ale může dojít k neúplnému vyžrávání a nedokonalé stratifikaci epitelu. Při chronickém dráždění mohou být atypie obtížně odlišitelné od dysplazie. Charakteristická je anizocytóza, anizokaryóza a porucha stratifikace epitelu. Celkově lze nalézt zánětlivou celulizaci v epitelu i v lamina propria mucosae, hyperémii a edém sliznice. V diferenciální diagnóze je nutno vyloučit rezidua nebo recidivu nádorového procesu po předchozí léčbě. Jestliže epiteliální atypie přesahují míru doprovodného zánětu, je to klasifikováno jako „atypie nejistého významu.“

Hyperplazie znamená pravidelné zvýšení počtu vrstev urotelu, min. > 7, s lehce zvětšenými buněčnými jádry a zachovalou strukturou epiteliálních vrstev. Pověšinou ji nacházíme společně s reaktivními atypiami při zánětu, ale může být i samostatně. Je prokázanou prekancerózou. Existuje i forma papilární, tyto útvary vytvořené proliferací, na rozdíl od pravých papil, postrádají vaskularizaci stromatu. Přítomnost vaskularizace značí přechod do papilární hyperplazie, která je považována za nízké maligní papilární nádor.

Metaplazie představuje změnu diferencované struktury urotelu v jinou, nejčastěji dlaždicobuněčnou rohovějící či nerohovějící nebo hlenovou, obvykle v důsledku iritace. Současné dysplastické změny značí prekancerózu.

2.2. Dysplazie a neoplazie

2.2.1. Dysplazie a epiteliální nepapilární nádory

U dysplazie nacházíme změny v normálním uspořádání epitelu. Z cytologického hlediska se jedná o zvětšení jader, nepravidelnosti kontury, zhrubění chromatinu a hyperchromatózu, posun nukleoplazmového poměru ve prospěch jádra, anizocytózu, anizokaryózu a četnější mitózy. Architektonicky pak jde o rozšíření bazální vrstvy, ztrátu polaritu buněk a jejich kohezi a výskyt mitóz v horních vrstvách epitelu. Podle

míry těchto změn klasifikujeme uroteliální dysplazii na mírnou, střední a těžkou, resp. na intraepiteliální uroteliální neoplazii nízkého a vysokého stupně a carcinoma in situ.

Carcinoma in situ (CIS) bývají zhruba v 25% asymptomatické, ovšem časem dochází k progresi, častěji u sekundárních CIS. U rozsáhlých CIS (pokrývající >25% povrchu měchýře) byla v 30% prokázána mikroinvaze. Jde vlastně o prolomení bazální membrány s prorůstáním tumoru do hloubky 2-5mm.

2.2.2. Epiteliální papilární nádory

Papilom je definován jako ohraničená solitární papilární léze, krytá cytologicky i architektonicky normálním epitelem. *Invertovaný papilom* se vyskytuje buď samostatně nebo společně s exofytickým papilomem. Jejich cytologie je shodná, architektonicky jde u invertovaného papilomu o povrchový, do hloubky prostupující útvar z klidového urotelu. *Vilózní adenom* je vzácně se vyskytující útvar v průběhu celých vývodných cest močových, o něco častěji u mužů a je prakticky shodný s intestinálními adenomy. (Dvořáček, Babjuk et al., 2005)

Papilární uroteliální neoplazie nízkého maligního potenciálu zahrnuje uroteliální papilokarcinomy G1 a nejlépe diferencované G2. Jde o útvary, které povětšinou zachovávají svoji histologickou strukturu, architektonika urotelu je pravidelná, stratifikace je zachována, dochází k zmožení počtu vrstev a jednotvárnému zvětšení buněčných jader. *Papilární uroteliální karcinomy nízkého stupně malignity* jsou sice pravidelného vzhledu, ale mikroskopicky již narušují pravidelnou papilární architekturu



splyváním papil, vaskularizací stromatu a zvýšeným počtem vrstev. *Papilární uroteliální karcinomy vysokého stupně malignity* (obr.1) jsou méně diferencované G2 papilokarcinomy a všechny G3. Vykazují pouze zbytky papilárního uspořádání, stratifikace urotelu je zaniklá, je patrná anizocytóza a anizokaryóza, mitózy jsou hojné, mnohdy

atypické a přítomny i v povrchových vrstvách. (Dvořáček, Babjuk et al., 2005)

2.2.3. Neepiteliální a méně obvyklé nádory

Méně obvyklé karcinomy vznikají na podkladě abnormální diferenciaci nebo metaplazie nádorových či stromálních buněk. Často se nacházejí v přítomnosti papilárního karcinomu, pouze jako jeho menšinová složka. Mezi méně obvyklé například patří *mikrocystický karcinom*, *spinocelulární karcinom* z bb. vytvářejících keratohyalin či obsahujících četné desmosomy, *adenokarcinom* z hlenově metaplastického urotelu, *neuroendokrinní karcinom (malobuněčný)*, *trofoblastická diferenciaci* nebo *nediferenciováný karcinom* ztrácející mnohdy nejen vzhled urotelu, ale i epitelu obecně.

Z neepiteliálních nádorů lze v močovém měchýři nalézt *leiomyom* a *leiomyosarkom*, u dětí *rhabdomyosarkom*, neurogenní nádory (*neurofibromy* a vzácně *melanom*), *hemangiomy* a *hemangiosarkomy*, *lymfomy* i *paragangliom*. (Dvořáček, Babjuk et al., 2005, Sabra R., Urban M., Zachoval R., 1999)

2.3. TNM klasifikace karcinomů močového měchýře

TNM klasifikace odpovídá stagingu nádoru a stanovuje se na základě důkladného histologického vyšetření. Od roku 2002 je v České republice přijata rozšířená verze klasifikace, na základě potřeby odlišení chování nádoru v závislosti na hloubce invaze do lamina propria mucosae. (Dvořáček, Babjuk et al., 2005)

T – tumor

Přídavné označení (m) je možné připojit ke kategorii T tam, kde je nutné vyznačit mnohočetné nádory. Přídavné označení (is) lze připojit k jakémukoliv T, aby se vyznačila přítomnost přidruženého karcinomu in situ.

TNM klasifikace:

PTX – primární nádor nelze hodnotit

pT0 – bez známek primárního nádoru

pTa – neinvazivní papilární karcinom, neprolamuje bazální membránu

pTis – karcinom in situ ("plochý nádor")

pT1 – invaze do lamina propria mucosae

pT1a – invaze do lamina propria mucosae nad nesouvislou vrstvou muscularis mucosae nebo nad úroveň souvislé cévní vrstvy v této hloubce

pT1b – invaze do lamina propria mucosae pod nesouvislou vrstvou muscularis mucosae nebo pod úroveň souvislé cévní vrstvy v této hloubce

pT1x – nelze hodnotit úroveň invaze prokázané v lamina propria

pT2 – nádor se šíří do svalové vrstvy

pT2a – invaze do povrchové vrstvy svaloviny (max. polovina muscularis mucosae)

pT2b – invaze hlouběji než do poloviny síly muscularis mucosae

pT2x – nelze hodnotit úroveň invaze prokázané v muscularis propria

pT3 – nádor infiltruje perivezikální tkáň

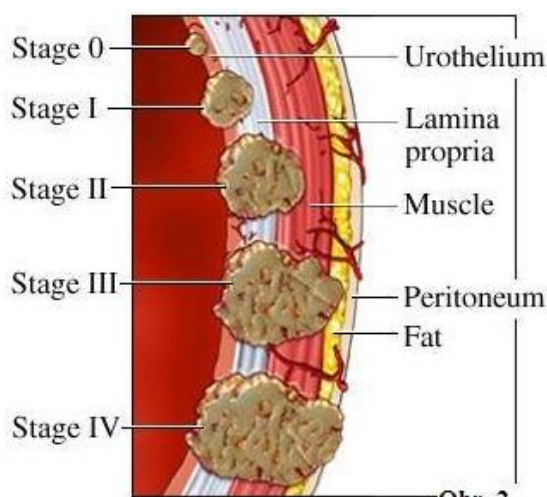
pT3a – mikroskopicky prokázaná invaze mimo stěnu měchýře do okolí vazivově tukové tkáně

pT3b – makroskopicky prokázaná invaze mimo stěnu měchýře do okolí vazivově tukové tkáně

pT4 – nádor se šíří do okolních orgánů: prostaty, dělohy, pochvy, stěny pánevní nebo stěny břišní

pT4a – šíření do okolních orgánů (prostaty, dělohy nebo pochvy)

pT4b – infiltrace pánevní nebo břišní stěny



N – regionální mízní uzliny

NX – regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 – v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

N1 – metastáza v jedné mízní uzlině, 2 cm nebo menší v největším rozměru

N2 – metastáza v jedné uzlině větší než 2 cm, ale ne větší než 5 cm v největším rozměru, nebo vícečetné metastázy v mízních uzlinách ne větší než 5 cm v největším rozměru

N3 – metastáza v mízní uzlině větší než 5 cm v největším rozměru

M – vzdálené metastázy

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 – nejsou vzdálené metastázy

M1 – vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií

Stadium 0a T_a N₀ M₀

Stadium 0is T_{is} N₀ M₀

Stadium I: T₁ N₀ M₀, T_{2a} N₀ M₀

Stadium II: T_{2b} N₀ M₀, T_{3a} N₀ M₀

Stadium III: T_{3b} N₀ M₀, T_{4a} N₀ M₀, T_{4b} N₀ M₀

Stadium IV: jakékoliv T N₁, N₂, N₃ M₀, jakékoliv T jakékoliv N M₁

Při stagingu pT₂ mohou představovat problém endoresekaty, kdy není blíže určitelná hloubka invaze do svalové vrstvy, rizikem je i nadhodnocení přítomnosti karcinomových částí v tukové tkáni, která může být přítomna ve svalové vrstvě. I přes to je staging standardem a nutností při biologickém odběru.

2.4. Klinické příznaky

Subjektivní příznaky u nádorů MM jsou většinou nespecifické. Zhruba 20% nemá žádné příznaky a onemocnění je objeveno na základě mikroskopické hematurie nebo náhodně. Mikroskopickou hematurii lze zachytit u 68 – 97% pacientů s nádorem MM. Je to však velmi nespecifický příznak a souvislost s nádorem MM má jen u malého množství pacientů. Nejčastějším důvodem k návštěvě lékaře je bezbolestná, intermitentní, makroskopická hematurie. Krev je většinou v celé porci moči, málokdy je hematurie iniciální nebo terminální. Asi u 17% pacientů dochází k tvorbě koagul a následné retenci nebo tamponádě. Až třetinu nemocných provází iritační symptomatologie s dysurií, polakisurií a urgencemi.

2.5. Diagnostika

Po důkladném odebrání anamnézy přichází řada na fyzikální vyšetření, vyšetření moči chemicky, na cytologii a kultivaci. Fyzikální vyšetření většinou může odhalit až rozsáhlý nádor hmatný per rectum, per vaginam nebo nad stydkou sponou. Cytologické vyšetření moči má vysokou specifitu a senzitivitu kolem 70%, jejím nedostatkem je však závislost na zkušenostech histologa. Mezi další vyšetření moči patří detekce nádorových antigenů, na příklad NMP22, BLCA4, BTA-stat, BTA-TRAK, dále detekce fibrinu a fibrin.degradačních produktů, hyaluronové kyseliny a hyaluronidázy či cytokeratinů. Senzitivita i specifita těchto testů se liší podle různých studií.

Zato *cystoskopie* má vysoké procento záchytu, a to i v případě, že tyto procesy nejsou ostatními uvedenými vyšetřovacími metodami zjistitelné. Tato metoda poskytuje navíc i možnost odběru tkáně na histologické vyšetření. V případě podezřelého nebo pozitivního nálezu následuje endoskopické vyšetření v narkóze, které umožní odběr dostatečně velkého vzorku pro přesné histologické zhodnocení, a v případě, že lze nádor odstranit v celém rozsahu, je tato metoda i léčebným zákrokem. *Fluorescenční cystoskopie* spočívá v zobrazení ložiska aplikováním fotosenzibilátoru – nejčastěji kys. 5-aminolevulové – fluoreskujícím při osvětlení světlem určité vlnové délky. Tento výkon vykazuje záchyt signifikantně vyššího počtu nádorových ložisek, hlavně u dysplastických nálezů a Tis.

Vylučovací urografie (IVU) je pevnou součástí diagnostického programu. Zobrazí sice jen asi 60% nádorů, ale současně zhodnotí i stav horních močových cest.

Sonografie patří mezi základní vyšetřovací metody při podezření na nádor močového měchýře. Zobrazí nádory rostoucí do dutiny močového měchýře a přibližně stanoví postižení stěny MM, eventuálně prorůstání do okolí nebo detekuje případné metastázy v dutině břišní.

CT zobrazí případný nádor i metastázy v okolí, ale pro nízkou specifitu a senzitivitu nemá zásadní postavení v diagnostice nádorů MM. Přesnější se jeví *magnetická rezonance (IMR)*, která zobrazí požadovaný útvar v kterékoli rovině.

2.6. Terapie

2.6.1. Chirurgická léčba

Transuretrální resekce (TUR) a endoskopie patří mezi základní vyšetření s diagnostickým i terapeutickým významem. Na základě cystouretrieoskopie určujeme lokalizaci, vzhled a velikost nádoru, posuzujeme vzhled epitelu, získáme biopsický vzorek pro histologické vyšetření a odhadujeme případné extravezikální šíření.

Transuretrální resekci předchází bimanuální vyšetření malé pánve v narkóze a cystouretrieoskopie s případným odebráním studené biopsie. Při vlastním výkonu dochází k odstranění nádoru a k odebrání validního vzorku pro histologické vyšetření ze všech postižených oblastí. Hlavním nedostatkem TUR je chybné stanovení kategorie nádoru, nejčastěji u nejrizikovějších nádorů, a ne zcela přesné určení plošného rozsahu. Proto u špatně diferencovaných a plošně rozsáhlých nádorů je indikována druhá doba TUR následující 2-6 týdnů po první resekci.

Laserová destrukce nádorů dosahuje ve sliznici dostatečné hloubky při zachování struktury a architektiky tkáně.

Radikální cystektomie je indikována u infiltrujících a agresivních forem povrchových nádorů. Prognóza po tomto zákroku závisí na TNM klasifikaci nádoru a jeho případném prorůstání či metastazování do lymfatických uzlin, pak na biologickém věku a celkovém stavu pacienta.

2.6.2. Intravezikální chemoterapie

Intravezikální chemoterapie, která je vpouštěna přes katétr přímo do močového měchýře, je používána u pacientů po kompletní transuretrální resekci i u pacientů, u kterých tento zákrok není možný. Cílem této terapie je prevence či oddálení recidivy nebo progresu nádoru. Tyto látky mají tak velkou molekulovou hmotnost (přes 200 Da), že neprojdou skrze stěnu měchýře, proto se může používat taková koncentrace těchto látek, která by při celkovém podání nebyla vůbec možná. Při aplikaci je použita největší možná koncentrace v objemu, který pokryje celý povrch MM. Současně je nutné maximální snížení diluce chemoterapeutika močí a ostražitost při katetrizaci pro minimalizaci vstřebávání látky do krevního oběhu.

Mezi používaná cytostatika patří Thiotepa, Adriamycin (doxorubicin), Epirubicin, Valrubicin, Epodyl, Cisplatina, Gemcitabin, Suramin a Mitomycin C, který je dnes považován za neúčinnější v prevenci časných recidiv.

Podávání těchto látek může být jednorázové, po transuretrální resekci jako prevence implantačních metastáz nejdéle 6 hodin po výkonu, nebo dlouhodobé, zahájené okamžitě po transuretrální resekci a trvající až jeden rok. Názory na schéma dlouhodobé aplikace se velmi různí. Výsledky studií na účinnost intravezikální terapie nejsou shodné, vesměs však potvrzují snížení počtu recidiv, nepodařilo se však prokázat vliv na progresi onemocnění. Příznivý efekt byl zaznamenán u sekvenční chemo/imunoterapie (střídavá aplikace mitomycinu C a BCG), u intravezikální hypertermie a mitomycinu C a u elektrokineticky potencionované intravezikální aplikaci mitomycinu C.

2.6.3. Intravesikální imunoterapie BCG vakcínou

Intravesikální imunoterapie má stejný účel a stejné provedení jako intravesikální chemoterapie, ale liší se mechanismem účinku. U BCG vakcíny jde pravděpodobně o imunologickou podstatu, když dlouhodobě aktivuje lokální imunitní reakci ve stěně močového měchýře, která je charakteristická infiltrací makrofágy a CD4+ T-lymfocyty a indukci MHC II na povrchu mononukleárů i uroteliálních buněk. V moči lze prokázat zvýšenou hladinu cytokinů – interleukiny 1, 2, 6 a TNF- α a interferonu γ . Za neúčinnější dávkovací schéma je považováno třítýdenní dávkování (1 dávka/týden) v intervalech 3, 6, 12 měsíců po tři roky. Četnost komplikací této léčby je větší než u intravezikální chemoterapie, ale není zde jasná hranice, kdy se jedná o průvodní příznaky léčby a kdy o komplikaci, jelikož zánět je součástí příznivého účinku. Z lokálních komplikací je nejčastěji uváděna cystitida s makroskopickou hematurií, vzácné jsou orchitida, epididymitida či prostatitida, ze systémových komplikací se jedná o chřipkové příznaky se zvýšenou teplotou, granulomatózní pneumonitidu či hepatitidu, BCG sepsi nebo alergické reakce. Nevýhodou této léčby je také vysoká cena.

2.6.4. Radioterapie

Radioterapie je indikovaná u pacientů s invazivním karcinomem MM. Může použita jako neoadjuvantní, adjuvantní nebo radikální u pacientů nevhodných k cystektomii, eventuelně paliativní u invazivních karcinomů (G3,G4) metastazujících (nejčastěji do plic, jater, kostí a mozku). Umožňuje redukci mikrometastáz, snížit stadium nádoru, umožnit operaci u původně inoperabilního nádoru a zlepšuje přežití pacienta. Kombinovaná radioterapie a cystektomie se provádí hlavně u stádií T3 a T4, radikální radioterapie pak u stádií T1-T4. Účinnost radioterapie je možno zvýšit podáváním některých cytostatik, převážně cisplatinou. Komplikacemi radioterapie jsou akutní toxické projevy, které se dobře léčí a brzy odeznívají, a u malého procenta pacientů špatně léčitelná chronická toxicita objevující se po několika letech po ozáření. Adjuvantní radioterapie je používána u pacientů po cystektomii, u kterých byl zjištěn invazivní karcinom (T3, T4). U spinocelulárního karcinomu je cystektomie doplněná o radioterapii základní léčbou, u adenokarcinomu se neoadjuvantní a adjuvantní radioterapie teprve zkouší.

2.6.5. Systémová chemoterapie

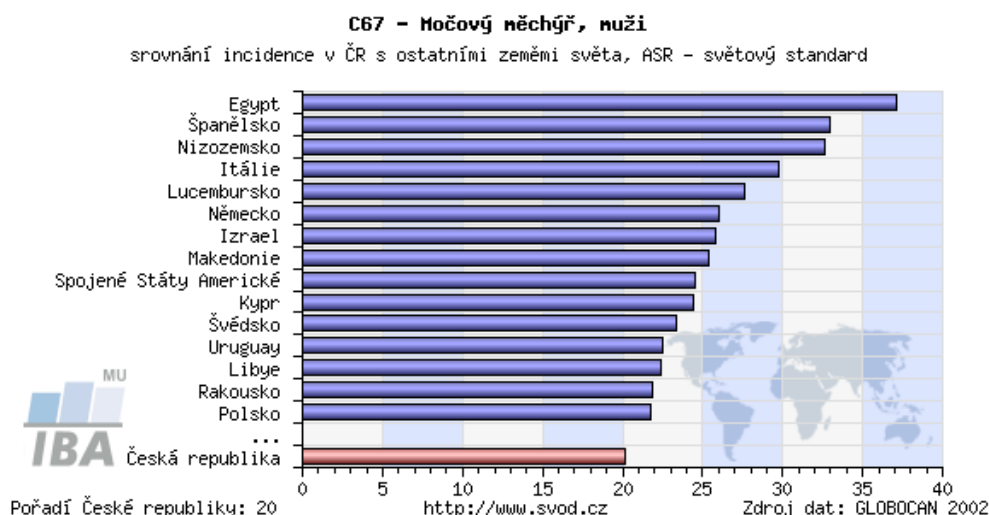
Systémová chemoterapie se používá především u pokročilých a generalizovaných nádorů. Efekt kombinované terapie je několikrát vyšší než účinnost monoterapie. Mezi nejčastěji používané kombinace patří M-VAC (methotrexát, vinblastin, adriamycin a cisplatina), jejíž nevýhodou je vysoká toxicita s myelosupresí, mukozitidou a s 3% úmrtí na následky průvodních komplikací, dále kombinace gemcitabinu a derivátů platiny či gemcitabin s paclitaxelem, u mnohých dalších dvoj- či trojkombinací probíhají studie. Systémová chemoterapie je používána neoadjuvantně nebo adjuvantně, s hlavním účelem zničit mikrometastázy nebo zachránit močový měchýř. (Dvořáček, Babjuk et al., 2005)

2.7. Incidence

Karcinom močového měchýře je v České republice 6. nejčastější malignitou u mužů a 13. u žen. Ve světě je to 5. nejčastější maligní nádor v Evropě a 4. nejčastější v USA. Okolo 80% nově zjištěných nádorů močového měchýře zasahuje do mukózy, 20% proniká svalovou vrstvou. Podle údajů z roku 2002, znázorněných v grafu č. 1, se karcinom močového měchýře nejhojněji vyskytuje v Egyptě, Itálii, Španělsku a Nizozemí. Česká republika obsadila 20. místo (viz. graf č. 1, zdroj www.svod.cz). Naopak nejmenší počet nemocných je evidován ve Slovinsku a v Bulharsku.

Incidence karcinomu močového nádoru ve světě

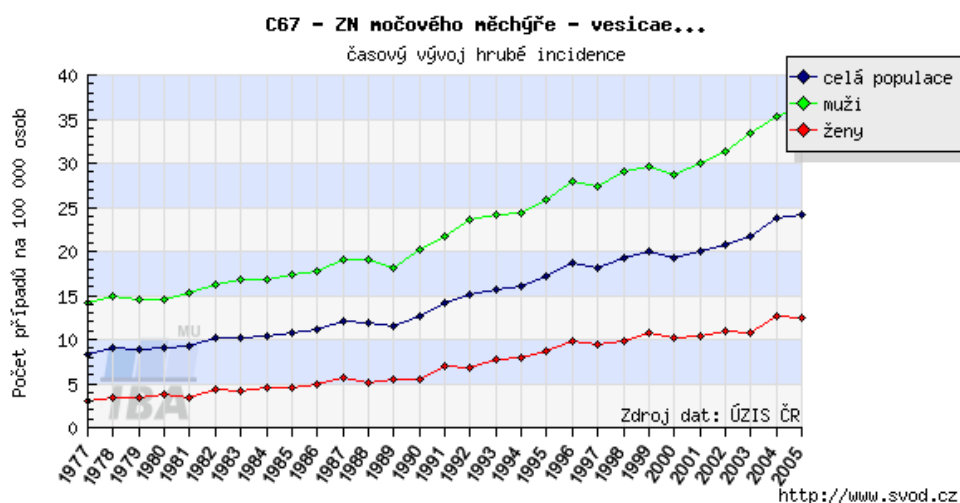
Graf č. 1



Počet tohoto nádoru u nás každým rokem stoupá. (graf č. 2 a č. 3, zdroj www.svod.cz). Zatímco v roce 1995 bylo v České republice 1297 nově zjištěných případů karcinomu močového měchýře, v roce 2000 už 1435 a v roce 2005 dokonce 1827 nových případů. Dvořáček uvádí incidenci v roce 1993 23,5 mužů a 6,7 žen na 100 000 obyvatel (Dvořáček a kol., 1998).

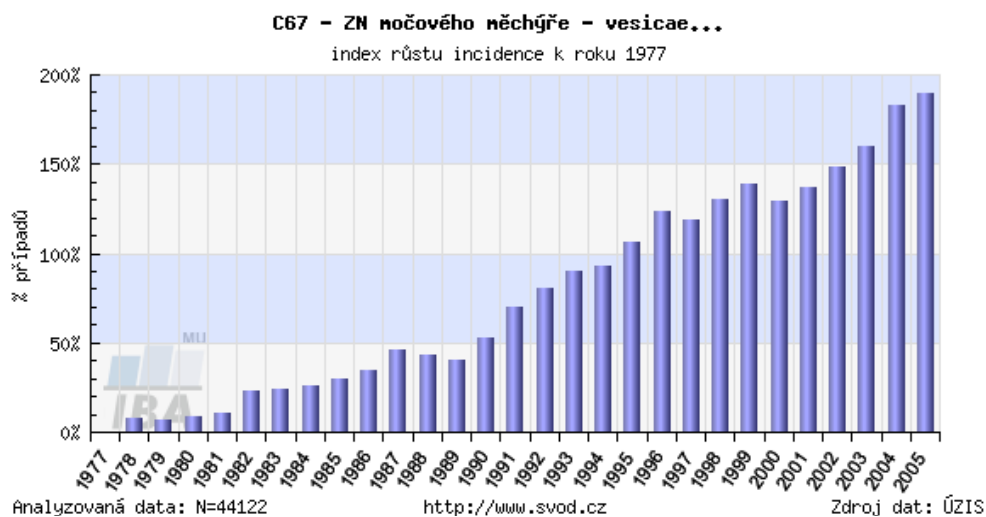
Incidence v populaci v letech 1977 - 2005

Graf č. 2



Nárůst incidence zhoubných nádorů močového měchýře v letech 1977 - 2005

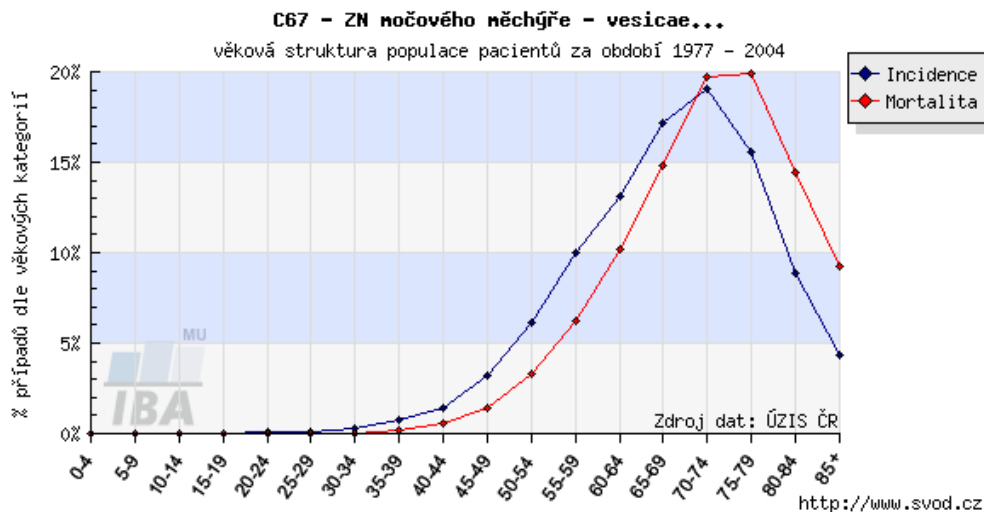
Graf č. 3



Incidence onemocnění se zvyšuje s věkem a nejvyšších hodnot dosahuje po 60. roce věku. S nádorem MM se však můžeme setkat i před 40. rokem. Karcinom močového měchýře častěji postihuje muže, ale mezi ženami ho stále přibývá. Poměr postižení muži : ženy je u invazivních nádoru 4 : 1, u neinvazivních 2,7 : 1.

Incidence a mortalita zhoubných nádorů močového měchýře v závislosti na věku

Graf č. 4



Z epidemiologických průzkumů také vyplývá, že se karcinom MM týká 2x častěji bělochů než lidí černé pleti, přičemž ale mortalita je stejná. Tento fakt nasvědčuje pozdější diagnóze a pokročilejšímu stagingu, a tím i horší prognóze u černochoů. Incidence onemocnění je spolehlivě nižší mezi Asiaty a Hispánci než mezi černochoy, a velmi nízká mezi americkými Indiány.

3. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK NÁDORŮ MM

3.1. Kouření

Kouření cigaret je nejčastějším a nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik karcinomu močového měchýře. Podílí se na vzniku zhruba 20 – 60 % nádorů MM. Souvislostí mezi kouřením a nádorovým onemocněním MM se zabývaly mnohé epidemiologické studie, a všechny prokázaly jeho negativní vliv jak na vznik, tak na typ a grading nádoru, a to i u kuřáků dýmek a doutníků. Přibližně polovina mužů a asi jedna třetina žen s diagnostikovaným karcinomem MM kouří.

Cigaretový kouř obsahuje široké spektrum karcinogenních látek. Mezi ně patří polycyklické aromatické uhlovodíky, aromatické aminy a N-nitrosloučeniny. Jedná se hlavně o 2-naftylamin (metabolit nikotinu a kotininu) a 4-aminobifenyl a pravděpodobně i další sloučeniny, například nesaturované aldehydy. Ty po metabolické transformaci vytvářejí reaktivní metabolity poškozující DNA uroteliálních buněk a způsobující specifické mutace genů p17 a p53. Kuřáci vykazují rovněž větší proliferační aktivitu výstelky močového měchýře projevující se hyperplazií, což ještě dále zvyšuje kancerogenní účinek. Ukázalo se, že moč kuřáků má mutagenní efekt.

Pravděpodobnost vzniku nádoru kuřáků oproti nekuřákům je přibližně 4–5krát větší. Tato pravděpodobnost stoupá s počtem vykouřených cigaret, největší je u silných kuřáků, tj. více jak 20 vykouřených cigaret denně, a také u kuřáků dýmek a doutníků. Kuřáci mají také vyšší pravděpodobnost vzniku agresivnějších forem nádoru než nekuřáci. (Sabra R., Urban M., Zachoval R., 1999; Dvořáček a kol., 1998)

Nebyl zjištěn žádný ochranný vliv při používání filtru – prevalence onemocnění u kuřáků s filtrem a kuřáků bez filtru byla stejná.

Pokud kuřáci přestanou kouřit, riziko karcinomu močového měchýře klesá už během 2 až 4 let. Pokles míry rizika mívá exponenciální průběh, a po cca 10-15ti letech je relativní riziko u bývalých kuřáků jen o málo větší než u lidí, kteří nikdy nekouřili.

Negativní dopad ale má i pasivní kouření. Pobyt v zakouřeném prostředí v dětském věku zvyšuje riziko vzniku nádoru MM až o 40%.

„Bylo zjištěno, že *kouření marihuany* zvyšuje riziko rakoviny močového měchýře. Výsledky studie na mužích ve středním věku vědci (Dr. Martha K. Terris z Medical College of Georgia v Augustě a kol.) uveřejnili v časopisu *Urology*, vydání leden 2006.

Podle vědců je kouření marihuany z hlediska vlivu na nádorová onemocnění škodlivější než kouření cigaret a způsobuje vznik malignit v časném věku. Do studie bylo zahrnuto celkem 52 mužů s rakovinou močového měchýře mladších 60 let a 104 mužů v kontrolní skupině. Výsledky studie ukázaly, že u mužů s rakovinou močového měchýře bylo 88,5% kuřáků marihuany, ve srovnání s 69,2% mužů z kontrolní skupiny. Rovněž počet cigaret vykouřených za rok byl vyšší ve skupině s rakovinou močového měchýře (48 vs. 28,5). Vědci uvedli, že kouření marihuany je škodlivější i z důvodu kouření cigaret bez filtru. Tato látka také snižuje kontraktilitu detrusoru, následkem je zvýšení retence moči a expozice měchýře metabolitům marihuany.“ (Šebková S., 2006)

3.2. Profesionální expozice

Vyšší riziko onemocnění karcinomem močového měchýře představují i některá zaměstnání, a to především ta, kde dochází k *expozici nitrosaminům a aromatickým aminům*. Mezi ty patří práce s barvami, zpracovávání hliníku, kožedělný, gumárenský či textilní průmysl a železárenství.

Průmyslové látky, které podporují vznik nádorů močového systému jsou: alfa-naftylamin, beta-naftylamin, benzidin, 4-aminobifenyl, aminobifenyl, dichlorobenzidin, orthotoluidin, orthodianisidin, paraaminofenol, parafenyldiamin, dichloro 4,4 difenylmetan a barviva auramin a fuchsin. Tyto látky se do organismu dostávají kůží, gastrointestinálním traktem a dýchacími cestami. Metabolizují se v játrech a vzniká karcinogenní ortoaminofenol, ten je detoxikován na kyselinu glukuronovou a vylučuje se močí. Ovšem v přítomnosti beta-glukuronidázy se v močových cestách opět uvolňuje z vazby ortoaminofenol, který působí karcinogenně na sliznici. Doba latence do vzniku nádoru může být 20 až 40 let. Karcinogenní účinek trvá i po odstranění nádoru, a proto mohou vznikat recidivy. (Sabra R., Urban M., Zachoval R., 1999)

Jako příklad lze uvést expozici aromatickým aminům v barvách na vlasy, která je mutagenní *in vitro* a karcinogenní u zvířat. Při běžném použití jsou absorbovány kůží. Některé epidemiologické výzkumy zjistily vyšší riziko nádoru močového měchýře

u žen, které si často a po mnoho let barví vlasy, a to 2,1x vyšší riziko u žen, které si barví vlasy pravidelně jednou měsíčně a 3,3x vyšší pokud si je barví více jak 15let. Kadeřníci a holiči proto pak mají až 5x větší pravděpodobnost onemocnění karcinomem močového měchýře než neexponovaná populace. (Katolická J., Hrubá D., 2003/4)

3.3. Genetické faktory

Vznik karcinomu močového měchýře může být podmíněn také geneticky. Nasvědčuje tomu nejen rodinný výskyt, ale i zvýšený výskyt onemocnění u nositelů *krevní skupiny A a dědičných antigenů HLA B5 a HLA CW4*. *Familiární výskyt* je častější u žen. Při familiárním výskytu se riziko vzniku nádoru močového měchýře zvyšuje 1,5krát a možnost vzniku nádoru se posouvá do věku pod 45 let. Častější výskyt nádorů MM byl zjištěn v rodinách s familiárním výskytem retinoblastomu a WARG syndromu – tj. Wilmsův tumor spojený s aniridií, mentální retardací a gonadálními anomáliemi. (Sabra R., Urban M., Zchoval R., Karcinom močového měchýře, 1999). „Řada kasuistik naznačuje možnost familiárního nádoru močového měchýře i jako samostatné jednotky s autozomálně dominantním způsobem přenosu.“ (Dvořáček a kol., 1998)

Genetický polymorfismus enzymu *N-acetyl transferáza 2 (NAT2)*, který je zodpovědný za detoxikaci některých aromatických aminů, může ovlivňovat vnímavost ke karcinomu močového měchýře ve vztahu ke kouření nebo expozici arylaminovým karcinogenům v zaměstnání. Pomalá aktivita NAT2 znamená nižší a pomalejší detoxikační aktivitu, z čehož plyne delší expozice kancerogenů a vyšší riziko vzniku uroteliálního nádoru u kuřáků a profesionálně ohrožených lidí. (Dvořáček a kol., 1998). *Glutathin S-transferázy (GST)* jsou příbuzné enzymy důležité v metabolizaci průmyslových karcinogenů. Vzhledem k jejich detoxifikační roli, tyto enzymy a geny, které je kódují, mohou mít důležitý vliv ve vnímavosti k nádorům.

3.4. Chlorizace a kontaminace vody

Chlorizace vody byla zkoumána několika epidemiologickými studii jako potencionální rizikový faktor a vždy byla prokázána silná asociace mezi dlouhodobým pitím chlorované vody a karcinomem MM, převážně u mužů. Relativní riziko není příliš velké, ale je nutno brát zřetel na velikost populace v průmyslových státech, která je dlouhodobě exponována chlorizovaným produktům. Někteří tvrdí, že délka expozice ovlivňuje vznik nádoru stejně jako odhadovaná koncentrace trihalomethanů. Původně byla i *fluoridace vody* považována za jeden z rizikových faktorů, ale studie na toto téma potvrdily, že tato úprava nemá vliv na vznik karcinomu MM u lidí.

Kontaminace pitné vody nitráty je prokázaným rizikovým faktorem. Nitráty jsou v těle redukovány na nitrity, z kterých následující nitrozačí vznikají vysoce karcinogenní N-nitroso sloučeniny. Také *vysoká koncentrace arseniku ve vodě* (nad 2000 µg/l) má negativní dopad na incidenci nádoru močového měchýře v populaci. Ale vzhledem k tomu, že arsenik není přímý karcinogen, projeví se tento fakt na incidenci nádoru močového měchýře až po desítkách let.

3.5. Konzumace kávy a alkoholu, nutriční a protektivní faktory

Vyšší riziko vzniku zhoubného novotvaru močového měchýře bylo prokázáno u lidí požívajících *kávu*, oproti lidem, kteří kávu nepijí, a to nezávisle na dávce a trvání. Jasně zvýšení rizika bylo potvrzeno u vysoké konzumace kávy, tj. více než 4 šálky denně.

Konzumace *alkoholu* zřejmě výskyt tohoto nádorového onemocnění nezvyšuje.

Umělým sladidlům v „light“ nápojích i potravinách byla v této souvislosti také věnována jistá pozornost. Cyklamát sodný, jedna z dříve užívaných látek, způsobovala u laboratorních zvířat nádorové postižení močového měchýře, proto byla tato látka v roce 1969 zakázána. V 70. letech byla zkoumána karcinogenita sacharinu, ale zvýšené riziko na vznik karcinomu MM u lidí prokázáno nebylo. (Katolická, Hrubá, 2003) Stejně tak ani u diabetiků nebyla nalezena vyšší četnost nádorů močového měchýře. Novodobým sladidlům, jako jsou např. aspartam (E951) a acesulfam K (E950) je stále věnována pozornost, ovšem jejich vliv na vznik nádorů močového měchýře doposud nebyl prokázán.

Velkou roli v prevenci hraje *celkový příjem tekutin*. Ve srovnání – muži s vyšším příjmem tekutin, tj. více jak 3,5 l/den, mají zhruba poloviční riziko vzniku nádoru MM než muži s nižším příjmem tekutin, tj. pod 2 l/den. Celkový denní příjem tekutin závisí na mnoha faktorech, ale frekvence rozepětí močového měchýře přímo souvisí s délkou a intenzitou oploštění urotelu, a je proto považována za více vhodný indikátor riziku nádoru močového měchýře.

Vysoký příjem tuků, především živočišných, zvyšuje riziko nádoru močového měchýře. Mutageny podílející se na rakovině MM pravděpodobně vznikají během *tepelné úpravy potravin* bohatých na tuky, hlavně při smažení. Produkty rozkladu proteinů, heterocyklické aminy, a N-nitroso sloučeniny mohou být tvořeny během vaření a uchovávání masa. Se zvýšením rizika také souvisí přísady ke grilování, solené a pepřené maso. Spotřeba zpracovaného masa, obzvláště slaniny, šunky a párků, je jednoznačně spojována se zvýšením rizika. Stejně tak celková *spotřeba cholesterolu*, související i se spotřebou vajec a dalších potravin. Potenciálním rizikovým faktorem je karcinogenní substance *xylazin*, používaný ve veterinární medicíně, nacházený v různých zvířecích tkáních – játra, ledviny, ojedinele svaly.

Příjem odstředěného mléka, jogurtu a jiných fermentovaných produktů obsahujících *Lactobacillus casei Shirota* snižuje riziko vzniku nádoru močového měchýře, a to už při konzumaci 1x – 2x týdně. (Jankovic, Radosavljevic, 2007)

Vysoká konzumace zeleniny a ovoce má přímý vztah ke snížení rizika nádoru močového měchýře. Jako prevence mohou být doporučeny sojové boby, česnek a zelený čaj. *Vitamíny* jsou intenzivně studovány v řadě studií u různých typů nádorových onemocnění. U karcinomu močového měchýře je protektivní působení vitamínu A prokázáno. Doporučená je dávka 32000 IU/den pro lidi s hmotností nad 50kg, při dlouhodobém užívání dávka 16000 IU/den. Také vitamín B6 v monoterapii účinně snižuje riziko karcinomu močového měchýře. Vitamíny C a E jsou potencionální antioxidanty a mohou u močového měchýře, neutralizací reaktivních oxygenních látek poškozujících DNA, inhibovat karcinogenezi. Také stimulují imunitní systém. (Katolická, Hrubá, 2003)

Pro přesné objasnění vztahu mezi nutriční a ochranou proti nádorovému onemocnění je však zapotřebí řada dalších studií, vzhledem k různorodým stravovacím návykům a multifaktoriálním vlivům prostředí.

3.6. Léky

Negativní důsledky má podávání určitých léků. Jedná se především o cytostatikum cyklofosfamid, jehož nežádoucím účinkem je hemorhagická cystitida, a analgetika obsahující fenacetin, dnes již neužívaná tak hojně jako v předchozích desetiletích.

Protinádorové léky - např. cyklofosfamid, busulfan, melfalan, chlorambucil - interagují s DNA a poškozují ji, jak terapeuticky, tak jako nechtěný účinek u ostatních tkání. Riziko vzniku karcinomu měchýře u pacientů léčených cyklofosfamidem v celkové dávce 20g je zhruba 4,5 až 5 krát větší než je riziko normální populace. Riziko, jak se zdá, je přímo úměrné celkové dávce. Proto při dávce 20 až 50 g je riziko 6x větší a při celkové dávce nad 50g až 15x větší. Konzumace velkého množství *fenacetinu* může způsobit mutaci genu p53 a vyvolávat karcinom pánvičky a močového měchýře. Doba latence může být několik desetiletí. Metabolizací fenacetinu vzniká ortoaminofenol, proto byl tento lék nahrazen svým derivátem – paracetamolem. Ten je ovšem metabolizován stejnou cestou. (Sabra R., Urban M., Zachoval R., 1999).

Významný efekt na vznik karcinomu močového měchýře má i předchozí *ozařování pánve*, zejména u žen po radioterapii pro karcinom děložního čípku.

Z léků vykazuje protektivní efekt nejsilněji *kyselina octová*, nejméně pak aspirin/kyselina salicylová a oxikam.

3.7. Nemoci močového traktu

Prokázán byl vztah mezi karcinomem a *chronickými infekcemi močového traktu* a *lithiázou*. Tento fakt se vysvětluje především dlouhodobou iritací urotelu, zvýšeným metabolismem a zvýšením počtu karcinogenních metabolitů.

Močové parazitární onemocnění - *schistosomiáza* (*Schistosoma haematobium*) je hlavně v některých oblastech severní Afriky (Egyptě), Arabského poloostrova a Jižní Ameriky dobře známým rizikovým faktorem. Odumřelá vajíčka schistozomy jsou uložena ve stěně měchýře a způsobují chronickou zánětlivou reakci přetrvávající po zbytek života. Dráždění bývá často spojeno se skvamózní metaplazií urotelu, který pak má větší proliferální aktivitu. Většina malignit MM spojených se schistozomiázou je tvořena spinocelulárním karcinomem. Mechanismus vzniku nádoru v tomto případě ještě není zcela objasněn, ale uvažuje se o vlivu zvýšené buněčné proliferace

a nitrosaminů, např. N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosaminu, které vznikají u pacientů s chronickou schistozomiázovou infekcí a u zvířat jsou prokázanými kancerogeny. (Dvořáček a kol., 1998)

Jisté metaplastické změny byly identifikovány u paraplegiků s dlouhodobě zavedeným močovým katetrem a *dlouhodobou iritací měchýře*. Větší ohrožení karcinomem MM je rovněž u lidí s míšním postižením a následnou chronickou retencí moče, neboť dochází k prodloužení doby kontaktu mezi škodlivými látkami a močovým epitelem. Stejný případ představují pacienti s benigní hyperplazií prostaty či s karcinomem prostaty, u kterých rovněž byla prokázána větší incidence karcinomu močového měchýře.

Mezi *papilomavirem (HPV)*, stojícím za vznikem karcinomu děložního hrdla, a karcinomem MM žádná souvislost prokázána nebyla.

Celkový přehled o rizikových faktorech je zobrazen v tabulce č. 1 (Katolická, Hrubá, 2003)

Tabulka 1 Rizikové faktory

Faktor	Efekt	Karcinogen/mechanismus karcinogeneze	Riziko
Kouření cigaret	Rizikový	Expozice aromatickým aminům a jiným karcinogenům (dehet, tabákové hydrokarbony)	Prokázané
Zaměstnání	Rizikový		
Výroba aromatických aminů		Expozice aromatickým aminům a jiným chemickým karcinogenům (4-aminobifenyl, 2-naftylamin) či jejich metabolicky aktivním produktům	Prokázané
Výroba barev			
Gumárenský prům.			
Malířství			
Kožedělný prům.			
Výroba hliníku			
Profesionální řidiči		Výfukové plyny a menší četnost vyprazdňování močového měchýře	
Vysoký příjem tekutin	Protektivní	Snížení koncentrace karcinogenů. Zvýšení vyprazdňování močového měchýře	Možné při nízkém příjmu
Karcinogeny v pitné vodě (produkty chloridace, arzen)	Rizikový	Přímé karcinogenní chování	Možné
Káva	Rizikový	Karcinogenní metabolity v moči	Kontroverzní
Umělá sladidla	Rizikový	Nedefinováno u lidí	Nedostatečné
Vyvážená strava s vysokým podílem zeleniny a ovoce	Protektivní	Antioxidanty nebo jiné složky vitamínů, minerálů a jiných látek	Možné
Nemoci močového traktu	Rizikový	Chronické záněty/alterace metabolismu	Možné
<i>Schistosoma haematobium</i>			Prokázané
Cystitidy			
Ledvinové či močové kameny			
Léky			
fenacetin	Rizikový		Prokázané
cyklofosfamid	Rizikový		Prokázané
fenobarbital	Protektivní		Možné
Rodinná anamnéza karcinomu MM	Rizikový	Genetická predispozice	Možné
Genetický polymorfismus genů zajišťujících detoxifikaci aromatických aminů	Rizikový	Nedostatečná detoxikace aromatických aminů s následnou zvýšenou produkcí karcinogenních metabolitů a jejich pomalou konjugací	Možné

Závěr

Narůstající incidence nádorů močového měchýře je dávana do souvislosti s mnoha rizikovými faktory, nejčastěji však s kouřením a expozicí průmyslovým karcinogenům.

Právě kouření je nejčastějším, závažným a prokázaným rizikovým faktorem. Podílí se na vzniku 20 – 60 % nádorů močového měchýře. Kancerogenní látky obsažené v cigaretovém kouři způsobují mutaci genů p17 a p53. Kuřáci proto mají 4-5x vyšší riziko vzniku malignity močového měchýře, rostoucí s počtem vykouřených cigaret a také větší pravděpodobnost vzniku agresivnější formy.

Velká role se rovněž přisuzuje dlouhodobé expozici aromatickým aminům, která nastává zejména při profesích zpracovávajících hliník, v gumárenském, barvírenském, kožedělném či textilním průmyslu a v železárenství. Většina aromatických aminů se metabolizuje v játrech přes cytochrom P450, a touto cestou se vytváří karcinogen poškozující buňky močového měchýře.

I u těchto nádorů mají genetické faktory svoji roli, což dokazuje zejména familiární výskyt nádorů MM a častější výskyt nádorů MM u lidí s krevní skupinou A a dědičnými antigeny HLA B5 a HLA CW4. Při familiárním výskytu se riziko vzniku nádoru močového měchýře zvyšuje 1,5krát a možnost vzniku nádoru se posouvá do věku pod 45 let. Častější výskyt nádorů MM je dáván do souvislosti s familiárním výskytem retinoblastomu a WARG syndromem – tj. Wilmsův tumor spojený s aniridií, mentální retardací a gonadálními anomáliemi, i jinými onemocněními, ale je možná i existence samostatné jednotky s autozomálně dominantním způsobem dědičnosti. Genetický polymorfismus enzymu N-acetyl transferázy 2 (NAT2), který je zodpovědný za detoxikaci některých aromatických aminů, může ovlivňovat vnímavost ke karcinomu močového měchýře ve vztahu ke kouření nebo expozici arylaminovým karcinogenům v zaměstnání.

Mezi dlouhodobým pitím chlorizované vody a nádorem močového měchýře byla prokázána silná asociace, stejně jako u požívání vody kontaminované nitráty nebo arsenem, jehož karcinogenní efekt se ovšem projeví až po několika desítkách let. Častá konzumace kávy, na rozdíl od alkoholu, zvyšuje riziko výskytu nádoru močového měchýře. U novodobých sladidel (sacharin aj.) zatím nebyl prokázán negativní dopad v souvislosti s tímto nádorem. Vysoký celkový příjem tekutin působí jako ochranný faktor buněk stěny močového měchýře před škodlivými látkami. Co se týče vlivu

stravovacích návyků, platí obecné pravidlo, že zdravá strava – tj. dostatek zeleniny, ovoce, mléčných výrobků – hlavně fermentovaných, libové maso, atd. – působí blahodárně, na rozdíl od tučných jídel, smažených či grilovaných pokrmů a vysokého příjmu cholesterolu.

Negativní důsledek má podávání určitých léků. Jedná se především o cytostatikum cyklofosfamid, jehož nežádoucím účinkem je hemorrhagická cystitida, a analgetika obsahující fenacetin. Riziko vzniku karcinomu měchýře u pacientů léčených cyklofosfamidem v celkové dávce 20g je zhruba 4,5 až 5 krát větší než je riziko normální populace. Riziko, jak se zdá, je přímo úměrné celkové dávce. Konzumace velkého množství fenacetinu může způsobit mutaci genu p53 a vyvolávat karcinom pánvičky a močového měchýře. Doba latence může být několik desetiletí. Významný efekt na vznik karcinomu močového měchýře má i předchozí ozařování pánve, zejména u žen po radioterapii pro karcinom děložního čípku. Protektivní efekt má nejsilněji kyselina octová, nejméně pak aspirin/kyselina salicylová a oxikam.

Prokázán byl vztah mezi karcinomem a chronickými infekcemi močového traktu a litiázou, stejně jako u lidí s dlouhodobě zavedeným močovým katétre, benigní hyperplazií nebo karcinomem prostaty. Tento fakt se vysvětluje především dlouhodobou iritací urotelu, zvýšeným metabolismem a zvýšením počtu karcinogenních metabolitů. Močové parazitární onemocnění - schistosomiáza (Schistosoma haematobium) je známým rizikovým faktorem. Odumřelá vajíčka schistozomy způsobují chronickou zánětlivou reakci ve stěně močového měchýře přetrvávající po zbytek života. Dráždění bývá často spojeno se skvamózní metaplazií urotelu, který pak má větší proliferativní aktivitu. Mezi papilomavirem (HPV), stojícím za vznikem karcinomu děložního hrdla, a karcinomem MM žádná souvislost prokázána nebyla.

Z výše uvedeného je patrné, že lidé mohou svým životním stylem nemálo ovlivnit míru rizika vzniku nádoru močového měchýře. V boji proti kouření jsou vedeny četné kampaně a opatření. Na lékařích je přesvědčit pacienty, seznámit je se všemi riziky, přičemž nádory MM jsou jen jedním ze závažných důsledků. U expozice aromatickým aminům je nezbytná kontrola expozice na pracovištích, seznámit s mírou expozice a tudíž i riziko zaměstnance a zajistit co nejrozsáhlejší preventivní opatření a dodržovat je.

Souhrn

Močový měchýř je vystlán vrstveným epitelem, urotelem, který je schopen se přizpůsobovat tvarovým změnám tohoto orgánu. Právě z přechodného epitelu vychází většina nádorů močového měchýře. Vznik nádorů je způsoben aktivací několika onkogenů nebo ztrátou více regulačních genů. Nejčastěji poškozeným je tumor supresorový gen p53, stejně je tomu i u mechanismu karcinogeneze močového měchýře. Vznik uroteliálních nádorů je dáván do souvislosti s odchylkami v počtu chromozomů nebo jejich poškozením. Hlavní roli pro vznik povrchového karcinomu zde hraje alterace na 9. chromozomu a inaktivace p53 TSG při infiltraci lamina propria. Nejčastějšími maligními nádory jsou papilokarcinomy. Mezi méně časté patří adenokarcinomy a spinocelulární karcinomy. Sarkomy, feochromocytomy a maligní lymfomy močového měchýře jsou vzácností. Nádory močového měchýře se projevují hematurií nebo iritační symptomatologií, ovšem až pětina postižených nemá žádné příznaky. Z léčebných metod je standardem transuretrální resekce (TUR). Další možnosti skýtají intravesikální chemoterapie či imunoterapie, radioterapie nebo systémová chemoterapie. U pokročilých a agresivních forem je indikována radikální cystektomie.

Incidence je vyšší u mužů, v ČR dosahuje hodnot přibližně 25 mužů a 7 žen / 100 000 obyvatel, a u nás i ve světě stále roste. Její růst je dáván do souvislosti s několika rizikovými faktory. Především s kouřením, kdy kancerogenní látky obsažené v cigaretovém kouři způsobují mutaci genů p17 a p53. Proto je u kuřáků několikrát větší riziko vzniku nádoru močového měchýře, rostoucí s počtem vykouřených cigaret, i vyšší pravděpodobnost vzniku agresivnější formy. Riziko vzniku nádoru MM také roste s expozicí karcinogenům, jako jsou aromatické aminy, vznikající v různých průmyslových odvětvích. Z dalších exogenních faktorů hraje roli užívání léků, jakými jsou fenacetin a protinádorové léky – cyklofosfamid, chlorambucil, busulfan, aj. Přítomnost chronického dráždění měchýře déletrvající mechanickou obstrukcí (benigní hyperplazie prostaty, karcinom prostaty, litiáza) zvyšuje riziko vzniku papilokarcinomu, zatímco dráždění stěny močového měchýře parazitárním onemocněním – schistozomiázou, přispívá ke vzniku spinocelulárního karcinomu. Složením stravy nebo její úpravou můžeme přispět ke zvýšení rizika vzniku nádoru. Jedná se hlavně o častou konzumaci živočišných tuků a uzenin, zvýšený přísun cholesterolu a smažené pokrmy.

Dlouhodobé pití chlorované vody, vody kontaminované nitráty a vysoká koncentrace arseniku má negativní dopad na incidenci nádorů MM. To samé platí o pití kávy, nezávisle na množství a délce trvání. Naopak, vysoká konzumace ovoce a zeleniny a některých vitamínů má přímý vztah ke snižování rizika vzniku nádoru močového měchýře. Jako prevence mohou působit sojové boby, česnek a zelený čaj. Protektivní působení vitamínu A již bylo potvrzeno. Často diskutovaný negativní vliv umělých sladidel obsažených v „light“ nápojích zatím nebyl prokázán. Lidé s vysokým denním příjmem tekutin mají menší riziko vzniku nádoru močového měchýře než lidé s příjmem nízkým .

Rodinný výskyt, krevní skupina A a další genetické faktory mohou ovlivňovat vnímavost k exogenním karcinogenům nebo se přímo podílet na vzniku nádorového onemocnění, stejně jako koincidence s jinými onemocněními.

Summary

Urinary bladder is littered with layered epithel, urothel, with the possibility to adapt to form changes of this organ. The major part of urinary bladder tumors (UBT) comes from this intermediate epithel. Tumor formation is due to a few oncogenes activation or several regulatory genes deprivation. The mostly impaired one is the tumor suppressive gene (TSG) p53. The same situation occur during the mechanism of urinary bladder carcinogenesis. Urothelial tumors genesis is related with divergences in number of chromosomes or their damages. The main causes for genesis of superficial carcinoma are damages of 9th chromosome and inactivation of p53 TSG for infiltration of lamina propria. Most common malignant tumors are papilocarcinomas. Less common are for example adenocarcinomas and spinocellular carcinomas. Sarcomas pheochromocytes or malignant lymphomas are rare. Urinary bladder tumors show symptoms like hematuria or irritational symptomatology, but almost 20% of patients doesn't have any of these symptoms. We can name transurethral resection (TUR) as a gold standard from all the therapeutical methods. The other ones are intravesical chemotherapy or immunotherapy, radiotherapy or systemic chemotherapy. Radical cystectomy is indicated in aggressive and advanced forms of cancers.

Incidence is higher in men, it is probably 25 men and 7 women / 100 000 citizens in the Czech republic and this number is still increasing. This increase could be due to several risk factors firstly to smoking. Cancerogenics substances contained in cigarette smoke cause the mutation of p17 and p53 gene. What is the reason why there is more higher risk of urinary bladder tumors in smokers population. The risk is increasing with the number of cigarettes and there is also higher possibility of more aggressive type of tumor. The risk of UBT formation is increasing due to the exposure of carcinogenes, for example aromatic amines generated in the different industrial branches. Another exogenous risk factors could be chronic medication (phenacetine or antitumor drugs as cyclophosphamide, chlorambucil, busulphane, etc.) or chronic insult of urinary bladder (benign hyperplazia of prostate, prostatic cancer or lithiasis). This chronic insult caused by mechanical obstruction increases risk of papilocarcinoma but for example insult by parasitosis increses risk of spinocellular carcinoma. In fact also

the diet could belong to the wide group of risk factors. Sticking point of the diet is animal fat, sausages, fried food, lot of cholesterol. We can't forget about drinking of chlorinated water, about water contamination by nitrates and high concentration of arsenic. And the same problem is with drinking coffee which is independent on coffee amount or the time of duration. Whereas, consumption of fruit and vegetables or some vitamins has the straight affinity to decreasing the risk of bladder cancer. As a prevention we can use soya-beans, garlic, green tea, protective function of vitamin A was already confirmed. Negative influence of synthetic sweetening agents in „light“ drinks is frequently discussed but wasn't still confirmed. People with high daily intake of fluids (water) have lower risk of bladder cancer.

Family incidence A blood group or other genetics factors could affect the susceptibility to exogenous carcinogenes or could participate in tumor genesis.

Seznam použité literatury

- DVOŘÁČEK J., BABJUK et al., Onkourologie, Galén+Karolinum, Praha 2005, kap.3
- DVOŘÁČEK J., Urologie, Obecná a speciální urologie, Karolinum, Praha 1997, str. 122-128
- DVOŘÁČEK a kol., Urologie, II.díl, ISV nakl., Praha 1998, kap. 42
- TANAGHO, McANINCH, Smith's General Urology, Sixteenth Edition, Lange medical books, 2004
- JANKOVIC SLAVENKA, RADOSLAVLJEVIC VLADAN, Risk factors for bladder cancer, Institute of epidemiology, School of medicine, University of Belgrade, Belgrade, Tumori 93: 4-12, 2007, zdroj:
[http://www.tumorionline.it/allegati/00264_2007_01/fulltext/2-Jankovic%20\(4-12\).pdf](http://www.tumorionline.it/allegati/00264_2007_01/fulltext/2-Jankovic%20(4-12).pdf)
- KATOLICKÁ J., HRUBÁ D., Faktory ovlivňující vznik karcinomu močového měchýře, FN u svaté Anny a Masarykova univerzita v Brně, Urologie pro praxi 2003/4, zdroj: <http://www.urologiepropraxi.cz/artkey/uro-200304-0002.php>
- SABRA R., URBAN M., ZACHOVAL R., Karcinom močového měchýře, Praha 1999
- OOSTERLINCK W. et al., Guidelines EAU pro karcinom močového měchýře, verze 2007, Urologické listy 2/2008, zdroj:
http://www.urologickelisty.cz/pdf/ul_08_02_16.pdf
- BOUDOVA L., Základy molekulární onkologie, faktory ontogeneze, přednáška pro 3.ročník UK, zdroj:
<http://www.fnplzen.cz/data/prac/Bory/spau/vyuka/doc/prednasky/vseob/2006%20molek%20onkologie,%20karcinogeny.doc>
- HES O., MICHAL M. a kol., Fakultní nemocnice Plzeň a Bioptická laboratoř Plzeň, 2008, zdroj: www.mechyr.nadory.cz
- Adrian P M van der MEIJDEN, British Medical Journal, Nov 14, 1998, zdroj:
http://findarticles.com/p/articles/mi_m0999/is_/ai_53340585
- ŠEBKOVÁ S., Urology 2006, zdroj:
http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=6819&s_ts=39527,3872916667

- epidemiologické údaje: zdroj: www.svod.cz, www.uzis.cz
- obrazový materiál:

Urologic Cancer Unit, Moores UCSD Cancer Center 3855 Health Sciences Drive, zdroj:

<http://health.ucsd.edu/cancer/patcare/urologic/bladder/staging.htm>

http://www.urology.ie/bladder_cancer.html

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. 1 Papilární karcinom močového měchýře	12
Obr. 2 TNM klasifikace	14
Graf č. 1 Incidence karcinomu močového nádoru ve světě	20
Graf č. 2 Incidence v populaci v letech 1977 – 2005	21
Graf č. 3 Nárůst incidence zhoubných nádorů močového měchýře v letech 1977 - 2005	21
Graf č. 4 Incidence a mortalita zhoubných nádorů močového měchýře v závislosti na věku	22
Tab. 1 Rizikové faktory	30