Infarkt myokardu jako klinický stav manifestující zhoubný nádor močového měchýře

Hana Matějovská Kubešová

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU, Brno

Kazuistika popisuje případ 90letého muže s karcinomem močového měchýře, iniciálně ve velmi dobrém stavu, avšak s rychle progresující celkovou deteriorací. V anamnéze nemocného je kromě běžných chorob údaj o vrozené trombofilní mutaci a stavu po trombóze karotidy před 25 lety s následnou antiagregační profylaxí. Karcinom močového měchýře byl klinicky němý až do doby po proděláním infarktu myokardu řešeném intervenčně stentáží. Prvním klinickým projevem byla hematurie po zavedení duální antiagregační terapie. Otázkou je, zda samotné urychlení aterosklerózy koronárních tepen bylo důsledkem souběhu přítomné koagulační vady a malignity. První vyšetření v rámci pátrání po příčině hematurie flexibilní cystoskopií přineslo pouze zjištění křehčí endovezikální sliznice s dobrou reakcí na vazoprotektivní léčbu. Při recidivě hematurie v odstupu 4 měsíců byl invazivní uroteliální karcinom močového měchýře zjištěn pomocí transabdominální sonografie, CT urografie a paliativní transuretrální resekcí tumoru. Vzhledem k věku a rychle se zhoršujícímu celkovému stavu byl i nadále zvolen paliativní přístup.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, hematurie, infarkt myokardu, antiagregace, cystoskopie, sonografie.

Myocardial infarction as a clinical condition manifesting urinary bladder cancer

The case report describes a 90 years old man of very good complex geriatric assessment results initially, suffering from urinary bladder carcinoma. There was inherited thrombophilia and carotid thrombosis 25 years ago with long term antithrombotic prophylaxis in the medical history. The urinary bladder carcinoma was asymptomatic until myocardial infarction with coronary intervention followed by dual antiplatelet therapy when macroscopic haematuria appeared. There is to consider the acceleration of coronary atherosclerosis as a result of concomitant inherited thrombophilia and malignancy. As a first examination to reveal the cause of hematuria, flexible urethroscopy was used and found only fragile endovesical mucosa. The vasoprotective treatment showed good effect. Haematuria relapsed after 4 months and invasive urothelial carcinoma was diagnosed using transabdominal sonography, CT urography and palliative transurethral tumor resection. Considering patient's age and quickly deteriorating health status, palliative approach was applied.

Key words: urinary bladder cancer, haematuria, myocardial infarction, antiplatelet treatment, cystoscopy, sonography.

Úvod

Zhoubné nádory močového měchýře jsou převážně epitelového původu. Vycházejí z uroteliálních buněk slizniční výstelky. V 90 % případů se jedná o uroteliální karcinom, méně častými variantami jsou spinocelulární karcinom (6–7 %) nebo adenokarcinom (1–2 %) (1). Věkově standardizovaná incidence se v naší geografické oblasti pohybuje na úrovni 27 na 100 000 mužů a 6 na 100 000 žen (2).

Přibližně 75 % pacientů s karcinomem močového měchýře má v době diagnózy nádor ohraničený na sliznici nebo subslizniční vrstvu (stadium T1). Tato kategorie je charakterizována vysokou prevalencí z důvodu nízkého rizika progresu a dlouhodobého přežívání většiny postižených pacientů. Naopak, pacienti s nádorem infiltrujícím svalovinu močového měchýře (stadium T2 a více) mají vysokou specifickou nádorovou mortalitu (2). Přibližně 1/3 pacientů

se svalovinu infiltrujícím nádorem má již v době léčby primárního nádoru nedetekovatelné metastázy, zatímco 1/4 pacientů podstupujících radikální cystektomii má v době chirurgické léčby již infiltrované lymfatické uzliny (3, 4).

Z hlediska možných etiologických faktorů, které se podílejí na rozvoji karcinomu močového měchýře, se největší vliv připisuje kouření. Inhalovaným kouřem se do organismu dostávají aromatické aminy a polycyklické aromatické

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc., hkubes@med.muni.cz

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU, Kamenice 3, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(1): 19–22

Článek přijat redakcí: 24. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 27. 12. 2019

uhlovodíky, které se koncentrují v moči, a tím jsou uroteliální buňky vystavené jejich karcinogennímu působení (2). Bylo prokázáno, že kouření také zvyšuje riziko progresu a rekurence onemocnění.

Poslední důkazy naznačují roli genetické predispozice ovlivňující vnímavost organismu k dalším rizikovým faktorům, jako je profesionální expozice látkám ze skupiny aromatických aminů, polycyklických aromatických a chlorovaných sloučenin při zpracování ropy a ropných výrobků, při výrobě barev a barviv (5).

Symptomatologie

Nejčastějším příznakem nádorů močového měchýře je hematurie, která se objevuje v 85–90 % případů. Může se jednat o makroskopickou nebo mikroskopickou, častěji s intermitentním a bezbolestným průběhem. Přibližně ¼ pacientů je asymptomatických. U menšího procenta pacientů může být onemocnění doprovázeno iritační symptomatologií jako je dysurie, polakisurie a urgentní močení. Těžká iritační mikční symptomatologie je nejčastější u pacientů s difuzní formou postižení. Pokročilé onemocnění je doprovázeno bolestí v případě kostních metastáz, bolestmi v bederní krajině v důsledku retroperitoneálních tumorózních mas nebo obstrukce horních močových cest (3).

Diagnostika

V diagnostickém algoritmu u pacienta s mikroskopickou nebo makroskopickou hematurií je nutno naplnit tři kroky:

- základní diagnostika – anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní, zobrazovací vyšetření a endoskopické vyšetření
- histologické vyšetření – odběr tkáně pomocí biopsie nebo pomocí endoresektomie v anestezii
- stanovení rozsahu onemocnění (TNM klasifikace) jako nástroj ke stanovení prognózy a léčebné strategie.

Fyzikální vyšetření v časných stádiích obvykle neodhalí odchylky od normy. Teprve rozsáhlý nádor může být hmatný per rectum nebo per vaginam nebo ho lze zjistit jako palpovatelnou rezistenci nad stydkou sponou. Případná hepatomegalie nebo supraklavikulární lymfadenopatie jsou již známkou metastatického onemocnění. Makroskopická hematurie může být

doprovázena i hemocystotamponádou v důsledku hromadění krevních sraženin v močovém měchýři, tedy známkami akutní retence močové s bolestivým vyklenutím podbřišku.

Nejčastějším laboratorním nálezem je již zmíněná hematurie, která někdy může být doprovázena leukocyturií v průběhu konkomitantní močové infekce. Nález mikrohematurie zachytíme prakticky u všech pacientů s nádorem močového měchýře, provedeme-li dostatečný počet vyšetření. V případě obstrukce horních cest močových primárním nádorem nebo retroperitoneální lymfadenopatií dochází k postupné retenci dusíkatých látek. Anémii nejčastěji hypochromního charakteru lze zaznamenat při chronické krevní ztrátě v důsledku hematurie. Cytologickým vyšetřením moči pacientů můžeme detekovat kromě normálních urotelií také neoplastické buňky. Větší počet buněk lze získat výplachem kavity močového měchýře fyziologickým izotonickým roztokem pomocí katetru nebo v průběhu cystoskopie.

Zobrazovací metody upřesňují informace rozsahu onemocnění a dávají podklad pro vyslovení prognózy onemocnění a zvolení optimální terapie. V první linii pro zhodnocení močových cest v případě výskytu hematurie stojí ultrazvukové vyšetření. Transabdominální ultrasonografie umožňuje detekci hydronefrózy a intraluminálních infiltrací v měchýři. Dříve často využívanou klasickou intravenózní urografii v současnosti nahrazuje CT urografie, která upřesňuje hodnocení dutiny břišní a okolních orgánů, a to hlavně v případě svalovinu infiltrujícího karcinomu měchýře. V případě kontraindikace k jejímu provedení lze použít magnetickou rezonanci s vylučovací fází, tedy MR urografii (2, 4).

Cystoskopie s biopsií a případně transuretrální resekce nádoru močového měchýře jsou rozhodující pro stanovení definitivní diagnózy a rozsahu onemocnění. Cílem procedury je potvrdit histologickou diagnózu, určit staging a grading onemocnění a dosáhnout kompletního odstranění exofytického tumoru (2).

Klasifikace nádorů měchýře

Podle TNM klasifikace lze nádory měchýře dělit:

- svalovinu neinfiltrující karcinom močového měchýře (Ta, T1, Tis, N0 M0),
- svalovinu infiltrující karcinom močového měchýře (T2–3 N0 M0),

- lokálně pokročilý karcinom močového měchýře (jakékoliv T, N1–3 M0),
- metastazující karcinom močového měchýře (T4, N1–3 M1).

Strategie terapie

U nádorů svalovinu neinfiltrujících se léčba řídí podle rizikové stratifikace. Nejčastěji používané látky k instilaci jsou z imunoterapie BCG vakcína, interferon alfa nebo z cytostatik mitomycin C, epirubicin, doxorubicin. Kontraindikací podání instilační terapie je infekce močových cest, výskyt tuberkulózy v anamnéze, případná traumatizace dolních močových cest (hematurie), která by mohla vést k rozvoji BCG sepsy.

Standardní léčbou svalovinu infiltrujícího karcinomu močového měchýře je radikální cystektomie (4). Tato léčba představuje pro organismus značnou zátěž a významný zásah do kvality života. Proto pro polymorbidní geriatrické pacienty je nutné pečlivě zvážit její benefit. Výběr vhodného typu derivace moči závisí na celkovém stavu pacienta, na jeho přání a očekávání. Pacient musí být schopen dodržovat doporučení a musí být schopen spolupracovat, aby nedošlo k poruše funkce zvoleného typu derivace moči.

Léčba metastazujících nádorů

Při léčbě metastazujících tumorů byl dlouhou dobu standardním postupem M-VAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatin, nebo karboplatina pro pacienty s kontraindikací k cisplatině). V současnosti se jako standardního režimu pro pokročilý uroteliální karcinom močového měchýře využívá kombinace gemcitabinu/cisplatinu (6). Odhad vhodnosti podání kombinací s cisplatinou je zásadní pro další strategii léčby. Podání cisplatinu se nedoporučuje u nemocných s performance status (PS) 2 a více, s glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min, se sluchovým deficitem stupně 2 a vyšším a se srdečním selháním III a vyššího stupně dle New York Heart Association NYHA. Pro tyto nemocné lze využít různých kombinací gemcitabinu a paclitaxelu (4).

V posledních letech poskytuje další možnosti léčby imunoterapie založená na protilátkách proti PD-1 a PDL-1 (programmed cell death protein, ligand) nebo proti CTLA-4 proteinu (cytotoxický T-lymphocytový protein 4). PD-1 inhibitor pembrolizumab i PDL-1 inhibitor atezolizumab

vykazovaly až 29% celkovou odpověď u nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým procesem s přijatelnou mírou toxicity (7, 8).

Kazuistika

90letý muž, celoživotní nekuřák, s anamnézou 30 let léčené hypertenze, aktuálně dobře kompenzován na kombinaci ACE inhibitorů a blokátorů kalciových kanálů. Dále v anamnéze stav po trombóze karotidy před 25 lety pravděpodobně při později prokázané mutaci protrombinu G20210A a MTHFR C677T v heterozygotní formě, dlouhodobě podávána profylaktická terapie ticlopidinem pro nesnášenlivost kyseliny acetylsalicylové. Pro stav po cholecystektomii s následnou benigní stenózou žlučových cest před 20 lety podávány dlouhodobě koncentráty žlučových kyselin, aktuálně bez recidivy stenózy. Pro rupturu menisku stav po artroskopii pravého kolenního kloubu před 10 lety, dále stav po transuretrální resekci prostaty pro benigní hyperplazii před 7 lety a stav po oboustranné sinuskopii pro mukózní cystu před 4 lety. V dlouhodobě monitorovaných laboratorních hodnotách nedocházelo k významným změnám, hodnoty krevního obrazu, koagulačních i biochemických parametrů se pohybovaly v mezích normy s výjimkou renálních funkcí. Hodnota glomerulární filtrace se snižovala v závislosti na aktuálních komplikacích až na 0,5 ml/s a této hodnotě odpovídala i sérová koncentrace kreatininu okolo 160 μmol/l. Při detailním rozboru lze pozorovat asi 18 měsíců před vznikem infarktu myokardu trend k nižším hodnotám sérové koncentrace hemoglobinu – z dlouhodobých 135–145 g/l na 125–135 g/l – nicméně stále v mezích normy. Naopak u hodnot počtu trombocytů bylo možno pozorovat trend k jejich postupnému navyšování z původních $170\text{--}200 \times 10^9/\text{l}$ na $250\text{--}300 \times 10^9/\text{l}$. Hodnoty leukocytů, fibrinogenu a CRP měly kolísavou tendenci při opakovaných respiračních infektech pravděpodobně při nadprodukci sekretu při mukózních cystách maxilárních dutin. Naproti tomu byla po dobu posledních tří let sledovatelná trvalá tendence ke snižování absolutního relativního počtu lymfocytů v diferenciálním bílém krevním obraze až na hodnoty okolo 5%, tedy $0,7 \times 10^9/\text{l}$. Z hlediska kardiopulmonální kompenzace se přechodně objevovaly mírné otoky okolo kotníků reagující na podání malých dávek diuretik, objevovaly se občasné projevy spíše spastické anginy pector-

is provokované chladným vzduchem. Celková výkonnost srovnatelná s podstatně mladšími seniory.

V listopadu 2018 při dosud plné soběstačnosti a aktivitě (activities of daily living – ADL 100/100, Mini Mental State Examination – MMSE 27/30) v řádu týdnů rychle rozvinula nestabilní angina pectoris až k akutnímu infarktu myokardu řešenému koronarograficky se zjištěním 90% stenózy RIA, provedením angioplastiky a zavedením potaženého stentu. Průběh byl komplikován vznikem závažného delirantního stavu, pro který hospitalizace ukončena po 72 hodinách.

Následně po zahájení duální antiagregace se opakovaně objevila masivní hematurie, která byla zpočátku přičítána zvýšené křehkosti uroteliální výstelky při stavu po transuretrální resekci prostaty. V únoru 2019 byla pro nelepšení provedena flexibilní uretrocystoskopie s nálezem křehčí sliznice bez dalšího suspicia.

Po zavedení vazoprotektivní terapie a přerušení antiagregační léčby hematurie ustala na dobu přibližně 4 měsíců. Postupně však dochází ke zhoršování kognitivního výkonu (MMSE 22/30), i celkové fyzické výkonnosti při dosud zachovalé soběstačnosti. Po celou dobu od koronární příhody přetrvává výrazné nechutenství se snížením příjmu potravy minimálně o 1/3 a se ztrátou hmotnosti o cca 10% za 6 měsíců.

K obnovení hematurie došlo po fyzické záteži – manipulaci s těžkým předmětem v červnu 2019. Transabdominální ultrazvukové vyšetření prokázalo počátkem července 2019 intraluminálně v močovém měchýři nehomogenní obsah a suspektní infiltraci pravého ostia již i s dilatací pravostranného dutého systému. Nález potvrdila i CT urografie společně s absencí vylučování vpravo a hypotonii močovodu vlevo (obrázek 1).

V polovině července byla provedena v celkové anestezii bimanuální palpce s negativním nálezem, uretrocystoskopie s detekcí tumorózních hmot od kolikulu, prostatické uretry přes trigonum, spodinu močového měchýře a přilehlé části bočních stěn těsně za hrdlem. Hrdlo močového měchýře bylo postiženo cirkulárně. Ústí močovodů nebyla detekovatelná. Byla provedena paliativní transuretrální resekce tumoru.

Pooperační průběh byl bez komplikací, hematurie odezněla, 4. pooperační den bylo možno extrahovat močový katetr. Histologicky byl prokázán invazivní papilární uroteliální karcinom high grade G3 s invazí do muscularis propria pT2.

Další strategie léčby diskutována na Indikační komisi pro urologické malignity. Vzhledem k věku a komorbiditám nebyla doporučena systematická chemoterapie, zvažována možnost radio-terapie, ale vzhledem k rychlému zhoršování celkového stavu pacienta s postupným omezením mobility i kognitivních schopností byl pacient nadále ošetřován v domácím prostředí s průběžným řešením febrilních epizod, dysurických obtíží charakteru urgencí, substitucí ztrátové anémie. Pro epizodu masivnější hematurie byl přechodně zaveden močový katetr s nutností proplachů a odsávání koagul. V průběhu dalších týdnů dochází k další rychlé deterioraci charakteru úplné ztráty chuti k jídlu, ztráty zájmu o okolí, zhoršení vyjadřovacích schopností až výskyt opakovaných epizod typu TIA s přechodnými smíšenými fatickými poruchami a další kumulující se neurologickou symptomatologií s postupnou úplnou ztrátou mobility a rozvojem těžké dysfagie. Posledních 48 hodin již byl pacient imobilní, prakticky neschopen příjmu stravy a tekutin. Vzhledem k fatální prognóze a rychlé progresi stavu nadále ošetřován v domácím prostředí. Postupně zhoršení somnolence, vzestup febrilií, prohloubení poruchy vědomí do soporu, komatu. Pacient zemírá v polovině října 2019.

Diskuze

Pozoruhodný je na této kazuistice posun od manifestace hyperkoagulačního stavu v podobě akcelerace postižení koronárních tepen po krvácivý stav způsobený pokročilým onkologickým onemocněním, ale manifestovaný až podáním duální antiagregační profylaxe po proběhlém infarktu myokardu.

Tendence k hyperkoagulaci byla navozena patrně souběhem genetické vady typu mutací protrombinu a metyltetrahydrofolátreduktázy a přítomností tumoru jako obvyklého producenta nádorových mediátorů s prokoagulační aktivitou (9, 10). Tento hyperkoagulační stav zřejmě urychlil i progresi aterosklerózy. Stejně vysvětlení se nabízí i pro průběh posledních týdnů života nemocného s opakovanými epizodami typu TIA a postupnou kumulací neurologických deficitů, kdy pro recidivující hematurii nebylo možno podávat antiagregační terapii a hodnoty koncentrace hemoglobinu se pohybovaly i při substituci v rozmezí 80–90 g/l. Právě kombinace hyperkoagulace a anemizace je popisována jako významný podpůrný faktor vzniku recidivujících

Obr. 1. CT urografie s nálezem významné infiltrace trigona, obou ostií, dorsální stěny močového měchýře (publikováno se souhlasem KZM FN USA Brno)

ischemických příhod u nemocných s nádorovým onemocněním (11, 12).

Na urychlení aterosklerotických změn se mohly podílet i involuční změny hematopoetické s laboratorním obrazem dlouhodobé lymfopenie, kdy klonální poruchy vyzrávání jsou nyní diskutovány v souvislosti nejen s poruchami imunity protiinfekční a protinádorové, ale i v souvislosti s akcelerací endoteliálního poškození (13, 14).

Na druhé straně je překvapivé, že při desítky let podávané antiagregační profylaxi ticlopidinem pro stav po trombóze karotidy při již známé trombofilní mutaci, demaskovala hematurie

karcinom močového měchýře až po zavedení duální antiagregační léčby indikované po intervenčním výkonu na koronárních tepnách.

Dalším pozoruhodným momentem je fakt, že první diagnostický úkon provedený pro významnou makroskopickou hematurii 4 měsíce před definitivním stanovením diagnózy karcinomu močového měchýře, tedy flexibilní ureterocystoskopie, nenalezla kromě křeččí výstelky znepokojivý nález. Otázkou je, zda technické možnosti této modality ureterocystoskopie jsou srovnatelné s metodou rigidní a zda by doplňující cytologické vyšetření nevedlo k přesně

diagnostice dříve. Další eventualitou je možná agresivita high grade uroteliálního karcinomu či jeho zpočátku podslizniční růst. Nicméně vzhledem k věku a celkovému stavu pacienta by radikální terapii v podobě cystektomie nebylo možno pro vysokou zátěž aplikovat, tedy jeho další prognóza by s největší pravděpodobností ovlivněna nebyla.

Závěr

Hematurie je základním časným symptomem karcinomu močového měchýře, v předložené kazuistice však došlo patrně vlivem vrozené koagulační vady k dočasnému překrytí tohoto základního symptomu.

K manifestaci hematurie došlo až po zavedení duální antiagregační terapie v důsledku intervenčního řešení infarktu myokardu.

Flexibilní ureterocystoskopie nevedla k odhalení karcinomu močového měchýře.

Celková rychlá deteriorace nemocného, který byl původně ve velmi dobrém funkčním stavu, neumožnila využití aktuálně dostupných léčebných modalit.

Tato publikace byla sepsána v rámci řešení projektu MUNI/A/1404/2019.

LITERATURA

1. <https://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-mocoveho-mechyre--epidemiologie-ceska-republika>
2. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
3. Varga G, Pacík D. Nádory močového měchýře a urotelu In Matějovská Kubešová et al. Geriatrická onkologie. Praha: Mladá fronta, 2015: 431s.
4. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
5. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013; 63(2): 234–241.
6. Katolická J. Karcinom močového měchýře z pohledu klinického onkologa. Urol. praxi, 2014; 15(2): 72–76.
7. O'Donnell, P.H., et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. J Clin Oncol, 2015; 33: 296.
8. Balar AV, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2017; 389: 67.
9. Guglietta S, Rescigno M. Hypercoagulation and complement: Connected players in tumor development and metastases. Semin Immunol. 2016; 28(6): 578–586.
10. Fujinami J, Ohara T, Kitani-Morii F, et al. Cancer-Associated Hypercoagulation Increases the Risk of Early Recurrent Stroke in Patients with Active Cancer. Cerebrovasc Dis. 2018; 46(1–2): 46–51.
11. Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, et al. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer. Cerebrovasc Dis. 2018; 45(1–2): 42–47.
12. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. Predictors of 30-day mortality and the risk of recurrent systemic thromboembolism in cancer patients suffering acute ischemic stroke. PLoS One. 2017; 12(3): e0172793. doi: 10.1371/journal.pone.0172793. eCollection 2017.
13. Páramo Fernández JA. Atherosclerosis and clonal hematopoiesis: A new risk factor. Clin Investig Arterioscler. 2018; 30(3): 133–136.
14. Groarke EM, Young NS. Aging and Hematopoiesis. Clin Geriatr Med. 2019; 35(3): 285–293.