

Rozpoznanie przypadkowe raka pęcherza moczowego: charakterystyka i rozpowszechnienie zjawiska oraz jego znaczenie dla pierwotnego stopnia zaawansowania i przebiegu choroby

STRESZCZENIE

Rak pęcherza moczowego jest dziesiątym najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym na świecie, stanowiąc w 2018 roku przyczynę 3 973 zgonów w Polsce. Choć na przestrzeni minionych lat zaproponowano szereg metod mogących służyć wczesnemu wykrywaniu tej choroby, dla żadnej z nich nie wykazano skuteczności ani opłacalności w zakresie uzasadniającym jej zastosowanie w ramach ewentualnego badania przesiewowego. Podczas gdy pojedyncze opublikowane prace donoszą o potencjalnie znacznym udziale rozpoznania incydentalnego wśród wszystkich przypadków raka pęcherza moczowego, dotychczas w literaturze nie ukazało się badanie, które w sposób dogłębny analizowałoby to zjawisko oraz jego możliwe znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności.

Celami niniejszej pracy były: szczegółowa analiza rozpowszechnienia i charakterystyki zjawiska przypadkowego wykrycia raka pęcherza moczowego; ocena zależności pomiędzy faktem rozpoznania przypadkowego a stopniem zaawansowania i złośliwości choroby u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego; analiza porównawcza chorych z rozpoznaniem wyłącznie przypadkowym oraz ogółu populacji pacjentów w kontekście poszczególnych klinicznych cech dotyczących rozpoznania oraz rokowania choroby; ocena dodatknych wartości predykcyjnych poszczególnych metod obrazowych dla określonych rodzajów rozpoznania. Nadrzędnym celem badania było przedstawienie dowodów naukowych mogących posłużyć jako podstawa do stworzenia efektywnej i potencjalnie korzystnej dla pacjentów metody badania przesiewowego w kierunku raka pęcherza moczowego.

Badanie przeprowadzono metodą retrospektywną wśród pacjentów leczonych w ośrodku macierzystym, włączając wszystkich chorych, którzy w okresie od 1 stycznia 2013 do 23 lutego 2021 roku byli hospitalizowani z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego i wykonano u nich cystoskopię lub jakikolwiek zabieg przezcewkowego usunięcia tkanki z pęcherza moczowego. Dane medyczne dla celów badania pozyskano z bazy danych szpitalnego systemu informatycznego. Badanie składało się z trzech części. Pierwszą było badanie kliniczno-kontrolne, w którym dla wszystkich pacjentów z rozpoznaniem rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, u których znana była przyczyna stwierdzenia zmiany w pęcherzu moczowym, oceniono zależności pomiędzy faktem przypadkowego rozpoznania zmiany a ustalonym pierwotnym stopniem zaawansowania lub złośliwości choroby. Drugą część stanowiło badanie kohortowe, w którym spośród wszystkich uczestniczących w badaniu pacjentów, u których znana była przyczyna stwierdzenia zmiany w pęcherzu moczowym utworzono dwie kohorty: jedną, składającą się wyłącznie z chorych z rozpoznaniem przypadkowym oraz drugą, reprezentatywną dla ogółu pacjentów (o zbliżonym do populacji odsetku zmian stwierdzonych przypadkowo); obie kohorty porównane zostały pod względem ustalonego rozpoznania oraz dalszego rokowania. Trzecia część pracy polegała na ocenie dodatknych wartości predykcyjnych ultrasonografii (USG) i tomografii komputerowej (TK) dla poszczególnych rodzajów rozpoznania, z uwzględnieniem charakterystyki opisanej w pęcherzu zmiany oraz przyczyny jej stwierdzenia.

Kryteria włączające do badania spełniło 811 pacjentów, hospitalizowanych łącznie 833 razy z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego. U 501 pacjentów (61,8%) rozpoznano ostatecznie raka urotelialnego pęcherza moczowego: u 25,0% chorobę stwierdzono przypadkowo (28,5%, przy uwzględnieniu wyłącznie chorych ze znaną przyczyną

diagnostyki), najczęściej (38,4%) w ramach obserwacji lub diagnostyki innego, nienowotworowego schorzenia lub objawów i w większości przypadków (64,9%) nieprawidłowość po raz pierwszy opisano w USG. U 76,8% chorych rozpoznano raka nienaciekającego błony mięśniowej (NMIBC), u 15,2% – nieprzerzutowego raka naciekającego błonę mięśniową (MIBC), u 5,2% – nieprzerzutowego raka o nieokreślonym stopniu zaawansowania (Tx), a u 2,8% – chorobę rozsianą.

Do badania kliniczno-kontrolnego włączono 438 pacjentów. Zmianę w pęcherzu rozpoznawano przypadkowo częściej u pacjentów z NMIBC niż u chorych z MIBC lub rakiem przerzutowym (iloraz szans [OR] 0,27, 95-procentowy przedział ufności [95% CI]: 0,13-0,52, $p = 0,0002$), częściej u pacjentów z brodawczakowatym nowotworem urotelialnym o niskim potencjale złośliwości (PUNLMP) lub rakiem pTa low-grade (LG) niż u chorych z wyższym stopniem zaawansowania lub złośliwości (OR 0,35, 95% CI: 0,23-0,54, $p < 0,0001$) oraz częściej u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem high-grade (HG) niż u chorych z MIBC lub rakiem przerzutowym (OR 0,40, 95% CI: 0,18-0,85, $p = 0,0171$).

Do badania kohortowego włączono 722 pacjentów, spośród których utworzono kohortę chorych ze zmianą w pęcherzu rozpoznaną wyłącznie przypadkowo ($n = 167$) oraz kohortę reprezentatywną dla ogółu pacjentów ($n = 166$). Nie wykazano istotnie statystycznego ryzyka względnego (RR) dla rozpoznania nowotworu złośliwego ani raka urotelialnego pęcherza moczowego. W porównaniu subkohort wyłącznie pacjentów z rakiem urotelialnym stwierdzono mniejsze ryzyko MIBC lub raka przerzutowego u chorych ze zmianą rozpoznaną wyłącznie przypadkowo (RR 0,31, 95% CI: 0,14-0,69, $p = 0,0038$); ryzyko te było również mniejsze w porównaniu subkohort pacjentów wyłącznie z rakiem HG (RR 0,41, 95% CI: 0,20-0,85, $p = 0,0170$). Duży odsetek pacjentów utraconych z obserwacji uniemożliwił istotną statystycznie ocenę w zakresie różnic w rokowaniu.

Do badania oceniającego dodatnie wartości predycyjne (PPV) włączono 462 przypadki hospitalizacji z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego (u 458 pacjentów). Zarówno USG, jak i TK cechowały się wysoką PPV dla potwierdzenia obecności zmiany w pęcherzu w trakcie zabiegu (odpowiednio 93,3% i 89,1%). Przypadkowe rozpoznanie zmiany zmniejszało PPV dla rozpoznania raka urotelialnego w przypadku USG (RR 0,73, 95% CI: 0,63-0,86, $p = 0,0001$) i nieistotnie statystycznie w przypadku TK (RR 0,72, 95% CI: 0,51-1,01, $p = 0,0537$). Dla zmian w pęcherzu wykrytych przypadkowo guzowaty charakter opisanej nieprawidłowości zwiększał PPV dla rozpoznania raka urotelialnego w przypadku obu metod (odpowiednio: RR 4,05, 95% CI: 1,63-10,03, $p = 0,0025$ oraz RR 2,42, 95% CI: 1,22-4,82, $p = 0,0115$). Dla zmian wykrytych przypadkowo nie stwierdzono istotnie statystycznej wyższości USG nad TK w zakresie PPV dla rozpoznania raka urotelialnego (RR 1,20, 95% CI: 0,90-1,62, $p = 0,2193$), również w analizie odrębnej w zależności od charakteru opisanej zmiany.

Uzyskane wyniki badania świadczą o prawdopodobnie dużej w skali populacji liczbie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których guz pęcherza, będąc uchwytany przy użyciu przede wszystkim badań obrazowych, pozostaje bezobjawowy. Wykazane w badaniu kliniczno-kontrolnym oraz w badaniu kohortowym znamienne statystycznie różnice w zakresie stopnia zaawansowania i złośliwości choroby przemawiają za prawdopodobnie istotną klinicznie korzyścią odniesioną przez pacjentów, przede wszystkim przez chorych z rakiem HG, w związku z przypadkowym wykryciem raka pęcherza moczowego. Niniejsze badanie dostarcza istotnych dowodów naukowych mogących stanowić przesłankę dla przeprowadzenia analiz mających na celu zaprojektowanie pilotażowego badania oceniającego skuteczność ewentualnego screeningu w kierunku raka pęcherza moczowego przy użyciu dostępnych badań obrazowych.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, wykrycie przypadkowe, USG, screening