

POGLED UROLOGA NA ZDRAVLJENJE MIŠIČNO INVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Marko Zupančič

Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

Povzetek

V večini držav razvitega sveta je standardna oblika zdravljenja lokaliziranega mišično invazivnega raka sečnega mehurja radikalna cistektomija, kljub temu, da se je v zadnjih letih, zaradi ohranjanja boljše kakovosti življenja, med bolniki povečalo zanimanje za ohranitev sečnega mehurja in posledično zdravljenje s kombinacijo transuretralne sekcije tumorja sečnega mehurja, radioterapije in kemoterapije. Čas od postavitve patohistološke diagnoze do operativnega posega pomembno vpliva na prognozo zdravljenja oz. preživetje bolnikov in ne sme presegati 12 tednov. Dobra klinična praksa pri radikalni cistektomiji pomeni uporabo standardiziranih protokolov celotne obravnave bolnika, od postavitve diagnoze do sledenja po zaključenem zdravljenju. Vse bolnike z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja moramo obravnavati multidisciplinarno. Glede na majhnost slovenskega prostora in hkrati ob upoštevanju naših razmeroma slabih rezultatov zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja oz. raka sečnega mehurja na sploh ocenjujem, da bi bilo vredno vložiti napor v interdisciplinarno standardizacijo obravnave te bolezni.

Oblikovanje stališča

Predstavljen pogled urologa na zdravljenje mišično invazivnega raka sečnega mehurja (MIBC – muscular invasive bladder cancer) je oblikovan na osnovi natančnega pregleda strokovne literature s tega področja, z upoštevanjem nedavno sprejetega konsenza glede obravnave raka sečnega mehurja na globalnem nivoju (ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012) in z vključitvijo nekaterih osebnih izkušenj avtorja.

Zdravljenje mišično invazivnega raka sečnega mehurja

V večini držav razvitega sveta je standardna oblika zdravljenja lokaliziranega MIBC radikalna cistektomija (RC), kljub temu, da se je v zadnjih letih, zaradi ohranjanja boljše kakovosti življenja, med bolniki povečalo zanimanje za ohranitev sečnega mehurja in posledično zdravljenje s kombinacijo transuretralne resekcije tumorja sečnega mehurja (TURBT), radioterapije in kemoterapije.

Delna cistektomija (PC) je lahko terapija izbora, vendar pri manj kot 5 % bolnikov, v izjemnih primerih pa tudi TURBT kot monoterapija.

Radikalna cistektomija

RC z obojestransko pelvično limfadenektomijo zagotavlja odlične rezultate zdravljenja pri bolnikih z lokaliziranim MIBC (cT2N0M0), dokaj dobre pa tudi pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo (cT3a-T4a, N0M0). Redkeje metodo kot prvo zdravljenje uporabimo pri bolnikih z visoko malignim mišično neinvazivnim rakom mehurja ali ob ponovitvi te bolezni, medtem ko je pri bolnikih z mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja visokega malignega potenciala ali karcinomom in situ (CIS), pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni po imunoterapiji z BCG, ali pa tistih, pri katerih ni mogoča popolna TURBT ali intravezikalna terapija, RC terapija izbora.

5-letno preživetje bolnikov po RC po rezultatih centrov »highvolume« je 66-%, izhod brez ponovitve bolezni pa 58-%. Prognoza zdravljenja je izrazito boljša pri bolnikih z lokalizirano boleznijo.

Standardna RC pri moških pomeni odstranitev sečnega mehurja, prostate, semenskih mešičkov in distalnih sečevodov. Redko je mogoča ohranitev dela anteriorne sečnice z delom prostate in semenskima mešičkoma, z namenom bolj zanesljive ohranitve potence in dobre kontinence, vendar se s tem pomembno povečuje riziko nepopolne odstranitve tumorja. Pri ženskah standardna RC zajema odstranitev sečnega mehurja, celotne sečnice, anteriornega zidu nožnice, maternice in distalnih sečevodov. Sestavni del RC je tudi obojestranska razširjena pelvična limfadenektomija, ki zajema odstranitev limfatičnega tkiva v obturatorni kotanji, ob veni iliaki interni, eksterni in komunis, vključno s presakralno regijo. Za dober izid operacije sta pomembna tudi intraoperativna zmrzla reza rezne površine sečnice in reznih površin obeh sečevodov. Za zagotovitev odvajanja urina se trenutno v svetu uporabljajo tri kategorije: abdominalno odvajanje (ureterokutaneostomija, vijuga tankega ali debelega črevesa z urostomo in različne oblike kontinentnih rezervoarjev), sečnično odvajanje (različne oblike gastrointestinalnih rezervoarjev oz. neovezik, ki so spojeni s sečnico kot kontinentno ortotopno odvajanje) in rektosigmoidno odvajanje (ureteroileostomija, ureterorektostomija). V veliki večini primerov izvedemo odvajanje urina v izolirano vijugo tankega črevesa z urostomo in ortotopno ileoneocistoplastiko. Operacijo je mogoče izvesti s klasično kirurško tehniko, laparoskopsko in z robotsko asistirano laparoskopsko tehniko.

Za uspešnost zdravljenja raka sečnega mehurja z RC je pomemben čas od postavitve indikacije do samega posega. Nedavno je bila objavljena študija za raka urotelija (SEER), v kateri avtorji navajajo kot skrajni rok za izvedbo cistektomije 12 tednov po postavitvi patohistološke diagnoze, kar je še posebej pomembno upoštevati pri izvajanju aktualnega pristopa z uporabo neoadjuvantne kemoterapije. Čim hitrejša RC je indicirana tudi pri intramuralnih in mikropapilarnih rakih, ki imajo dokaj slabo prognozo. Pri drobnoceličnem karcinomu urotelija pa je pred cistektomijo nujna neoadjuvantna kemoterapija, enak pristop

je potreben tudi pri mišično invazivnih rakah sečnega mehurja s skvamozno ali adenokarcinomsko komponento. Radikalna cistektomija je indicirana tudi pri tumorjih s sarkomsko komponento, seveda, če je bolnik primeren za operacijo. Tako imenovana »salvage« cistektomija je indicirana tudi ob neuspešnem konzervativnem zdravljenju (intravezikalne instilacije BCG ali kemoterapevtikov), napredovanju bolezni po radioterapiji ob poskusu ohranitve sečnega mehurja, pri neurotelijskih karcinomih, ki običajno slabo reagirajo na kemo- ali radioterapijo. Kot paliativno pa RC uporabimo ob prisotnosti različnih fistul sečnega mehurja, izrazitih bolečinah ali ponavljajočih se masivnih hematurijah.

Zaenkrat še vedno ni enotnih stališč glede starosti bolnikov v odnosu do RC in izbire tipa urinskega odvajanja. Pri bolnikih, starejših od 80 let, RC zmanjšuje riziko tako za smrtnost, povezano z rakom sečnega mehurja, kakor tudi smrtnost zaradi drugih vzrokov. Pooperativna zboleznost pri teh bolnikih je sicer večja, medtem ko je umrljivost nespremenjena. Večina bolnikov te starosti se odloča za odvajanje urina z urostomo. Vedno pa moramo ob tehtanju tveganja za zaplete ob RC in po njej pri starejših bolnikih prednost dati biološki starosti bolnika, ne kronološki.

RC predstavlja največji in tehnično najzahtevnejši kirurški poseg v urologiji in pomeni kombinacijo ablativne in rekonstruktivne kirurgije. Izguba krvi je še vedno razmeroma velika in v nekaterih serijah potreba po nadomeščanju krvi dosega kar 66 %, v povprečju pa je nižja pri laparoskopski ali robotsko asistirani laparoskopski tehniki. Sami kirurški zapleti so mogoči tako pri sami cistektomiji kot tudi pri limfadenektomiji, črevesnih anastomozah in odvajanju urina. Razmeroma pogosta težava je paralitični ileus v pooperativnem obdobju, pri čemer se stenoze črevesnih anastomoz pojavljajo pri $\leq 8,7$ % bolnikov. Limfokele so opisane pri ≤ 5 % operiranih bolnikih. Splošni zapleti, ki niso neposredno povezani z RC, so večinoma tromboembolizmi, srčne ali pljučne težave, okužbe in motnje ledvične funkcije. Odstotek globokih venskih tromboz in pljučnih embolij dosega ≤ 5 %, ustrezna preventiva z nizkomolekularnimi heparini pa pomembno znižuje tveganje zanje.

Za sledenje zapletov je v zadnjem času svetovana Clavienova klasifikacija kirurških zapletov. Bolnikovo stanje evidentiramo 30. in 90. dan po operaciji, pri čemer kot zgodnje zaplete obravnavamo tiste, ki se pojavijo znotraj 90 dni od operacije, po tem obdobju govorimo o poznih zapletih kirurškega zdravljenja. Po zadnjih raziskavah se katerekoli oblike zapletov 30 dni po RC pojavijo pri 58 % bolnikov, po 90 dneh pa pri 2,3 %. Med dejavnike tveganja za zaplete po RC uvrščamo ženski spol, predhodne abdominalne operacije, lokalno napredovalo bolezni in predhodno radioterapijo, večji odstotek zapletov pa se pojavlja tudi pri bolnikih s pridruženimi nevrološkimi obolenji, srčno-pljučnimi motnjami, zmanjšano ledvično zmogljivostjo, avtoimunskimi boleznimi in prizadetostjo črevesa.

Sledenje bolnikov po RC ima dva namena. Spremljati rezultat onkološkega zdravljenja oz. ugotoviti kakršno koli obliko ponovitve bolezni, hkrati pa tudi čim prej prepoznati vse zaplete, ki so neposredno povezani s samo RC in različnimi vrstami urinskega odvajanja. Zgodnje odkrivanje neželenih posledic in pravočasno ukrepanje pomembno prispevata k boljšim rezultatom celotnega zdravljenja bo-

lezni. Oblikovani so številni protokoli sledenja, ki pa so večinoma plod preseka retrospektivnih študij, zato zaenkrat nimamo enotnega modela sledenja bolnikov po RC. Vsekakor bi bilo treba sprejeti enotni protokol, ki bi veljal za celotno Slovenijo, pri čemer bi svetoval, da za osnovo upoštevamo predlog, ki je plod multicentričnega stališča na globalnem nivoju in je bil objavljen lani (Tabela 1).

Tabela 1: Predlog programa spremljanja bolnikov po radikalni cistektomiji

pT2N0	Obdobje po radikalni cistektomiji/meseci/											Nato 1-krat letno
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	
Krvni testi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinokultura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Citologija	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Zastanek urina po mikciji*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Izpirek sečnice**			X		X		X		X		X	
Vitamin B12							X		X		X	X
UZ	X											X
RTG pljuč		X	X	X	X		X		X		X	
Scintigrafija skeleta			X									
CT urografija		X	X	X	X		X		X		X	X***
pT3 ali pN+												
Krvni testi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinokultura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Citologija	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Zastanek urina po mikciji*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Izpirek sečnice**		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Vitamin B12							X		X		X	X
UZ												X
RTG pljuč	X	X	X	X	X	X	X		X		X	
Scintigrafija skeleta		X	X	X								
CT urografija	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X***

* ortotopna neovezika

** vijuga tankega črevesa z urostomo in ogranjeno sečnico, RC pri mišično neinvazivnem raku sečnega mehurja, zajetje vratu mehurja in/ali Prostate, predhodni recidivi mišično neinvazivnega raka sečnega mehurja

*** pri novo odkriti hidronefrozi ali v primeru pozitivne citologije

Delna cistektomija

Ob natančnem upoštevanju vseh kriterijev je zelo malo možnosti za kirurško zdravljenje MIBC z delno odstranitvijo sečnega mehurja (PC), primernih je

<5 % bolnikov. Osnovna omejitvena kriterija sta velikost tumorja in njegova lokalizacija. V bistvu je PC mogoča zgolj takrat, ko solitarni tumor leži visoko na svodu sečnega mehurja oz. sprednji steni, vendar daleč od vratu mehurja. PC je bila sicer vključena tudi v protokol kombiniranega zdravljenja s ciljem ohranitve sečnega mehurja.

Še vedno se v svetu, zlasti v manjših ustanovah, izvaja preveč PC pri raku sečnega mehurja, ki so že same po sebi pogosto neustrezen izbor, prav tako pa se sploh ne ali pa zgolj delno izvaja limfadenektomija pri teh posegih, kar je strokovno nedopustno.

Transuretralna monoterapija

Trenutno nimamo na voljo nobene randomizirane študije, ki bi primerjala uspešnost zdravljenja s samo TURBT z ostalimi metodami, zlasti RC in kombinirano terapijo. Osnovna ideja tovrstne terapije je tako imenovana radikalna transuretralna odstranitev tumorja, ki je potencialno mogoča samo pri solitarnih tumorjih, s stadijem bolezni T2N0Mx, brez pridružene neinvazivne oblike bolezni, kot je denimo CIS. Vendar je že sam pojem radikalne TURBT razmeroma kontroverzna tema, zato je ob morebitnem izvajanju takega zdravljenja nujna dodatna resekcija oz. biopsija stene sečnega mehurja na mestu brazgotine po prvotni resekciji, ob ugotovitvi ostanka tumorja pa takojšnja RC.

Kombinirano zdravljenje z ohranitvijo sečnega mehurja

Vse večje povpraševanje bolnikov po možnosti ohranitve sečnega mehurja tudi pri MIBC in nekateri zgledi tovrstnih pristopov pri raku dojk, grla, anusa in še nekaterih je botrovalo razvoju kombinirane metode zdravljenja. Osnova je TURBT, nato radioterapija in kemoterapija. V nadaljevanju je potrebna kontrolna cistoskopija z biopsijo sečnega mehurja. Če je patohistološki izvid negativen, izvajamo nadaljnjo onkološko zdravljenje, v nasprotnem pa je potrebna RC.

Zaključek

RC je standardna metoda kirurškega zdravljenja MIBC. Čas od postavitve diagnoze do operativnega posega pomembno vpliva na prognozo zdravljenja oz. preživetje bolnikov in ne sme presegati 12 tednov. Še vedno se velika večina teh posegov izvaja s klasično kirurško tehniko, pri čemer so zgodnji rezultati minimalno invazivnih kirurških tehnik obetavni. Pomembna je individualna izkušnost kirurga, ki neposredno vpliva na izhod zdravljenja oz. preživetje bolnikov. Dobra klinična praksa pri RC pomeni uporabo standardiziranih protokolov postavljanja indikacije za RC, za pripravo bolnikov na operativni poseg, za spremljanje in poročanje o intraoperativnih zapletih, za pooperativno bolnišnično obravnavo bolnikov s spremljanjem pooperativnih zapletov,

za spremljanje bolnikov po zaključeni bolnišnični obravnavi in za ravnanje ob ponovitvi bolezni. Kombinirano zdravljenje MIBC je mogoča alternativa pri izbranih bolnikih, posebej pomembno pa je redno dolgoletno spremljanje takih bolnikov in takojšnje radikalno zdravljenje, če se bolezen ponovi.

PC in TURBT kot monoterapija praviloma nista terapiji izbora; če se zanju odločimo, je potrebna visoka stopnja previdnosti in strokovno upravičeni razlogi za tak izbor.

Vse bolnike z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja moramo obravnavati multidisciplinarno. V prvi vrsti sodelovanje med urologom in onkologom, v nadaljevanju z anesteziologom in patologom, ter seveda z ostalimi strokovnjaki, na osnovi individualnih potreb bolnika.

Glede na majhnost slovenskega prostora in hkrati ob upoštevanju naših razmeroma slabih rezultatov zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja oz. raka sečnega mehurja na sploh ocenjujem, da bi bilo vredno vložiti napor v interdisciplinarno standardizacijo obravnave te bolezni.

Viri in literatura

1. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelialcarcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology* 2009;74:858–64.
2. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PMT, Harrison SCW. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *EurUrol* 2003;43:246–57.
3. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *EurUrol* 2009;56:903-10
4. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohortof 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
5. Figueroa AJ, SteinJp, Dickson M, et al. Radical cystectomy for elderly patients withbladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998 Jul;83(1):141-7
6. Gakis G, Schilling D, Perner S, Schwentner C, Sievert KD, Stenzl A. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen sectionanalysis. *World J Urol* 2011;29:451–6.
7. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J AmCollCardiol* 2010;56:1–7.
8. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009;115:988–96.
9. Hautmann R, de Petriconi R, Volkmer B. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184:990–4.
10. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 2007;110:62–7.

11. Khan MS, Elhage O, Challacombe B, Rimington P, Murphy D, Dasgupta P. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. *Urology* 2011;77:357–62.
12. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *EurUrol* 2010;57:983–1001.
13. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of the prospective multicenter study. *J Urol*. 2004;171:139-44
14. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182:914–21.
15. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *EurUrol* 2007;51:397–402.
16. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710) *BJU Int* 2011;108:693–9.
17. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009;115:68–74.
18. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *EurUrol* 2009;55:164–76.
19. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cellcarcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414–22, discussion 2422.
20. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachalcarcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003;169:1295–8.
21. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle in filtrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospectivestudy. *J Urol* 1998;159:95–8.
22. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. *J ClinOncol* 2001 Feb; 19(3):666-75
23. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy – technical considerations in male and female patients. *EurUrolSuppl* 2005;3:138-46
24. Wang J, Wang FW, LaGrange CA, Hemstreet III GP, Kessinger A. Clinical features of sarcomatoidcarcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma* 2010;2010:454792.