

IZZIVI V OBRAVNAVI NAPREDOVALEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Marina Mencinger

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Bolniki z napredovalim rakom sečnega mehurja so v povprečju starejši od 70 let, imajo slabši funkcijski status, več pridruženih boleznih ter slabše delovanje ledvic. Ob histološki potrditvi diagnoze opravimo zamejitvene preiskave ter predstavimo bolnika na multidisciplinarnem konziliju, ki priporoča zdravljenje. Na konziliju sodelujejo urolog, radioterapevt in internist onkolog. Standardno zdravljenje s kemoterapijo na bazi cisplatina predstavlja temelj zdravljenja napredovalnega raka sečnega mehurja. Več kot polovica bolnikov pa ni primerna za zdravljenje s cisplatinom zaradi slabšega delovanja ledvic ali srčnega popuščanja. Pri teh bolnikih uporabimo karboplatin ali taksane, ki pa so manj uspešni kot sheme s cisplatinom. Ob omejeni bolezni na bezgavke ter dobrem odgovoru na zdravljenje s citostatiki pride v poštev reševalno kirurško zdravljenje, ki omogoča daljše preživetje posameznim bolnikom. Obsevanje ima paliativni namen. Edini citostatik, ki je registriran v Evropi za uporabo v 2. liniji zdravljenja, je vinflunine, ki ni na voljo v Sloveniji. Pogoste zaplete bolezni, npr. zaporo sečnih poti, okužbe ter hematurijo, obravnava internist onkolog v sodelovanju z radioterapevtom, interventnim radiologom, urologom in infektologom. Skrbno vodenje in multidisciplinarno sodelovanje je ključno za optimalno obravnavo bolnikov z metastatskim rakom sečnega mehurja.

Na podlagi spoznanj molekularno bioloških lastnosti raka sečnega mehurja so zasnovali in izvedli številne klinične raziskave s tarčnimi zdravili, ki pa dosedaj niso obrodile sadov. Nestrpno pričakujemo odkritje novih učinkovitih zdravil ter razvoj molekularnih označevalcev, ki bodo napovedali odgovor na zdravljenje.

Epidemiologija

Incidenca in umrljivost raka sečnega mehurja v Sloveniji naraščata. Rak sečnega mehurja je na 8. mestu po pogostosti med vsemi raki pri moških in na 17. mestu pri ženskah. Bolniki z napredovalo boleznijo so v povprečju starejši od 70 let, imajo slabši PS (funkcijski status), več pridruženih boleznih ter slabše delovanje ledvic. Histološko je rak sečnega mehurja v večini primerov prehodno-celični karcinom.

Pri približno polovici bolnikov z mišično invazivnim prehodno-celičnim karcinomom mehurja se bo bolezen ponovila. Ponovitev je odvisna od patološkega

stadija, ki predstavlja najpomembnejši napovedni dejavnik. Bolezen se pri večini ponovi v prvih dveh ali treh letih z oddaljenimi zasevki. Pri 10–15 % bolnikov je bolezen že ob postavitvi diagnoze metastatska. Rak sečnega mehurja zaseva v področne bezgavke in od tam enako pogosto v pljuča, jetra in kosti. V kasnejšem poteku zaseva v možgane ter podkožje.

Opredelitev stadija napredovale oblike bolezni

Ob kliničnem sumu na rak sečnega mehurja izvedemo cistoskopijo s transuretralno resekcijo vidne lezije (TUR) ter tako histološko opredelimo tumor ter stadij bolezni. Patološki stadij, ki v grobem zavzema histološki tip tumorja, gradus ter stopnjo invazije, je najpomembnejši napovedni dejavnik za ponovitve bolezni oz. slabšanje bolezni v napredovali stadij.

Predoperativno opredelimo razširjenost bolezni slikovno s preiskavami, kot so CT ev. MR trebuha in CT prsnega koša, ob sumu na kostne zasevke pa s scintigrafijo kosti. Te preiskave pa nemalokrat podcenijo stadij bolezni, kot npr. prizadetost medeničnih bezgavk. Predvsem sta nenatančni pri opredelitvi bolezni T3a (mikroskopska invazija v maščevje okrog sečnega mehurja).

Dodatno, poleg omenjenih slikovnih preiskav, predoperativno lahko ocenimo lokalno razširjenost bolezni s kliničnim pregledom, ki je prav tako pomemben pri napovedi poteka bolezni. Klinični stadij oceni urolog z dvoročnim tipanjem sečnega mehurja pred endoskopskim posegom, kot je TUR (transuretralna resekcija), in po njem, medtem ko je bolnik v anesteziji. Urolog opiše zadebelitev stene sečnega mehurja, premakljivost (cT3) ali nepremičnost tumorske mase (cT4). Tipna premakljiva tridimenzionalna tumorska formacija po TUR nakazuje veliko verjetnost invazije tumorja v maščevje zunaj sečnega mehurja (cT3), kar pomeni 30- do 40-% tveganje za zasevke v regionalnih bezgavkah. Preraščanje tumorja v prostato, maternico in vagino opredeljuje cT4a; zajetje medeničnin/ali trebušne stene pa cT4b oz. v večini primerov neoperabilen tumor.

Pomemben neodvisni napovedni dejavnik napredovalega stadija bolezni in neugodnega poteka bolezni je prisotnost hidronefroze.

Primeren čas za zamejitive preiskave ob klinično in histološko dokazanem lokalno napredovalem raku sečnega mehurja je interval do treh tednov, če simptomi ne zahtevajo urgentnega pristopa. Med simptome, ki zahtevajo takojšnje slikovno preiskavo, so nevrološki simptomi oz. sum pritiska na hrbtenjačo ter kliničen sum na zasevke v možganih. Diagnostiko izvede urolog ali internist onkolog, ki je do tedaj vodil bolnika. Opravimo tudi laboratorijske preiskave, ki vključujejo hemogram z diferencialno krvno sliko, ter biokemične preiskave, kot so elektroliti, presnovki, jetrni encimi.

Glede na TNM-klasifikacijo opredeljuje stadij 4 pri raku sečnega mehurja:

- T4b, N0, M0,
- katerakoli T, N1–N3, M0,
- katerakoli T, katerakoli N, M1.

Multidisciplinarni konzilij

Na multidisciplinarnem konziliju so prisotni urolog, internist onkolog in radio-terapevt.

Razlogi za napotitev bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom sečil na multidisciplinarni konzilij so: a) histološka potrditev novo odkritega raka sečnega mehurja z opravljenimi zamejitvenimi preiskavami, b) ugotovljeno napredovanje že zdravljene znane bolezni, c) ocena odgovora na dosedanje zdravljenje in dogovor o nadaljevanju zdravljenja, d) obravnava zapletov bolezni, npr. kronične hematurije. Konzilij predlaga vrsto zdravljenja, upošteva-joč patološki stadij bolezni, razširjenost bolezni, pridružene bolezni, delovanje ledvic, ostale laboratorijske parametre ter PS bolnika. Pri starosti nad 70 let ter slabšim PS je smiselno pridobiti mnenje geriatra pred odločitvijo o zdravljenju s KT (kemoterapijo). Geriatrična ocena še ni bila široko vrednotena pri urotelijskih karcinomih. Zahteva pa čas in usposobljeno osebje.

Zdravljenje lokalno napredovalega neoperabilnega raka sečnega mehurja (T4b)

Bolniki s tumorji, ki vraščajo v medenične organe, trebušno steno ali pubično kost, imajo slabo prognozo.

Ti bolniki večinoma niso primerni za cistektomijo. Zgolj manjši odstotek bolnikov s prizadetimi regionalnimi bezgavkami ali direktnim preraščanjem tumorja na sosednje organe lahko upa na popolno ozdravitev. Te bolnike najprej zdravimo z neoadjuvantno kombinirano kemoterapijo s cisplatinom. Po 2–3 ciklusih KT opravimo oceno s cistoskopijo, re-TUR, CT ali MR trebuha. Ob dobrem odgovoru bolnik prejme še dva ciklusa KT, nato sledi kirurško zdravljenje, tj. cistektomija z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Le bolniki z dobrim odgovorom na KT lahko pričakujejo dobrobit od reševalne kirurgije. Razširjena kirurška odstranitev medeničnih bezgavk je v retrospektivnih raziskavah pokazala dobrobit tudi pri bolnikih s stadijem 4, ni pa bilo izvedenih dovolj prospektivnih raziskav, ki bi v tem stadiju ocenile napovedno vrednost tega posega. Večina bolnikov je primernih zgolj za paliativno zdravljenje.

Zdravljenje metastatskega raka sečnega mehurja

Rak mehurja je eden od agresivnejših epitelnih karcinomov, vendar je dobro občutljiv na kemoterapijo, ki predstavlja steber zdravljenja metastatske bolezni. Od leta 1990 se uporablja kombinacija KT s cisplatinom. V povprečju je srednje preživetje metastatskih rakov mehurja, zdravljenih s KT, okoli 16 mesecev. Pred uporabo kemoterapije pa je bilo srednje preživetje metastatskega raka sečnega mehurja tri do šest mesecev.

Učinek zdravljenja, ne glede na shemo kemoterapije, ocenimo po 2–3 ciklih kemoterapije s preiskavami, kot so CT prsnega koša in trebuha. Ob stagnaciji,

delnem ali popolnem odgovoru nadaljujemo še z dvema cikloma kemoterapije. Če bolniki niso primerni za kirurški poseg, prejmejo do šest ciklusov KT. Če po 2–3 ciklikih ne beležimo odgovora, lahko shemo KT zamenjamo, upoštevaje bolnikov PS, razširjenost bolezni ter vrsto predhodne KT.

Za reševalno kirurško zdravljenje se odločamo ob posamičnem oz. manjšem ostanku preostale bolezni ob dobrem odgovoru na KT. Zgolj kirurško zdravljenje ni uspešno pri metastatski bolezni, omejeni na en organ. Pristop je individualen, saj priporočila niso dodelana. Posameznim bolnikom z zasevki v regionalnih bezgavkah ter z dobrim odgovorom na KT lahko s kirurškim posegom omogočimo dolgo preživetje. Po priporočilih Onkološkega centra MD Anderson je odstranitev medeničnih ali retroperitonealnih bezgavk smiselna ob popolnem odgovoru na KT. Popoln odgovor v bezgavkah je težje ocenjevati. Na MD Anderson je vključitveni pogoj za kirurški poseg negativni citološki izvid vseh s CT-jem označenih patoloških bezgavk. Po popolni kirurški odstranitvi bolnik lahko prejme še dva ciklusa KT.

Vloga obsevanja pri nadzoru bolezni pri bolnikih z lokoregionalnim relapsom in z dobrim odgovorom na kemoterapijo ni poznana. Pri napredovalem ali metastatskem raku sečnega mehurja ima obsevanje paliativno vlogo. Uporabljamo ga za paliacijo bolečih kostnih zasevkov, zasevkov v možganih ali krvavečega tumorja ter s tem povezane hematurije.

Napovedni dejavniki za odgovor na zdravljenje in preživetje pri 1. in 2. redu KT

Bolniki z majhnim številom negativnih napovednih dejavnikov za odgovor na zdravljenje in preživetje lahko pričakujejo dober učinek zdravljenja s citostatiki. Bolnikom z več dejavniki tveganja pa lahko prihranimo neželene učinke zdravljenja s citostatiki, ki po pričakovanju ne bodo dali zelenega učinka. Za neodvisne napovedne dejavnike odgovora na zdravljenje in preživetja po zdravljenju z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin, cisplatin) so se izkazali PS enak ali večji od 1 in prisotnost zasevkov v notranjih organih. Bajorin je predstavil model treh skupin z različnim tveganjem na podlagi teh dveh dejavnikov. Ti dejavniki so bili preizkušeni pri novejših shemah kemoterapije ter so se uveljavili za fazo II kliničnih raziskav ter stratifikacijo v kliničnih raziskavah faze III.

Neodvisni napovedni dejavniki so bili predstavljeni v drugi liniji zdravljenja na bolnikih z odpornostjo na preparate platine ali hitrim progresom po kemoterapiji s platino. Podobno kot pri prvem redu KT sta izstopala dva neodvisna dejavnika tveganja, tj. prisotnost jetrnih zasevkov ter PS enak ali večji od 1. Poleg teh dveh pa je neodvisni dejavnik tveganja za preživetje vrednost Hb pod 100. Glede na vse te dejavnike so bolnike, zdravljene z vinfluninom, razvrstili v štiri skupine s preživetji 14,2 meseca, 7,3, 3,8 in 1,7 meseca.

V prihodnosti bodo poleg omenjenih napovednih dejavnikov pomembno vlogo za napoved odgovora na KT imeli molekularni označevalci.

Kemoterapija 1. reda

Kombinacija kemoterapije s cisplatinom predstavlja standard zdravljenja metastatskega raka sečnega mehurja. Klasična shema MVAC, ki je v uporabi od leta 1990, je bila primerjana z različnimi kombinacijami citostatikov v več randomiziranih raziskavah. V mednarodni raziskavi faze III so randomizirali 405 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom sečnega mehurja v dve skupini, ena je prejela kombinacijo GC (gemcitabin, cisplatin), druga pa MVAC. Na zdravljenje je odgovorilo 46 % bolnikov pri MVAC in 49 % pri GC. Srednje preživetje je bilo enako pri obeh režimih; tako je bilo srednje preživetje pri GC 14,8 mesecev ter 13,8 pri MVAC. Pri obeh shemah je bilo pribl. 10 % bolnikov z dolgim preživetjem (več kot 5 let). Največja razlika je bila v toksičnosti shem, in sicer je GC povzročil manj mukozitisa, febrilnih nevtropenij ter toksičnih smrti, vendar pa več trombocitopenij in anemij. Raziskovalci so zaključili, da obe shemi nudita primerljivo prednost v preživetju, vendar je kombinacija GC varnejša ter zato bolj primerna za bolnike z lokalno napredovalim oz. metastatskim rakom mehurja.

V drugi večji randomizirani fazi III so primerjali HD (high-dose intensity) MVAC z aplikacijami na dva tedna s podporo rastnih dejavnikov proti standardnemu MVAC. Preiskovalci niso uspeli dokazati daljšega preživetja pri HD-MVAC, poudarili pa so dobrobit pri preživetju brez napredovanja bolezni (2-letno preživetje brez napredovanja 24,7-% pri HD-MVAC proti 11,6-% pri MVAC), popolnem odgovoru (21-% pri HD-MVAC proti 9-% pri MVAC) ter celostnem odgovoru (62-% pri HD-MVAC proti 50-% pri MVAC). HD-MVAC se je izkazal za varnejšega kot klasični MVAC.

V prospektivni randomizirani raziskavi faze III je bila opravljena tudi primerjava HD-GC proti HD-MVAC z aplikacijami, ki so sledile na dva tedna s podporo rastnih dejavnikov pri obeh shemah. HD-GC ni uspešnejši kot shema HD-MVAC, vendar ima manj neželenih učinkov.

Shema GC in HD-MVAC dosejata najvišji priporočili za uporabo pri bolnikih z metastatsko boleznijo.

Odgovor na zdravljenje s kombinacijo KT, ki vključuje cisplatin, je bil ugotovljen v vseh organih z zasevki, vendar so ti odgovori najpogostejši v retroperitonealnih bezgavkah, kjer dosega 66 % z MVAC oz. 77 % z HD-MVAC. Odgovori v drugih organih dosega precej manjšo pogostost, tj. 29-% z MVAC ter 33-% pri HD-MVAC. Mesto zasevkov je pomemben napovedni dejavnik dolgega preživetja. 20,9 % bolnikov z zasevki v bezgavkah je preživel 5 let v primerjavi s 6,8 % bolnikov, ki so imeli zasevke v notranjih organih.

Kemoterapija za bolnike, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom

Izziv pri zdravljenju raka sečnega mehurja predstavljajo bolniki s slabšim PS, bolniki z zmanjšano ledvično zmogljivostjo ter bolniki s številnimi pridruženimi

bolezni. Večina bolnikov je kadilcev, s sočasno pridruženo npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo in srčno-žilno boleznijo.

Do 65 % bolnikov z urotelijskim rakom ni primernih za zdravljenje s KT s cisplatinom zaradi npr. zmanjšane ledvične zmogljivosti, srčnega popuščanja, ki ne dovoljuje izdatne hidracije v sklopu premedikacije. V kliničnih raziskavah, ki so bile zasnovane za bolnike, ki niso bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, so bili uporabljeni različni vključitveni oz. izključitveni kriteriji za zdravljenje s cisplatinom, kar je otežilo razlago in primerjavo rezultatov raziskav. Glede na to je bil sklenjen dogovor za uporabo sledečih kriterijev pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom: PS enak ali večji od 2, izčistek kreatinina, izračunan ali izmerjen po enačbi Cockcroft-Gault, je manj kot 60 ml/min, slušna okvara stopnje 2 ali več po CTCAE, periferna nevropatija stopnje 2 ali več po CTCAE in srčno popuščanje razred III po NYHA. Bolniki z eno ledvico in ohranjeno ledvično funkcijo so primerni za zdravljenje s cisplatinom. Ob mejni ledvični zmogljivosti 60 ml/min se glede na smernice NCCN lahko priporoča deljen odmerek cisplatin 35 mg/m² prvi in drugi dan.

Če obstajajo omenjene omejitve pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom mehurja, priporočamo druge sheme s karboplatinom ali taksani ali kemoterapijo z enim citostatikom. Alternativne sheme, ki vključujejo režime, kot so gemcitabin/karboplatin, gemcitabin/paklitaksel, karboplatin/gemcitabin/paklitaksel, metotreksat/karboplatin/vinblastin, so pokazale zmerno učinkovitost v raziskavah II/III faze.

Kemoterapija 2. reda

Zapleteno vprašanje, s katerim se sooča internist onkolog, je, s katero vrsto KT nadaljevati ob napredovali bolezni po prvem redu KT s cisplatinom oz. ob napredovali bolezni pri bolnikih, ki so prejeli KT s cisplatinom v neoadjuvantni ali adjuvantni obliki. Standardna KT drugega reda ni poznana. Edini citostatik, ki je registriran za uporabo v drugi liniji zdravljenja ob napredovanju bolezni po cisplatinu, je vinflunin, ki pa ni na voljo v Sloveniji. Vinflunin je novejši antimimetik iz razreda alkaloidov vinka, ki je v primerjavi s placebom oz. paliativnim podpornim zdravljenjem podaljšal celostno preživetje bolnikov z metastatskim rakom mehurja za približno dva meseca. Na podlagi tega je bil registriran pri Evropski agenciji za zdravila EMA (European Medicines Agency).

V manjši retrospektivni raziskavi, ki je zajela 42 bolnikov, so dokazali učinkovitost MVAC (aplikacija na dva tedna s podporo rastnega dejavnika) tudi pri bolnikih, ki so predhodno prejeli kombinacijo GC, še posebej, če je bil le-ta uporabljen v sklopu dopolnilne KT. Opozorili pa so na toksičnost sheme. Beležili so stranske učinke stopnje 3–4 pri kar 69 % bolnikov, štirje bolniki so umrli zaradi sepe.

V nedavni randomizirani raziskavi faze III so poudarili visok delež odgovorov pri kombinaciji gemcitabina, paklitaksela v 2. liniji, po napredovanju bolezni po KT prvega reda s cisplatinom.

Na splošno so bili odgovori na zdravljenje pri metastatskem raku sečnega mehurja slabši pri monoterapiji kot pri kombinaciji citostatikov.

Zaradi običajno hitrega napredovanja bolezni, ki vpliva na PS bolnika, pa se po smernicah v drugem redu zdravljenja priporoča manj toksična monoterapija z docetakselom, paklitakselom ali gemcitabinom. Več drugih citostatikov je pokazalo učinkovitost v raziskavah faze II, vendar so bili ti odgovori kratki: cisplatin, karboplatin, doksorubicin, 5-FU, ifosfamide, pemetreksed, metotreksat in vinblastin.

Priporočeno je vključevanje bolnikov v klinične študije.

Zapleti napredovale oz. metastatske bolezni

Bolniki, pri katerih ni mogoča operacija raka sečnega mehurja imajo, številne resne zaplete bolezni, kot so krvavitve iz tumorja, dizurija ter obstrukcija sečnih poti.

Ob hudi disuriji, ponavljajočih se krvavitvah iz mehurja, ki zahtevajo nado-meščanje krvnih derivatov, svetujemo obsevanje področja krvavečega tumorja. Hematurija pa se lahko pojavi v sklopu radiacijskega cistitisa, zato je pomembno, da ugotovimo vzrok krvavitve. Redko svetujemo paliativno radikalno cistektomijo. Pri starejših bolnikih z več pridruženimi boleznimi je po paliativni cistektomiji perioperativna obolevnost in smrtnost visoka.

Akutne večje krvavitve iz mehurja obravnava specialist urolog.

Pogost zaplet je zapora sečnih poti s tumorjem, ki mehansko zapira odtok ali pa pride do nje zaradi motene peristaltike sečnih poti ob invaziji tumorskih celic v ustje sečevodov. V nadaljevanju to lahko vodi do uremije. Vstavitve nefrostome je primernejše kot namestitve opornic v sečevode. Škodljivost kemoterapije za kostni mozeg povzroča več zapletov pri vstavljenih stentih, kot so okužbe ter krvavitve. Tumor lahko tudi preraste mesto stentov. Nefrostomo vstavi interventni radiolog, stente v sečevode pa urolog.

Z namenom preprečevanja ter odložitve zapletov na skeletu zaradi kostnih zasevkov, ki so prisotni pri kar 30–40 % bolnikov, uvedemo bisfosfonate. Bolnike moramo informirati o možnih zapletih takšnega zdravljenja, kot so osteonekroza spodnje čeljustnice in hipokalcemija. Pri zdravljenju z zolendronske kisline je treba kontrolirati laboratorijske parametre ledvičnega delovanja. Denosumab je protitelo, ki preko zaviranja osteoklastov preprečuje razgradnjo kosti. V nedavni raziskavi, ki je zajela tudi nekaj bolnikov z zasevki v kosteh zaradi raka sečnega mehurja, se denosumab ni pokazal za manj uspešnega od zolendronske kisline pri preprečevanju zapletov na skeletu zaradi kostnih zasevkov.

Zapleti zdravljenja

Sheme KT s cisplatinom so toksične in zahtevajo skrbno vodenje bolnika ter hitro obravnavo zapletov. Zaplete ob zdravljenju s kemoterapijo vodi internist onkolog v sodelovanju s specialisti drugih strok. Ob zdravljenju s cisplatinom

je pogosta okvara kostnega mozga, ki v skrajnem primeru lahko vodi do nevtropenične sepse in smrti. Pogostost febrilne nevtropenije pri klasični shemi MVAC je znašala 14 %. Bolnike je treba izčrpno informirati o možnih zapletih zdravljenja in poudariti pomen pravočasnega iskanja zdravniške pomoči. Bolnike z večjim tveganjem za nevtropenijo zaščitimo s podporo rastnih dejavnikov, ki so ključni pri shemah, kjer si aplikacije ciklusov sledijo na dva tedna. Zaradi pogostega vnetja sluznic so pomembni preventivni ukrepi v smislu izpiranja ustne votline z blagimi antiseptiki, nega zob z mehko ščetko ipd. Cisplatin je toksičen za ledvice, zato je potreben skrben nadzor ledvičnega delovanja, ki vključuje laboratorijsko analizo presnovkov, elektrolitov, izračun ali meritev vrednosti GFR. Pomembna je izdatna prehidracija in hidracija ob aplikaciji cisplatina.

Paliativna obravnava

V procesu paliativne obravnave poskušamo vzdrževati dobro kvaliteto življenja. Svetujemo in prilagodimo prehrano z namenom, da preprečimo ali upočasnimo kaheksijo. Svetujemo glede analgetikov za lajšanje bolečin. S pomočjo fizioterapije vzdržujemo mišično moč, mobilnost ter svetujemo glede pripomočkov, ki omogočajo bivanje doma. Posvečamo se psihosocialnim problemom ter svetujemo celotni družini glede možnosti socialne pomoči.

Zaključek

Pri približno polovici bolnikov z mišično invazivnim urotelijskim rakom se bo bolezen ponovila, kar je odvisno od patološkega stadija, ki predstavlja najpomembnejši napovedni dejavnik. Razširjenost bolezni opredelimo predoperativno z dvoročnim tipanjem mehurja, ko je bolnik pod anestezijo, in s CT- ali MR-preiskavo trebuha in prsnega koša. Ob sumu na zasevke v kosteh naredimo scintigrafijo skeleta. Citološko dokažemo zasevke na mestih, ki so dostopni punkciji. Primeren čas za slikovno potrditev kliničnega suma na razsoj je interval treh tednov, razen če simptomi ne zahtevajo urgentnega pristopa. Med simptome, ki zahtevajo takojšno slikovno preiskavo, so nevrološki simptomi oz. sum pritiska na hrbtenjačo ter zasevki v možganih. Diagnostiko izvede urolog ali internist onkolog, ki je do tedaj vodil bolnika. Kriteriji za napotitev na multidisciplinarni konzilij so: a) histološka potrditev novo odkritega raka sečnega mehurja z opravljenimi zamejitvenimi preiskavami, b) ugotovljeno napredovanje že zdravljenih znanih bolezni, c) ocena odgovora na dosedanje zdravljenje in dogovor o nadaljevanju zdravljenja, d) obravnava zapletov bolezni, npr. kronične hematurije. Konzilij predlaga možnosti zdravljenja, upoštevajoč patološki stadij bolezni, razširjenost bolezni, pridružene bolezni, ledvično funkcijo, ostale laboratorijske parametre ter PS bolnika. Pri starosti nad 70 let ter slabšim PS se bolnika lahko predstavi geriatru za oceno o primernosti zdravljenja s KT. Pri neoperabilnem raku sečnega mehurja ali metastatski bolezni je kemoterapija steber zdravljenja. Shema GC (gemcitabin/

cisplatin) je enakovredna shemi MVAC (metotraksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatin), vendar varnejša. Shema HD MVAC s podporo ravnega faktorja je bolj učinkovita v odstotku popolnih odgovorov ter preživetja brez bolezni kot standardna shema MVAC in ima manj stranskih učinkov. Ob dobrem odgovoru na KT sledi presoja o cistektomiji in odstranitvi medeničnih bezgavk oz. odstranitvi preostale bolezni. Bolniki z zgolj zasevki v bezgavkah imajo lahko dolgo preživetje ob multimodalnem zdravljenju. Če obstaja kontraindikacija za zdravljenje s cisplatinom, priporočamo kombinacijo kemoterapije s karboplatinom ali taksani, vendar so te manj učinkovite kot shema s cisplatinom. Ob relapsu bolezni po zdravljenju s kemoterapijo s cisplatinom je priporočena uporaba vinflunina, ki pa ni na voljo v Sloveniji. Vinflunin je edini citostatik, ki je pri bolnikih z relapsom po zdravljenju s cisplatinom pokazal razliko v srednjem preživetju, tj. dva meseca v primerjavi s paliativno obravnavo. Alternativno se za 2. red zdravljenja priporoča monoterapija z docetakselom, gemcitabinom ter paklitakselom, ki je pokazala zmerno učinkovitost v kliničnih raziskavah faze II/III. Kemoterapijo izvaja internist onkolog, cistektomijo z odstranitvijo medeničnih bezgavk pa kirurg urolog. Oba specialista morata biti strokovno usmerjena v obravnavo bolnikov z urološkimi raki.

Na področju raka sečnega mehurja v zadnjih letih ni bilo posebnega napredka. Kemoterapija ostaja najpomembnejše orodje pri obvladovanju metastatske bolezni. Namen radioterapije je paliativen. Tarčna zdravila do sedaj niso naredila pomembnega preboja v kliničnih raziskavah faze II.

Z zgodnjimi posledicami citostatskega zdravljenja se ukvarjata internist onkolog in radioterapevt. Mednje spadajo citopenije, okužbe, poslabšanje ledvične funkcije ob cisplatinu, krvavitve iz sečil.

Bolnika z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom sečil sledi internist onkolog, usmerjen v zdravljenje uroloških rakov, v sodelovanju s specialisti drugih strok.

Viri in literatura

1. Albers, P., Park, S. I., Niegisch, G. et al. (2011). Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*, 22(2), 288-294.
2. Bajorin, D. F., Dodd, P. M., Mazumdar et al. (1999). Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*, 17(10), 3173-3181.
3. Bamias, A., Dafni, U., Karadimou, A. et al. (2012). Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-denseregimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol*.
4. Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T. et al. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi 45-9.

5. Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Fougeray, et al. (2010). Prognostic factors in patients with advanced transitional cellcarcinoma of the urothelialtract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J ClinOncol*, 28(11), 1850-1855.
6. Bellmunt, J., Theodore, C., Demkov, T. et al. (2009). Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cellcarcinoma of the urothelialtract. *J ClinOncol*, 27(27), 4454-4461.
7. Castellano, D., Carles, J., Esteban, E. et al. (2012). Recommendations for the optimal management of early and advanced urothelialcarcinoma. *CancerTreat Rev*, 38(5), 431-441.
8. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone*. 2011 Jul;49(1):71-6
9. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G. et al. (2012). Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelialcancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J ClinOncol*, 30(2), 191-199.
10. de Vries, R. R., Nieuwenhuijzen, J. A., Meinhardt, W., Bais, E. M., & Horenblas, S. (2009). Long-term survival after combined modality treatment in metastatic bladder cancer patients presenting with supra-regional tumor positive lymphnodesonly. *Eur J SurgOncol*, 35(4), 352-355.
11. Donat, S. M., Herr, H. W., Bajorin, D. F. et al. (1996). Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. *J Urol*, 156(2 Pt 1), 368-371.
12. Edeline, J., Loriot, Y., Culine, S. et al. (2012). Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer*, 48(8), 1141-1146.
13. Edge, S. B. B., D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. (2010). *AJCC Cancer Staging Manual*: Springer.
14. Ficarra, V., Dalpiaz, O., Alrabi, N., Novara, G., Galfano, A., & Artibani, W. (2005). Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int*, 95(6), 786-790.
15. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., et al. (2011). A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 12(3), 211-214.
16. Henry DH, Costa L, Goldwasser F. etal (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronicacid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J ClinOncol*. Mar 20;29(9):1125-32.
17. Hussain, M., Vaishampayan, U., Du, W., Redman, B., & Smith, D. C. (2001). Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J ClinOncol*, 19(9), 2527-2533.
18. Karl, A., Carroll, P. R., Gschwend, J. E. et al. (2009). The impact of lymphadenectomy and lymphnodemetastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *EurUrol*, 55(4), 826-835.
19. Konety, B. R., Joslyn, S. A., & O'Donnell, M. A. (2003). Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol*, 169(3), 946-950.

20. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer. Version 1.2013., access 14.03.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
21. Roberts, J. T., vonderMaase, H., Sengelov, L. et al. (2006). Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol*, 17 Suppl 5, v118-122.
22. Shelley, M. D., Cleves, A., Wilt, T. J., & Mason, M. D. (2011). Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma. *BJU Int*, 108(2), 168-179.
23. Siefker-Radtke A., Dinney C.P.N., Czerniak B.A., Milikan R.E. In MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2.ed. Bladder Cancer. New York: McGraw-Hill, 2011:925-943
24. Stenzl A., Witjes J.A., Compérat E. et al. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic Uroweb 2011. http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012_Guidelines_large_text_print_total_file.pdf
25. Sternberg, C. N., de Mulder, P., Schornagel, J. H. et al. (2006). Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 42(1), 50-54.
26. Sternberg, C. N., de Mulder, P. H., Schornagel, J. H., Theodore, C., Fossa, S. D., van Oosterom, A. T., ... Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative, G. (2001). Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 19(10), 2638-2646.
27. Stimson, C. J., Cookson, M. S., Barocas, D. A. et al. (2010). Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and nodepositive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol*, 183(5), 1732-1737.
28. Vieweg, J., Gschwend, J. E., Herr, H. W., & Fair, W. R. (1999). The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol*, 161(1), 72-76.
29. vonderMaase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T. et al. (2000). Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 18(17), 3068-3077.
30. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (14.03.2013).
31. Wedding, U., Kodding, D., Pientka, L., Steinmetz, H. T., & Schmitz, S. (2007). Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 64(1), 1-9.