

VLOGA OBSEVANJA PRI RADIKALNEM ZDRAVLJENJU LOKALIZIRANEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Barbara Šegedin, Helena Barbara Zobec Logar
Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Rak sečnega mehurja je v Sloveniji tretji najpogostejši rak genitourinarnega sistema. Osnovno zdravljenje lokaliziranega raka sečnega mehurja je kirurško, vendar je operacija mutilantna, kar močno vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja. Radikalno obsevanje je v preteklosti veljalo za slabšo možnost zdravljenja. Glede na rezultate dosedanjih študij sta lokalna kontrola in celostno preživetje bolnikov po multimodalnem zdravljenju, ki vključuje transuretralno resekcijo tumorja, obsevanje in kemoterapijo, pri izbrani populaciji bolnikov enakovredna kirurškemu zdravljenju. Razvoj novih tehnik, ki omogočajo natančno obsevanje le visokorizičnega dela sečnega mehurja z višjo dozo, bo prispeval k zmanjšanju posledic obsevanja ter morda k izboljšanju lokalne kontrole bolezni.

Epidemiološke značilnosti

Rak sečnega mehurja je za rakom prostate in ledvic tretji najpogostejši rak genitourinarnega sistema. Po podatkih Registra raka je v Sloveniji za rakom sečnega mehurja v obdobju 2006 do 2010 zbolelo 1382 bolnikov, od tega 993 moških in 389 žensk.

Zdravljenje raka sečnega mehurja – od cistektomije do ohranitvenega zdravljenja

Zlati standard zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja predstavlja radikalna cistektomija s pelvično limfadenektomijo ter izpeljavo urina. Z razvojem novih kirurških tehnik izpeljave urina se je kvaliteta življenja bolnikov po operativnem zdravljenju sicer izboljšala, vendar pa nobena od tehnik ne omogoča enake funkcionalnosti kot intakten sečni mehur.

Z drugimi posameznimi metodami zdravljenja (transuretralna resekcija tumorja (TUR) sečnika, obsevanje, kemoterapija) je bila v primerjavi s kirurškimi serijami dosežena slabša lokalna kontrola in slabše celostno preživetje. Že v 80. letih prejšnjega stoletja so se kot alternativa radikalni cistektomiji pričeli upo-

rabljati multimodalni pristopi s kombinacijo transuretralne resekcije tumorja sečnika, obsevanjem ter kemoterapijo.

Leta 1988 je Housset s sod. objavil rezultate študije, v kateri so bili bolniki z rakom sečnega mehurja zdravljeni z uvodno radiokemoterapijo. Bolniki, ki so ob evaluacijski cistoskopiji dosegli popoln odgovor na zdravljenje, so bili kandidati za ohranitveno zdravljenje, ostali bolniki so zdravljenje nadaljevali z radikalno cistektomijo. S takim načinom zdravljenja so dosegli 63-% 5-letno celostno preživetje. Sledila je odmevna objava skupine iz Erlangna, ki je s kombinacijo transuretralne resekcije in radiokemoterapije dosegla 75 % popolnih odgovorov ter 66-% 3-letno celostno preživetje. Tudi v ostalih študijah multimodalnega ohranitvenega zdravljenja raka sečnika, objavljenih med leti 1986 in 2005, ki so skupno zajele več kot 1000 bolnikov, je bilo doseženo celostno preživetje med 50 in 60 %, sečni mehur pa je ohranilo 75 % bolnikov.

Bolnike s tumorji sečnega mehurja T1G3 sta vključevali le dve večji študiji; pri 141 bolnikih iz Erlangna se je bolezen v mehurju ponovila v 19 % oz. 30 % po 5 oz. 10 letih, kar je primerljivo s serijami bolnikov, zdravljenimi s TUR in intravezikalno (IVT) kemo- ali imunoterapijo. Le 15 % ponovitev je bilo po petih letih mišično invazivnih. V nizozemski seriji so bili bolniki s tumorji sečnika T1G3, zdravljeni s TUR ali s TUR, ki ji je sledila intravezikalna terapija oz. obsevanje (RT). Do ponovitve bolezni v mehurju je po TUR prišlo po 11 mesecih (mes), po TUR in intravezikalni terapiji po 19 mes ter po TUR in obsevanju po 25 mes. Mišično invazivnih ponovitev je bilo 27 %, 25 % in 17 % po TUR, TUR+IVT oz. po TUR+RT.

Kemoterapija v kombinaciji z obsevanjem poveča občutljivost tumorske celice za delovanje ionizirajočih žarkov, zavira repopulacijo tumorskih celic med obsevanjem ter morda zmanjša verjetnost ponovitve bolezni v oddaljenih organih, saj je verjetnost okultnih zasevkov pri bolnikih z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja tudi do 50-%.

Edina prospektivna randomizirana študija, ki je primerjala samo obsevanje in obsevanje s sočasno kemoterapijo, je v skupini kombiniranega zdravljenja dosegla boljšo lokalno kontrolo, vključila pa je le 99 bolnikov, kar je bilo premalo, da bi zaznala razliko v preživetju. V analizi serije iz Erlangna je bil odstotek popolnih odgovorov na zdravljenje višji pri kombiniranem zdravljenju (61 % za RT, 66 % za RT+karboplatin, 82 % za RT+cisplatin), kar se je odrazilo tudi v boljšem celostnem preživetju. Med novejšimi citostatiki so gemcitabin in taksani ob obsevanju v študijah faze I-II dosegli visok odstotek odgovorov na zdravljenje ob sprejemljivih neželenih učinkih.

Uvodna kemoterapija pred radikalnim lokalnim zdravljenjem je izboljšala celostno preživetje s 30 % na 36 % po 10 letih ne glede na izbor lokalnega zdravljenja (operacija ali obsevanje). Nasprotno pa dve randomizirani študiji, ki sta primerjali sočasno radiokemoterapijo z uvodno kemoterapijo ali brez nje, nista pokazali razlik v celostnem preživetju. Prednost uvodne kemoterapije je predvsem to, da ob popolnem odgovoru omogoča obsevanje sečnega mehurja z nižjo dozo, ob čemer je verjetnost zapletov zdravljenja manjša.

Najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na celostno preživetje bolnikov po ohranitvenem zdravljenju, sta radikalnost TUR in prisotnost hidronefroze, verjetnost lokalne ponovitve pa je večja pri bolnikih z višjim T-stadijem, multifokalnimi tumorji, anemijo in/ali obsežno tumorsko komponento in situ.

Primerjava cistektomije z ohranitvenim zdravljenjem raka sečnega mehurja

Pri ohranitvenem zdravljenju raka sečnika želimo doseči primerljivo preživetje bolnikov kot pri cistektomiji. Randomizirana študija, ki bi neposredno primerjala obe vrsti zdravljenja, ni bila nikoli izpeljana. Največja objavljena serija bolnikov, zdravljenih s cistektomijo, je pokazala odlično celostno preživetje po petih oz. desetih letih (60-% oz. 43-%). V skupini 1054 bolnikov je imelo 20 % bolnikov neinvazivni rak sečnika (T0, Ta, Tis), iz analize pa je bilo izključenih 10,6 % bolnikov, ki iz različnih razlogov niso bili primerni za operacijo. Serije bolnikov, zdravljenih z radikalno radiokemoterapijo, pa so po drugi strani vključevale tudi bolnike, neprimerne za operativno zdravljenje, in praviloma izključevale bolnike s površinskimi tumorji sečnika.

Če primerjavo omejimo na primerljive skupine bolnikov, je 5-letno celostno preživetje bolnikov v kirurških in ohranitvenih serijah 74-% in 75-% za tumorje T1 ter 47-% in 45-% za bolnike z mišično invazivnimi tumorji. Do lokalne ponovitve bolezni je po cistektomiji prišlo pri 30 % bolnikov, po multimodalnem ohranitvenem zdravljenju pa pri 21,4–24,5 %, od tega je do ponovitev mišično invazivnih oblik bolezni prišlo pri 11–11,6 % bolnikov.

Zapleti ohranitvenega zdravljenja

Po obsevanju stene sečnika izgubijo elastičnost zaradi razvoja fibroze, nastopi lahko oslabeledost mišice zapiralke, na sluznici sečnega mehurja se razvije patološko žilje. Na verjetnost pojava simptomov oz. stopnjo okvare vpliva skupna doza, velikost tumorja in tarčnega volumna, število predhodnih TUR in intravezikalne kemo- ali imunoterapije.

Po ohranitvenem zdravljenju je med vsemi akutnimi sopojavi najpogostejši prehodni uretricitis in enteritis. Med akutnimi simptomi je najpogostejša disurija (20,5 %), cistitis 3. stopnje se razvije v 8 %, od kroničnih simptomov pa v 2–18 % blaga disurija, zapovedovalnost pri uriniranju, proktitis in/ali diareja. Med bolniki, ki so ohranili sečni mehur, je z njegovim delovanjem zadovoljnih ali zelo zadovoljnih 79 %. V španski študiji, objavljeni 2010, so se kronični gastrointestinalni in genitourinarni zapleti 3. stopnje pojavili pri 1,3 oz. 5 % bolnikov. Spolna funkcija pri moških je po ohranitvenem zdravljenju boljša kot po cistektomiji, pogostost poznih gastrointestinalnih stranskih učinkov pa primerljiva.

Adaptivne tehnike obsevanja

Najpogosteje uporabljena tehnika obsevanja raka sečnega mehurja je še vedno obsevanje celega organa z varnostnim robom 2–3 cm. Osnovni problem radikalnega obsevanja predstavlja premikanje sečnega mehurja, ki med obsevanjem zaradi različne polnosti spreminja obliko, velikost in lego, ob tem pa je spremenjena tudi lega stene sečnika in samega tumorja. Zaradi obsežnih premikov organa je potreben velik varnostni rob, posledično so obsevalni volumni veliki, kar pomeni večjo verjetnost zgodnjih in poznih zapletov. Ob uporabi klasičnih obsevalnih tehnik in obsevanju celega sečnika pride do resnih poznih poobsevalnih zapletov v 5–10 % po dozi 50–60 Gy oz. v 10–20 % po dozi 60–70 Gy.

Z zmanjšanjem tarčnega volumna ob obsevanju samo prizadetega dela sečnika se zmanjša tudi verjetnost zapletov po obsevanju. Za zmanjšanje tarčnega volumna je poleg optimalnega slikovnega prikaza tumorja potrebna tudi uporaba tehnik za natančno in ponovljivo izvedbo obsevanja, kar lahko dosežemo z označitvijo tumorja s fiducijskimi označevalci ali lipiodolom ter uporabo »on-line« slikovno vodenega obsevanja (IGRT, cone-beam CT). Z opisanimi tehnikami lahko tarčni volumen zmanjšamo za 40–60 % ob enaki lokalni kontroli, celostnem preživetju in preživetju brez ponovitve bolezni. V prihodnosti lahko pričakujemo dodaten razvoj tehnik, ki bodo omogočale natančno obsevanje najbolj rizičnega dela sečnika z višjimi dozami ob zmanjšanju doze na celoten sečni mehur, kar bi lahko prispevalo k boljši lokalni kontroli bolezni.

Translacijske raziskave v povezavi z ohranitvenim zdravljenjem raka sečnega mehurja

Vloga molekularnih označevalcev pri napovedi izhoda ohranitvenega zdravljenja sečnega mehurja je v fazi raziskav. Do sedaj ni bilo potrjeno, da bi bilo prekomerno izražanje katerega od označevalcev nedvomno povezano z boljšim ali slabšim odgovorom na zdravljenje. Najbolj obetavne so ugotovitve, da je nezmožnost apoptoze zaradi prekomernega izražanja bcl-2 in/ali survivina lahko napovedni dejavnik lokalne ponovitve bolezni po zdravljenju raka sečnika z radiokemoterapijo. Skupina RTOG je pri bolnikih, vključenih v različne študije RTOG, ugotovila slabši odgovor na zdravljenje pri bolnikih s prekomernim izraženim Her-2/Neu in boljše celostno preživetje ter preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z izražanjem EGFR. V trenutno potekajoči študiji RTOG 0524 preizkušajo zdravljenje z radikalnim obsevanjem ob sočasni terapiji s paklitakselom in trastuzumabom pri bolnikih z rakom sečnika s prekomerno izraženostjo Her-2/Neu, ki niso primerni za radikalno cistektomijo.

Naše izkušnje z zdravljenjem raka sečnega mehurja

V obdobju 2006 do 2010 je bilo na OI z radikalnim obsevanjem zdravljenih skupno 66 bolnikov, 55 moških in 11 žensk, povprečne starosti 76,5 let (61–

91 let). Večina bolnikov je bila zdravljena z obsevanjem zaradi slabega stanja zmogljivosti in/ali starosti, zaradi česar niso bili primerni za cistektomijo ali pa so cistektomijo odklonili.

30 bolnikov (45 %) je prejelo kemoterapijo, štirje uvodno, 26 sočasno, ena bolnica pa uvodno in sočasno. Najpogosteje uporabljen citostatik sočasno z obsevanjem je bil gemcitabin. Povprečna ekvivalentna doza obsevanja na mehur ($\alpha/\beta=10$) je znašala $58,6 \pm 4,6$ Gy. Med negativnimi napovednimi dejavniki je bila hidronefroza prisotna pri desetih bolnikih, nepopoln TUR pri 13 in anemija pri osmih bolnikih. V povprečnem času sledenja 24,6 mesecev se je bolezen ponovila pri devetih bolnikih (13,6 %), pri petih lokalno (7,6 %), pri štirih v oddaljenih organih (6,1 %). Od petih bolnikov, pri katerih je prišlo do lokalne ponovitve, je bil eden zdravljen s TUR, trem je bila predlagana cistektomija, ki jo je ena bolnica odklonila, en bolnik pa je bil zaradi slabega splošnega stanja zdravljen simptomatsko. Pri enem bolniku je bila cistektomija narejena zaradi zmanjšane kapacitete mehurja (t.i. »vesica contracta«). 2-letno celostno preživetje bolnikov je bilo 51,5-%.

V letu 2012 so bili objavljeni rezultati študije faze I zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja z radikalnim obsevanjem in sočasno kemoterapijo z gemcitabinom. V letih 2004–2008 je bilo v študijo vključenih 33 bolnikov, ki so bili zaradi starosti ali sočasni bolezni neprimerni za cistektomijo. Uporabljeni so bili različni dozni nivoji gemcitabina, kot najprimernejša se je izkazala doza 75 mg/m² enkrat tedensko. Bolniki so na celoten mehur prejeli dozo 60 Gy, nekateri tudi dozo 46–50 Gy na področje medeničnih bezgavk. Samo pri enem bolniku (1/20) je bilo ob tej dozi gemcitabina in obsevanju celotne medenice zaradi stranskih učinkov zdravljenja treba prekiniti obsevanje. Najizrazitejši so bili gastrointestinalni stranski učinki. Pri tej dozi citostatika je bilo doseženo 82-% 3-letno preživetje brez lokalne ponovitve bolezni. Rezultati so spodbudni, če upoštevamo, da je skoraj polovica vključenih bolnikov zaradi slabe ledvične funkcije oz. zapore sečevoda sodila v skupino z negativnimi prognozičnimi dejavniki.

V skladu z razvojem obsevalnih tehnik v svetu tudi na Onkološkem inštitutu uporabljamo za ustrezen prikaz tumorja med obsevanjem metodo infiltracije ležišča tumorja z lipiodolom in slikovno vodeno obsevanje s CT cone-beam (CBCT).

Izbor bolnikov za zdravljenje z radikalnim obsevanjem

Indikacije za radikalno obsevanje raka sečnika:

- prehodnocelični rak sečnika stadija T2-T4a,
- kot alternativa cistektomiji pri bolnikih, pri katerih je po uvodni kemoterapiji dosežen popoln odgovor,
- ob kontraindikacijah za cistektomijo ali če bolnik odkloni operacijo.

Kontraindikacije za radikalno obsevanje raka sečnika:

- stanje zmogljivosti > 2 po WHO,

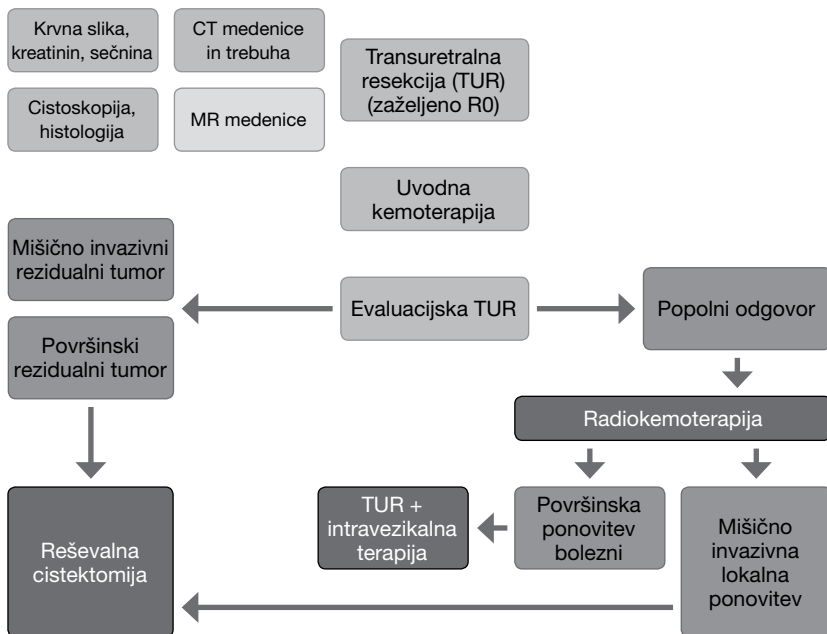
- vraščanje tumorja v medenično ali trebušno steno,
- bolezen razširjena v bezgavke ali oddaljene organe (pN+, M1),
- vnetna bolezen črevesja,
- predhodno obsevanje medenice.

Ohranitvene tehnike zdravljenja raka sečnika so primerne predvsem za starejše bolnike, ki so zaradi pridruženih bolezni ogroženi zaradi peri- in pooperativnih zapletov po radikalni cistektomiji. Večina objavljenih študij pa je vključevala le bolnike, ki so bili kandidati za reševalno cistektomijo ob slabem odgovoru na ohranitveno zdravljenje ali ob ponovitvi bolezni. Odločitev o vrsti lokalnega zdravljenja pri starejših bolnikih mora temeljiti na stanju zmogljivosti bolnika in pridruženih boleznih na podlagi validiranega "točkovnika", npr. »Charlson Comorbidity Index«. O smiselnosti radikalnega obsevanja je treba posebej premisliti pri bolnikih s kombinacijo anemije, preraščanja stene sečnika, nepopolne TUR in/ali obstruktivne uropatije.

Najprimernejši kandidati za ohranitveno zdravljenje so:

- bolniki s solitarnim tumorjem < 5 cm,

Slika 1. Shema ohranitvenega zdravljenja raka sečnega mehurja, ki jo uporabljamo v Sloveniji



- po TUR brez ostanka bolezni,
- brez tumorske komponente »in situ«,
- brez bolezni v regionalnih bezgavkah (N0),
- brez hidronefroze.

Pred odločitvijo o vrsti zdravljenja, ki je sprejeta na multidisciplinarnem konziliju, mora biti pri bolniku poleg cistoskopije z odvzemom tkiva za histološko preiskavo ter laboratorijskih preiskav opravljena tudi računalniška tomografija (CT) medenice in trebuha ter vsaj rentgensko slikanje prsnih organov. Boljši prikaz in opredelitev razširjenosti tumorja v sečniku omogoča magnetna resonanca (MR). Trenutno ni dokazov, ki bi podprli rutinsko uporabo PET/CT v diagnostiki regionalnega obsega bolezni (Slika 1).

Zaključek

Ohranitveno zdravljenje raka sečnega mehurja je primerna in ob ustreznem izboru bolnikov enakovredna metoda zdravljenja cistektomiji. Z optimizacijo obsevanja ob uporabi modernih obsevalnih tehnik, ki omogočajo doseganje višjih doz v tarčenem volumnu ob ustrezni lokalizaciji tarče, pričakujemo zmanjšanje stranskih učinkov obsevanja, obenem pa boljšo lokalno kontrolo bolezni.

Literatura

1. Balar A, Bajorin F, Milowsky Mi. Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy. *Ther Adv Urol* 2011; 3(3): 107-17.
2. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK et al. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 726-33.
3. Cowan RA, McBain CA, Ryder WD et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 197-207.
4. Hall R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M), and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 710.
5. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-2157.
6. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2106-11.
7. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. International Collaboration of Trialists, on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group) the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract

- Cancer Group, the Australian Bladder Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2171–77.
8. Khoshravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature. *Surg Oncol* 2012; 21(1): 17-22.
 9. Kragelj B, Zaletel-Kragelj L, Sedmak B, Cufer T, Cervek J. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 44-47.
 10. Kragelj B, Zaletel-Kragelj L. Phase I study of radiochemotherapy with Gemcitabine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102: 412-15.
 11. Mulders PF, Hoekstra WJ, Heybroek RP: Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumors. A prognostic factor analysis of 121 patients. Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 2001; 30: 914-17.
 12. eyromaure M, Slama J, Beuzebec P, Ponvert D, Debré B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology* 2004; 63: 73-77.
 13. Pos F, Remeijer P. Adaptive management of bladder cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20 (2): 116-20.
 14. Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1168-73.
 15. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71.
 16. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: The European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2004; 15 (1): 28-35.
 17. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (35): 5536-44.
 18. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 687-691.
 19. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-83.
 20. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 666-75.
 21. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4): 1072-80.
 22. Witjes J.A. (chair), E. Compérat, N.C. Cowan et al. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Uroweb 2012. Available at http://www.uroweb.org/gls/pdf/07_Bladder%20Cancer_LR.pdf
 23. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (15.03.2013).
 24. Zapatero A, Martin de Vidales C, Arellano R, Bocardo G, Perez M, Rios P. Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2010; 28 (4): 368-74.