

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA MOKRAČNOG MJEHURA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH BLADDER CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

MARIJA GAMULIN, IRA PAVLOVIĆ RUŽIĆ, MISLAV GRGIĆ, MARIJANA JAZVIĆ, MLADEN SOLARIĆ,
DAG ZAHIROVIĆ, ROBERT ZORICA, TOMISLAV OMRČEN, MARIJA PETKOVIĆ, MATE MATIĆ,
ŽELJKO FUČKAR, BORIS RUŽIĆ, JOSIP PASINI, MARIJAN ŠITUM, GORDANA ĐORĐEVIĆ,
DAMIR MILETIĆ, TADE TADIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN, DAVOR LIBRENJAK, IVAN GILJA,
KATARINA VILOVIĆ, BOŽO KRUSLIN, HRVOJE KUVEŽDIĆ*

Deskriptori: Tumori mokraćnog mjehura – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Urotelni rak najčešći je rak mokraćnog mjehura. Hematurija je najčešći simptom pri prezentaciji bolesti. Dijagnoza raka mokraćnog mjehura postavlja se uglavnom transuretralnom resekcijom nakon čega slijedi patohistološka dijagnoza. Nužno je utvrditi je li rak zahvatio mišićni sloj (mišićnoinvasivni rak) ili nije (mišićnoneinvasivni rak). Odluka o terapijskome modalitetu ovisi o kliničkom stadiju bolesti, prognostičkim čimbenicima i čimbenicima rizika. Za mišićnoneinvasivni rak mokraćnog mjehura uglavnom se preferira transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura s intravezikalnom instilacijom Calmette-Guérinova bacila (BCG) ili bez nje. Za invazivni je rak metoda izbora radikalna cistektomija. Radioterapija se rabi u radikalne i palijativne svrhe. Metastatska bolest najčešće se liječi kemoterapijom metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatinom (MVAC) ili gemcitabin/cisplatinom (GC). Svrha je ovog članka predstavljanje kliničkih uputa s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnika s rakom mokraćnog mjehura u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Urinary bladder neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Urothelial cancer is the most common bladder cancer. Hematuria is the most common presenting symptom in patients with bladder cancer. The most common diagnostics of bladder cancer is performed by transurethral resection of bladder after which pathohistological diagnosis is set. It is necessary to determine whether the cancer penetrated in muscle layer (muscle-invasive cancer) or not (muscle-noninvasive cancer). Decision on therapeutic modality depends on the clinical stage of disease and on prognostic and risk factors. For muscle non-invasive bladder cancer transurethral resection is preferred with or without intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin (BCG). For invasive cancer the method of choice is radical cystectomy. Radiotherapy is used in radical and palliative purposes. Metastatic disease is most frequently treated by chemotherapy metotrexate/vinblastine/doxorubicine/cisplatin (MVAC) or gemcitabine/cisplatin (GC). The purpose of this article is to present clinical recommendations to set standards of procedures and criteria in diagnostics, treatment and follow up of patients with bladder cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:292–297

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim urološkim društvom (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura, što će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika.

Prije početka liječenja bolesnika s rakom mokraćnog mjehura nužna je odluka multidisciplinarnog tima koji bi trebali činiti: urolog, radiolog, patolog i onkolog. Prema po-

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb** (dr. sc. Marija Gamulin, dr. med.; prim. mr. sc. Mislav Grgić, dr. med.; dr. sc. Mladen Solarić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka** (dr. sc. Ira Pavlović Ružić, dr. med.; Dag Zahirović, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Fučkar, dr. med.; doc. dr. sc. Gordana Đorđević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (Marijana Jazvić, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.; doc. dr. sc. Tade Tadić, dr. med.; dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.; prof. dr. sc. Katarina Vilović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek** (Mate Matić, dr. med.; prim. Hrvoje Kuveždić, dr. med.), **Klinička bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Gilja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

trebi se u tim mogu uključiti i liječnici drugih specijalnosti. Liječenje nerutinskih slučajeva ne bi se smjelo započeti bez timskog mišljenja.

Incidencija i smrtnost

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2010. godišne incidencija raka mokraćnog mjehura u Republici Hrvatskoj iznosila je 22,4 na 100.000 stanovnika (M 35, Ž 10,5).¹ Smrtnost od raka mokraćnog mjehura 2008. godine u Republici Hrvatskoj na 100.000 stanovnika bila je 5,3 (M 10,5, Ž 2,1).²

Dijagnoza

Patohistološka potvrda bolesti postavlja se nakon cistoskopije s transuretralnom resekcijom tumora ili biopsijom mokraćnog mjehura ili na osnovi nalaza cistektomije.

Indikacije za cistoskopiju:

- hematurija (prethodno isključen infekt);
- neobjašnjivi simptomi od strane donjeg dijela urinarnog trakta;
- citološki nalaz urina suspektan na malignitet.

Kombinacija citološke pretrage urina s cistoskopijom uspješnija je od same cistoskopije pri otkrivanju raka mokraćnog mjehura visokoga gradusa i Tisa.

Indikacije za transuretralnu resekciju mokraćnog mjehura:

- cistoskopski vidljiva tumorska tvorba u mokraćnome mjehuru i/ili zadebljanje stijenke mokraćnog mjehura prikazano MR-om, CT-om ili UZ-om;
- pozitivna citološka pretraga urina na maligne stanice.

Indikacije za ponovnu transuretralnu resekciju mokraćnog mjehura:

- ako se u patohistološkome materijalu ne opisuje postojanje mišićnog sloja;
- cistoskopski sumnjiv nalaz bez patohistološki dokazanog maligniteta ± pozitivna citološka pretraga urina na malignitet;
- nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije;
- nakon provedenoga prvog dijela združenog liječenja kemoradioterapijom kao alternativa cistektomiji.

Ponovna (sekundarna) transuretralna resekcija mokraćnog mjehura ponavlja se u razdoblju od 1 do 8 tjedana od inicijalne transuretralne resekcije, a to je razdoblje najčešće 4–6 tjedana.³

Patologija

Patološki opis nakon transuretralne resekcije mokraćnog mjehura treba sadržavati:

- histološki tip i podtip tumora;
- stupanj zloćudnosti tumora (»niski gradus« ili »visoki gradus«) ili stupnjevanje od GX do G4 (tablica 1);⁴
- status subepitelnoga vezivnog tkiva, mišićnog sloja sluznice te limfokapilarnu invaziju;
- zahvaćenost mišićnog sloja stijenke mokraćnog mjehura;
- ako u analiziranom tkivu nema mišićnog sloja, to patolog treba navesti (u tom slučaju treba ponoviti transuretralnu resekciju).⁵

Patološki opis nakon radikalne ili parcijalne cistektomije sa zdjelicom limfadenektomijom treba sadržavati:

- smještaj i veličinu tumora;
- histološki tip i podtip tumora;

Tablica 1. Stupanj diferenciranosti raka mokraćnog mjehura⁴
Table 1. Differentiation Grade of Bladder Cancer⁴

NS	niski stupanj
LG	low grade
VS	visoki stupanj
HG	high grade

Ako sustav stupnjevanja nije specifično određen, općenito se rabi sustav koji slijedi/If a grading system is not specified, generally the following system is used:

GX	stupanj zloćudnosti ne može se odrediti/grade cannot be assessed
G1	dobro diferenciran/well differentiated
G2	srednje diferenciran/moderately differentiated
G3	slabo diferenciran/poorly differentiated
G4	nediferenciran/undifferentiated

- stupanj zloćudnosti tumora (»niski gradus« ili »visoki gradus«) ili stupnjevanje od GX do G4;
- invaziju i dubinu invazije mišićnog sloja stijenke mokraćnog mjehura;
- prisutnost limfokapilarne invazije;
- opis prodora tumora u okolinu, odnosno zahvaćenost perivezikalnog tkiva, organa (prostata, maternica, rodnic) te zdjelice i trbušne stijenke;
- zahvaćenost reznih rubova i udaljenost tumora od reznih rubova;
- smještaj, broj pregledanih, broj i veličinu zahvaćenih limfnih čvorova.^{3,4,6}

Dijagnostička obrada

Dijagnostička obrada treba uključivati:

- anamnezu i klinički pregled;
- kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, klijens kreatinina, analiza sedimenta urina;
- citološka pretraga urina;
- UZ urotakta;
- cistoskopiju;
- nalaz transuretralne resekcije mokraćnog mjehura;
- rendgenogram prsišta;
- CT ili MR zdjelice i trbuha (MR je vrednija od CT-a za lokalni status koji uključuje i detekciju metastaza u limfne čvorove);³
- CT-uografiju (posebice kod sumnje na multifokalnost tumora) ili iv. uografiju;
- kod mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura preferira se CT prsišta umjesto rendgenograma prsišta.

Kod bolesnika sa simptomima proširuju se pretraga ovisno o sumnji na sijelo metastaza te uključuje:

- scintigrafija kostiju ako je alkalna fosfataza povišena ili postoji bolnost u kostima;
- MR ili CT mozga kod sumnje na moždane presadnice;
- biopsiju metastatskog čvora na vratu;
- FDG-PET/CT u bolesnika nakon terapije kad su druge metode insuficijentne za daljnju terapijsku odluku ili postoji sumnja na diseminaciju bolesti koju prethodna obrada nije pokazala.⁷

Određivanje kliničkog stadija bolesti (cTNM)

Stadij bolesti određuje se prema TNM-klasifikaciji, a temelji se na:

- bimanualnoj palpaciji (u anesteziji);
- patohistološkom nalazu nakon biopsije, transuretralne resekcije ili kirurškog zahvata;
- radiološkoj dijagnostici (tablica 2).⁴

Tablica 2. TNM-klasifikacija i stadiji raka mokraćnog mjehura prema American Joint Committee on Cancer (AJCC, sedmo izdanje, 2010).
Table 2. TNM Staging System for Bladder Cancer, American Joint Committee on Cancer (AJCC), (7th ed., 2010).

Primarni tumor (T) / Primary Tumor (T):			
Tx	primarni se tumor ne može odrediti/Primary tumor cannot be assessed		
T0	nema tumora/No evidence of primary tumor		
Ta	neinvazivni papilarni rak/Noninvasive papillary carcinoma		
Tis	rak <i>in situ</i> : »ravnih tumor«/Carcinoma <i>in situ</i> : »flat tumor«		
T1	tumor zahvaća subepitelno vezivno tkivo /Tumor invades subepithelial connective tissue		
T2	tumor zahvaća muskularis propriju/Tumor invades muscularis propria		
pT2a	tumor zahvaća superficialni sloj muskularis proprije (unutrašnju polovinu)/tumor invades superficial muscularis propria (inner half)		
pT2b	tumor zahvaća duboki sloj muskularis proprije (vanjsku polovinu)/tumor invades deep muscularis propria (outer half)		
T3	tumor zahvaća perivezikalno tkivo/tumor invades perivesical tissue		
pT3a	mikroskopski/microscopically		
pT3b	makroskopski (ekstravezikalna masa) /macroscopically (extravesical mass)		
T4	tumor zahvaća nešto što slijedi: stromu prostate, seminalne vezikule, uterus, vaginu, stijenke zdjelice ili abdominalnu stijenku /tumor invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall		
pT4a	tumor zahvaća stromu prostate, uterus, vaginu tumor invades prostatic stroma, uterus, vagina		
pT4b	tumor zahvaća stijenke zdjelice, abdominalnu stijenku /tumor invades pelvic wall, abdominal wall		
Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional Lymph Nodes (N):			
Regionalni limfni čvorovi uključuju primarnu i sekundarnu drenažnu regiju. Svi limfni čvorovi iznad bifurkacije aorte smatraju se metastatskim limfnim čvorovima. / Regional lymph nodes include both primary and secondary drainage regions. All other nodes above the aortic bifurcation are considered distant lymph nodes.			
Nx	ne može se procijeniti prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima/Lymph nodes cannot be assessed		
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima /No lymph node metastasis		
N1	metastaza u jednome limfnom čvoru zdjelice (hipogastričnom, opturatornom, vanjskom ilijakalnom ili presakralnome limfnom čvoru)/Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node)		
N2	multiple metastaze u limfnim čvorovima zdjelice (hipogastričnim, opturatornim, vanjskim ilijakalnim ili presakralnim limfnim čvorovima)/Multiple regional lymph node metastases in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node metastases)		
N3	metastaza u limfnom čvoru područja zajedničkih ilijakalnih limfnih čvorova/Lymph node metastases to the common iliac lymph nodes		
Udaljene metastaze (M) / Distant Metastasis (M):			
M0	nema udaljenih metastaza /No distant metastases		
M1	prisutne su udaljene metastaze /Distant metastases		
Stadiji bolesti /Anatomic Stage	TNM-klasifikacija /TNM Staging System		
Stadij/Stage 0a	Ta	N0	M0
Stadij/Stage 0is	Tis	N0	M0
Stadij/Stage I	T1	N0	M0
Stadij/Stage II	T2a, 2b	N0	M0
Stadij/Stage III	T3a, 3b, 4a	N0	M0
Stadij/Stage IV	T4b	N0	M0
	bilo koji T /Any T	N1-3	M0
	bilo koji T /Any T	bilo koji N /Any N	M1

Preporučeno liječenje za mišićnoneinvazivni rak mokraćnog mjehura (Ta, T1, Tis)

Liječenje mišićnoneinvazivnih tumora mokraćnog mjehura podrazumijeva:

- odstranjenje tumora;
- prevenciju recidiva i progresije.⁸

Postupci pri cTa – niski gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora. Jednokratna aplikacija citostatika intravezikalno unutar 24 sata (manji solitarni tumori).

Indukcijska intravezikalna aplikacija citostatika u trajanju od 6 tjedana (multipli i veliki tumori).

Praćenje podrazumijeva prvu cistoskopiju nakon 3 mjeseca, sljedeća je nakon 9 mjeseci, a dalje jedanput na godinu tijekom sljedećih 5 godina.

Postupci pri cTa – visoki gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.

Intravezikalna BCG-imunoterapija – 6 indukcijskih doza ili intravezikalna kemoterapija (mitomicin, doksorubicin).⁹

Praćenje podrazumijeva cistoskopiju s citološkom pretragom urina svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine nakon resekcije, zatim u 6-mjesečnim intervalima do ukupno 5 godina nakon resekcije, a radiološku dijagnostiku gornjeg dijela urotrakta svake 1–2 godine.

Postupci pri cT1 – niski gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.

Ponovna transuretralna resekcija unutar 2–6 tjedana od prve transuretralne resekcije.

Ako nakon ponovne transuretralne resekcije nema rezidualnog tumora, preporučuje se BCG-terapija dozama održavanja.*

Ako nakon prve resekcije postoji rezidualni tumor, potrebno je obaviti dodatnu resekciju i potvrditi da nema ostatne bolesti, nakon toga se preporučuje intravezikalna instilacija BCG ili intravezikalna aplikacija citostatika.**

Pozitivna citološka pretraga ili prisutnost bolesti 3 mjeseca nakon inicijalne resekcije i provedene BCG-imunoterapije indikacija su za cistektomiju.

Praćenje bolesnika podrazumijeva cistoskopiju i citološku pretragu urina svaka 3–6 mjeseci tijekom 2 godine, a nakon toga slijedi praćenje svakih 6 mjeseci^{9,10} te radiološka dijagnostika svake 2 godine.

Postupci pri cT1 – visoki gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.

Ponovna transuretralna resekcija unutar 2–6 tjedana od prve transuretralne resekcije.

Ako nakon ponovne resekcije nije potvrđena rezidualna bolest, preporučuje se BCG-imunoterapija dozama održavanja, a druga je mogućnost intravezikalna aplikacija mitomicina i doksorubicina.

Ako nakon prve resekcije postoji rezidualni tumor, dolazi u obzir dodatna resekcija.

Nakon toga slijedi BCG-imunoterapija dozama održavanja ili intravezikalna aplikacija citostatika.

Ako nakon ponovne resekcije postoji rezidualna bolest uz pridruženi Tis ili zahvaćanje prostatične uretre, preporučuje se radikalna cistektomija.

Radikalna cistektomija: multifokalni tumori, pridruženi Tis, tumori > 3 cm.

* Optimalna shema doza održavanja (»maintenance therapy«) nije definirana. Moguće su SWOG-shema: 6 indukcijskih doza, zatim trodnevne »booster« doze nakon 3 mjeseca, zatim šestomjesečnim intervalima do kraja 3. godine ili 6 indukcijskih doza, zatim reevalucija nakon 3 mjeseca pa mjesečne doze (12 ili 6 instilacija).

** Ako se planira očuvanje mjehura (engl. »bladder sparing approach«), resekcijom se može ukloniti svaki mišićnoneinvazivni tumor. Kod velikih tumora koji zahvaćaju cijeli lumen i većinu sluznice resekcija se u dva ili tri akta, tek nakon toga se primjenjuje dodatna resekcija.

Pozitivna citološka pretraga ili prisutnost bolesti 3 mjeseca nakon inicijalne resekcije i aplikacije 6 doza BCG-a indikacije su za cistektomiju.

Praćenje bolesnika podrazumijeva cistoskopiju s citološkom pretragom urina svaka 3–6 mjeseci tijekom prve 2 godine nakon resekcije, zatim u 6-mjesečnim intervalima, a radiološku dijagnostiku svake 1–2 godine.^{4,9,10}

Postupci pri Tisu

Standardna je terapija transuretralna resekcija s intravezikalnom BCG-imunoterapijom (6 indukcijskih tjednih doza).

Ako postoji kontraindikacija za primjenu BCG-a, preporučuje se intravezikalna aplikacija mitomicina (eventualno doksorubicina).

Ako nakon tri mjeseca nema znakova bolesti, nastavlja se BCG-imunoterapijom barem godinu dana (optimalna shema nije definirana).

Ako bolest perzistira nakon 3 mjeseca, može se intravezikalno aplicirati još 6 tjednih doza BCG-a ili se učini radikalna cistektomija.

Praćenje podrazumijeva tijekom prve 2 godine cistoskopiju s citološkom pretragom urina svaka 3 mjeseca, zatim svaka 4 mjeseca u 3. godini praćenja pa svakih 6 mjeseci u 4. i 5. godini praćenja.

Ako nema lokalnog recidiva, svakih se 6–12 mjeseci preporučuje UZ gornjeg dijela urinarnog trakta ili CT ili iv. urografija.^{9,11}

Ako se za vrijeme praćenja nakon transuretralne resekcije kod mišićnoneinvazivnog raka mokraćnog mjehura dobije nalaz pozitivne citološke pretrage urina na tumorske stanice bez vidljivog tumora u mokraćnome mjehuru, preporučuje se ponovna biopsija mokraćnog mjehura i dijagnostika eventualne ekstrevezikalne lokacije (CT-urografija, biopsija prostatične uretre).^{3,4,9}

Preporučeno liječenje za mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (T2-T4a)

Standardni oblik liječenja mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura jest radikalna cistektomija s limfadenektomijom.

Radikalna cistektomija trebala bi se indicirati u razdoblju kraćem od 12 tjedana nakon postavljanja dijagnoze raka mokraćnog mjehura.

Limfadenektomija znači uklanjanje zajedničkih ilijakalnih, vanjskih i unutrašnjih ilijakalnih te opturatorskih limfnih čvorova.^{6,10,12}

Parcijalna cistektomija podrazumijeva djelomično odstranjenje mokraćnog mjehura uz zdjelichnu limfadenektomiju.

Primjenjuje se kad je tumor smješten na »kupoli« mokraćnog mjehura, kad nema Tisa, kada se ne kompromitira kontinencija (dovoljan kapacitet ostatnoga mokraćnog mjehura) te kada se može postići uredan patohistološki rub od najmanje 2 cm.⁴

Kod bolesnika s mišićnoinvazivnim rakom mokraćnog mjehura kao alternativa radikalnoj cistektomiji može se provesti poštedna terapija uz očuvanje mokraćnog mjehura trimodalnom terapijom (potpuna transuretralna resekcija sa združenom radiokemoterapijom).^{13–15}

Preporučuje se 3-dimenzionalna konformalna tehnika (3D-CRT) ili tehnika snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) s dozom zračenja od 60 Gy na mokraćni mjehur uz dodatak »boosta« (poticajne doze) na području tumora mokraćnog mjehura do ukupne doze zračenja od 62 do 66 Gy (dnevna je tumorska doza 1,8–2 Gy).

»Boost« se može aplicirati teleradioterapijom ili intersticijskom brahiterapijom.^{4,16–18}

Nezahvaćeni se limfni čvorovi ne zrače.¹⁸

Pri trimodalnom liječenju^{4,10,19} kao citostatik se preporučuje cisplatin.¹²

Alternativa cisplatinu jesu mitomicin C te 5-fluorouracil.¹⁹

Uz klirens kreatinina manji od 60 ml/min daje se karboplatina (najčešće AUC 5).

Četiri do šest tjedana nakon provedene radiokemoterapije s apliciranih 40 Gy, radi procjene učinkovitosti terapije mora se učiniti cistoskopija; u slučaju potpune regresije tumora nastavlja se kemoradioterapija dodavanjem doze zračenja od 20 do 25 Gy,²⁰ a ako se otkrije ostatna mišićnoinvazivna bolest, nužno je učiniti (spasonosnu) cistektomiju.¹³

Bolesnici s pozitivnim zdjelichnim (lokoregionalnim) limfnim čvorovima liječe se kao T4b.^{4,12}

Neoadjuvantno liječenje kemoterapijom baziranom na cisplatinu poboljšava 5-godišnje preživljenje za 5% i 5-godišnje razdoblje bez bolesti za 9%–13% u odnosu na samu cistektomiju.^{4,21}

Neoadjuvantna se kemoterapija ne preporučuje kod ECOG PS ≥ 2 i/ili znatnije oštećene renalne funkcije.¹²

Preporuke za liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom:

- T2 i T3 prije planirane cistektomije;^{4,10,12}
- zahvaćeni limfni čvorovi;²¹
- T4a;
- postojanje limfovaskularne invazije i visoki gradus tumora;
- hidronefroza blažeg stupnja.²²

Pozitivan odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju definira se kao postkemoterapijski patohistološki stadij $\leq T1$.¹⁰

U neoadjuvantnom liječenju preporučuje se ordinacija triju ciklusa prema MVAC-protokolu (metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatin)^{3,4,12,21,22} ili rjeđe prema CMV-protokolu (cisplatin/metotreksat/vinblastin).^{4,21}

Nakon neoadjuvantne kemoterapije trebala bi uslijediti radikalna cistektomija s bilateralnom zdjelichnom limfadenektomijom uz odstranjenje ≥ 10 limfnih čvorova.^{6,10,12,21,22}

Adjuvantno liječenje kemoterapijom uglavnom se ne preporučuje jer nema jasnog dokaza o učinkovitosti.²⁰ Može se razmotriti:

- nakon radikalne cistektomije kod $>T3$;
- pozitivnih zdjelichnih limfnih čvorova;
- od kemoterapijskih protokola preporučuju se 3–4 ciklusa kemoterapije po MVAC ili GC-protokolu (gemcitabin/cisplatin).^{4,21,22}

Preporučeno liječenje za mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura stadija T4b ili s pozitivnim zdjelichnim limfnim čvorovima

Terapija izbora je kemoterapija.

Prije terapijske odluke treba razmotriti potencijalne komplikacije s ciljem što bolje kvalitete života bolesnika.^{4,10}

Primarni tumor T4b s pozitivnim limfnim čvorovima ili bez njih jest neresektibilna bolest. Uz prisutnu simptomatologiju cistektomija može biti palijativan oblik liječenja. Indikacije za palijativnu cistektomiju jesu:

- uznapredovala zdjelichna bolest s jakim dizuričnim tegobama, jakim bolima ili recidivirajućom makrohemiturijom;^{4,12}
- nakon 2–3 ciklusa kemoterapije s radioterapijom ili bez nje potrebna je evaluacija odgovora s transuretralnom resekcijom mokraćnog mjehura, cistoskopijom i CT-om trbuha i zdjelice;

- ako je došlo do regresije tumora, može se nastaviti liječenje radiokemoterapijom ili, ako je moguće, cistektomijom;
- ako nema terapijskog odgovora, mijenja se protokol liječenja, u smislu druge linije kemoterapije;
- kod bolesnika sa sumnjom na pozitivnost limfnih čvorova na CT-u savjetuje se biopsija limfnih čvorova;
- bolesnici s pozitivnim limfnim čvorovima liječe se kemoterapijom s radioterapijom ili češće bez nje.

Praćenje bolesnika s mišićnoinvazivnim rakom mokraćnog mjehura

Nakon radikalne cistektomije:

- svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine nakon operacije: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, analiza sedimenta urina, citološka pretraga urina, CT prsišta, trbuha, zdjelice (ili MR);
- nakon 2 godine radiološka dijagnostika prema kliničkoj indikaciji, preostala obrada ovisno o simptomima;^{4,12}
- važno je pratiti bolesnike u perioperativnom periodu (minimalno 30 dana nakon operacije, a preferira se 90 dana nakon nje).⁶

Nakon parcijalne cistektomije:

- kao kod radikalne cistektomije uz napomenu: cistoskopija i citološka pretraga urina ± biopsije svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine nakon operacije, zatim produljiti interval između kontrolnih pregleda na svakih 6–12 mjeseci, preostala obrada ovisno o simptomima.^{4,12}

Nakon adjuvantnog liječenja:

- svakih 6 mjeseci: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, analiza sedimenta urina, citološka pretraga urina, rendgenogram ili CT prsišta;
- svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine, a poslije svakih 6 mjeseci: UZ urotrakta ili CT ili MR trbuha i zdjelice.^{4,10}

Preporučeno liječenje zbog lokalne povratne ili ostatne bolesti

Bolesnici liječeni radikalnim zračenjem koji imaju »bulky« reziidualnu bolest liječe se palijativnom kemoterapijom (vidi tekst o metastatskoj bolesti) jer kod njih nije moguće učiniti cistektomiju.

Ako nije prethodno provedena, može se indicirati radioterapija.

Kao palijativna terapija može se primijeniti i transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura.⁴

Spasonosna (»salvage«) i palijativna cistektomija indicirana je:

- kod bolesnika koji nisu odgovorili na konzervativnu terapiju (intravezikalna aplikacija BCG-a ili citostatika) mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura;
- nakon pojave povrata bolesti poslije provedene »bladder-sparing« terapije;
- kod neurotelnih karcinoma (kad loše odgovaraju na kemoterapiju i radioterapiju);
- kod formirane fistule, boli ili obilne makrohematurije;^{6,10,12}
- kod nezadovoljavajućeg odgovora pri trimodalnome poštednom liječenju (nakon doze zračenja od 40 Gy);
- nakon radioterapije ostatne mišićnoinvazivne bolesti mokraćnog mjehura;

- pri novonastalomu mišićnoinvazivnom raku;¹⁵
- pri pojavi povrata bolesti u mokraćnome mjehuru nakon parcijalne cistektomije.

Praćenje kod lokalne recidivne ili rezidualne bolesti

Bolesnici se prate svaka 3 mjeseca u prve 2 godine, a prema potrebi i češće:

- fizikalnim pregledom;
- laboratorijskim parametrima: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, citološka pretraga urina;
- cistoskopijom ako je potrebno;
- UZ-om urotrakta;
- CT-om ili MR-om trbuha i zdjelice;
- rendgenogramom prsišta.^{4,10}

Nakon 2 godine bolesnici se prate svakih 6 mjeseci:

- laboratorijskim parametrima: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, citološka pretraga urina;
- cistoskopijom ako je potrebno;
- CT-om zdjelice i trbuha;
- rendgenogramom ili CT-om prsišta.

Preporučeno liječenje metastatske bolesti (M1)

U slučaju koštanih metastaza kao dodatak liječenja kemoterapiji i/ili radioterapiji mogu se primijeniti i parenteralni ili peroralni bifosfonati uz uredne vrijednosti kreatinina i kalcija.¹² Cilj je liječenja bolesnika s metastatskim rakom mokraćnog mjehura što dulje preživljenje uz što bolju kvalitetu života.

Prva linija kemoterapije

U bolesnika prikladnih za liječenje kemoterapijom primjenjuju se:

- metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatina (MVAC), u četverotjednim ciklusima;
- metotreksat/vinblastin/cisplatina (CMV), u trojtjednim ciklusima kod bolesnika koji teže podnose MVAC ili imaju komorbiditete;
- cisplatina/gemcitabin*** (GC) u četverotjednim ciklusima.^{12,23}

Zbog manje toksičnosti uz jednaku učinkovitost GC-protokola u odnosu na MVAC-protokol preporučuje se aplicirati GC-protokol.^{5,6,12,16}

Kod bolesnika koji su u dobrom općem stanju s povišenim vrijednostima serumskog kreatinina, odnosno sniženim vrijednostima klirensa kreatinina može se rabiti gemcitabin kao monoterapija u trojtjednim ciklusima.²⁴ Učinkovitost kemoterapije procjenjuje se svaka 2–3 ciklusa kontrolnom obradom, koja uključuje kontrolni pregled, kliničku laboratorijsku i radiološku dijagnostičku obradu.²⁵

Kod bolesnika koji ne bi mogli podnijeti kemoterapiju u kojoj je cisplatina temeljni citostatik (njih 30–50%), s manjom učinkovitošću može se rabiti karboplatina (uobičajeno u ciklusima svaka 3 tjedna, AUC 5).^{4,10,12,16} Da bi se umjesto cisplatine rabila karboplatina, prema izjednačenim međunarodnim kriterijima genitourinarnih onkologa bolesnici moraju zadovoljiti barem jedan od kriterija:

*** Gemcitabin u kombinaciji s cisplatinom odobren je od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, *European Medicines Agency* i *Food and Drug Administration* kod bolesnika s uznapredovalim i metastatskim rakom mokraćnog mjehura. Nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

- ECOG PS ≥ 2 ;
- klirens kreatinina < 60 ml/min;
- gradus oštećenja sluha ≥ 2 ;
- gradus neutropenije ≥ 2 ;
- *New York Heart Association* (NYHA) stupanj III oštećenja srca.¹⁷

Druga linija kemoterapije

Nema standardnog stajališta za liječenje drugom linijom kemoterapije. Izbor njezine druge linije ovisi o:

- stanju bolesnika;
- laboratorijskim parametrima;
- protokolu prve linije kemoterapije;
- preporučuju se: kombinirana kemoterapija (MVAC, CMV, GC) ili monokemoterapija: cisplatina, karboplatina, doksorubicin, 5-fluorouracil, ifosfamid, metotreksat ili vinblastin.^{26–28}

Palijativna se radioterapija primjenjuje:

- u bolesnika s bolnim koštanim metastazama (jednokratno dozom zračenja od 8 Gy);
- u bolesnika s moždanim metastazama provodi se zračenje cijelog mozga bez prethodno kirurški odstranjene metastaze ili s njom (dozama zračenja od 20 Gy u 5 dnevnih frakcija ili 30 Gy u 10 dnevnih frakcija);²⁹
- kao palijativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti najčešće uz hematuriju (provodi se zračenje zdjelice s 30 Gy u 10 frakcija);
- palijativna radioterapija zbog kompresije ledne moždine (jednokratno dozom zračenja od 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 6 mjeseci).^{29,30}

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

Bolesnici se prate svaka 2–3 mjeseca, a ovisno o potrebi i češće:

- fizikalnim pregledom;
- laboratorijskim parametrima: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, pregled urina;

Ostala dijagnostička obrada indicira se u skladu sa simptomima i nalazom.

Posebni oblici raka mokraćnog mjehura

Rak pločastih stanica (5–10%) i adenokarcinom (oko 2%) rjeđi su tumori mokraćnog mjehura. Često se pojavljuju u kombinaciji međusobno ili s rakom prijelaznog epitela. Dijagnostika, praćenje i liječenje općenito su jednaki kao kod urotelnog raka. Kod mišićnoinvazivnog raka, pločastog raka i adenokarcinoma treba dati prednost kompletnoj resekciji u odnosu na kemoterapiju.^{6,13,26} Metastatski adenokarcinom može se liječiti bazično kombinacijom 5-fluorouracila i cisplatine.²⁶ Mikrocelularni rak (1%) mokraćnog mjehura najčešće se liječi kemoterapijom prema PE-protokolu (etopozid/cisplatina).^{6,13}

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2010;35.
2. World Health Organization, European Cancer Observatory, European Network of Cancer Registers (EUCAN), 2012. Dostupno na: <http://eco.iarc.fr/eucan/>. Pristupljeno: 13. 1. 2013.
3. *The Committee for Establishment of the Clinical Practice Guidelines for the Management of Bladder Cancer and Japanese Urological Association*. Evidence-based Clinical practice guidelines for bladder cancer (Summary – JUA 2009 Edition). *Int J Urol* 2010;17:102–24.
4. *National Comprehensive Cancer Network v 1.2013*. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 13/01/2013
5. *Amin MB, McKenney JK, Gladell PP i sur*. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 2013;63:16–35.
6. *Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP i sur*. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45–7.
7. *Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR i sur*. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Screening, diagnosis and molecular markers. *Eur Urol* 2013;63:4–15.
8. *Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W i sur*. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
9. *European Association of Urology Guidelines 2012*. Bladder Cancer Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). Dostupno na: <http://www.uroweb.org/guidelines>. Pristupljeno: 19/01/2013.
10. *Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T i sur*. Bladder cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi45–vi49.
11. *Burger M, Oosterlinck W, Konety B i sur*. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63(1):36–44.
12. *European Association of Urology Guidelines 2012*. Bladder cancer muscle-invasive and metastatic. Dostupno na: <http://www.uroweb.org/guidelines>. Pristupljeno: 13/01/2013.
13. *Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutiérrez L*. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature. *Surg Oncol* 2012;21:e17–e22.
14. *Koga F, Kihara K*. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: A contemporary review. *Int J Urol* 2012;19:388–401.
15. *Milošević M, Gospodarowicz M, Zieteman A i sur*. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007; 69 (Suppl 1A):80–92.
16. *de Wit R, Bellmunt J*. Overview of gemcitabine triplets in metastatic bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:191–7.
17. *Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J i sur*. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer »unfit« for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432–8.
18. *Hindson BR, Turner SL, Millar JL i sur*. Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group: 2011 consensus guidelines for curative radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *J Med Imag Rad Oncol* 2012;56:18–30.
19. *James N, Hussain S, Hall E i sur*. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88.
20. *Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ i sur*. Overview of bladder cancer trials in the radiation therapy oncology group. *Cancer* 2003;97(8 Suppl): 2115–19.
21. *Stenberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G i sur*. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013;63:58–66.
22. *Apolo AB, Grossman HB, Bajorin D i sur*. Practical use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Summary of section at the Society of Urologic Oncology annual meeting. *Urol Oncol* 2012; 30:772–80.
23. *Castellano D, Carles J, Esteban E i sur*. Recommendations for the optimal management of early and advanced urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2012;38:431–41.
24. *Bellmunt J, Albiol S, de Olano R i sur*. Gemcitabine in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 5):v113–v117.
25. *De Santis M, Bachner M*. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol* 2007;17:363–8.
26. *Sanpavde G, Stenberg CN, Rosenberg JE i sur*. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010;11:861–70.
27. *Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M i sur*. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173–81.
28. *Bellmunt J, Choueri TK, Fougery R i sur*. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28:1850–5.
29. *National Comprehensive Cancer Network v 1.2013*. Clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 24/02/2013.
30. *Prasad D, Schiff D*. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6:15–24.