

KLINI^KE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA MOKRA] NOG MJEHURA HRVATSKOGA ONKOLO[KOG DRU[TVA I HRVATSKOGA UROLO[KOG DRU[TVA HRVATSKOGA LIJE^NI^KOG 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 PAVLOVI] RU@I], MISLAV GRGI], MARIJANA JAZVI], MLADEN SOLARI],
DAG ZAHIROVI], ROBERT ZORICA, TOMISLAV OMR^EN, MARIJA PETKOVI], MATE MATI],
@ELJKO FU^KAR, BORIS RU@I], JOSIP PASINI, MARIJAN [ITUM, GORDANA \OR^EVI],
DAMIR MILETI], TADE TADI], @ELJKO KA[TELAN, DAVOR LIBRENJAK, IVAN GILJA,
KATARINA VILOVI], BO@O KRU[LIN, HRVOJE KUVE@DI] *

Deskriptori: Tumori mokra}nog mjehura – dijagnoza, patologija, lije-enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Urotelni rak naj-e{}i je rak mokra}nog mjehura. Hematurija je naj-e{}i simptom pri prezentaciji bolesti. Dijagnoza raka mokra}nog mjehura postavlja se uglavnom transuretralnom resekcijom nakon -ega slijedi patohistolo{ka dijagnoza. Nu`no je utvrditi je li rak zahvatio mi{i}ni sloj (mi{i}noinvazivni rak) ili nije (mi{i}noneinvazivni rak). Odluka o terapijskome modalitetu ovisi o klini-kom stadiju bolesti, prognosti-kim -imbenicima i -imbenicima rizika. Za mi{i}noneinvazivni rak mokra}nog mjehura uglavnom se preferira transuretralna resekcija tumora mokra}nog mjehura s intravezikalnom instilacijom Calmette-Guérinova bacila (BCG) ili bez nje. Za invazivni je rak metoda izbora radikalna cistektomija. Radio-terapija se rabi u radikalne i palijativne svrhe. Metastatska bolest naj-e{}e se lije-i kemoterapijom metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatinom (MVAC) ili gemcitabin/cisplatinom (GC). Svrha je ovog -lanka predstavljanje klini-kih uputa s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, lije-enja te pra}enja bolesnika s rakom mokra}nog 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.

Lije- Vjesn 2013;135:292–297

Hrvatsko onkolo{ko dru{tvo u suradnji s Hrvatskim urolo{kim dru{tvom (stru-na dru{tva Hrvatskoga lije-ni-kog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, lije-enje i pra}enje bolesnika oboljelih od raka mokra}nog mjehura. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stru-njaka koji su ponajprije raspravljani unutar u`e radne skupine, a potom usugla{eni elektroni-kim putem unutar ve}e grupe autora i kona-no na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izri-ito druga-ije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjedna-avanje i optimalizacija dijagnostike, lije-enja i pra}enja bolesnika oboljelih od raka mokra}nog mjehura, {to }e dovesti do pobolj{anja kvalitete zdravstvene za{tite ovih bolesnika.

Prije po-etka lije-enja bolesnika s rakom mokra}nog mjehura nu`na je odluka multidisciplinarnog tima koji bi trebali -initi: urolog, radiolog, patolog i onkolog. Prema po-

* Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (dr. sc. Marija Gamulin, dr. med.; prim. mr. sc. Mislav Grgi], dr. med.; dr. sc. Mladen Solari], dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Ka(telan, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka (dr. sc. Ira Pavlovi] Ru`i], dr. med.; Dag Zahirovi], dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petkovi], dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Fu-kar, dr. med.; doc. dr. sc. Gordana \or^evi], dr. med.; prof. dr. sc. Damir Mileti], dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (Marijana Jazvi], dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Ru`i], dr. med.; prof. dr. sc. Bo`o Kru{lin, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split, Split (doc. dr. sc. Tomislav Omr-en, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan [itum, dr. med.; doc. dr. sc. Tade Tadi], dr. med.; dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.; prof. dr. sc. Katarina Vilovi], dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek (Mate Mati], dr. med.; prim. Hrvoje Kuve`di], dr. med.), Klini-ka bolnica »Sveti Duh«, Zagreb (prof. dr. sc. Ivan Gilja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkolo{kog dru{tva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spin-i}eva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihva}eno 30. rujna 2013.

trebi se u tim mogu uklju-iti i lije-nici drugih specijalnosti. Lije-enje nerutinskih slu-ajeva ne bi se smjelo zapo-eti bez timskog mi{ljenja.

Incidencija i smrtnost

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

Dijagnoza

Patohistolo{ka potvrda bolesti postavlja se nakon cistoskopije s transuretralnom resekcijom tumora ili biopsijom mokra}nog mjehura ili na osnovi nalaza cistektomije.

Indikacije za cistoskopiju:

- hematurija (prethodno isklju-en infekt);
- neobja{njivi simptomi od strane donjeg dijela urinarnog trakta;
- citolo{ki nalaz urina suspektan na malignitet.

Kombinacija citolo{ke pretrage urina s cistoskopijom uspje{nija je od same cistoskopije pri otkrivanju raka mokra}nog mjehura visokoga gradusa i Tisa.

Indikacije za transuretralnu resekciju mokra}nog mjehura:

- cistoskopski vidljiva tumorska tvorba u mokra}nome mjehuru i/ili zadebljanje stijenke mokra}nog mjehura prikazano MR-om, CT-om ili UZ-om;
- pozitivna citolo{ka pretraga urina na maligne stanice.

Indikacije za ponovnu transuretralnu resekciju mokra}nog mjehura:

- ako se u patohistolo{kome materijalu ne opisuje postojanje mi{i}nog sloja;
- cistoskopski sumnjiv nalaz bez patohistolo{ki dokazanog maligniteta ± pozitivna citolo{ka pretraga urina na malignitet;
- nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije;
- nakon provedenoga prvog dijela zdru`enog lije-enja kemoradioterapijom kao alternativa cistektomiji.

Ponovna (sekundarna) transuretralna resekcija mokra}nog mjehura ponavlja se u razdoblju od 1 do 8 tjedana od inicijalne transuretralne resekcije, a to je razdoblje naj-e{e} 4–6 tjedana.³

Patologija

Patolo{ki opis nakon transuretralne resekcije mokra}nog mjehura treba sadr`avati:

- histolo{ki tip i podtip tumora;
- stupanj zlo}udnosti tumora (»niski gradus« ili »visoki gradus«) ili stupnjevanje od GX do G4 (tablica 1);⁴
- status subepitelnoga vezivnog tkiva, mi{i}nog sloja sluznice te limfokapilarnu invaziju;
- zahva}enost mi{i}nog sloja stijenke mokra}nog mjehura;
- ako u analiziranom tkivu nema mi{i}nog sloja, to patolog treba navesti (u tom slu-aju treba ponoviti transuretralnu resekciju).⁵

Patolo{ki opis nakon radikalne ili parcijalne cistektomije sa zdjeli-nom limfadenektomijom treba sadr`avati:

- smje{taj i veli-inu tumora;
- histolo{ki tip i podtip tumora;

Tablica 1. Stupanj diferenciranosti raka mokra}nog mjehura⁴
Table 1. Differentiation Grade of Bladder Cancer⁴

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

Ako sustav stupnjevanja nije specifi-no odre|en, op}enito se rabi sustav koji slijedi/If a grading system is not specified, generally the following system is used:

GX	stupanj zlo}udnosti ne mo`e 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 zlo}udnosti tumora (»niski gradus« ili »visoki gradus«) ili stupnjevanje od GX do G4;
- invaziju i dubinu invazije mi{i}nog sloja stijenke mokra}nog mjehura;
- prisutnost limfokapilarne invazije;
- opis prodora tumora u okolinu, odnosno zahva}enost perivezikalnog tkiva, organa (prostata, maternica, rod-nica) te zdjeli-ne i trbu}ne stijenke;
- zahva}enost reznih rubova i udaljenost tumora od reznih rubova;
- smje{taj, broj pregledanih, broj i veli-inu zahva}enih limfnih -vorova.^{3,4,6}

Dijagnosti-ka obrada

Dijagnosti-ka obrada treba uklju-ivati:

- anamnezu i klini-ki pregled;
- kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, klinrens kreatinina, analiza sedimenta urina;
- citolo{ka pretraga urina;
- UZ urotakta;
- cistoskopiju;
- nalaz transuretralne resekcije mokra}nog mjehura;
- rendgenogram prsi{ta;
- CT ili MR zdjelice i trbuha (MR je vrednija od CT-a za lokalni status koji uklju-uje i detekciju metastaza u limfne -vorove);³
- CT-urografiju (posebice kod sumnje na multifokalnost tumora) ili iv. urografija;
- kod mi{i}noinvazivnog raka mokra}nog mjehura preferira se CT prsi{ta umjesto rendgenograma prsi{ta.

Kod bolesnika sa simptomima pro{iru}e se pretraga ovisno o sumnji na sijelo metastaza te uklju-uje:

- scintigrafija kostiju ako je alkalna fosfataza povi{ena ili postoji bolnost u kostima;
- MR ili CT mozga kod sumnje na mo`dane presadnice;
- biopsiju metastatskog -vora 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

Odre|ivanje klini-kog stadija bolesti (cTNM)

Stadij bolesti odre|uje se prema TNM-klasifikaciji, a temelji se na:

- bimanualnoj palpaciji (u anesteziji);
- patohistolo{kom nalazu nakon biopsije, transuretralne resekcije ili kirur{kog zahvata;
- radiolo{koj 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 in situ: »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 ne{to 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 -vorovi (N) / Regional Lymph Nodes (N):			
Regionalni limfni -vorovi uključuju primarnu i sekundarnu drenažnu regiju. Svi limfni -vorovi iznad bifurkacije aorte smatraju se metastatskim limfnim -vorovima. / 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 -vorovima/Lymph nodes cannot be assessed		
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim -vorovima /No lymph node metastasis		
N1	metastaza u jednome limfnom -voru zdjelice (hipogastričnom, opturatornom, vanjskom ilijakalnom ili presakralnom limfnom -voru)/Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node)		
N2	multiple metastaze u limfnim -vorovima zdjelice (hipogastričnim, opturatornim, vanjskim ilijakalnim ili presakralnim limfnim -vorovima)/Multiple regional lymph node metastases in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node metastases)		
N3	metastaza u limfnom -voru područja zajedničkih ilijakalnih limfnih -vorova/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

Preporu-eno liječenje za mišne neinvazivni rak mokraćnog mjehura (Ta, T1, Tis)

Liječenje mišne neinvazivnih 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, slijedeća je nakon 9 mjeseci, a dalje jedanput na godinu tijekom slijedećih 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 pridruženih Tis ili zahvaćanje prostatične uretre, preporučuje se radikalna cistektomija.

Radikalna cistektomija: multifokalni tumori, pridruženih 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 u 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 mišne neinvazivni 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 citolo{ka pretraga ili prisutnost bolesti 3 mjeseca nakon inicijalne resekcije i aplikacije 6 doza BCG-a indikacije su za cistektomiju.

Pra}enje bolesnika podrazumijeva cistoskopiju s citolo{kom pretragom urina svaka 3–6 mjeseci tijekom prve 2 godine nakon resekcije, zatim u 6-mjese-nim intervalima, a radiolo{ku 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, preporu-uje 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, mo`e se intravezikalno aplicirati jo{ 6 tjednih doza BCG-a ili se u-ini radikalna cistektomija.

Pra}enje podrazumijeva tijekom prve 2 godine cistoskopiju s citolo{kom pretragom urina svaka 3 mjeseca, zatim svaka 4 mjeseca u 3. godini pra}enja pa svakih 6 mjeseci u 4. i 5. godini pra}enja.

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

Ako se za vrijeme pra}enja nakon transuretralne resekcije kod mi{i}noneinvazivnog raka mokra}nog mjehura dobije nalaz pozitivne citolo{ke pretrage urina na tumorske stanice bez vidljivog tumora u mokra}nome mjehuru, preporu-uje se ponovna biopsija mokra}nog mjehura i dijagnostika eventualne ekstrevezikalne lokacije (CT-urografija, biopsija prostati-ne uretre).^{3,4,9}

Preporu-eno lije-enje za mi{i}noinvazivni rak mokra}nog mjehura (T2-T4a)

Standardni oblik lije-enja mi{i}noinvazivnog raka mokra}nog mjehura jest radikalna cistektomija s limfadenektomijom.

Radikalna cistektomija trebala bi se indicirati u razdoblju kra}em od 12 tjedana nakon postavljanja dijagnoze raka mokra}nog mjehura.

Limfadenektomija zna-i uklanjanje zajedni-kih ilijakalnih, vanjskih i unutra}njih ilijakalnih te opturatornih limfnih -vorova.^{6,10,12}

Parcijalna cistektomija podrazumijeva djelomi-no odstranjenje mokra}nog mjehura uz zdjeli-nu limfadenektomiju.

Primjenjuje se kad je tumor smje{ten na »kupoli« mokra}nog mjehura, kad nema Tisa, kada se ne kompromitira kontinencija (dovoljan kapacitet ostatnoga mokra}nog mjehura) te kada se mo`e posti}i uredan patohistolo{ki rub od najmanje 2 cm.⁴

Kod bolesnika s mi{i}noinvazivnim rakom mokra}nog mjehura kao alternativa radikalnoj cistektomiji mo`e se provesti po{tedna terapija uz o-uvanje mokra}nog mjehura trimodalnom terapijom (potpuna transuretralna resekcija sa zdru`enom radiokemoterapijom).^{13–15}

Preporu-uje se 3-dimenzionalna konformalna tehnika (3D-CRT) ili tehnika snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) s dozom zra-enja od 60 Gy na mokra}ni mjehur uz dodatak »boosta« (poticajne doze) na podru-ju tumora mokra}nog mjehura do ukupne doze zra-enja od 62 do 66 Gy (dnevna je tumorska doza 1,8-2 Gy).

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

Nezahva}eni se limfni -vorovi ne zra-e.¹⁸

Pri trimodalnom lije-enju^{4,10,19} kao citostatik se preporu-uje cisplatin.¹²

Alternativa cisplatinu jesu mitomicin C te 5-fluorouracil.¹⁹

Uz klirens kreatinina manji od 60 ml/min daje se karbo-platina (naj-e{e}e AUC 5).

^etiri do {est tjedana nakon provedene radiokemoterapije s apliciranih 40 Gy, radi procjene u-inkovitosti terapije mora se u-initi cistoskopija; u slu-aju potpune regresije tumora nastavlja se kemoradioterapija dodavanjem doze zra-enja od 20 do 25 Gy,²⁰ a ako se otkrije ostatna mi{i}noinvazivna bolest, nu`no je u-initi (spasonosnu) cistektomiju.¹³

Bolesnici s pozitivnim zdjeli-nim (lokoregionalnim) limfnim -vorovima lije-e se kao T4b.^{4,12}

Neoadjuvantno lije-enje kemoterapijom baziranom na cisplatinu pobolj{ava 5-godi{nje pre-ivljenje za 5% i 5-godi{nje razdoblje bez bolesti za 9%–13% u odnosu na samu cistektomiju.^{4,21}

Neoadjuvantna se kemoterapija ne preporu-uje kod ECOG PS ≥ 2 i/ili znatnije o{te}ene renalne funkcije.¹²

Preporuke za lije-enje neoadjuvantnom kemoterapijom:

– T2 i T3 prije planirane cistektomije;^{4,10,12}

– zahva}eni limfni -vorovi;²¹

– T4a;

– postojanje limfovaskularne invazije i visoki gradus tumora;

– hidronefroza bla`eg stupnja.²²

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

U neoadjuvantnom lije-enju preporu-uje se ordinacija triju ciklusa prema MVAC-protokolu (metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatin)^{3,4,12,21,22} ili rje|e prema CMV-protokolu (cisplatin/metotreksat/vinblastin).^{4,21}

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

Adjuvantno lije-enje kemoterapijom uglavnom se ne preporu-uje jer nema jasnog dokaza o u-inkovitosti.²⁰ Mo`e se razmotriti:

– nakon radikalne cistektomije kod $>T3$;

– pozitivnih zdjeli-nih limfnih -vorova;

– od kemoterapijskih protokola preporu-uju se 3–4 ciklusa kemoterapije po MVAC ili GC-protokolu (gemcitabin/cisplatin).^{4,21,22}

Preporu-eno lije-enje za mi{i}noinvazivni rak mokra}nog mjehura stadija T4b ili s pozitivnim zdjeli-nim limfnim -vorovima

Terapija izbora je kemoterapija.

Prije terapijske odluke treba razmotriti potencijalne komplikacije s ciljem {to bolje kvalitete `ivota bolesnika.^{4,10}

Primarni tumor T4b s pozitivnim limfnim -vorovima ili bez njih jest neresektabilna bolest. Uz prisutnu simptomatologiju cistektomija mo`e biti palijativan oblik lije-enja. Indikacije za palijativnu cistektomiju jesu:

– uznapredovala zdjeli-na bolest s jakim dizuri-nim tegobama, jakim bolima ili recidiviraju}om makrohema-turijom;^{4,12}

– nakon 2–3 ciklusa kemoterapije s radioterapijom ili bez nje potrebna je evaluacija odgovora s transuretralnom resekcijom mokra}nog 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 vena na CT-u savjetuje se biopsija limfnih vena;
- bolesnici s pozitivnim limfnim venama liječe se kemoterapijom s radioterapijom ili –e bez nje.

Praćenje bolesnika s mišćinom invazivnim 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 prsima, 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 prsima;
- svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine, a poslije svakih 6 mjeseci: UZ urotakta ili CT ili MR trbuha i zdjelice.^{4,10}

Preporučenje liječenja zbog lokalne povratne ili ostalne bolesti

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

Ako nije prethodno provedena, može se indicirati radioterapija.

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

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

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

- pri novonastalom mišćinom invazivnom raku;¹⁵
- pri pojavi povrata bolesti u mokraćnom 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 –e:

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

Preporučenje liječenja 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 –etverotjednim ciklusima;
- metotreksat/vinblastin/cisplatina (CMV), u trojtjednim ciklusima kod bolesnika koji te ne podnose MVAC ili imaju komorbiditete;
- cisplatina/gemcitabin*** (GC) u –etverotjednim 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 U 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 o{te}nja sluha ≥ 2 ;
- gradus neutropenije ≥ 2 ;
- *New York Heart Association* (NYHA) stupanj III o{te}nja srca.¹⁷

Druqa linija kemoterapije

Nema standardnog stajali{ta za lije-enje drugom linijom kemoterapije. Izbor njezine druge linije ovisi o:

- stanju bolesnika;
- laboratorijskim parametrima;
- protokolu prve linije kemoterapije;
- preporu-uju se: kombinirana kemoterapija (MVAC, CMV, GC) ili monokemoterapija: cisplatina, karboplatina, doksorubicin, 5-fluorouracil, ifosfamid, metotretsat ili vinblastin.²⁶⁻²⁸

Palijativna se radioterapija primjenjuje:

- u bolesnika s bolnim ko{tanim metastazama (jednokratno dozom zra-enja od 8 Gy);
- u bolesnika s mo` danim metastazama provodi se zra-enje cijelog mozga bez prethodno kirur{ki odstranjene metastaze ili s njom (dozama zra-enja od 20 Gy u 5 dnevnih frakcija ili 30 Gy u 10 dnevnih frakcija);²⁹
- kao palijativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti naj-e{e uz hematuriju (provodi se zra-enje zdjelice s 30 Gy u 10 frakcija);
- palijativna radioterapija zbog kompresije le|ne mo` din{e (jednokratno dozom zra-enja od 8 Gy uz o-ekivano trajanje `ivota do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz o-ekivano trajanje `ivota du`e od 6 mjeseci).^{29,30}

Pra}enje bolesnika s metastatskom bolesti

Bolesnici se prate svaka 2-3 mjeseca, a ovisno o potrebi i -e{e:

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

Ostala dijagnosti-ka obrada indicira se u skladu sa simptomima i nalazom.

Posebni oblici raka mokra}nog mjehura

Rak plo-astih stanica (5-10%) i adenokarcinom (oko 2%) rje| i su tumori mokra}nog mjehura. ^esto se pojavljuju u kombinaciji me|usobno ili s rakom prijelaznog epitela. Dijagnostika, pra}enje i lije-enje op}enito su jednaki kao kod urotelnog raka. Kod mi{i}noinvazivnog raka, plo-astog raka i adenokarcinoma treba dati prednost kompletnoj resekciji u odnosu na kemoterapiju.^{6,13,26} Metastatski adenokarcinom mo`e se lije-iti bazi-no kombinacijom 5-fluorouracila i cisplatine.²⁶ Mikrocelularni rak (1%) mokra}nog mjehura naj-e{e se lije-i kemoterapijom prema PE-protokolu (eto-pozid/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. *Milo{evi} 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.