

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

in

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

# 26. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

## IZZIVI V MULTIDISCIPLINARNI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z RAKOM SEČNEGA MEHURJA, PROSTATE, LEDVIC IN MOD

Kongresni center Bernadin, Portorož  
31. maj in 1. junij 2013

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

in

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

# 26. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

## IZZIVI V MULTIDISCIPLINARNI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z RAKOM SEČNEGA MEHURJA, PROSTATE, LEDVIC IN MOD

Kongresni center Bernadin, Portorož  
31. maj in 1. junij 2013

26. ONKOLOŠKI VIKEND  
(Zbornik)

Organizacijski odbor:  
S. Novaković, A. Duratović, J. Žgajnar

Strokovni odbor:  
B. Šeruga, B. Kragelj, B. Šegedin, H. B. Zobec Logar, B. Sedmak, M. Zupančič, S. Po-  
teko, J. Žgajnar, S. Novaković, I. Oblak, B. Jezeršek Novaković, B. Zakotnik

Lektor:  
Amela Duratović

Uredniki:  
S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar, A. Duratović

Izdala:  
Onkološki inštitut Ljubljana  
in  
Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva

Naklada:  
300 izvodov

Natisnil:  
Nejc d.o.o., Ljubljana, maj 2013

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.6-006(082)

ONKOLOŠKI vikend (26 ; 2013 ; Portorož)

Izzivi v multidisciplinarni obravnavi bolnikov z rakom sečnega mehurja, prostate, ledvic  
in mod : zbornik / 26. onkološki vikend, Portorož, 31. maj in 1. junij 2013 ; [uredniki S.  
Novaković ... et al.]. - Ljubljana : Onkološki inštitut : Kancerološko združenje Slovenskega  
zdravniškega društva, 2013

ISBN 978-961-6071-81-9 (Onkološki inštitut)  
1. Gl. stv. nasl. 2. Novaković, Srdjan  
266934272

# VSEBINA

POVZETEK POROČILA O IZVAJANJU DRŽAVNEGA PROGRAMA OBVLADOVANJA RAKA ZA LETO 2012 Branko Zakotnik . . . . .	5
EPIDEMIOLOGIJA RAKA PROSTATE, SEČNEGA MEHURJA, LEDVIC IN MOD V SLOVENIJI Maja Primic Žakelj, Vesna Zadnik, Tina Žagar . . . . .	16
PET/CT Z <sup>18</sup> F-FDG PRI UROLOŠKIH MALIGNOMIH Luka Ležaić . . . . .	24
PET/CT PRI RAKU PROSTATE Marina Hodolič . . . . .	28
POGLED UROLOGA NA OBRAVNAVO ZGODNJEGA RAKA PROSTATE Sandi Poteko . . . . .	33
RADIOTERAPIJA RAKA PROSTATE Borut Kragelj . . . . .	39
IZZIVI V OBRAVNAVI BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM RAKOM PROSTATE Boštjan Šeruga . . . . .	52
OBRAVNAVA MIŠIČNO NEINVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA Gregor Hlebič . . . . .	59
POGLED UROLOGA NA ZDRAVLJENJE MIŠIČNO INVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA Marko Zupančič . . . . .	73
VLOGA OBSEVANJA PRI RADIKALNEM ZDRAVLJENJU LOKALIZIRANEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA Barbara Šegedin, Helena Barbara Zobec Logar . . . . .	80



NEOADJUVANTNO IN ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE RAKA SEČNEGA MEHURJA Simona Borštnar . . . . .	88
IZZIVI V OBRAVNAVI NAPREDOVALEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA Marina Mencinger . . . . .	94
NOVOSTI IN IZZIVI V KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA LEDVIC Boris Sedmak . . . . .	105
STEREOTAKTIČNA RADIOTERAPIJA V OBRAVNAVI NAPREDOVALEGA RAKA LEDVIC Uroš Smrdel . . . . .	111
DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA LEDVIC Tomaž Milanez . . . . .	118
RAK MOD: OBRAVNAVA BOLNIKOV Z LOKALNO OMEJENO BOLEZNIJO IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAZŠEJANO OBLIKO BOLEZNI Breda Škrbinc . . . . .	125
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA MOD Andrej Kmetec . . . . .	132

# POVZETEK POROČILA O IZVAJANJU DRŽAVNEGA PROGRAMA OBVLADOVANJA RAKA ZA LETO 2012

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

## Uvod

Državni program obvladovanja raka (DPOR) je celovit program ukrepov in dejavnosti za obvladovanje raka v Republiki Sloveniji. Potrdila ga je Vlada Republike Slovenije. Za spremljanje izvajanja njegovih ciljev je minister za zdravje imenoval programski svet DPOR in koordinatorja DPOR, ki usklajuje dejavnosti, opredeljene v DPOR.

Programski cilji DPOR so:

1. **upočasniti povečevanje pogostosti raka,**
2. **zmanjšati umrljivost zaradi raka,**
3. **povečati preživetje,**
4. **izboljšati kakovost življenja bolnikov s celostno rehabilitacijo in povečati delež bolnikov z napredovalo boleznijo, ki so deležni paliativne oskrbe.**

V kolikšni meri dosegamo cilje, kje smo uspešni in kje ne, je vsebina letnega poročila o izvajanju DPOR. Sestavni del poročila so tudi izzivi oz. dejavnosti, ki so potrebne, da bi cilje programa dosegli.

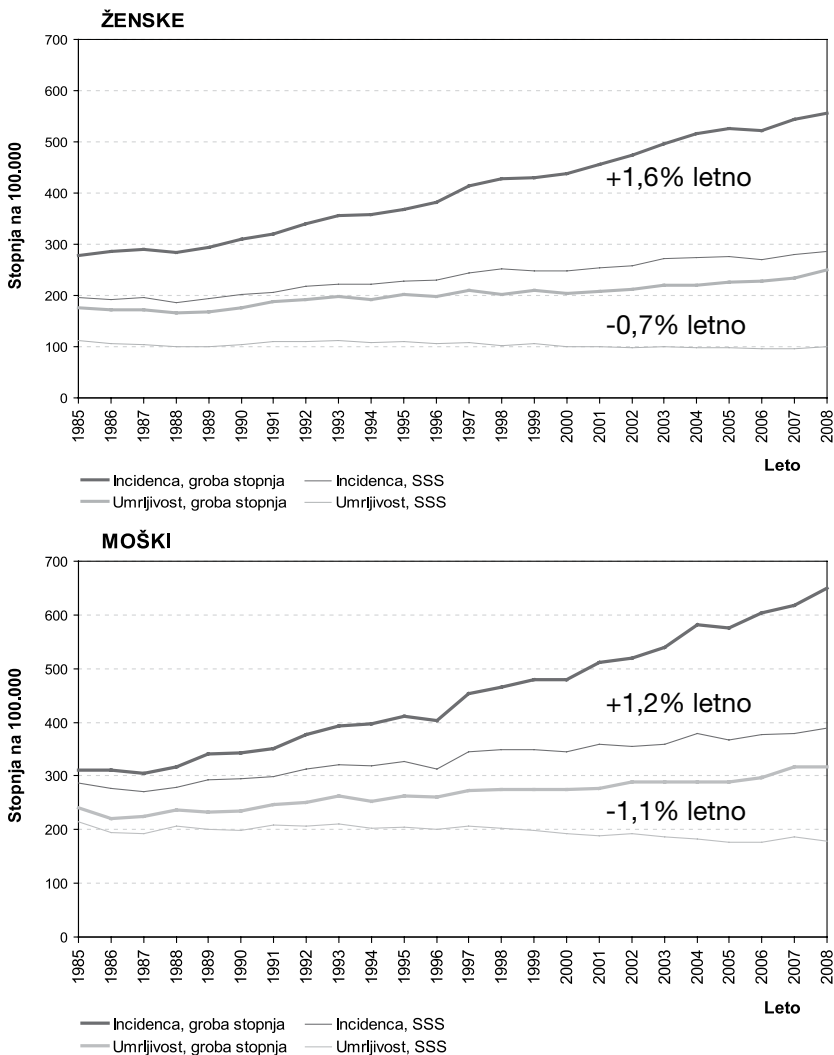
Za objektivno spremljanje programskih ciljev je treba spremljati kazalnike **bremena raka** (pogostost, umrljivost, preživetje) v Registru raka. Izvajati je treba dokazano učinkovite ukrepe **primarne in sekundarne preventivne**, zagotoviti zgodnjo in strokovno utemeljeno **diagnostiko in zdravljenje** ter glede na naravo bolezni izvajati **raziskovalno dejavnost** (čim več bolnikov vključiti v klinične raziskave, izvajati predklinične in epidemiološke raziskave). Za doseganje četrtega cilja pa je treba zagotoviti bolnikom **celostno rehabilitacijo in paliativno oskrbo**.

## Breme raka

Spodnji graf prikazuje trend pogostosti in umrljivosti za vse rake. Podatki kažejo, da se pogostost povečuje, umrljivost pa zmanjšuje. Cilj zmanjševanja umrljivosti dosegamo, seveda pa si želimo, da bo z vsemi ukrepi, opredelje-

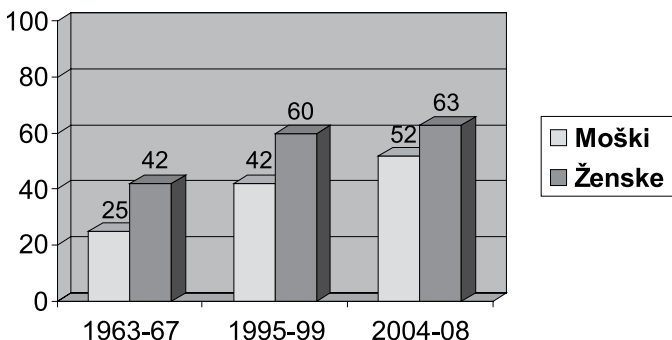
nimi v DPOR, še bolj upadala. Vsekakor bomo ta kazalnik spremljali v naslednjih letnih poročilih. Čeprav pri vseh rakih ne dosegamo cilja zmanjševanja pogostosti, pa se zmanjševanje kaže pri raku pljuč pri moških, kar je posledica učinkovitih ukrepov pri omejevanju uporabe tobačnih izdelkov, ter pri raku materničnega vratu zaradi učinkovitega in kakovostnega populacijskega pre-sejalnega programa ZORA.

**Slika 1:** Trend pogostosti in umrljivosti za vse rake



Prav tako opazujemo izboljšanje relativnega petletnega preživetja s časom za vse rake kot izraz boljše diagnostike in zdravljenja (prikazano spodaj). Prevalenca (živi bolniki, ki so kadar koli zboleli za rakom) na dan 31. 12. 2008 je bila 75.500. Med posameznimi raki so razlike v preživetju, natančni podatki o tem so objavljeni v letnih poročilih Registra raka in so dostopni na spletu ([www.slora.si](http://www.slora.si)). V nadaljnjih poročilih se bo treba osredotočiti na razloge in ukrepe za izboljšanje tega kazalnika na tistih področjih, kjer ni ugoden.

**Slika 2:** Relativno 5-letno preživetje za vse rake po spolu in obdobjih opazovanja



## Primarna preventiva

Primarna preventiva proti raku pomeni zmanjšanje ali odstranitev izpostavljenosti dejavnikom, ki vplivajo na pojavnost raka, in je eden od ključnih elementov DPOR. Med aktivnostmi na področju primarne preventive s kazalniki spremljamo: dejavnike vedenjskega sloga, dejavnike bivalnega okolja, okužbe, povezane z rakom.

### *Dejavniki vedenjskega sloga*

Z zdravim načinom življenja bi lahko zmanjšali obolevnost za rakom vsaj za 30 %. Med ključne dejavnike vedenjskega sloga, ki lahko pomembno prispevajo k zmanjšanju pojavnosti raka, so nekajenje in zmanjšanje tveganega in škodljivega pitja alkohola, zdrava prehrana, zadostna telesna dejavnost, ki krepi zdravje, ter zmanjšanje pojavnosti prekomerne telesne mase in debelosti. Med aktivnostmi primarne preventive na področju zdravega življenjskega sloga spremljamo naslednje kazalnike: kadilske navade, čezmerno pitje alkohola, uživanje sadja in zelenjave, debelost ter stopnjo telesne dejavnosti.

### *Kadilske navade*

**V obdobju 2001–2008 se je delež kadičev statistično značilno znižal skupno in pri obeh spolih.** V letu 2008 je tudi telefonska raziskava Eurobarome-

ter pokazala, da je Slovenija med državami z najnižjimi deleži kadilcev med prebivalci, starimi 15 let ali več, v EU. Obstajajo pa razlike v deležu kadilcev glede na izobrazbo in družbeni sloj. V vseh opazovanih letih je najvišji delež kadilcev pri najnižje izobraženih in pri najnižjih družbenih slojih.

Na tem področju smo v Sloveniji sprejeli številne sistemske ukrepe, katerih učinki se že kažejo. Že leta 1996 je bil sprejet Zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov, z dopolnitvijo zakona v letu 2007 pa se je Slovenija uvrstila med države, ki popolnoma prepovedujejo kajenje v vseh zaprtih javnih prostorih in na delovnih mestih.

## *Čezmerno pitje alkohola*

Slovenija med evropskimi državami izstopa po posledicah škodljivega in tveganega pitja alkoholnih pijač. Razveseljiv pa je podatek, da je **delež čezmernih pivcev alkohola v letih 2001–2008 pomembno upadel, pri obeh spolih ter v vseh starostnih, izobrazbenih in socialnih skupinah**. Več čezmernih pivcev alkohola je med moškimi, v višjih starostnih skupinah pri obeh spolih (55–64 let), pri nižje izobraženih in pri nižjih družbenih slojih. Poleg upoštevanja Zakona o omejevanju uporabe alkohola bo za zmanjšanje škodljivega in tveganega pitja alkoholnih pijač in njihovih posledic treba sprejeti in uresničevati celovito politiko in usmeriti ukrepanje predvsem v mlade.

## *Zdrava prehrana ter uživanje sadja in zelenjave*

Pogoje za zdrav življenjski slog omogoča tudi izvajanje Nacionalnega programa prehranske politike; z rezultati prvega prehranskega programa v obdobju 2005–2010 smo le deloma zadovoljni in pričakujemo sprejetje novega, ki bo še bolj usmerjen k zaustavitvi povečevanja oz. k zmanjšanju telesne mase prebivalcev in h krepitvi podpornih okolij za spodbujanje uravnoveženega prehranjevanja in telesne dejavnosti za zdravje za vse prebivalce Slovenije, še posebej za najbolj ranljive skupine. Med pozitivne premike na področju prehranjevanja sodijo na primer zmanjšano uživanje soli, sladkih pijač in večji delež uživanja oljčnega olja. Nezaželen pa je trend uživanja zelenjave in sadja, ki kaže, da je v letih 2001–2008 **upadel delež odraslih, ki uživajo zelenjavo in sadje 1-krat ali več kot 1-krat dnevno**, skupno in pri obeh spolih ter praktično pri vseh izobrazbenih skupinah. Izrazito bolj so zaradi nezadostnega uživanja zelenjave in sadja ogroženi nižje izobraženi in socialno ogroženi.

## *Stopnja telesne dejavnosti*

Delež ustrezno telesno dejavnih glede na priporočila SZO ostaja v opazovanih letih približno enak. Za obvladovanje debelosti in bremena kroničnih bolezni bo pomembno zvečati celotno količino telesne dejavnosti in izboljšati prehranjevalne navade večine ljudi. Strategija Vlade Republike Slovenije na področju telesne (gibalne) dejavnosti za krepitev zdravja, katere aktivnosti se

v letošnjem letu zaključujejo, zahteva sprejetje novega političnega dokumenta in večjo medresorno podporo ter bolj dosledno implementacijo ukrepov za zvečanje telesne dejavnosti vseh populacijskih skupin na vseh ravneh.

## Debelost

Delež debelosti se je v letih od 2001 do 2008 zvečal od 15 % na 16,2 %, vendar predvsem na račun porasta debelosti pri moških. Delež debelih je v vseh opazovanih letih večji pri moških kot pri ženskah. Pomembno večji je tudi delež debelih pri nižje izobraženih in pri osebah iz nižjih družbenih slojev.

**Slika 3:** Trendi izbranih dejavnikov vedenjskega sloga prebivalcev, starih 25–64 let, skupno, po spolu, izobrazbi in samoocenjenem družbenem sloju, v letih 2001–2008

	Trenutno kajenje					Uživanje svežega sadja 1x/dan ali pogosteje					Uživanje sveže zelenjave 1x/dan ali pogosteje				
	2001	2008	p	trend	smer	2001	2008	p	trend	smer	2001	2008	p	trend	smer
<b>Skupaj</b>	24,5	20,7	0,000		↓	55,6	54,3	0,127			67,7	56,2	0,000		↓
<b>Spol</b>															
Moški	28,5	23,6	0,000		↓	44,5	42,6	0,097			62,6	49,1	0,000		↓
Ženske	20,3	17,6	0,003		↓	66,8	66,7	0,954			72,8	63,8	0,000		↓
<b>Izobrazba</b>															
Osnovna šola ali manj	25,1	22,7	0,162			56,0	53,7	0,239			68,6	56,9	0,000		↓
Poklicna šola	28,7	25,1	0,009		↓	51,4	49,4	0,204			66,2	55,1	0,000		↓
Srednja šola	24,2	22,3	0,148			56,2	55,1	0,495			67,0	55,8	0,000		↓
Višja šola ali več	18,2	13,2	0,000		↓	60,0	58,5	0,365			69,2	57,1	0,000		↓
<b>Samoocenjeni družbeni sloj</b>															
Čisto spodnji in delavski	27,1	25,7	0,224			52,8	49,9	0,029			65,5	53,4	0,000		↓
Srednji	23,8	18,5	0,000		↓	56,5	56,0	0,647			68,3	57,2	0,000		↓
Višji srednji in zgornji	18,5	13,7	0,011		↓	61,0	62,3	0,593			72,0	60,2	0,000		↓
<b>Čezmerno pitje</b>															
<b>Indeks telesne mase nad 30</b>															
<b>Telesna dejavnost</b>															
	2001	2008	p	trend	smer	2001	2008	p	trend	smer	2004	2008	p	trend	smer
<b>Skupaj</b>	14,3	9,9	0,000		↓	15,0	16,2	0,044		↑	51,1	49,7	0,089		
<b>Spol</b>															
Moški	22,3	16,0	0,000		↓	16,2	18,4	0,010		↑	40,7	40,0	0,511		
Ženske	5,9	3,4	0,000		↓	13,8	13,9	0,947			61,8	60,0	0,133		
<b>Izobrazba</b>															
Osnovna šola ali manj	17,8	11,9	0,000		↓	22,5	25,9	0,048		↑	43,4	39,1	0,035		↓
Poklicna šola	16,5	13,2	0,003		↓	16,9	20,8	0,002		↑	53,9	52,0	0,242		
Srednja šola	11,5	8,3	0,001		↓	12,2	14,6	0,029		↑	58,2	56,1	0,168		
Višja šola ali več	10,8	7,6	0,001		↓	7,9	7,8	0,889			46,1	46,9	0,632		
<b>Samoocenjeni družbeni sloj</b>															
Čisto spodnji in delavski	17,0	12,3	0,000		↓	19,6	21,7	0,052			52,2	50,8	0,334		
Srednji	12,4	7,8	0,000		↓	13,3	12,6	0,424			54,2	51,6	0,034		↓
Višji srednji in zgornji	13,6	11,4	0,197			7,2	9,1	0,169			44,3	44,4	0,947		

## **Prednostne naloge in ukrepi na področju zdravega vedenjskega sloga, ki jih je treba podpreti s spremljanjem, so:**

- zdravje in zmanjševanje neenakosti v zdravju (zmanjševanje socialnih razlik) mora postati cilj Strategije razvoja Slovenije, z udejanjanjem ustreznih ukrepov v resornih politikah ter spremljanjem kazalcev doseganja resornih ciljev;
- razvoj in udejanjanje novih pristopov za vzgojo nekadilskih generacij;
- dosledno izvajanje Zakona o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov in uvajanje ukrepov skladno z novimi spoznanji o učinkovitosti posameznih ukrepov;
- sprejetje in izvajanje celovite politike za zmanjšanje škodljive in tvegane rabe alkohola z izvedbenimi načrti;
- sprejetje in izvajanje Nacionalnega programa prehranske politike in Strategije telesne dejavnosti, ki krepí zdravje, 2012-2022, s ciljem krepitve zdravja in uvajanja sistemskih ukrepov, ki zmanjšujejo socialne neenakosti na področju zdrave prehrane in gibanja, sprejetje zakonodaje, davčne in cenovne politike, ki bo zagotavljala večjo dostopnost zdravih živil in zdravega prehranjevanja ter zdravega življenjskega sloga vsem skupinam prebivalcev, še posebej najbolj ranljivim.

## ***Dejavniki bivalnega okolja***

Izpostavljenost rakotvornim snovem v bivalnem okolju naj bi bila odgovorna za manj kot 5 % rakov. Pomembna je izpostavljenost prašnim delcem PM10, ki jih človek proizvaja s svojimi aktivnostmi in so lahko posledica izpustov iz energetskih objektov, industrije, prometa, kmetijstva in individualnih kurišč. Še posebej so za zdravje ljudi nevarni delci, manjši od 10 µm, saj jih povezujejo z nastankom raka pljuč. Analize kažejo, da je približno polovica prebivalcev izpostavljenih letnim koncentracijam, ki presegajo priporočila SZO (20 µg PM10/m<sup>3</sup>), predvsem so to prebivalci večjih mest, Ljubljane in Maribora, ter prebivalci, ki živijo v okolici večjih industrijskih ali energetskih objektov.

## ***Okužbe, povezane z rakom***

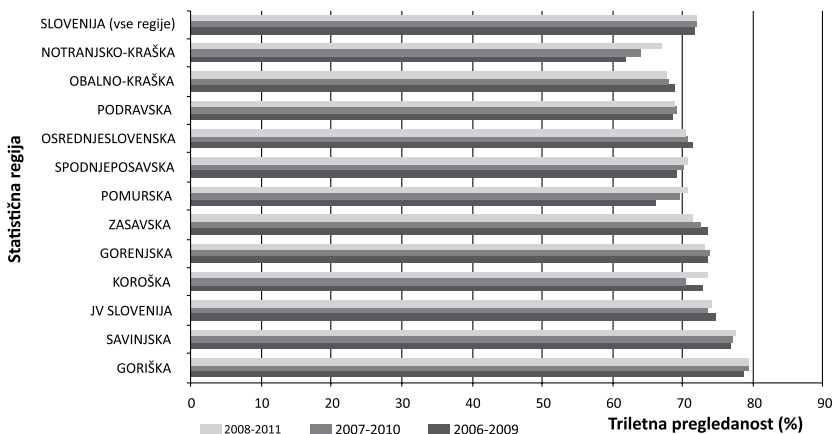
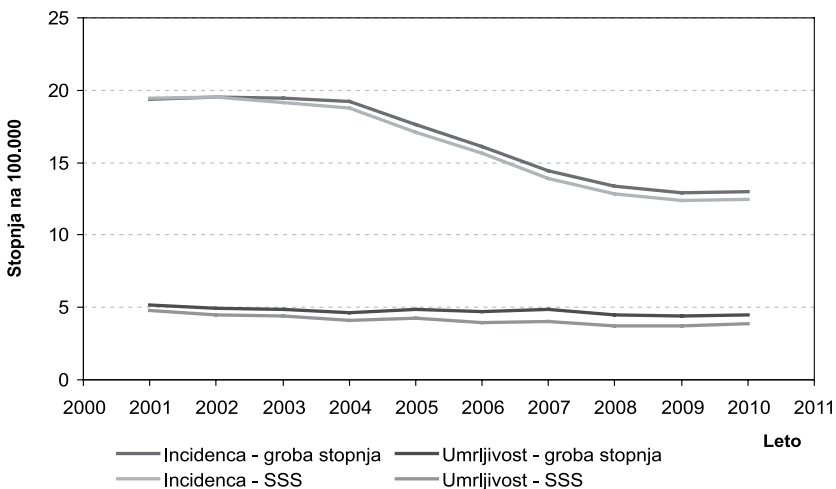
Nekatere nalezljive bolezni so povezane z nastankom raka. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije so nalezljive bolezni odgovorne za približno 6 % smrti zaradi raka v razvitem svetu. Virusni hepatitis B in C sta povezana z nastankom raka jeter, okužba s humanim papiloma virusom pa z rakom materničnega vratu in rakom ustnega žrela. Po incidenci hepatitisa B in C sodimo med države z nizko incidenčno stopnjo. Preventivni ukrepi vključujejo cepljenje in preprečevanje okužb. V Sloveniji je cepljenje proti okužbi z virusom hepatitisa B in proti okužbi z nekaterimi tipi humanih papilomskih virusov (HPV) vključeno v nacionalni imunizacijski program. Uvedeni ukrepi so pomemben korak k učinkovitejši primarni preventivi okužb, povezanih z rakom.

## Sekundarna preventiva

V Sloveniji potekajo vsi trije presejalni programi: ZORA (rak materničnega vratu), DORA (rak dojk) in SVIT (rak debelega črevesa in danke), za katere obstajajo dokazi o njihovi učinkovitosti. Njihovo izvajanje je tudi politična zaveza držav članic EU.

Program preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu – ZORA je najstarejši program. Kazalniki so skladni s priporočili, prav tako se kažejo učinki izvajanja programa v zmanjševanju pogostosti in umrljivosti, kar je prikazano v preglednicah spodaj.

**Slika 4:** Učinki izvajanja programa ZORA

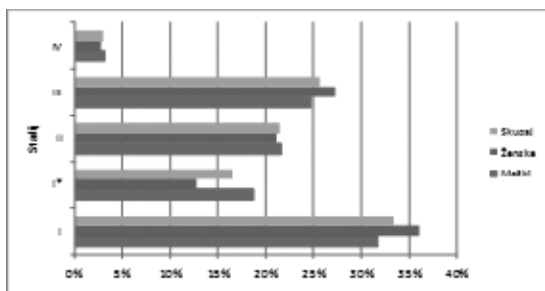
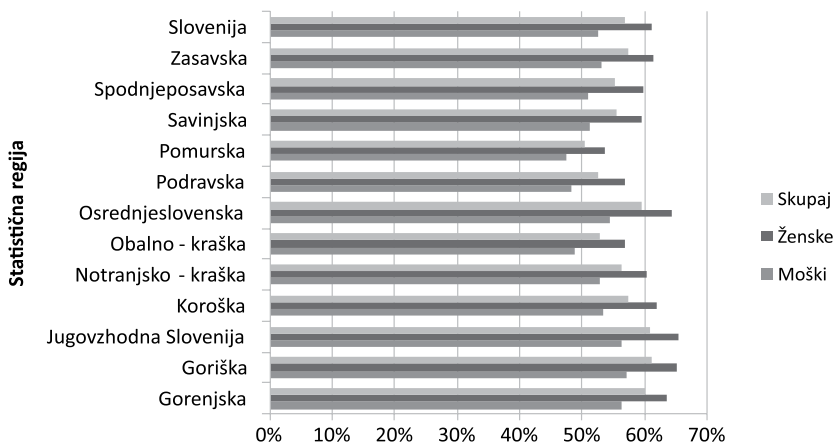




Program zgodnjega odkrivanja raka dojk – DORA dosega oziroma celo presega priporočene kazalnike kakovosti, vendar pa žal v njem sodelujejo le ženske iz osrednje Slovenije. Ženske, ki niso vključene v program DORA, pa lahko opravljajo priložnostno presejanje, ki pa ne dosega rezultatov organiziranega presejanja. Za priložnostno presejanje so značilni; klinični pregled dojk, mamografija (brez dvojnega odčitovanja), pregledi niso standardizirani, ni rutinskega spremljanja kazalnikov kakovosti, ženske se na preglede naročajo same. V letu 2013 je nujno treba storiti vse, da se program čim prej razširi po vsej Sloveniji. V ta namen je bil imenovan tudi Programski svet programa DORA.

Najmlajši presejalni program za odkrivanje raka na debelem črevesu in danke – program SVIT poteka četrto leto. Program SVIT se je tudi v primerjavi z drugimi državami izredno hitro in kakovostno razširil po vsej Sloveniji, tako da skoraj že dosega željeno pregledanosti (70-%) in zastavljene cilje. Ti so odkrivanje rakov v nizkih stadijih in v obliki predrakavih sprememb, kar je prikazano v preglednicah spodaj.

**Slika 5:** Stadiji rakov, odkritih v programu SVIT



## Diagnostika in zdravljenje

Zgodnja diagnostika in ustrezno zdravljenje zagotavljata najboljše preživetje in kakovost življenja. V spodnji preglednici 1 je prikazan stadij ob diagnozi za vse rake v Sloveniji v letu 2008. Cilj je, da bi bilo čim več rakov odkritih v omejenem stadiju. Da bi bolje razumeli razloge, ki vplivajo na zgodnje odkrivanje raka, smo se s predstavniki primarne zdravstvene dejavnosti dogovorili za izvedbo presečne raziskave o dejavnikih, ki vplivajo na zgodnjo/pozno diagnostiko raka v Sloveniji.

**Preglednica 1.** Razširjenost ob diagnozi (stadij) za vse rake (2008)

	Stadij	Štev. novih primerov	%
Vsi raki	OMEJEN	5527	48,8
	RAZŠIRJEN	3209	28,3
	RAZSEJAN	2261	19,9
	NI PODATKA	339	3,0
	<b>VSI</b>	<b>11336</b>	<b>100</b>

Na zahtevo društev bolnikov, in kot je to predvideno v DPOR, so bila v obdobju 2011/12 opredeljena merila in ustanove za izvajanje diagnostike in zdravljenja raka (mreža onkološke dejavnosti). Merila so bila oblikovana na predlog RSK za onkologijo in posameznih delovnih skupin, v katerih so sodelovali strokovnjaki z različnih področij. Na podlagi teh meril in mreže onkološke dejavnosti bo treba v prihodnje redno spremljati dejansko število po izvajalcih ter te podatke vključiti v letna poročila DPOR. To nam bo v pomoč pri spremljanju v DPOR predvidene postopne decentralizacije diagnostike in zdravljenja za pogoste rake v t. i. sekundarnih centrih. V poročilu prikazujemo tudi delež bolnikov, zdravljenih s kirurškimi posegi, sistemskim zdravljenjem in obsevanjem po stadiju bolezni v letu 2008 (preglednica 2). Podatki kažejo na primerno zdravljenje glede na priporočila za rak dojke, pljuč ter debelega črevesa in danke (morda premalo zdravljenih dopolnilno pri raku debelega črevesa in danke).

Podatki za rak prostate pa kažejo, da je to rak, kakor tudi področje (urološki raki), ki mu je treba v naslednjem letu nameniti posebno pozornost.

Za kakovostno obravnavo je zelo pomembna tudi dostopnost zdravljenja z obsevanjem. Kot kazalnik dostopnosti zdravljenja z obsevanjem, ki se trenutno izvaja le na OIL, je v spodnji preglednici poleg števila obsevalnih aparatov prikazan tudi trend čakalnih dob na obsevanje, ki so bile v zadnjih letih vzrok hudih javnih polemik. Z nakupom novih aparatov so te zdaj 22 dni.

**Preglednica 2.** Prvo zdravljenje po razširjenosti ob diagnozi za najpogostejše rake

MKB-10	Stadij	Štev. novih primerov	% operiranih	% zdrav. sistemske	% obsevanih
<b>debelo črevo in danka</b>	Omejen	196	90	4	3
	Razširjen	868	92	39	24
	Razsejan	350	57	41	11
	Ni podatka	32	9	0	6
	<b>Vsi</b>	<b>1446</b>	<b>81</b>	<b>34</b>	<b>17</b>
<b>pljuča</b>	Omejen	160	50	6	18
	Razširjen	383	14	43	62
	Razsejan	623	4	42	40
	Ni podatka	41	2	2	5
	<b>Vsi</b>	<b>1207</b>	<b>13</b>	<b>36</b>	<b>43</b>
<b>dojka</b>	Omejen	545	92	82	50
	Razširjen	496	90	92	57
	Razsejan	102	23	75	26
	Ni podatka	5	20	60	0
	<b>Vsi</b>	<b>1148</b>	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>50</b>
<b>prostata</b>	Omejen	785	50	36	8
	Razširjen	281	59	47	15
	Razsejan	75	9	64	9
	Ni podatka	44	9	39	2
	<b>Vsi</b>	<b>1185</b>	<b>48</b>	<b>40</b>	<b>9</b>

Leto	Število bolnikov na teleradioterapevtskem obsevanju	Število obsevalnikov	Povprečna čakalna doba na obsevanje
2007	4781	6	NP (višje kot 2008)
2008	5009	6,5	32
2009	5050	6	48
2010	5888	7	50
2011	6016	8	22

## Raziskovalna dejavnost

Za področje raka, na katerem se neprestano iščejo novi načini zdravljenja, je izredno pomembno, da je Slovenija vključena v mednarodne raziskovalne tokove, pa tudi, da izvajamo svoje raziskave. Na tem področju po zbranih podatkih poteka 61 predkliničnih in translacijskih raziskav, 15 epidemioloških ter 75 kliničnih raziskav. V klinične raziskave je bilo leta 2011 vključenih 480

bolnikov, kar je 4,4 % vseh bolnikov, ki so v tem letu zboleli za rakom (brez nemelanomskega kožnega raka). Dostopnost kliničnih raziskav je za bolnike zelo pomembna, saj je to včasih za nekatere edino dodatno upanje. Cilj, ki ga opredeljujejo tudi mednarodne organizacije na področju raka, je, naj bi bilo v klinične raziskave vključenih od 5 do 10 % bolnikov.

## **Celostna rehabilitacija**

Zelo pomembno področje je skrb za kakovost življenja bolnikov po zdravljenju. To je področje, na katerem društva bolnikov zahtevajo bistveno boljši pristop zdravstvenih organizacij in več pravic v okviru obveznega zdravstvenega varstva, kot jih je bilo do zdaj. Na tem področju smo zato v DPOR opredelili te postopke in cilje:

- opredelitev modela celostne rehabilitacije (časovni potek, vsebina in kazalniki ugotavljanja uspešnosti) na modelu bolnic z operabilnim rakom dojke (OIL, IRIRS);
- priprava načrta rehabilitacije ob diagnozi po operaciji, podobno kot je to pri dopolnilnem zdravljenju;
- ustanovitev ambulante, v kateri bi zahtevnejše primere obravnavali timsko;
- postopen prenos modela celostne rehabilitacije tudi na druge rake;
- časovni načrt: do konca 2012.

## **Paliativna oskrba**

Za področje paliativne oskrbe je bila imenovana nacionalna koordinatorica za Državni program paliativne oskrbe (ki vključuje vse bolnike) asist. mag. Mateja Lopuh, dr. med., spec. anesteziolog. Državni program paliativne oskrbe in Akcijski plan je tako kot DPOR sprejela Vlada Republike Slovenije. Pričakujemo, da se bodo podobne dejavnosti kot pri uresničevanju DPOR začele tudi na tem področju.

*Celotno poročilo in bolj natančni podatki so dostopni na [www.dpor.si](http://www.dpor.si). Stran je tudi v angleškem jeziku.*

# EPIDEMIOLOGIJA RAKA PROSTATE, SEČNEGA MEHURJA, LEDVIC IN MOD V SLOVENIJI

Maja Primic Žakelj, Vesna Zadnik, Tina Žagar

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Urogenitalni raki (rak prostate, sečnega mehurja, ledvic in mod) so leta 2008 predstavljali 12,7 % svetovnega bremena raka po incidenci (21,4 % pri moških in 3,2 % pri ženskah) in 7,1 % po umrljivosti (10,8 % pri moških in 2,5 % pri ženskah). V prispevku so iz mednarodnih podatkovnih zbirk in podatkov Registra raka Republike Slovenije opisani osnovni kazalniki bremena raka prostate, sečnega mehurja, ledvic in mod v Evropi in v Sloveniji, incidenca, umrljivost in preživetje ter nevarnostni dejavniki in možnosti primarne in sekundarne preventive. Breme teh bolezni se pri nas veča, predvsem raka prostate, ki je po pogostosti pri moških na prvem mestu in je prehitel pljučnega raka.

Za vse rake v urogenitalnem področju velja, da je za preventivo pomemben zdrav življenjski slog z nekajenjem, vzdrževanjem normalne telesne teže, primerno telesno dejavnostjo in veliko zelenjave v prehrani. Pri nekaterih, predvsem sečnem mehurju, je pomembno tudi delovno okolje brez dokazanih in morebitnih karcinogenov na delovnih mestih.

Na osnovi današnjega znanja širšega populacijskega presejanja za odkrivanje asimptomatskih primerov raka prostate ni mogoče priporočiti. Za vse druge rake velja čim prejšnja diagnostika pri kliničnih težavah, predvsem mladi moški pa ne smejo pozabiti na redno samopregledovanje mod.

## Uvod

Urogenitalni raki (rak prostate, sečnega mehurja, ledvic in mod) so leta 2008 predstavljali 12,7 % svetovnega bremena raka po incidenci (21,4 % pri moških in 3,2 % pri ženskah) in 7,1 % po umrljivosti (10,8 % pri moških in 2,5 % pri ženskah).

Rak prostate predstavlja 13,6 % vseh novih primerov raka pri moških in je v večini razvitih svetovnih področjih najpogostejši rak pri moških. Najpomembnejša razloga sta po eni strani zmanjševanje kadičev med moškimi in s tem zmanjševanje incidence pljučnega raka, ki je bil dolga leta najpogostejši moški rak; po drugi strani pa k večanju incidence prispeva staranje prebivalstva, saj je rak prostate najpogostejši med starejšimi moškimi. Ker se življenjska doba daljša, postaja rak prostate vedno večji javnozdravstveni problem.

Rak sečnega mehurja predstavlja okrog 3 % vseh novih primerov raka pri obeh spolih skupaj, pogosteje pa zbolevalo moški. Razmerje med spoloma je v splošnem okrog 3:1. Tri četrtine novih primerov je iz ekonomsko razvitejših svetovnih področij in saharske Afrike.

Ledvični rak obsega okrog 2 % vseh novih primerov raka in je tudi pogostejši pri moških, razmerje med spoloma je okrog 1,6:1. Pogostejši je v Evropi in S Ameriki, redkejši pa v Aziji in Afriki.

Čeprav je rak mod pri moških redka bolezen, saj obsega le 1–2 % vseh novih primerov, pa je najpogostejši rak pri mladih moških. Incidenca je največja v Severni Evropi, najmanjša pa na bližnjem vzhodu in v Aziji.

## **Rak prostate**

V Evropi je bila pri moških leta 2012 ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja raka prostate največja na Norveškem, sledile so Francija, Švedska, Irska in Islandija, najmanjša pa je bila v Ukrajini, Moldaviji in Albaniji. Slovenija je bila na 12. mestu izmed 40 držav, ki jih v skladu z opredelitvijo Organizacije združenih narodov štejejo med evropske.

V Sloveniji je bil leta 2009 z 20 % rak prostate najpogostejši moški rak; za njim je zbolelo 1.313 moških, umrlo pa 370; ocenjujemo, da je bilo leta 2012 že več kot 1.400 novih primerov.

Groba in starostno standardizirana incidenčna stopnja se v zadnjih desetih letih večata, groba povprečno za 8,4 % letno, starostno standardizirana pa povprečno za 6,2 % letno. Veča se tudi groba umrljivostna stopnja, povprečno za 4 % letno, starostno standardizirana pa je ustaljena. Porast incidence v zadnjih 15 letih pripisujemo boljšemu odkrivanju ob pogostejših operacijah zaradi benigne hiperplazije prostate in intenzivnejšemu odkrivanju asimptomatskih primerov s širšo rabo testa PSA.

V obdobju 2005–2009 je bilo 94 % primerov raka prostate mikroskopsko potrjenih; 96 % od mikroskopsko potrjenih je bilo adenokarcinomov. Več kot polovica bolnikov zboli v starosti 60–74 let (59 % v letih 2005–2009). Bolezen je pred 50. letom izjemno redka; v letih 2005–2009 je bilo registriranih v povprečju 11 bolnikov letno. Starostno specifična incidenčna stopnja se večja s starostjo.

Največ bolnikov ima ob diagnozi omejeno bolezen; v letih 2005–2009 je bilo takih 64 %. V istem obdobju je imelo 23 % bolnikov razširjeni stadij, 8 % pa razsejanega; 6 % stadija ni imelo določenega. Delež bolnikov z razsejanim stadijem se z leti manjša; v letih 1995–1999 je imelo 16 % bolnikov že razsejano bolezen ob diagnozi.

Petletno relativno preživetje bolnikov, zbolelih za rakom prostate v letih 2005–2009, je bilo 91-odstotno, za 15 odstotnih točk večje kot pri bolnikih, zbolelih v letih 2000–2004 (76 %). Natančnejša analiza preživetja bolnikov z rakom, diagnosticiranih v letih 1991–2005, je pokazala, da je petletno relativno preživetje bolnikov z omejenim stadijem, diagnosticiranih v letih 2001–2005, preseglo 90 %, pri bolnikih z razširjenim stadijem pa se je v 15 letih povečalo za

33 odstotnih točk in je bilo pri tistih, diagnosticiranih v letih 2001–2005, 80-odstotno. Manj spodbuden je izid zdravljenja bolnikov z razsejanim stadijem, saj se pri njih že tako majhno preživetje od prvega obdobja (18-%) manjša in je bilo pri bolnikih, diagnosticiranih v letih 2001–2005, le 11-odstotno. Preživetje se večja v vseh starostnih skupinah, najbolj pri starih 50–74 let, kjer se je v 15 letih povečalo za 30 odstotnih točk, manj pa pri najstarejših, pri katerih se je povečalo le za 8 odstotnih točk. Vrednotenje časovnega trenda petletnega relativnega preživetja bolnikov, starih 20–49 let, pa ni zanesljivo, saj je bilo bolnikov malo. Rezultati študije EUROCORE-4 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate značilno manjše od evropskega povprečja.

**Nevarnostni dejavniki raka prostate:** Kljub številnim epidemiološkim raziskavam zaenkrat še vedno premalo vemo o etiologiji raka prostate. Starost, rasa in družinska obremenitev so najzanesljivejši nevarnostni dejavniki. Proučujejo še številne druge morebitne dejavnike, kot so alkohol, kajenje, vazektomija, indeks telesne mase, nekatere snovi na delovnih mestih, vendar za nobenega povezave z rakom prostate niso potrjene. V etiologijo raka prostate so zagotovo vpleteni spolni hormoni, vendar še ni pojasnjeno, kako. Epidemiološke raziskave, v katerih so skušali povezati raven serumskega testosterona z nevarnostjo raka prostate, niso pokazale bistvenih razlik med bolniki in zdravimi moškimi. Po vsej verjetnosti k nastanku tega raka prispevajo spremembe v presnovi ali prenosu hormonov na celični ravni. V prostati 5-alfa reduktaza reducira testosteron v dihidrotestosteron. Klinične raziskave so pokazale, da farmakološki zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo prostato in epitelijsko aktivnost pri benigni hiperplaziji in pri raku, kar nakazuje tudi možnost preprečevanja nastanka raka prostate z zdravili. Med zaščitne dejavnike pa sodi rumeno-zelena zelenjava, še zlasti tista, ki vsebuje veliko karotenoida likopena.

**Presejanje za raka prostate:** Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti populacijskega presejanja za raka prostate je danes eno od najbolj kontroverznih na področju onkološkega javnega zdravja. Nedavno objavljeni vmesni izsledki dveh randomiziranih raziskav, ameriške z imenom PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian), ki preverja učinkovitost presejanja za raka prostate, pljučnega raka, raka debelega črevesa in danke in jajčnikov, in evropske, poimenovane ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), niso bistveno pripomogli k dokončnemu nedvoumnemu odgovoru; nekateri celo menijo, da sta objavljeni prezgodaj in da rezultati puščajo klinike in bolnike v negotovosti. V ameriški raziskavi, kjer preverjajo dobrobit presejanja s testom PSA in digitorektalnim pregledom, se po 11-letnem (mediana) spremljanju ni pokazala manjša umrljivost. V evropski raziskavi pa poročajo o 20-odstotni manjši umrljivosti za rakom prostate po 9 letih (mediana); to naj bi v absolutnem smislu pomenilo 7 smrti zaradi raka prostate manj na 10.000 pregledanih moških. Ob tem ne gre pozabiti na 73.000 moških v presejani skupini, pri katerih so opravili več kot 17.000 biopsij. V tej skupini so odkrili bistveno več rakov (820/10.000) kot v kontrolni (480/10.000), seveda pa je

temu sledilo tudi bistveno več radikalnih prostatektomij (277/10.000) in radikalnih obsevanj (220/10.000) kot v kontrolni skupini (100/10.000 operacij in 123/10.000 obsevanj). Ob (manjših) prednostih presejanja so zabeležili tudi sorazmerno več stranskih učinkov.

Z etične plati pri presejanju s PSA ni ključno vprašanje, ali je učinkovito pri zmanjšanju umrljivosti, pač pa to, ali naredi več koristi kot škode. V primerjavi s presejanjem žensk za raka dojke ima presejanje moških za raka prostate bistveno večjo nevarnost prediagnosticiranja in nepotrebnega zdravljenja, kar pomembno zmanjšuje kakovost življenja moških.

## Rak sečnega mehurja

V Evropi je bila leta 2012 ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja raka sečnega mehurja pri obeh spolih med največjimi v Belgiji, na Danskem in Norveškem, med najmanjšimi pa v Ukrajini in Rusiji. Slovenija je bila v sredini lestvice evropskih držav, pri moških na 17. mestu, pri ženskah pa na 20. Kazalnike bremena raka sečnega mehurja, predvsem incidenco, pa je treba primerjati med posameznimi državami pazljivo, saj registracija raka sečnega mehurja v vseh registrih ni enotna. Ponekod všttevajo med raka tudi primere *in situ* (stadij Tis po klasifikaciji TNM) in neinvazivni papilarni karcinom (stadija Ta in Tis). Register raka RS vsa leta upošteva pravilo, da v incidenco raka šteje le primere invazivnega raka sečnega mehurja, površinskega (T1) in mišično invazivnega (T2, T3 in T4), posebej pa vodi primere *in situ* skupaj z neinvazivnim papilarnim karcinomom.

V Sloveniji je leta 2009 za rakom sečnega mehurja zbolelo 283 ljudi, 197 moških in 86 žensk, umrlo pa 189 bolnikov, 134 moških in 55 žensk. Med vsemi raki je bil rak sečnega mehurja pri moških s 3 % vseh novih primerov na 9. mestu, pri ženskah pa z 1,5 % na 16. mestu. *In situ* primerov je bilo registriranih 171, 127 pri moških in 44 pri ženskah. Ocenjujemo, da je leta 2012 za rakom sečnega mehurja zbolelo okrog 323 ljudi, 229 moških in 94 žensk.

Groba incidenčna stopnja se v zadnjih desetih letih (2000–2009) večja pri obeh spolih, pri moških povprečno za 2 % na leto, pri ženskah pa za 4 %; starostno standardizirana incidenčna stopnja pri moških se zmeroma manjša (za 0,6 % povprečno letno), pri ženskah pa se še vedno večja (za 3 % povprečno letno). Pri obeh spolih pa se večata groba in starostno standardizirana umrljivostna stopnja.

V obdobju 2005–2009 je bilo 94 % primerov raka sečnega mehurja potrjenih s histološko preiskavo, 1 % samo s citološko, drugi s kliničnimi preiskavami. Delež histološko potrjenih primerov se v zadnjih 10 letih ni bistveno spremenil; največ bolnikov je imelo karcinom prehodnega epitela (88,4 %). Okrog polovica bolnikov zboli v starosti 50–74 let, v letih 2005–2009 je bilo v tej starostni skupini 62 % moških in 45 % žensk. V starosti 75 let in več je v tem obdobju zbolelo 36 % moških in 50 % žensk. Rak sečnega mehurja je pri obeh spolih



pred 50. letom izjemno redka bolezen, starostno specifična incidenčna stopnja se pri obeh spolih veča s starostjo.

Največ bolnikov ima ob diagnozi omejeno bolezen; v letih 2005–2009 je bilo takih 71 %, še vedno pa je bilo v tem obdobju v razsejanem stadiju diagnosticiranih 7,7 % bolnikov.

Relativno preživetje bolnikov z rakom sečnega mehurja, zbolelih v letih 1991–2005, smo leta 2009 objavili v posebni monografiji. Izkazalo se je, da se preživetje naših bolnikov v 15 letih ni bistveno povečalo; v zadnjem obdobju se je celo zmanjšalo (na 51 % v primerjavi z leti 1996–2000, ko je bilo 53-%), bolj pri ženskah kot pri moških. Novejša analiza preživetja bolnikov, diagnosticiranih v letih 2005–2009, nakazuje manjše izboljšanje pri moških, ne pa tudi pri ženskah. Rezultati študije EURO-CARE-4 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z rakom sečnega mehurja značilno manjše od evropskega povprečja.

**Nevarnostni dejavniki raka sečnega mehurja:** Najbolj zanesljiv nevarnostni dejavnik raka sečnega mehurja je starost, saj se verjetnost bolezni veča s staranjem. Kajenju pripisujejo 65 % raka pri moških in 30 % pri ženskah, v nastanek te bolezni pa so vpleteni tudi nekateri kemični karcinogeni na delovnem mestu. Danes veljajo za dokazane karcinogene za sečni mehur štirje aromatski amini: benzidin, 2-naftilamin, 4-aminodifenil in 4-nitrodifenil, za potencialne karcinogene pa avramin, magenta, nekateri derivati benzidina in še nekateri drugi aromatski amini. Tudi nekatera zdravila večajo verjetnost za nastanek raka sečnega mehurja: ciklofosamid, fenacetinski analgetiki in izoniazid. V endemičnih področjih Afrike je rak sečnega mehurja posledica kronične shistosomioze; približno 70 % bolnikov s to okužbo zbolijo za ploščatoceličnim rakom. Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da bi bilo mogoče raka sečnega mehurja povezati tudi z drugimi okužbami, bakterijskimi ali virusnimi, čeprav proučujejo številne, med drugim tudi okužbe s HPV.

## Rak ledvic

Epidemiologi večinoma obravnavajo ledvičnega raka skupaj z rakom ledvičnega meha, v mednarodnih podatkovnih zbirkah jima včasih pridružijo še raka sečevodov. Ločena obravnava raka teh organov je pomembna v klinični praksi, saj vpliva na izbor pravega načina zdravljenja, manj pa z vidika razširjenosti ledvičnega raka, saj sta rak ledvičnega meha in sečevoda zelo redki bolezni.

V Evropi je bila leta 2012 ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja ledvičnega raka (skupaj z rakom meha in sečevoda) pri obeh spolih med največjimi v Srednji in Vzhodni Evropi (Češka, Latvija, Estonija), med najmanjšimi pa na Švedskem in v nekaterih državah Južne Evrope. Slovenija je bila v zgornji četrtini lestvice evropskih držav, pri moških na 7. mestu, pri ženskah pa na 8.

V Sloveniji so leta 2009 za rakom ledvic zboleli 303 ljudje, 211 moških in 92 žensk, za rakom ledvičnega meha pa 24 ljudi, 12 moških in 12 žensk. Leta

2009 je za rakom ledvic (z mehomo) umrlo 250 bolnikov, 170 moških in 80 žensk. Ocenjujemo, da je leta 2012 za rakom ledvic (z mehomo) zbolelo okrog 387 ljudi, 256 moških in 131 žensk. Med vsemi raki je bil ledvični rak (z mehomo) pri moških s 3,4 % vseh novih primerov na 7. mestu najpogostejših rakov, pri ženskah pa z 1,8 % na 15. mestu.

Groba in starostno standardizirana incidenčna stopnja se v zadnjih desetih letih večata pri obeh spolih, groba povprečno za 5,5 % letno pri moških in za 4,3 % pri ženskah, starostno standardizirana pa povprečno za 3,6 % letno pri moških in 3,0 % pri ženskah. Večata se tudi groba in starostno standardizirana umrljivostna stopnja.

V obdobju 2005–2009 je bilo 85,5 % raka ledvičnega parenhima potrjenih s histološko preiskavo, 3,7 % samo s citološko, drugi s kliničnimi preiskavami; največ bolnikov je imelo adenokarcinom (83,6 %). Skoraj vsi raki ledvičnega meha (98 %) so bili histološko potrjeni; večina je bilo tumorjev prehodnega epitela.

Več kot polovica bolnikov zboli v starosti 50–74 let, v letih 2005–2009 je bilo v tej starostni skupini 69,3 % moških in 60,7 % žensk. Ledvični rak je pri obeh spolih pred 50. letom redka bolezen, v tej starosti zboli manj kot 15 % bolnikov. Starostno specifična incidenčna stopnja se pri obeh spolih večja s starostjo.

Dobra polovica bolnikov ima ob diagnozi omejeno bolezen; v letih 2005–2009 je bilo takih 58 %. Od preostalih pa je bilo več bolnikov z razsejano (21,2 %) kot razširjeno boleznijo (17,4 %).

Relativno preživetje bolnikov z ledvičnim rakom se od leta 1991 večja: petletno relativno preživetje moških, zbolelih v obdobju 2005–2009, je bilo 68,5-odstotno, žensk pa 62,1-odstotno in se je v 15 letih povečalo za okrog 10 odstotnih točk, več pri moških. Boljše preživetje je predvsem pri omejeni bolezni in pri moških, kar gre verjetno pripisati tudi vse večji rabi UZ-preiskav ob drugih boleznih in naključnemu odkritju manjših tumorjev. Rezultati študije EUROCA-RE-4 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z ledvičnim rakom manjše od evropskega povprečja.

**Nevarnostni dejavniki raka ledvičnega raka:** Okrog 60 % bolezni pripisujemo kajenju, debelosti in hipertenziji, z ledvičnim rakom pa povezujemo tudi nekatere poklicne karcinogene in pogosto rabo nesteroidnih analgetikov.

## Rak mod

Rak mod pri več kot 90 % bolnikih nastane iz kličnega epitela, zato ga nekateri enačijo z germinalnimi tumorji, čeprav ti lahko nastanejo tudi v drugih organih (retroperitonej, mediastinum, glava), poleg tega pa v modih vzniknejo tudi tumorji iz drugih tkiv, iz strome, veziva, limfatičnega tkiva itd.

V Evropi je bila leta 2012 največja incidenčna stopnja raka mod na Norveškem, Danskem in v Švici, najmanjša pa v Grčiji, Ukrajini in Rusiji. Slovenija je bila na 5. mestu izmed 40 evropskih držav.

V Sloveniji je leta 2009 za rakom mod zbolelo 91 moških (1,8 % vseh novih primerov raka), umrlo pa 6. Ocenjujemo, da je leta 2012 zbolelo 108 moških. Podobno kot drugod po svetu se tudi pri nas incidenčna stopnja veča (za 0,6 % v povprečju na leto), čeprav v zadnjih 10 letih počasneje kot se je v desetletju pred tem. Ker gre za bolezen mladih moških, med grobo in starostno standardizirano stopnjo ni velikih razlik.

V obdobju 2005–2009 so bili vsi primeri (razen dveh) histološko potrjeni; 51,5 % bolnikov je imelo seminom, 38,5 % mešani tumor kličnih celic, 8,9 % maligni trofoblastni tumor; druge histološke vrste so bile redkejšje. Skoraj tri četrtine bolnikov je zbolelih v starosti 20–39 let (72 %), le 8 % po 50. letu. Omejeno bolezen ob diagnozi je imelo 70 % bolnikov, razširjeno dobra petina (21 %), ostali pa razsejano.

Relativno preživetje bolnikov z rakom mod je zadnjih dvajset let približno enako, okrog 95-odstotno. Od bolnikov, ki so zboleli v obdobju 2001–2005, so pet let preživeli vsi bolniki z omejeno boleznijo, 96 % tistih z razširjeno boleznijo in 55 % z razsejano. Rezultati študije EURO CARE-4 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z rakom mod nekoliko nad evropskim povprečjem.

**Nevarnostni dejavniki raka mod:** Med najpomembnejše nevarnostne dejavnike že vrsto let sodijo kriporhizem, družinska obremenitev in predhodni rak mod. Večanje incidence raka mod v svetu spremlja manjšanje plodnosti pri moških, zato že vrsto let proučujejo, ali je manjša plodnost nevarnostni dejavnik raka mod, ali pa imata oba skupno etiologijo. Ena od podmen je, da gre za intrauterino večjo izpostavljenost estrogenom; izvor teh estrogenov še ni pojasnjen. Po vsej verjetnosti pa na nastanek raka mod ne vplivajo kajenje, poškodba mošnje ali vazektomija.

## Zaključek

Za vse rake v urogenitalnem področju velja, da je za preventivo pomemben zdrav življenjski slog z nekajenjem, vzdrževanjem normalne telesne teže, primerno telesno dejavnostjo in veliko zelenjave v prehrani.

V preventivi raka sečnega mehurja je po eni strani pomembna zakonodaja, s katero je treba prepovedati stik delavcev z dokazanimi karcinogeni; na ravni posameznika pa je najpomembnejše nekajenje in opuščanje kajenja. Presejalni testi so pomembni za ogrožene skupine, kamor sodijo izpostavljeni delavci, predvsem pa bolniki, ki so že bili zdravljeni, saj se bolezen pogosto ponavlja. Ugotavljanju mikrohematurije in citološki preiskavi se v zadnjem času pridružujejo molekularne metode, katerih širšo uporabnost pa zaenkrat še preverjajo v raziskavah.

Na osnovi današnjega znanja ni mogoče priporočiti širšega populacijskega presejanja za odkrivanje asimptomatskih primerov raka prostate z določanjem

ravni PSA. Odločitev o tem, ali uporabiti presejalni test pri zdravih, asimptomatskih moških ostaja odgovornost zdravnika in moškega, ki mora biti seznanjen z vsemi prednostmi in možnimi zapletmi. Za vse druge rake v tem področju pa velja čim prejšnja diagnostika pri kliničnih težavah, predvsem mladi moški pa ne smejo pozabiti na redno samopregledovanje mod.

## Viri in literatura

1. Andriole GL. Overview of pivotal studies for prostate cancer risk reduction, past and present. *J Urol* 2009; 73: S36-43.
2. Andriole GL, Crawford D, Grubb III RL, Buys S, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *NEJM* 2009; 360: 1310-9.
3. Boffeta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42: 45-54.
4. Boyle P, Levin B eds. World cancer report 2008. Lyon: IARC Press; 2008.
5. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 245-7.
6. Crawford DE. Understanding the epidemiology, natural history and key pathways involved in prostate cancer. *Urology* 2009; 73: 4-10.
7. Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42: 58-63.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr>.
9. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 21: 2013-9.
10. Incidenca raka v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2013.
11. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009; 104: 1329-33.
12. Mitra AP, Cote RJ. Molecular screening for bladder cancer: progress and potential. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 11-20.
13. Pelucchi C, La Vecchia C. Alcohol, coffee and a bladder cancer risk: a review of epidemiologic studies. *Eur J Cancer Prevention* 2009; 18: 62-8.
14. Pienta JK. Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening: 20 years later. *Urology* 2009; 73: S11-20.
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol M, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *NEJM* 2009; 360: 1320-8.
16. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>.
17. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: [www.slora.si](http://www.slora.si).

# PET/CT Z <sup>18</sup>F-FDG PRI UROLOŠKIH MALIGNOMIH

Luka Ležaić

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

## Povzetek

<sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukoza (<sup>18</sup>F-FDG) je radiofarmak, ki odraža privzem glukoze in metabolno aktivnost tkiv. Ta je v rakavih celicah običajno povišana, kar predstavlja osnovo za slikovno diagnostiko z <sup>18</sup>F-FDG. Radiofarmak se fiziološko izloča preko ledvic, kar pri slikovni diagnostiki predstavlja določeno omejitev, predvsem pri primarni lokalizaciji bolezni. Preiskava je uporabna pri izhodiščni in ponovljeni zamejitvi ter ugotavljanju ponovitve bolezni (karcinom ledvic in mehurja, germinalni tumorji), uveljavljena indikacija pa je ocena ostanka bolezni po zdravljenju germinalnih tumorjev. V diagnostiki karcinoma prostate nima uveljavljene indikacije.

## Uvod

<sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukoza (<sup>18</sup>F-FDG) je radiofarmak, ki odraža privzem glukoze in metabolno aktivnost tkiv. V rakavih celicah je metabolizem glukoze in s tem stopnja aerobne glikolize običajno povišana, kar predstavlja osnovo za slikovno diagnostiko z <sup>18</sup>F-FDG. S povečanim privzemom in stopnjo glikolize povezujejo strukturne in funkcijske spremembe številnih signalnih molekul in encimov (npr. HIF-1, PDH, Akt, mTOR). Privzem glukoze in s tem tudi <sup>18</sup>F-FDG pa poteka v številnih tkivih fiziološko; poleg tega se radiofarmak fiziološko izloča preko ledvic, kar omejuje njegovo uporabnost pri uroloških malignomih.

Protokol preiskave (pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo, PET/CT) običajno zajema slikanje telesa od nivoja baze lobanje do sredine stegen ("vse telo") 45 minut po intravenski aplikaciji radiofarmaka. Preiskava je zato še posebej primerna za zamejitev maligne bolezni. Sočasno opravimo CT-slikanje z nizko sevalno obremenitvijo ("low-dose"), s pomočjo katerega s tehniko zlivanja (fuzije) PET- in CT-slik prostorsko natančno lokaliziramo metabolno aktivne spremembe, obenem pa korigiramo izgubo informacije zaradi zaviranja fotonov v tkivih (korekcija atenuacije).

## Karcinom ledvičnih celic (hipernefrom)

Vloga <sup>18</sup>F-FDG v odkrivanju primarnega tumorja je zaradi fiziološkega izločanja radiofarmaka v urinu omejena, poleg tega je kopičenje radiofarmaka v tumorju običajno nizko do srednje intenzivno, sorazmerno s stopnjo diferenciacije tu-

morja. Občutljivost preiskave v manjših študijah sega od 47 do 76 %, v doslej največji, sicer retrospektivni študiji, je poročana občutljivost preiskave 60-%. Primerjalno z običajnimi slikovnimi metodami za diagnozo in zamejitev tumorja (predvsem CT) je občutljivost prav tako nižja, privzem radiofarmaka v zasevkih prav tako variira v intenzivnosti, vendar pa visoka specifičnost preiskave (blizu 100 %) omogoča opredeliti lezije, sumljive za razsoj, tudi pri ponovitvi bolezni.

## **Karcinom mehurja (tranzicijskocelični karcinom)**

Fiziološka aktivnost v urinu prav tako omejuje uporabnost  $^{18}\text{F}$ -FDG pri lokalizaciji tumorja. Številni uporabljeni pristopi (slikanje v zgodnji fazi, kasni fazi, dovajanje tekočine in okrepljeno izločanje urina, katetrizacija) omejitve metode ne odstranijo povsem.

Tudi pri lokalni zamejitvi je občutljivost  $^{18}\text{F}$ -FDG dokaj nizka (60- do 70-%), pogojno pa je uporaben pri opredelitvi za razsoj sumljivih sprememb (oddaljenih metastaz). Manjše število študij je poskusilo uporabiti  $^{18}\text{F}$ -FDG za oceno uspešnosti zdravljenja ali opredelitev sprememb po zdravljenju.

## **Germinalni tumorji**

Privzem glukoze v germinalnih tumorjih je prav tako močno spremenljiv (praviloma je nizek v zrelih teratomih), tudi fiziološka metabolna aktivnost v modih je lahko visoka. Čeprav je občutljivost preiskave verjetno nekoliko boljša (66- do 91-%) od radioloških metod (CT, MRI), vse slikovne metode pogosto podcenijo zamejitev zaradi drobnih metastaz v področnih bezgavkah, ki so za prikaz premajhne. Prednost ima pri ugotavljanju oddaljenih zasevkov in pri ugotovitvi ponovitve bolezni. Preiskava pa je še posebej uporabna pri oceni uspešnosti terapije, saj z visoko natančnostjo ugotavlja prisotnost ostanka bolezni.

## **Karcinom prostate**

Privzem  $^{18}\text{F}$ -FDG v tkivu karcinoma prostate je odvisen od stopnje diferenciacije tumorja; jasne ločnice med metabolno aktivnostjo v normalnem tkivu prostate, hiperplaziji ali karcinomu prostate ni mogoče postaviti. Občutljivost preiskave za primarni tumor je nizka, za zajetje področnih bezgavk ter oddaljene zasevke v skeletu in mehkih tkivih znaša med 30 in 50 %. Čeprav se privzem  $^{18}\text{F}$ -FDG v primarnem tumorju in zasevkih zmanjša po uvedbi hormonske (antiandrogenske) terapije in kemoterapije, preiskava ne nadomesti uveljavljenih metod sledenja bolnikov.

## **Zaključek**

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT je preiskava, ki jo uporabljamo pri uroloških malignomih predvsem pri ponovitvi bolezni ali sumu na njeno ponovitev (ugotavljanje

ponovitve, ponovna zamejitev), občasno pa tudi pri izhodiščni zamejitvi maligne bolezni. Pri postavitvi diagnoze zaradi različnih dejavnikov, predvsem fiziološke aktivnosti v urogenitalnem traktu in razpona privzema v primarnem tumorju, preiskave običajno ne uporabljamo. Pri področni zamejitvi sočasna uporaba računalniške tomografije (PET/CT) olajša interpretacijo ob naštetih omejitvah preiskave. Pri karcinomu prostate v klinični uporabi nima pravega mesta. Najbolje uveljavljena indikacija je opredelitev ostanka bolezni po zdravljenju seminoma.

## Viri

1. Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, Sobrio F, Bouvard G, Agostini D. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(9):1236-45.
2. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999; 53(4):808-11.
3. Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brändle E, Reske SN, Hautmann R. [Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma]. *Urologe A*. 1996; 35(2):146-50.
4. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletzer K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(6):1034-9.
5. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, Franzius C, Kliesch S, Schlemmer M, Tatsch K, Heicappell R, Geworski L, Amthauer H, Dohmen BM, Schirmeister H, Cremerius U, Bokemeyer C, Bares R. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*. 2008; 19(9):1619-23
6. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32(12):1412-7.
7. Edinger AL, Thompson CB. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake. *Mol Biol Cell*. 2002; 13(7):2276-88.
8. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, Harris MH, Plas DR, Zhuang H, Cinalli RM, Alavi A, Rudin CM, Thompson CB. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res*. 2004; 64(11):3892-9.
9. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(11):891-9.
10. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer*. 2000; 83(7):863-9.
11. Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004; 171(5):1806-9.
12. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, Siegel C, Cao D, Gao F, Siegel BA. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission

- tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26):4314-20.
13. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006; 3(3):177-85.
  14. Kosuda S, Kison PV, Greenough R, Grossman HB, Wahl RL. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24(6):615-20.
  15. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Højgaard L, Damgaard K, Rørth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30(3):396-402.
  16. Liu IJ, Lai YH, Espiritu JI, Segall GM, Srinivas S, Nino-Murcia M, Terris MK. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in metastatic transitional cell carcinoma with and without prior chemotherapy. *Urol Int.* 2006; 77(1):69-75.
  17. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2001; 57(1):108-11.
  18. Morris MJ, Akhurst T, Larson SM, Ditullio M, Chu E, Siedlecki K, Verbel D, Heller G, Kelly WK, Slovin S, Schwartz L, Scher HI. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an outcome measure for castrate metastatic prostate cancer treated with antimicrotubule chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(9):3210-6.
  19. Nuñez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, Gonen M, Riedel E, Scher HI, Larson SM. Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2002; 43(1):46-55.
  20. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Ishida H, Tanase K, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nucl Med Commun.* 2001; 22(9):963-9.
  21. Schöder H, Herrmann K, Gönen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P, Scher HI, Larson SM. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(13):4761-9.
  22. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(10):721-32.



# PET/CT PRI RAKU PROSTATE

Marina Hodolič

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

## Povzetek

### *Uvod*

Holin se z dobro afiniteto veže na membrane celic z visoko proliferacijo. Holin lahko označimo z radioaktivnim fluorom (18F), ki seva pozitrone. To omogoča slikovno diagnostiko s PET/CT. Namen te predstavitve je, da prikažemo naše izkušnje z 18F-fluoroetilholinom (FCH) in slikovno tehniko PET/CT pri bolnikih s karcinomom prostate.

### *Metoda*

Pregledali smo 738 bolnikov s histološko ali citološko potrjenim karcinomom prostate: pri 175 bolnikih je bila preiskava narejena pred operacijo zaradi visoke verjetnosti, da gre za ekstrakapsularno bolezen (ocena po Gleasonu več kot 7), pri 563 bolnikih pa je bila preiskava narejena po operaciji zaradi biokemično dokazane ponovitve bolezni (408 bolnikov je imelo oceno po Gleasonu več kot 7, 155 pa manj kot 7). Scintigrame s FCH smo primerjali z lokalizacijskimi CT-slikami ter semikvantitativno metodo računanja intenzitete kopičenja (»standard uptake value – SUV«).

### *Rezultati*

Pri bolnikih, ki niso bili operirani, smo pri vseh v področju prostate ugotavljali patološko kopičenje radioindikatorja. Metastaze v lokalnih ali oddaljenih bezgavkah in/ali v kosteh so bile prisotne pri 52 % bolnikov. Pri bolnikih z biokemično dokazano ponovitvijo bolezni smo lokalno ponovitev bolezni dokazali pri 33 %, metastaze pa pri 35 %. Prisotnost metastaz je korelirala z nivojem PSA v serumu: pri bolnikih s PSA več kot 4 ng/ml so bile metastaze prisotne pri 54 %, vendar pa je bila metastatska bolezen dokazana tudi pri 24 % bolnikov z nivojem PSA manj kot 1 ng/ml.

### *Zaključek*

PET/CT s FCH je visoko občutljiva, neinvazivna slikovna tehnika za predoperativno ugotavljanje razširjenosti bolezni pri bolnikih s karcinomom prostate

(če je ocena po Gleasonu 7 ter več kot 7 in nivo PSA v serumu med 4 in 60 ng/ml). Prav tako je FCH-PET/CT visoko občutljiva tehnika ali za ugotavljanje ponovitve bolezni po radikalni prostatektomiji (če je ocena po Gleasonu 7 ter več kot 7 in nivo PSA v serumu več kot 0,2 ng/ml).

## **Uvod**

Karcinom prostate je najpogostejši malignom pri moških. Umrljivost je okoli 10-%. Najpomembnejša vloga slikovne diagnostike je ugotovitev lokalnega stanja karcinoma: intraprostatska lokalizacija, ekstrakapsularna infiltracija v okolne organe v mali medenici, dokaz limfogenih metastaz v bezgavkah in prikaz oddaljenih hematogenih metastaz predvsem v kosteh oz. kostnem mozgu.

PET/CT z 18F-fluorodeoksiglukozo (FDG) je trenutno najbolj pogosta nuklearnomedicinska preiskava za dokazovanje primarnih in sekundarnih malignih tumorjev. Vsi karcinomi pa nimajo dovolj pomembno zvišane metabolne aktivnosti, da bi jih lahko prikazali s preiskavo FDG-PET/CT, med njimi so nevroendokrini karcinomi, hepatocelularni karcinom, pa tudi karcinom prostate.

Holin se nabira v celičnih membranah tumorjev s hitro proliferacijo. Z veliko afiniteto se nabira v karcinomu prostate. Holin lahko označimo z radioaktivnimi izotopi, ki sevajo pozitrone, npr. 11C in 18F (FCH). Tak radioaktivni holin lahko uporabimo za PET/CT-slikanje, za prikaz primarnih in ponovnih karcinomov prostate ter njihovih metastaz, tako lokalnih limfatičnih kot oddaljenih hematogenih.

Senzitivnost FCH za odkrivanje neoperiranega karcinoma prostate je 73-%, senzitivnost 18F-FDG pa samo 31-%.

FCH-PET/CT uporabljamo predvsem pri dveh skupinah bolnikov: pri bolnikih s citološko dokazanim karcinomom iščemo morebitne lokalne ali oddaljene metastaze, pri bolnikih po radikalni operaciji (ali obsevanju) pa ponovitev bolezni. Izjema so bolniki, pri katerih s kliničnimi in biokemičnimi preiskavami sumimo na prisotnost bolezni, izvidi citološke punkcije pa so vsaj trikrat negativni.

## **Cilj**

Cilj tega prispevka je prikaz naših izkušenj s FCH-PET/CT pri bolnikih s karcinomom prostate.

## ***Bolniki in metode***

Bolniki so bili tešči 6–10 ur pred preiskavo. Intravenozno smo injicirali 200 do 300 MBq (2,5 MBq/kg) FCH (IASOcholine, IASON Austria). Slikanje smo izvedli 45–60 minut po aplikaciji preparata. Z aparatom PET/CT (Siemens Biograph mCT) smo slikali razporeditev FCH v telesu od glave do sredine stegen. Rezultate preiskave PET/CT smo primerjali z nizkodoznimi CT-slikami za lo-

kalizacijo patološkega nabiranja FCH. Rezultate smo kvantificirali z izračunom največjega standardiziranega kopičenja (»standardised uptake value – SUV«). V okviru multicentrične raziskave smo pregledali rezultate 738 bolnikov s karcinomom prostate. 175 bolnikov je imelo preiskavo narejeno pred operacijo zaradi visoke verjetnosti, da gre za ekstrakapsularno bolezen, oceno po Gleasonu (GS) več kot 7, pri 563 bolnikih pa je bila preiskava narejena po operaciji zaradi biokemično dokazane ponovitve bolezni.

## **Rezultati**

### ***Bolniki pred operacijo***

Pri vseh bolnikih pred operacijo je bilo videti patološko kopičenje radioindikatorja v prostati. Metastaze v lokalnih ali oddaljenih bezgavkah in/ali v kosteh so bile prisotne pri 52 % teh bolnikov.

### ***Bolniki po operaciji, z biokemično dokazano ponovitvijo bolezni***

Lokalna ponovitev bolezni je bila vidna pri 33 % bolnikov, metastaze pa pri 35 % bolnikov. Pogostost prisotnosti metastaz je korelirala z nivojem PSA v serumu: pri bolnikih s PSA več kot 4 ng/ml so bile metastaze prisotne pri 54 % bolnikov, vendar pa je bila metastatska bolezen dokazana tudi pri 24 % bolnikov z nivojem PSA manj kot 1 ng/ml.

## **Diskusija**

Karcinom prostate je drugi najpogostejši rak pri moških v Sloveniji. Zdravljenje karcinoma prostate je razmeroma uspešno, če so bolniki zdravljeni pravočasno in pravilno. Zato je nujna ustrezna diagnostika za potrditev diagnoze, za ugotavljanje stadija bolezni ter za sledenje po zdravljenju.

Z 18F označen holin je označevalec proliferacije malignega tkiva. PET/CT s FCH je visoko občutljiva, neinvazivna slikovna tehnika, primerna za predoperativno ugotavljanje razširjenosti karcinoma prostate ter za ugotavljanje lokalne ponovitve bolezni po operacijski odstranitvi prostate.

Ker je preiskava zahtevna in draga, bolnikov s to boleznijo pa veliko, je treba strokovno utemeljeno določiti natančne indikacije za preiskavo FCH-PET/CT. S pomočjo kolegov internistov onkologov, urologov in radioterapevtov smo postavili osnovne indikacije pri dveh skupinah bolnikov, pri bolnikih s histološko potrjenim karcinomom prostate in pri bolnikih po radikalni operaciji prostate.

Preiskava FCH-PET/CT je smiselna pri bolnikih z dokazanim karcinomom prostate le, če je GS 7 ali več kot 7 in nivo PSA v serumu med 4 in 60 ng/ml.

Pri bolnikih, kjer je bolezen omejena na prostato, je praviloma indicirano operativno zdravljenje, morda v kombinaciji s področnim obsevanjem. Za izbiro pravega, operativnega zdravljenja moramo dokazati, da bolnik še nima metastaz. Nivo PSA v serumu je sorazmeren količini prostatičnega tkiva pri bolniku. Zato pri večini bolnikov z nizkim nivojem PSA (pod 4 ng/ml) pričakujemo, da bo karcinom omejen le na prostato, torej brez metastaz. Pri bolnikih z nivojem PSA nad 60 ng/ml pa je verjetnost kostnih metastaz zelo velika, zato je pri teh bolnikih indicirana enostavna scintigrafija skeleta.

Smatramo torej, da je preiskava FCH-PET/CT pri bolnikih z dokazanim karcinomom prostate koristna za dokazovanje ali izključevanje metastaz le, če je GS 7 ali več kot 7 in nivo PSA v serumu med 4 in 60 ng/ml.

Pri bolnikih po radikalni operaciji prostate je preiskava FCH-PET/CT smiselna le, če je nivo PSA v serumu več kot 0,2 ng/ml. V tem primeru je verjetnost lokalne ponovitve bolezni ali metastaz velika, zato je potrebna senzitivna diagnostična metoda za dokaz in lokalizacijo lezij in posledično izbiro ustreznega načina zdravljenja.

## Zaključek

FCH-PET/CT je visoko občutljiva, neinvazivna slikovna tehnika za predoperativno ugotavljanje razširjenosti malignoma prostate, pri bolnikih po radikalni odstranitvi prostate pa za ugotavljanje lokalne ponovitve bolezni in morebitnega razvoja bolezni.

## Viri

1. Avazpour I, Roslan RE, Bayat P, Saripan MI, Nordin AJ, Abdullah RSAR. Segmenting CT images of bronchogenic carcinoma with bone metastases using PET intensity markers approach. *Radiol Oncol* 2009; 43: 180-6
2. Balogova S, Nataf V, Gutman F, et al. Biological recurrence of prostate cancer: Interest of whole-body fluorocholine (18F) PET/CT. *Med Nucl* 2010;34(9):540-5
3. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al.. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(12):1387-98
4. García Vicente AM, Núñez García A, Soriano Castrejón AM, Jiménez Londoño GA, Cordero García JM, Palomar Muñoz A. Pitfalls with 18F-choline PET/CT in patients with prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(1):37-9
5. Hodolič M, Fettich J, Cimitan M, Kragelj B, Goldsmith SJ. Unusual F-18 choline uptake in penile metastasis from prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(4):e89-90
6. Igerc I, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, et al. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:976-83
7. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. *J Nucl Med* 2006;47:262-9
8. Le C, van de Weijer EP, Pos FJ, Vogel W. Active inflammation in 18F-methylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 654-5

9. Najj M, Hodolic M, El-Refai, et al. Endocrine tumors: the evolving role of positron emission tomography in diagnosis and management. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 54-60
10. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. PET and PET/CT in relapsing prostate carcinoma *Urologe A* 2006; 45:1240 – 1250
11. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2010;31(1):39-45
12. Steiner Ch, Veas H, Zaidi H, et al. Three-phase 18F-fluorocholine PET/CT in the evaluation of prostate cancer recurrence. *Nuklearmedizin* 2009;48:1-9
13. Talbot JN, Gutman F, Huchet V, et al. Utilite clinique de la tomographie par emission de positons dans le cancer de la prostate. *Presse Med* 2007 ;36:1794-806
14. Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, et al. Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1151-6
15. Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, et al. Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:1151-6

# **POGLED UROLOGA NA OBRAVNAVO ZGODNJEGA RAKA PROSTATE**

Sandi Poteko

Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

## **UVOD**

Rak prostate postaja čedalje večji zdravstveni problem v moški populaciji. V Evropi je najpogostejši solidni tumor pri moških z incidenco 214/100.000 moških. V Sloveniji je incidenca 134/100.000 moških. Trenutno je rak prostate drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških. Rak prostate je bolezen starejših moških, ki pa ga čedalje pogosteje odkrijemo tudi v mlajši populaciji. V razvitem svetu rak prostate obsega okoli 15 % vseh rakov pri moških, v razvijajočem svetu pa okoli 4 %. Poznanih je nekaj dejavnikov, ki vplivajo na nastanek raka prostate. Znani dejavniki tveganja so starost, rasa in dednost. Tveganje za nastanek je podvojen, če ima rak prostate sorodnik v prvem kolenu. Če imata rak prostate dva ali več sorodnikov v prvem kolenu, tveganje naraste na pet- do enajstkrat. Obstajajo tudi zunanji dejavniki, ki morda vplivajo na napredovanje latentnega raka prostate v klinično obliko raka prostate. Pomen zunanjih dejavnikov, kot so prehrana, alkohol, sevanje, seksualno obnašanje, kronično vnetje, še ni popolnoma razjasnjen.

## **Diagnostika raka prostate**

Diagnostični postopki za dokaz raka prostate so:

- digitorektalni pregled prostate (DRE)
- določitev serumske koncentracije PSA
- transrektalni ultrazvok prostate (TRUZP)
- biopsija prostate ali pregled operativnega vzorca prostate za histološko potrditev raka prostate.

DRE in določitev PSA se opravita v ambulantni osebni zdravnik. Večina rakov leži v periferni coni in so tipni pri DRE, ko je volumen tumorja 0,2 ml ali več. Sumljivi izvid DRE je indikacija za TRUZP in biopsijo prostate.

PSA je označevalec bolezni prostate, ki je specifičen za organ in ne za rak prostate. Vrednost PSA nam je v pomoč v diagnostiki in zdravljenju raka prostate, benigne hiperplazije prostate in tudi vnetja prostate.

Ni še določeno, kaj je normalna vrednost PSA. Trenutno se priporoča kot normalna vrednost < 2–3 ng/ml za mlajše moške.

## Indikacije za določitev vrednosti PSA:

- znana vrednost PSA vpliva na zdravljenje LUTS/BPH
- potrditev raka prostate vpliva na zdravljenje raka
- spremljanje uspešnosti zdravljenja BPH in raka prostate
- pričakovana življenjska doba 10 let.

Pred določitvijo vrednosti PSA je treba moškega seznaniti z obolenji prostate in možnostjo potrebe po zdravljenju.

Problem PSA je, da ne razlikuje med agresivno obliko raka prostate in neagresivno obliko raka prostate.

TRUZ prostate in biopsijo prostate opravi urolog. Indikacije za biopsijo prostate so sumljiv DRE in/ali povišana vrednost PSA. Pri odločitvi za biopsijo prostate so pomembni tudi biološka starost moškega, sočasna obolenja in odločitev o možnostih zdravljenja raka prostate.

Biopsijo prostate izvedemo pod transrektalno ultrazvočno kontrolo. Najprej vzamemo bioptične vzorce iz periferne cone 10- do 12-krat. Lahko odvzamemo tudi več vzorcev in iz drugih predelov prostate. Biopsija prostate je ambulantni poseg, vsi bolniki pa pred biopsijo prejmejo antibiotik. Biopsijo prostate lahko tudi večkrat ponovimo.

Zapleti biopsije so hematospermija (37 %), hematurija (14 %), rektalna krvavitev (2,2 %), prostatitis (1,0 %), povišana telesna temperatura nad 38,5 (0,8 %) in urinska retenca (0,2 %). Zdravljenje je konzervativno z občasno potrebo po hospitalizaciji bolnika.

## Histološki izvid biopsije prostate

Diagnoza rak prostate je potrjena s histološkim izvidom. Histološki opis poda število zajetih stebričkov, odstotek dolžine zajetega stebrička in seštevek Gleasonove ocene raka prostate. Volumen tumorja je sorazmeren s številom zajetih stebričkov in odstotkom dolžine zajetih stebričkov. Seštevek Gleasonove ocene je standard za diagnozo raka prostate na podlagi biopsije prostate ali kirurško odstranjene prostate. Seštevek po Gleasonu je vsota dveh najpogostejših klonov malignih celic v preparatih. Seštevek zajema vsoto od dva do deset, kjer je deset najagresivnejša oblika raka prostate.

S podatki o DRE, PSA, TRUZP in histološkim izvidom ocenjujemo stanje prostate z rakavim obolenjem. Rak prostate je lahko omejen na prostato (intra-kapsularno obolenje, T1, T2) ali se širi zunaj prostate (ekstrakapsularno obolenje, T3, T4).

TNM-klasifikacija:

- T1 Klinično nemi rak, netipen, neviden z diagnostiko
- T1a Incidentni tumor v manj kot 5 % resecirane ga tkiva

- T1b Incidentni tumor v več kot 5 % reseciranega tkiva
- T1c Tumor, ugotovljen z biopsijo (zaradi povišane vrednosti PSA)
- T2 Tumor, omejen v prostati
- T2a Tumor zajema polovico enega lobusa ali manj
- T2b Tumor zajema več kot polovico enega lobusa, a ne obeh
- T2c Tumor zajema oba lobusa
- T3 Tumor se širi preko kapsule prostate
- T3a Ekstrakapsularna širitev tumorja eno- ali obojestransko, vključno z minimalnim zajetjem vratu mehurja
- T3b Tumor zajema semenski vezikuli
- T4 Tumor je fiksiran in se širi v okolna tkiva.

Za oceno zajetja bezgavk (N) in metastaz (M) uporabljamo slikovne diagnostične metode in histološki izvid limfadenektomije ob radikalni prostatektomiji. Zgodnji (omejeni, lokalizirani) rak prostate je obolenje, kjer ocenjujemo, da je rak omejen na prostato in ni dokazanih metastaz. T1c danes zajema 40-50 % na novo odkritih rakav prostate.

## Lokalizirani rak prostate

- nizko rizičen (cT1-T2a in GS 2-6 in PSA < 10 ng/ml)
- srednje rizičen (cT2b-T2c ali GS 7 ali PSA 10–20 ng/ml)
- visoko rizičen (cT3a ali GS 8-10 ali PSA > 20 ng/ml).

## Zdravljenje lokaliziranega raka prostate

Odločitev o načinu spremljanja ali zdravljenja lokaliziranega raka prostate je odvisna od ocene rizičnosti obolenja, sočasnih drugih obolenj bolnika in pričakovane življenjske dobe bolnika.

## Odloženo zdravljenje

Opazovanje in čakanje (watchful waiting, WW) je konzervativni pristop, kjer čakamo na začetek kliničnih težav zaradi raka prostate. Zdravljenje je nato paliativno s transuretralno resekcijo prostate pri obstrukciji ali hormonsko pri metastatski bolezni. WW je opcija zdravljenja lokaliziranega raka prostate pri starejših bolnikih ali bolnikih z omejeno pričakovano življenjsko dobo in nizko rizičnim rakoam prostate (T1-T2, Nx-N0, M0).

Aktivno opazovanje (active surveillance, AS) je zavestna odločitev o odloženem radikalnem zdravljenju. Stanje bolnika aktivno spremljamo in če bolezen napreduje, bolnika radikalno zdravimo. AS priporočamo bolnikom z nizko rizičnim rakom prostate, ki zajema dva ali manj stebričkov ter manj kot 50 %



zajetega stebrička z rakom. Podatki iz študij so s sledenjem, krajšim od 10 let. Bolniki s pričakovano življenjsko dobo, daljšo kot 10 let, in brez radikalnega zdravljenja imajo višjo stopnjo umrljivosti zaradi raka prostate. Napredovanje raka prostate pri bolnikih s tumorjem T2b je v 70 % znotraj petih let.

Odloženo zdravljenje je lahko tudi opcija pri bolnikih s T3-T4 ali M1. Večinoma so to bolniki, ki ne želijo zdravljenja ali ne želijo zdravljenja zaradi stranskih učinkov.

## **Radikalno zdravljenje**

Kirurško zdravljenje raka prostate z radikalno prostatektomijo zajema odstranitev prostate s semenskima mešičkoma in okolnim tkivom, ki naj zagotavlja negativni kirurški rob in po potrebi še obojestransko limfadenektomijo. Pri moških z lokaliziranim rakom prostate in pričakovano življenjsko dobo daljšo kot 10 let se z radikalno prostatektomijo odstrani rakavo obolenje z ohranitvijo kontinence in če je možno tudi erektilne funkcije. Ni starostne omejitve za radikalno prostatektomijo. Ocena pričakovane življenjske dobe je zelo pomembna za odločitev o izvedbi radikalne prostatektomije, saj sočasna obolenja povečujejo tveganje umrljivosti zaradi vzrokov, ki niso v povezavi z rakom prostate. Radikalna prostatektomija je edini način zdravljenja lokaliziranega raka prostate, ki ima boljše splošno preživetje (overall survival, OS) in preživetje zaradi raka (cancer specific survival, CSS) kot konzervativno zdravljenje. Zmanjšana je tudi mortaliteta zaradi raka prostate.

### **Indikacije za radikalno prostatektomijo:**

- nizko rizičen rak prostate
- srednje rizičen rak prostate
- visoko rizičen rak prostate, izbrani bolniki z majhnim volumnom tumorja.

Razširjena pelvična limfadenektomija je indicirana pri bolnikih z vrednostjo PSA nad 10 ng/ml in GS nad 7. Opraviti jo je treba pri bolnikih s srednje rizičnim rakom prostate in možnostjo pozitivnih bezgavk nad 5 % in pri bolnikih z visoko rizičnim rakom prostate.

### **Radikalna prostatektomija:**

- klasična, retropubična radikalna prostatektomija
- laparoskopska radikalna prostatektomija
- robotsko asistirana radikalna prostatektomija
- perinealna radikalna prostatektomija.

Bolnik mora biti pred operacijo obveščten o tveganju radikalne prostatektomije z ohranitvijo nevrovaskularnih snopov in pooperativni povrnitvi erektilne funk-

cije. Radikalno prostatektomijo lahko opravimo s popolno ali delno ohranitvijo nevrovaskularnih snopov pri bolnikih z nizko in srednje rizičnim rakom prostate. Radikalno prostatektomijo brez ohranitve nevrovaskularnih snopov opravimo pri bolnikih z visoko rizičnim rakom prostate. Nevrovaskularne snope je treba odstraniti tudi kadar nismo prepričani v radikalno odstranitev

Pooperativni zapleti radikalne prostatektomije so krvavitev (1-11 %), poškodba rektuma (0-5 %), perioperativna smrt (0-2,1 %), globoka venska tromboza (0-8,3 %), pljučna embolija (0,8-7,7 %), limfokela (1-3 %), fistula, blaga (4-50 %) do huda (0-15 %) urinska inkontinenca, erektilna disfunkcija (29-100 %), fibroza vratu mehurja (0,5-14 %), obstrukcija ureterja (0-0,7 %) in striktura sečnice (2-9 %).

Stopnja pooperativnih in poznih zapletov je nižja, če radikalno prostatektomijo opravi urolog, ki ima veliko operativnih izkušenj s prostatektomijo in v ustanovi z velikim številom opravljenih radikalnih prostatektomij.

## Zaključek

Urologi čedalje pogosteje obravnavamo zgodnje oblike raka prostate. V diagnostiki je treba upoštevati indikacije za invazivno diagnostiko za potrditev raka prostate in oceniti potrebo po ponavljanju diagnostičnih postopkov. Določanje vrednosti PSA, ki je specifičen za prostato in ne za raka prostate, je še vedno pomemben diagnostični pripomoček. Trenutno ni testa, ki bi razlikoval neagresivne in agresivne oblike raka prostate. Možnosti za obravnavo, sledenje in zdravljenje zgodnjega raka prostate je več. Radikalna prostatektomija je še vedno edini način zdravljenja lokaliziranega raka prostate, ki podaljša preživetje bolnikov v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem. Bolnik mora biti pred odločitvijo za radikalno prostatektomijo seznanjen z boleznijo, možnostmi in posledicami zdravljenja.

## Literatura

1. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1): 10-4.
2. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-41.
3. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6.
4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(18):1708-17.
5. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995 Aug;46(2):205-12.
6. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999 Nov;91(22):1906-7.

7. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug;25(24):3576-81.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.

# RADIOTERAPIJA RAKA PROSTATE

Borut Kragelj

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izveček

Obravnava bolnikov z lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate vključuje radikalno kirurško zdravljenje, obsevanje, hormonsko zdravljenje in tudi zgolj opazovanje. Način obravnave je odvisen od stadija bolezni, agresivnosti raka, pričakovane življenjske dobe oz. starosti in želja bolnika.

Odločitev o obsevanju je podana v okviru multidisciplinarne obravnave bolnika in pogovora z bolnikom. Obsevanje je lahko izpeljano kot perkutano obsevanje (TRT), brahiradioterapija prostate (BRT) ali kombinacija obojega, in sicer kot začetno radikalno zdravljenje ali kot pooperativno oziroma reševalno zdravljenje po radikalni prostatektomiji (RP).

Kot začetno zdravljenje je BRT+/-TRT enako učinkovito, pri agresivnejših tumorjih pa verjetno učinkovitejše zdravljenje kot RP. Sodobna tehnika obsevanja omogoča nizko pojavnost resnih kroničnih zapletov in ohranja kvaliteto življenja.

Obsevanje je učinkovito tudi pri reševanju bolnikov, ki so začetno zdravljeni z RP. Neposredno po RP lokalno napredovalih tumorjev izboljša lokalno kontrolo in prepolovi sicer približno 50-% tveganje za ponovitev bolezni; ob ponovitvi bolezni po RP omogoča skoraj trem četrtinam bolnikom, ki so pravočasno obsevani (pred porastom vrednosti PSA>0,5 ng/ml) ponovno dolgoletno remisijo.

Obsevanje je pri rizičnih rakih pogosto dopolnjeno z nekaj mesečno do 2- do 3-letno hormonsko terapijo.

Zapleti obsevanja so posledica kroničnega poobsevalnega vnetja sečnika, sečnice in danke. Ker edino vzročno zdravljenje s hiperbarično komoro ni odobreno za naše bolnike, je zdravljenje omejeno na lajšanje simptomov.

Meritve vrednosti PSA po obsevanju zagotavljajo zanesljivo odkrivanje ponovitev bolezni: porast vrednosti PSA za več kot 2 ng/ml nad najnižjo vrednostjo je po dogovoru standardni dokaz za ponovitev bolezni po radikalnem obsevanju oz. nad 0,2 ng/ml po pooperativnem/reševalnem obsevanju.

## Radikalno obsevanje

Glede na podatke Registra raka je postal rak prostate najpogostejše maligno obolenje moških. Tveganje za nastanek in odkritje raka prostate je v porastu in je sedaj okoli 17-%. Ne glede na to ostaja okoli 3-% tveganje za smrt zaradi raka prostate v zadnjih desetletjih v veliki meri nespremenjeno. Slednje ni

zgolj rezultat zgodnejšega odkrivanja in učinkovitejšega zdravljenja, temveč pogosto neagresivne narave raka prostate in umiranja bolnikov zaradi spremljajočih bolezni. Zato ob standardnem aktivnem zdravljenju bolnikov s prostatektomijo, obsevanjem, hormonsko terapijo (HT) ali kemoterapijo prihaja v poštev tudi zgolj spremljanje bolnikov.

Odločitev o cilju obravnave in načinu zdravljenja je odvisna od začetne vrednosti PSA, histologije, velikosti prostate, simptomov bolezni, starosti in zmogljivosti bolnikov kot tudi spremljajočih bolezni oziroma pričakovanega preživetja ter predvsem stadija bolezni.

Slikovne preiskave za opredelitev stadija vključujejo CT ali MR trebuha ter scintigrafijo okostja in so pri asimptomatskih bolnikih smiselne predvsem v primeru visoke začetne vrednosti PSA (preko 20 ng/ml) in/ali lokalno napredovale bolezni (stadija cT<sub>3</sub> ali cT<sub>4</sub>) in/ali visokega histološkega gradusa tumorja (GS 8-10) (2). PET/CT s holinom omogoča s 60- do 100-% občutljivostjo ter 90-% pozitivno napovedno vrednostjo zanesljivejšo diagnostiko zasevkov v bezgavkah kot klasičen CT ali MR in tudi večjo senzitivnost pri ugotavljanju skeletnih metastaz kot scintigrafija skeleta, zaradi česar je lahko alternativa standardnim slikovnim preiskavam pri ugotavljanju razsoja karcinoma. Referenčna preiskava za ugotavljanje regionalne razširitve bolezni ostaja razširjena pelvična limfadenektomija sicer ne povsem optimalno občutljivostjo (približno 90-%).

Bolnike z lokaliziranim rakom prostate in pričakovanim preživetjem, daljšim od desetih let ter začetno vrednostjo PSA pod 100 lahko zdravimo tudi z radikalnim obsevanjem v obliki perkutanega obsevanja, brahiradioterapije ali kombinacije obeh. Odločitev o načinu zdravljenja mora biti sprejeta na osnovi multidisciplinarnega pristopa v soglasju z bolnikom, ki mora biti seznanjen s potekom, učinkovitostjo in možnimi posledicami zdravljenja.

## ***Teleradioterapija***

Teleradioterapija (TRT) omogoča bolnikom z lokaliziranim rakom prostate dolgotrajne remisije v približno 80 %, 60–80 % in 35–65 %, upoštevajoč nizko, srednjo ali visoko rizičnost karcinoma. Učinkovitost obsevanja se pri teh bolnikih kaže tudi v zmanjšanju umrljivosti zaradi raka prostate. V dveh prospektivnih randomiziranih raziskavah se je z dodatkom radikalnega perkutanega obsevanja dolgoletni (potencialno tudi doživljenjski) HT specifična smrtnost v 10-letnem obdobju skoraj prepolovila (RR 0,44) z 8- do 10-% absolutno razliko v smrtnosti v tem obdobju. V obe raziskavi so bili večinoma vključeni bolniki z lokalno napredovalimi tumorji. Dodatna analiza T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> pN<sub>0</sub> bolnikov, vključenih v raziskavo SPCG-7, je pokazala še izdatnejšo 16-% razliko v absolutni smrtnosti, kar nakazuje na večjo učinkovitost radikalnega obsevanja pri bolnikih z začetnimi raki prostate in smiselnost radikalnega lokalnega zdravljenja v zgodnem stadiju bolezni. Zmanjšanje smrtnosti z obsevanjem potrjuje tudi epidemiološka raziskava SEER, ki je z razslojevanjem bolnikov glede na rizičnost raka ugotovila, da se v 10-letnem obdobju po diagnozi bolezni z zunanjim obsevanjem tveganje za smrt v primerjavi s HT zmanjša za približno 30 %.

Kronične posledice obsevanja se lahko kažejo z inkontinenco urina z obstruktivnimi in iritativnimi mikcijskimi motnjami, redkeje s hematurijo. Pojavijo se lahko tudi pogostejša in urgentna odvajanja blata, redkeje hematohezije. Prav tako se lahko pojavijo težave z erekcijo. Težave so (predvsem) posledica kronične poobsevalne poškodbe sečnika, uretre, danke, esastega črevesa, žilja zunanjega spolovila in kavernožnega živca oziroma t.i. rizičnih organov. Pogostnost in izrazitost okvar je odvisna od tega, v kolikšni meri se ti nahajajo v področju obsevanja, in ob tem prejete doze obsevanja. Zapleti so zato pogojeni z natančnostjo oziroma tehniko obsevanja in predpisano tumorsko dozo. Posledica zviševanja tumorske doze ob nespremenjeni tehniki je, ob sicer boljši tumorski kontroli, tudi porast kroničnih zapletov – kar je bilo vidno v doznih eskalacijskih raziskavah s tehniko 3D CRT, ki so utemeljile trenutno priporočeno tumorsko dozo 74–78 Gy. Sodobni tehniki obsevanja VAMT in IMRT ter slikovno vodeno obsevanje z večjo konformnostjo in točnostjo obsevanja omogočata, da izdatneje omejimo predvsem področje z visoko dozo obsevanih rizičnih organov in tako zmanjšamo posledice obsevanja ali da še nadalje dvignemo tumorsko dozo in kontrolo tumorja ob potencialno nespremenjeni toksičnosti. Že ob tehniki 3D CRT in tumorskimi dozami 74–78 Gy je incidenca resnih zapletov nizka (G3 glede na RTOG): 1–13 % za urinarne zaplete in 2–7 % za intestinalne. V dveh randomiziranih raziskavah z dolgoletno HT in z dodatnim obsevanjem s tehniko 3D CRT in tumorsko dozo 65–70 Gy ali brez tega je bil delež bolnikov z izrazitimi težavami z uriniranjem ali odvajanjem blata podoben v obeh skupinah (0,3–2,3 %), nekaj več težav z odvajanjem blata pri bolnikih, ki so prejeli tudi obsevanje, pa ni pomembno vplivalo na kvaliteto življenja. Cilj perkutanega obsevanja je v prvi vrsti lokalna kontrola bolezni. Ob sicer nizki incidenci klinično jasnih lokalnih ponovitev (pod 10 %) biopsije prostate ob biokemično dokazani ponovitvi bolezni kažejo, da je lokalna kontrola problematična in tudi morebiten vzrok za biokemično dokazano ponovitev pri več kot polovici bolnikov – praviloma z ostankom vitalnega karcinoma v področju primarnega tumorja. Raziskave so potrdile, da se z dvigom tumorske doze skoraj linearno izboljša tudi končna biokemično dokazljiva kontrola bolezni. Dvig obsevalne doze z nekdanj običajnih 64–68 Gy na 74–78 Gy je tako izboljšal absolutno biokemično dokazano kontrolo za približno 10 %, ni pa, vsaj do sedaj, izboljšal preživetja bolnikov. Sodobne obsevalne tehnike sicer dopuščajo tudi tumorske doze v območju 86 Gy, vendar uspešnost in varnost takega obsevanja še ni potrjena v randomiziranih raziskavah. Druga možnost je povečanje protitumorskega učinka prejete obsevalne doze, kar omogoča obsevanje s protoni, glede na biološke značilnosti raka prostate z  $\alpha/\beta$  faktorjem med 0,9–2,2 to omogočajo tudi višji odmerki posameznih frakcij obsevanja (od sedaj običajnih 1,8–2,0 Gy) oziroma t.i. hipofrakcionirani režimi obsevanj in nenazadnje dodatek HT.

HT je že več kot 30 let sestavni del radikalnega obsevanja predvsem lokalno napredovalih rakov prostate. Tveganje za smrt zaradi raka prostate se z dodatno HT prepolovi. Manjša specifična umrljivost je očitna že po petih letih sledenja in taka ostane tudi po daljših opazovanjih. Po 10 letih je absolutna

razlika v specifični smrtnosti od 4 % za tumorje  $T_1/T_2$  do 20 % v raziskavi EORTC, ki je vključevala pretežno bolnike z lokalno napredovalimi tumorji. Ob tem se izboljšajo tudi ostali parametri tumorske kontrole s 40- do 70-% zmanjšanjem tveganja za lokalno kot tudi klinično in biokemično dokazano ponovitev bolezni. Glede na absolutno razliko v biokemično dokazani kontroli bolezni je učinkovitost dodatne HT večja od dodatnega obsevanja oziroma dviga obsevalnih doz. Smiselnost dopolnilne HT je potrjena tudi pri začetnih tumorjih prostate, t.j.  $T_1/T_2$ , še posebej če so prisotni dodatni rizični progno- stični dejavniki – povišane vrednosti PSA preko 10 oziroma višji histološki gra- dusa tumorja (GS več kot 6). Medtem ko je optimalno trajanje HT nedorečeno, je jasno, da je učinkovitost dopolnilne HT pogojena s pričetkom HT nekaj tednov pred pričetkom obsevanja in nadaljevanjem HT tudi med obsevanjem. Videti je, da je učinkovitost HT tako v smislu preživetja do napredovanja bole- zni kot skupnega preživetja pogojena s čim daljšim trajanjem zdravljenja. Kar glede na trenutno klinično prakso pomeni cca. 6–8 mesečno zdravljenje s HT za bolnike s tumorji  $T_1/T_2$  in 2- ali večletno HT pri bolnikih z lokalno napredo- valo boleznijo. Posledica dolgotrajne HT je v večji meri okrnjena spolnost, ki pa ne vpliva na dožemanje kakovosti življenja, ki je na splošno nespremenjeno. Možno je, da je lahko posledica podaljšane HT tudi večja smrtnost zaradi krvnožilnih dogodkov.

Raziskave z dopolnilno HT so bile vodene delno ob 2D-tehnikii obsevanja, delno ob 3D CRT ter tumorskimi dozami med 60–70 Gy. Zato ni jasno, ali HT v enaki meri izboljša tudi rezultate sedaj standardnega obsevanja s tehniko 3D CRT s tumorskim dozami preko 70 Gy. Vsekakor pa manj kot 10-% delež biopsij z ostankom bolezni po 76 Gy in dopolnilni HT kaže, da nadaljnje dvi- govanje TD ob kombiniranju HT in obsevanja ni smiselno.

Nejasnosti so tudi pri določanju tarčnih volumnov. Ker limfadenektomija ni splošno sprejeta kot rutinska preiskava za ugotavljanje razširjenosti bolezni in zaradi manj kot 50-% občutljivosti standardnih slikovnih preiskav pri odkrivanju regionalne razširitve bolezni je pri radikalnem obsevanju predvsem bolnikov s povišanim tveganjem za razsoj karcinoma v področne bezgavke, glede na evropske urološke smernice, dopuščena možnost t.i. elektivnega obsevanja področnih bezgavk. Smiselnost in učinkovitost obsevanja področ- nih bezgavk ni nedvomno dokazana in jo opravičuje le izboljšano preživetje do biokemično dokazane ponovitve bolezni v analizi podskupin v sklopu raziska- ve RTOG 94–13. Raziskava poudarja, da je ob odločitvi za pelvično obsevanje nujna neoadjuvantna HT in da je izboljšanje biokemične dokazane kontro- le bolezni povezano z obsevanjem celotne medenice oz. v obsevalno polje zajetih drenažnih bezgavčnih področij. S strani RTOG so izdana priporočila za označevanje bezgavčnih tarčnih volumnov, ki pa ne vključujejo nekaterih pogosto zajetih drenažnih področij, tako da tudi pri oblikovanju obsevalnih področij obstajajo možnosti za izboljšave. Pomembno je tudi, da obsevanje prostate, če se ob tem obsevajo tudi področne bezgavke, zaradi premikov prostate, ki ne morejo biti povsem kompenzirani s premikanjem bolnika, zah- teva uporabo večjih varnostnih robov, kar zmanjša natančnost obsevanja in s

tem tudi varnost visokodoznega obsevanja prostate. Ob 3D CRT obsevanju medeničnih bezgavk se tudi sicer poveča tveganje za poškodbe črevesa. Zato je sodobno obsevanje medeničnega področja sprejemljivo le ob uporabi tehnike obsevanja VAMT/IMRT.

Odločitev o tehniki obsevanja, dozi, področju in režimu obsevanja, kot tudi o dopolnilni HT, je individualna, prilagojena bolniku ter odvisna od spremljajočih bolezni, zmogljivosti bolnika in tudi od njegovih želja. Sodobno obsevanje zaradi zabrisanega prikaza tarčnih volumnov tako ni izvedljivo ob obojestranski kolčni protezi in je ob povečanem tveganju za zaplete le pogojno izvedljivo pri enostranski kolčni protezi. Zaradi tveganja za resne kronične zaplete so kontraindikacija za radikalno perkutano obsevanje tudi vnetne bolezni črevesa in predhodna obsevanja medeničnega prostora. Zapleti so pogostejši tudi po predhodnih obsežnih operativnih posegih v medeničnem prostoru, pri bolnikih z dolgoletno sladkorno boleznijo in bolnikih s terapevtskimi odmerki heparina in varfarina, kar sicer ne zapre možnosti zdravljenja s perkutanim obsevanjem, zahteva pa dodatne pogovore z bolniki in svetovanje o drugih načinih zdravljenja.

### ***Brahiradioterapija z $^{192}\text{Ir}$***

Tehnika brahiradioterapije z  $^{192}\text{Ir}$  (BRT) temelji na transrektalni UZ-vodeni transperinealni implantaciji prostate običajno s 15–20 iglami, načrtovanju obsevanja na osnovi UZ-, CT- ali MR-slik, 3D-planiranju ter računalniško vodenem obsevanju na obsevalnem aparatu, ki omogoča naknadno vstavitvev in nadzorovano vodenje radioaktivnega zrna vzdolž implantiranih igel. Tehnika v primerjavi z zunanjim obsevanjem omogoča natančnejše obsevanje prostate kot tudi karcinomskega področja znotraj prostate, predvsem pa manjšo obsevanost sosednjih organov, kritičnih za poobsevalne poškodbe. Kar skupaj z biološkimi lastnostmi visokih doznih odmerkov omogoča tumorske doze, ki so glede na aktualni obsevalni protokol na Onkološkem inštitutu primerljive s 110–124 Gy zunanjega obsevanja.

Obsevanje z BRT je izvedeno z eno ali dvema intersticijskima aplikacijama ter do štirimi odmerki (frakcijami) obsevanja na posamezno aplikacijo. Lahko poteka kot samostojno zdravljenje – praviloma pri bolnikih z nizkorizičnim rakom prostate – ali skupaj s TRT – pri bolnikih s srednje/visoko rizičnim oziroma lokalno napredovalim rakom prostate. Pomisleki glede dodatnega obsevanja področnih bezgavk so enaki kot pri perkutanem obsevanju. Prav tako nedorečena je dopolnilna HT, ki pa lahko ob optimalni izvedbi izboljša tudi rezultate BRT – vsaj pri visoko rizični skupini bolnikov. Vendar raziskav, ki bi jasno potrdile ali ovrgle smiselnost tako medeničnega obsevanja kot dopolnilne HT, ni.

Primerjava preživetij brez biokemično dokazanega napredovanja bolezni kaže, da je obsevanje, ki vključuje BRT, učinkovitejše kot perkutano obsevanje, predvsem pa primerljivo ali učinkovitejše tudi od radikalne prostatektomije. Petletna preživetja brez ponovitve bolezni po BRT so za visokorizične bolnike 56- do 99-%, za srednje rizične bolnike 65- do 100-% ter za nizko



rizične bolnike 81- do 98-%. Lokalna ponovitev bolezni je glede na izsledke sistematičnih biopsij prostate po biokemično dokazani ponovitvi bolezni tudi po BRT lahko vzrok za biokemično dokazano ponovitev pri približno polovici bolnikov. Vendar pa več kot 80-% trajna lokalna kontrola bolezni kaže na učinkovitost BRT. V kolikšni meri je učinkovitost BRT odvisna od višine oziroma t.i. biološkega ekvivalenta predpisane tumorske doze, ni jasno.

Resni kronični zapleti BRT same ali kombinacije s TRT so v prvi vrsti posledice poobsevalne okvare spodnjega urinarnega trakta, medtem ko so resne težave zaradi poobsevalne okvare danke redke. Groba incidenca resnih urinarnih težav je od 1 % do 11 %, vendar pa aktuarna metoda pokaže tudi do 30-% incidenco resnih urinarnih zapletov v petih letih po BRT. Pri približno treh četrtinah bolnikov je vzrok za težave striktura uretre, katere prevalenca z leti narašča. Redki resni zapleti vključujejo ponavljajoče krvavitve ter bolečine ob uriniranju oziroma zastoj urina. Kontinenca urina je praviloma po BRT v celoti ohranjena. Je pa inkontinenca pogosta, če je zaradi obstruktivnih težav po obsevanju opravljena transuretralna resekcija (TUR) prostate. Razlogi za izjemno raznolikost v pogostosti resnih urinarnih zapletov med posameznimi centri niso jasni, je pa okvara uretre oziroma sečnika verjetno pogojena z različnimi tehnikami, dozami in režimi obsevanja. V opravljenem pregledu bolnikov, zdravljenih na OI z BRT od leta 2006 do 2009, resnih GU zapletov ni bilo in tudi ne striktur uretre. Se pa že pred BRT prisotne obstruktivne težave po BRT ne izboljšajo, kar zahteva primeren izbor bolnikov za ohranjanje kvalitete življenja. Ne glede na težave s poškodbo sečnice so urinarne težave po BRT in perkutanem obsevanju primerljive z urinarnimi težavami po zgolj visokodoznem perkutanem obsevanju – kot je v celem primerljiva tudi kvaliteta življenja. Podobna je tudi pogostnost erektilne disfunkcije s približno 30-% prevalenco po prvem letu sledenja in 50-% prevalenco po petih letih sledenja. Pogostnost in izrazitost kroničnih težav po HDR (High Dose Rate) BRT (sami ali v kombinaciji s perkutanim obsevanjem) tudi ne odstopa od zapletov po zdravljenju z BRT v obliki trajnih vsadkov.

Preiskave, nujne za zdravljenje s konformalno BRT, vključujejo iste preiskave kot TRT ter dodatno še TRUZ prostate zaradi ocene odnosa prostate do danke in sramičnega loka oziroma izvedljivosti BRT. MR prostate je zaradi prikaza tumorja in ker BRT nudi tudi možnost dodatnega ciljanega obsevanja tumorja smiselna tudi pri nizkorizičnih bolnikih.

Pomisleki pri obsevanju bolnikov s kroničnim vnetjem črevesa, sladkorno boleznijo in bolnikov na antikoagulantni terapiji so enaki kot pri perkutanem obsevanju. Za razliko od perkutanega obsevanja lahko BRT, če prostata ni prevelika, izvedemo tudi pri bolnikih z eno ali obojestransko kolčno protezo. Zato pa je BRT, predvsem zaradi povečanega tveganja za kronične zaplete, problematična pri izrazito povečanem centralnem delu prostate, izraziti utešnitvi uretre in pri bolnikih, pri katerih je bila v preteklosti opravljena TUR. Ob obstruktivnih težavah je zato nujna urodinamska preiskava.

Absolutne kontraindikacije za izvedbo BRT so rektalna fistula, neprimernost bolnika za poseg v anesteziji in bolezenska stanja, ki zahtevajo neprekinjeno antiagregacijsko zdravljenje.

## ***Indikacije in kontraindikacije za radikalno obsevanje***

Radikalno obsevanje vključuje:

- perkutano obsevanje (TRT)
- brahiradioterapijo z Ir192 (BRT)
- kombinacijo perkutanega obsevanja in brahiradioterapije (TRT-BRT).

Predvideno zdravljenje glede na rizične skupine:

- a) nizkorizični bolniki (T1-T2a; bGS pod 7; PSA pod 10)  
zdravljenje: BRT ali TRT ali TRT-BRT
- b) srednje/visokorizični bolniki (>T2a; bGS 7 ali več; PSA nad 10)  
zdravljenje: TRT + HT ali TRT-BRT + HT.

Za odločitev o smiselnosti radikalnega obsevanja potrebujemo naslednje podatke oziroma rezultate preiskav:

- začetna vrednost PSA (pred biopsijo)
- število biopsij prostate
- datum biopsije, s katero je rak potrjen
- bioptični GS
- število in mesto odvzema pozitivnih vzorcev
- število vseh vzorcev
- s tipanjem določena ocena stadija T
- ocena velikosti prostate s TRUZ
- scintigrafija skeleta\*
- MR ali CT trebuha ali PET/CT s holinom\*
- (DWE, DCE) MR prostate\*\*
- stanje zmogljivosti
- podatek o spremljajočih boleznih (z oceno indeksa po Charlsonu)
- urodinamska preiskava\*\*\*
- ob uvedeni HT: datum pričetka in vrsta HT

Opombe:

\* ob PSA >20 ali cT3/4 ali GS 8-10

\*\* preiskava je željena ne glede na rizičnost raka

\*\*\* ob obstruktivnih težavah in ev. BRT

Indikacije in kontraindikacije za radikalno obsevanje so naslednje:

1. Indikacije za radikalno obsevanje:
  - histološko potrjen rak prostate
  - stadij T<sub>1-4</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>
2. Kontraindikacije za radikalno obsevanje:
  - PSA>100

- pričakovana življenjska doba < 10 let
  - stanje zmogljivosti > 1
  - indeks Charlson > 1
  - izrazite težave z uriniranjem (=> 3 nočne mikcije)
  - vnetne bolezni črevesa
  - predhodno obsevanje medeničnega področja
  - rektalna fistula\*
  - antiagregacijsko zdravljenje, ki ga ni možno prekiniti\*
  - nesposobnost bolnika za poseg v anesteziji\*
  - maksimalni pretok urina pod 13ml/sek\*
  - obojestranska kolčna proteza ali osteosinteza medeničnih kosti\*\*
3. Obsevanje ni priporočljivo ob:
- sladkorni bolezni, vodeni z inzulinom
  - antikoagulantnem zdravljenju s heparinom ali varfarinom
  - raku, odpornem na kastracijo
  - predhodnem obsežnem operativnem posegu v medeničnem prostoru\*\*
  - velikosti prostate, ki presega 50 ccm\*
  - obsežnem centralnem delu prostate, ki vtiskuje sečnik\*
  - kontraindikacijah za MR\*
  - veliki oddaljenosti prostate od perineja (ni dosegljiva ob rektalnem pregledu)\*

Opombe:

\* velja za BRT

\*\* velja za radikalno perkutano obsevanje

## Obsevanje po radikalni prostatektomiji

### *Obsevanje ob biokemično dokazani ponovitvi bolezni – reševalno obsevanje*

Biokemično dokazana ponovitev bolezni oz. biokemični recidiv (BR) je opredeljena z vsako merljivo vrednostjo PSA, bodisi neposredno, t.j. en mesec po radikalni prostatektomiji (RP), bodisi potem, ko je bila ta določen čas po RP zunaj merljivih vrednosti. Ni soglasja glede klinično pomembnega BR, ki se v različnih publikacijah opredeljuje z enkratnim ali večkratnim porastom vrednosti PSA od preko 0,1 do preko 0,6 ng/ml. Najpogosteje uporabljena mejna vrednost je 0,2 ng/ml. Ta je sprejeta tudi s strani EAU in mora biti potrjena z dvema zaporednima meritvama vrednosti PSA. PSA Working Group je opredelila klinično pomemben BR z vrednostjo PSA, večjo od 0,4 ng/ml najmanj en mesec po RP, in ponovljeno meritvijo, ki pokaže enako ali višjo vrednost PSA. Ponovitev bolezni s porastom vrednosti PSA lahko pričakujemo pri več kot tretjini bolnikov po RP. Desetletna aktuarna ocena BR se tudi v sodobnih kirur-

ških poročilih giblje med 26 in 57 %. Kljub temu, da je BR lahko tudi posledica proliferacije prostatičnega tkiva ali neagresivnega raka, večina bolnikov z BR po RP umre zaradi raka prostate. Specifična 15-letna umrljivost po BR je okoli 50-%. Težave, povezane z oddaljenimi zasevki, se praviloma pojavijo šele po večletnem sledenju s 27- do 60-% verjetnostjo kliničnega napredovanja bolezni v petih letih.

Raziskave z biopsijami urertovezikalne anastomoze oziroma področja ležišča prostate pri bolnikih z BR potrjujejo prisotnost lokalne ponovitve bolezni pri nekaj manj kot polovici bolnikov. Da je lokalna razrast bolezni pomemben vzrok porasta vrednosti PSA po RP, potrjujejo tudi rezultati t.i. reševalnega obsevanja ležišča prostate oziroma male medenice po BR.

Reševalno obsevanje omogoča ponovno dolgoletno biokemično dokazano remisijo tretjini bolnikov z BR po RP. Kljub dolgoletnim remisijam je vpliv reševalnega obsevanja na preživetje bolnikov nejasen, morda zaradi prekratkih opazovanj. Izjema so bolniki z agresivnejšimi tumorji s kratkim podvojitvenim časom vrednosti PSA, pri katerih že manj kot 10-letno sledenje zadostuje za prikaz izboljšanja specifičnega preživetja.

Uspešnost obsevanja ob BR je odvisna od vrste dejavnikov, ki posredno razkrivajo biologijo, razširjenost in preostanek raka po RP – ocene GS po prostatektomiji, podvojitvenega časa vrednosti PSA (PSA DT), trajanja remisije po RP, začetne vrednosti PSA, patološkega stadija T in N, predvsem pa radikalnosti RP, ocenjene s prisotnostjo oziroma odsotnostjo tumorja v robovih odstranjene prostate. Raziskave potrjujejo uspešnost reševalnega obsevanja tudi pri bolnikih z velikim tveganjem razsoja, ki so bili do sedaj tradicionalno obravnavani zgolj s HT. Rezultate reševalnega obsevanja lahko izboljšamo s pravočasnim pričetkom obsevanja, t.j. ob kar najnižji koncentraciji PSA, z ustrežno dozo in izboljšanjem planiranja in tehnike obsevanja, pri izbranih bolnikih tudi z optimiziranjem obsevalnih polj na osnovi preiskav z MR in PET/CT oziroma dodatnim obsevanjem področnih bezgavk, kot tudi z dodatno prehodno uporabo HT. Začetni rezultati dveletne dopolnilne HT z bikalutamidom v raziskavi RTOG 96011, ki je bila predstavljena na ASCO 2010, kažejo po sedmih letih sledenja izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni.

Najpomembnejši napovedni dejavnik uspešnosti reševalnega obsevanja je višina vrednosti PSA pred pričetkom obsevanja. Možnost dolgoletne biokemično dokazane remisije je tem večja, čim nižja je vrednost PSA, in tem manjša, čim višja je vrednost PSA. Večina raziskav opisuje izrazito zmanjšanje učinka in le redke trajnejše remisije pri vrednostih PSA nad 1-2 ng/ml. Mejne vrednosti, nad katerimi je smiselnost reševalnega obsevanja vprašljiva, so ocenjene z: 1,0 ng/ml, 1,2 ng/ml, 1,5 ng/ml oziroma 2,0 ng/ml. Nasprotno nudi reševalno obsevanje bolnikom z nizko vrednostjo PSA in odsotnostjo ostalih neugodnih dejavnikov več kot 70-% možnost dolgoletnih remisij. Priporočilo Evropskega urološkega združenja zato je, da se reševalno obsevanje prične, še predno vrednost PSA ob ponovitvi bolezni ali ob ostanku bolezni po RP preseže 0,5 ng/ml. Pod temi pogoji petletno preživetje bolnikov z lokalno na-

predovalo boleznijo presega 70 % in je enakovredno preživetju bolnikov, ki so obsevani neposredno po operaciji.

Kronični zapleti reševalnega obsevanja se lahko pokažejo šele po večletnem sledenju. Nastanejo kot posledica kronične poobsevalne okvare danke, pogostejše pa so tudi težave z uriniranjem, tako zaradi porasta obstruktivnih kot tudi kontinenčnih motenj. Verjetnost kroničnih zapletov je odvisna od doze in tehnike obsevanja kot tudi od velikosti obsevanih področij. Resni kronični zapleti so ob sodobni tehniki obsevanja redki (pod 5 %) in v večini obravnavanih kazalnikov ne vplivajo na kakovost življenja. Nejasen je vpliv reševalnega obsevanja na potenco in zmožnost erekcije.

Mesto ponovitve bolezni ob BR občasno lahko ugotovimo s slikovnimi preiskavami in tudi potrdimo s histološkim ali citološkim pregledom. Namen je ločiti bolnike z lokalno ponovitvijo bolezni od bolnikov z razsojem v bezgavke ali kosti, kar na koncu omogoča odločitev o cilju zdravljenja. Nizka občutljivost slikovnih preiskav pri odkrivanju majhnih tumorjev, t.j. tumorjev, kakršne lahko pričakujemo pri bolnikih z vrednostjo PSA pod 0,5 ng/ml, kaže, da redna uporaba slikovne diagnostike pri tej za reševalno obsevanje optimalni skupini bolnikov ni smiselna. Pri višjih vrednostih PSA in sumu na lokalno ponovitev bolezni nudi DCE (Dynamic Contrast Enhanced) MRI ustreznejšo informacijo kot ostale slikovne preiskave. In nasprotno, pri bolnikih z morebitnim razsojem v bezgavke nudi PET/CT s holinom natančnejšo informacijo kot MR ali CT. Preiskava je najbolj učinkovita ob koncentracijah PSA preko 1 ng/ml ali ob kratkem podvojitvenem času vrednosti PSA. PET/CT odlikuje visoka pozitivna napovedna vrednost zasevkov v bezgavkah, vendar ob podcenjenem obsegu razsoja. V primerjavi s klasično scintigrafijo okostja nudi PET/CT s holinom tudi bolj točen prikaz skeletnih zasevkov – kljub morda slabšemu prikazu sklerotičnih lezij.

Dostopnost MR-limfografije je zaenkrat omejena. Če bo preiskava dostopna, bo omogočala z več kot 80-% občutljivostjo in 96-% negativno napovedno vrednostjo optimalen izbor bolnikov za dodatno regionalno zdravljenje.

Osnovni značilnosti poteka bolezni po BR sta izrazita raznolikost in dolg preseg med BR in kliničnim napredovanjem bolezni oziroma smrtjo zaradi raka prostate. Ločitev med klinično pomembnim BR, ki zahteva dodatno zdravljenje, in nepomembnim BR, ki ne ogroža bolnika, ni jasna. Čeprav posamezne raziskave kažejo na možnost izboljšanje preživetja, ni jasno, ali lahko z vzpostavljenimi biokemično dokazanimi remisijami dosežemo tudi daljše preživetje. Pri odločanju o zdravljenju BR moramo upoštevati tudi naravni potek bolezni in spremljajoče bolezni. Dokončna odločitev je sprejeta v soglasju z bolnikom. Nomogrami, tako tisti za oceno verjetnosti BR po RP kot tudi tisti za oceno uspešnosti reševalnega obsevanja, so izhodišče za pogovor z bolniki.

## ***Postoperativno obsevanje***

Razrast tumorja preko prostatične kapsule, predvsem pa prisotnost tumorja v resekcijskem robu, kažeta na približno 50-% verjetnost biokemično dokazane ponovitve bolezni v nekaj letih po radikalni prostektomiji (RP). Smiselnost po-

operativnega obsevanja je bila pri teh bolnikih ocenjevana v treh randomiziranih raziskavah: v ameriški raziskavi SWOG 8794 in dveh evropskih raziskavah, EORTC 2291 in ARO 96-02/AUO AP 09/95. Bolniki z zasevki v regionalnih bezgavkah so bili izključeni (SWOG, ARO/AUO) ali pa je bil njihov delež zanemarljiv (2 %) (EORTC). Nemerljiva vrednost PSA po operaciji je bila pogoj za vključitev bolnikov v študijo ARO/AUO. Vse raziskave so pokazale, da obsevanje prostatečne lože (SWOG, ARO/AUO) oziroma male medenice (EORTC) izboljša preživetje do BR oziroma prepolovi možnost biokemično dokazane ponovitve. Podaljšano je tudi preživetje do kliničnega recidiva oziroma pričetka HT. Izrazito se izboljša lokoregionalna kontrola – v raziskavi EORTC s kumulativno incidenco lokoregionalnih ponovitev po petih letih 15,4 % v kontrolni skupini in 6,3 % v skupini z dopolnilnim obsevanjem. V raziskavi SWOG se je po 13-letnem sledenju pomembno zmanjšala tudi incidenca oddaljenih zasevkov (HR 0,71) ter podaljšalo preživetje brez oddaljenih zasevkov s približno 20-% absolutno razliko v 10-letnem obdobju. Manj prepričljiv je vpliv pooperativnega obsevanja na preživetje. Ob prekratkem sledenju v študiji ARO je v raziskavi EORTC tudi po 10-letnem sledenju ostala razlika v preživetju nepomembna. V raziskavi SWOG je ta sicer statistično pomembna, vendar z zmanjšano smrtnostjo zaradi spremljajočih bolezni, ki so bile sicer vzrok za smrt pri 68 % bolnikov. Dopolnilno obsevanje izboljša rezultate ne glede na stadij T, GS in vrednost PSA pred obsevanjem, vendar pa tako raziskava EORTC kot tudi ARO poudarita smiselnost obsevanja predvsem pri bolnikih s pozitivnim resekcijskim robom.

V kolikšni meri je pooperativno obsevanje vplivalo na kakovost življenja, ni jasno, se pa s pooperativnim obsevanjem poveča možnost kroničnih zapletov. Vendar so to predvsem manjše težave, medtem ko incidenca (kumulativna) resnih zapletov (G3-RTOG) ostane po petih letih pri obeh skupinah bolnikov podobna (2,6-% pri opazovanih bolnikih in 4,2-% pri obsevanih,  $p=0,08$ ). Porast težav pri obsevanih bolnikih je bila v raziskavi EORTC predvsem posledica črevesnih zapletov, raziskava SWOG pa kaže, da se z obsevanjem lahko poveča tudi možnost uretralnih striktur z incidenco 9,5 % in 17,8 % v skupinah brez dopolnilnega obsevanja in z njim kot tudi inkontinence urina z 2,8-% in 6,5.% incidenco brez dodatnega obsevanja oziroma z njim.

Pomen HT pri pooperativnem obsevanju je bil ocenjevan predvsem v sklopu retrospektivnih pregledov – pregled raziskav z analizo NNT (Number Needed to Treat) kaže, da ima HT tudi v sklopu pooperativnega obsevanja podoben učinek kot pri primarno radikalno obsevanih bolnikih. Opravljene raziskave kažejo, da z obsevanjem prostatečne lože pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo ( $pT_3$ ) ali neradikalno odstranjenim tumorjem v nekaj mesecih po RP zmanjšamo možnost lokalne in biokemično dokazane ponovitve bolezni. Zaradi morda še vedno prekratkih opazovanj, na kar kaže nizka incidenca sistemskega razsoja, ali zaradi uspešnosti naknadnega reševalnega obsevanja bolnikov v kontrolnih skupinah (cca. 30 % v raziskavi SWOG oziroma 50 % v EORTC) ostaja nedorečen vpliv na preživetje. Dodatno težavo pri takojšnjem pooperativnem obsevanju predstavlja tudi pretirano zdravljenje skoraj polo-

vice bolnikov, pri katerih kljub lokalno napredovali boleznim po RP ne pride do ponovitve bolezni. Za razliko od sicer uveljavljenih pooperativnih obsevanj bolnikov z raki nekaterih drugih lokalizacij, kot npr. dojke ali danke, omogoča spremljanje serumske PSA zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni – praviloma nekaj let pred klinično jasno ponovitvijo. S spremljanjem serumske PSA in reševalnim obsevanjem se lahko izognemo pretiranemu zdravljenju, hkrati pa je pravočasno pričeto reševalno obsevanje tudi učinkovito. Trenutno potekajo raziskave, za katere upamo, da bodo jasno pokazale, kateri od obeh pristopov omogoča boljše rezultate, vendar pa rezultati vsekakor ne bodo jasni v bližnji prihodnosti. Rezultati dosedanjih primerjalnih raziskav kažejo na enako učinkovitost – vendar pod pogojem, da je reševalno obsevanje pričeto pravočasno. Odločitev o pooperativnem obsevanju bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo je zato individualna in v veliki meri odvisna tudi od starosti bolnika in od dodatnih rizičnih dejavnikov, predvsem neradikalne odstranitve tumorja.

Posebna skupina bolnikov, pri katerih prav tako prihaja v poštev pooperativno obsevanje, so bolniki, pri katerih ob pelvični limfadenektomiji ugotovimo razsoj bolezni v področne bezgavke. Za to skupino bolnikov je značilno: približno 50-% biokemično dokazana ponovitev bolezni v dveh letih, približno 50-% klinična ponovitev v petih letih in tudi približno 50-% specifična umrljivost v desetih letih po RP. Standardno nadaljnje zdravljenje je takojšnja ali odložena HT. Dodatno obsevanje glede na posamezne opazovalne raziskave lahko izboljša preživetje tudi teh bolnikov. Kronični zapleti brez resnejših težav so sprejemljivi. Vendar pa je glede na omejitve opazovalnih raziskav odločitev o dopolnilnem obsevanju individualna in sprejeta v dogovoru z bolnikom.

## ***Indikacije in kontraindikacije za pooperativno/reševalno obsevanje***

Za odločitev o smiselnosti pooperativnega/reševalnega obsevanja potrebujemo naslednje podatke oziroma rezultate preiskav:

- začetna vrednost PSA (pred prostatektomijo),
- datum radikalne prostatektomije,
- patološka ocena GS,
- patološka opredelitev stadija z oceno ekstrakapsularne razrasti tumorja, vraščanja tumorja v semenske mešičke, razsoja v regionalne bezgavke s št. odstranjenih bezgavk,
- patološka ocena kirurških robov,
- opredelitev mesta morebitnega ostanka,
- vrednost PSA po operaciji (in datum),
- vrednost PSA ob porastu (in datum),
- vrednost PSA ob zadnji določitvi (in datum),
- digitorektalni pregled in TRUZ,
- biopsija lokalnega recidiva (če je viden s TRUZ/ali tipen z DRP),

- MR medenice pri vrednosti PSA > 0,5 ng,
- PET/CT s holinom pri vrednosti PSA > 1,0 ng/ml ali podvojitvenem času PSA < 6 mes.

Indikacije in kontraindikacije za pooperativno/reševalno obsevanje so naslednje:

1. Indikacije za pooperativno<sup>a</sup>/reševalno<sup>b</sup> obsevanje:

- R1 resekcija – pozitivni kirurški rob<sup>a</sup>,
- pN1<sup>a</sup>,
- rastoča vrednost PSA po RP<sup>b</sup>.

Opombe:

\*izjema so lahko bolniki z ali:

a) PSA < 1ng /ml

a) MR/TRUZ vidnim lokalnim recidivom, potrjenim s citološko/histološko preiskavo

b) odsotnostjo oddaljenih zasevkov ob PET/CT preiskavi s holinom

2. Kontraindikacije za pooperativno/reševalno obsevanje:

- sledilna vrednost PSA preko 0,5 ng/ml\*,
- oddaljeni zasevki,
- pričakovano preživetje krajše od 10 let,
- napredovanje bolezni ob HT,
- predhodno obsevanje medeničnega področja,
- vnetne bolezni črevesa,
- rektalna fistula.

3. Obsevanje ni priporočljivo ob:

- sladkorni bolezn, vodeni z inzulinom,
- antikoagulantnem zdravljenju s heparinom ali varfarinom.

*Zaradi velikega števila citiranih enot (130) je seznam literature na voljo pri A. Duratovič.*



# IZZIVI V OBRAVNAVI BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM RAKOM PROSTATE

Boštjan Šeruga

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Najpogostejša oblika napredovelega raka prostate je biokemično dokazan (PSA) relaps. Le majhen delež bolnikov z biokemično dokazanim relapsom sčasoma razvije oddaljene zasevke in tudi umre zaradi raka prostate. Poseben izziv v obravnavi bolnikov z napredovalim rakom prostate predstavlja hormonsko zdravljenje. Vsi bolniki z napredovalim rakom prostate ne potrebujejo takojšnjega hormonskega zdravljenja. Intermitentno (prekinjeno) hormonsko zdravljenje, ki je manj škodljivo in tudi cenejše od kontinuiranega hormonskega zdravljenja, je primerno za marsikaterega bolnika z napredovalim rakom prostate. Bolniki z napredovalim rakom prostate imajo zvečano tveganje za kostne zlome zaradi krhkih kosti (osteoporoze). Bolniki s kostnimi zasevki imajo tudi zvečano tveganje za razvoj ostalih skeletnih dogodkov (npr. utesnitev hrbtenjače ali potreba po obsevanju zaradi bolečin). Difosfonatzoledronska kislina in monoklonsko protitelesno denosumab sta odobrena tako za zdravljenje krhkih kosti kot tudi za preprečevanje skeletnih dogodkov pri bolnikih z razsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate (rKORP), vendar se priporočeno odmerjanje zoledronske kisline in denosumaba med obema kliničnima scenarijema pomembno razlikuje. V zdravljenju rKORP imamo sedaj na voljo tri nova zdravila (kabazitaksel, abirateron acetat in enzalutamid). Zaenkrat še ne znamo vnaprej predvideti, katero zdravilo je za vsakega posameznega bolnika najboljše in v kakšnem zaporedju naj ta nova zdravila uporabimo, da bo njihov učinek optimalen.

## Uvod

V obdobju 2005-2009 je v Sloveniji za rakom prostate letno v povprečju zbolelo 1091 moških in umrlo 341 moških. Ob koncu leta 2009 je v Sloveniji živelo približno 6500 moških, ki so kadarkoli prej imeli ugotovljen rak prostate. Pri večini bolnikov je ob postavitvi diagnoze bolezen omejena na prostato in njeno neposredno okolico (zgodnji rak). Obravnava zgodnjega raka prostate vključuje radioterapijo z dodatnim hormonskim zdravljenjem ali brez njega, kirurško zdravljenje z odstranitvijo prostate ali aktivno sledenje bolnikov. Pri približno tretjini bolnikov, ki so zaradi zgodnjega raka prostate zdravljeni z obsevanjem ali operacijo, se bolezen kasneje ponovi. Ponovitev bolezni se sprva

najpogosteje kaže kot biokemično dokazan relaps s porastom serumskega, za prostato specifičnega antigena (PSA) brez oddaljenih zasevkov. Le del bolnikov z biokemično dokazanim relapsom dolgoročno razvije tudi oddaljene zasevke in še manjši del bolnikov zaradi razsejanega raka prostate tudi umre. Najpogostejši vzrok umrljivosti pri bolnikih z rakom prostate so druga obolenja, med katerimi so na prvem mestu srčno-žilne bolezni.

## **Biokemično dokazan (PSA) relaps**

Biokemično dokazan relaps po operacijski odstranitvi prostate je definiran kot porast PSA nad 0,2 ng/ml in po zdravljenju z radioterapijo kot porast PSA za  $\geq 2$  ng/ml nad najnižjo doseženo vrednostjo po obsevanju. Naravni potek bolezni pri bolnikih z biokemično dokazanim relapsom je v splošnem indolenten, vendar med bolniki lahko variira. V seriji bolnikov, pri katerih se je po odstranitvi prostate razvila biokemično dokazana ponovitev bolezni, srednji čas od biokemično dokazane ponovitve bolezni do smrti zaradi raka prostate po 16 letih sledenja ni bil dosežen. Prognostični dejavniki, ki so napovedovali zgodnejšo smrt zaradi raka prostate, so bili kratek podvojitveni čas PSA, višja ocena po Gleasonu in kratek prosti interval od operacije do biokemično dokazane ponovitve. Če po zdravljenju zgodnjega raka prostate pride do biokemično dokazanega relapsa, je ključnega pomena vprašanje, ali je vzrok relapsa lokalna ponovitev bolezni ali pa morda že prisotni oddaljeni mikrozasevki. Reševalno zdravljenje bolnikom z lokalno ponovitvijo bolezni namreč lahko zagotovi ozdravitev, medtem ko je metastatska bolezen v vsakem primeru neozdravljiva. Vsak bolnik z biokemično dokazanim relapsom bi moral biti obravnavan na multidisciplinarnem konziliju. V primeru dokazane ali zelo verjetne lokalne ponovitve bolezniv prostatični loži po odstranitvi prostate ob nizkem tveganju za sočasno prisotne oddaljene mikrozasevke je zdravljenje izbora reševalno (angl. salvage) obsevanje z dodatno hormonsko terapijo ali brez nje. Pri lokalni ponovitvi bolezni po obsevanju v poštevh pride opazovanje ali reševalna odstranitev prostate, možne so tudi druge redkejšje oblike zdravljenja (npr. krioterapija ali brahiterapija).

Veliko bolnikov z biokemično dokazanim relapsom, pri katerih obstaja utemeljen sum na razsejano bolezen, je zdravljenih s hormonsko terapijo predvsem zaradi anksioznosti bolnika in tudi lečečega zdravnika. Ne razpolagamo s podatki iz randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi podpirali rutinsko uporabo hormonske terapije pri teh bolnikih. V veliki retrospektivni analizi, ki je vključevala 1352 bolnikov z biokemično dokazanim relapsom raka prostate, zgodnja uvedba hormonske terapije v primerjavi z odloženim hormonskim zdravljenjem ni podaljšala časa, potrebnega za razvoj oddaljenih zasevkov. Podanaliza je pokazala, da zgodnje hormonsko zdravljenje lahko zmanjša tveganje za razvoj oddaljenih zasevkov le pri bolnikih s slabo diferenciranim karcinomom prostate (ocena po Gleasonu  $\geq 8$ ) in pri tistih s kratkim podvojitvenim časom PSA ( $< 12$  mesecev).

Na podlagi omejenih dokazov o učinkovitosti hormonske terapije pri bolnikih z biokemično dokazanim relapsom in na podlagi dejstva, da le majhen delež bolnikov z biokemično dokazanim relapsom zaradi raka prostate tudi umre, je hormonsko terapijo smiselno predpisati le tistim bolnikom z biokemično dokazanim relapsom, ki imajo zvečano tveganje za zgodnji razvoj oddaljenih zasevkov.

## **Intermitentno hormonsko zdravljenje**

Hormonsko zdravljenje raka prostate, ki temelji na kastraciji – bodisi medikamentozni ali kirurški – lahko povzroči številne neželene učinke: vročinske oblike, izgubo libida, utrujenost, erektilno disfunkcijo, krhke kosti (osteoporozo) s posledičnimi zlomi, sarkopenijo, metabolni sindrom in z njim povezano srčno-žilno obolenost, kognitivne motnje in depresijo. Intermitentno (prekinjeno) hormonsko zdravljenje temelji na principu, da je izpostavljenost hormonski terapiji periodična in je zato tudi manj škodljiva. Ker bolniki prejemajo hormonsko terapijo manj časa kot med kontinuiranim zdravljenjem, so manjši tudi stroški zdravljenja.

Izsledki poskusov na živalskih modelih z rakom prostate so pokazali, da intermitentno hormonsko zdravljenje v primerjavi s kontinuiranim hormonskim zdravljenjem celo podaljša čas do razvoja na kastracijo odpornega raka prostate. Izsledki predkliničnih raziskav so bili podlaga za izvedbo več manjših randomiziranih kliničnih raziskav, ki so primerjale intermitentno in kontinuirano hormonsko zdravljenje pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. Skupno tem raziskavam je, da so bolniki, zdravljeni z intermitentnim hormonskim zdravljenjem, imeli manj neželenih učinkov in ekvivalentno preživetje kot bolniki, zdravljeni s kontinuiranim hormonskim zdravljenjem. Nobena od teh manjših raziskav ni imela zadostne statistične moči za jasen prikaz ekvivalentnosti intermitentnega in kontinuiranega zdravljenja.

NCIC PR.7 je prva velika klinična raziskava, ki je zanesljivo dokazala, da je intermitentno hormonsko zdravljenje ekvivalentno kontinuiranemu zdravljenju pri bolnikih z biokemično dokazanim relapsom. Po mnenju nekaterih vodilnih strokovnjakov je intermitentno hormonsko zdravljenje primerno tudi za bolnike, ki so brez simptomov in z le majhnim obsegom metastatske bolezni, čeprav raziskava SWOG 9346 ekvivalentnosti intermitentnega in kontinuiranega zdravljenja pri bolnikih z oddaljenimi zasevki ni mogla potrditi.

## **Krhke kosti in skeletni dogodki, povezani s kostnimi zasevki**

Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate lahko pride do (i) zlomov zaradi krhkih kosti (osteoporoze) in/ali (ii) zapletov, ki so direktno povezani s kostnimi zasevki (t.i. skeletnih dogodkov – npr. utesnitev hrbtenjače, zlomi, potreba po obsevanju ali kirurškem zdravljenju zaradi bolečine ali zlomov).

Hipogonadizem predstavlja pomemben dejavnik tveganja za nastanek osteopenije in osteoporoze. Izsledki prospektivnih raziskav enoznačno kažejo, da zdravljenje z analogi LHRH zveča tveganje za nastanek osteoporotičnih zlomov. Za več različnih difosfonatov (alendronat, zoledronska kislina, pamidronat) je bilo dokazano, da zvečajo mineralno kostno gostoto (MKG) pri moških z rakom prostate. Čeprav je nižana mineralna gostota povezana s povečanim tveganjem za pojav zlomov, pa večino osteoporotičnih zlomov utrpijo moški, ki vrednosti MKG še nimajo v osteoporotičnem območju. Za tako denosumab kot toremifen je bilo dokazano, da pri bolnikih z napredovalim rakom prostate ne le zmanjšata samo tveganje za izgubo mineralne kostne gostote, ampak tudi tveganje za pojav zlomov. Glede na splošno sprejeta mednarodna priporočila je pri vsakem bolniku z rakom prostate, ki je zdravljen s hormonsko terapijo, treba oceniti tveganje za zlome. Vsakega posameznega bolnika je treba vzpodbuditi k fizični dejavnosti in k zadostnemu vnosu kalcija in vitamina D. Uvedba specifičnega zdravljenja za osteoporozo je priporočena pri bolnikih z izmerjenim  $T \leq 2,5$  ali z ocenjenim visokim tveganjem za zlome s pomočjo algoritma FRAX ali z anamnezo predhodnih zlomov. Pri bolnikih, ki imajo osteopenijo, je presoja o uvedbi specifičnega zdravljenja individualna.

Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate smo pogosto priča osteoblastnim kostnim zasevkom, ki najpogosteje prizadenejo aksialni skelet (lobanja, hrbtenica, medenica, rebra). Najpogostejša posledica metastatske bolezni je bolečina v kosteh, bolniki pa lahko utrpijo tudi kostne zlome ali utesnitev hrbtenjače. Kljub temu, da so oddaljeni zasevki raka prostate v kosteh pretežno osteoplastnega videza, igrajo osteoklasti pri razsejanem raku prostate v kosteh pomembno vlogo. Za razliko od relativno šibkih difosfonatov klodronata in pamidronata, zoledronska kislina in denosumab pomembno zmanjšata tveganje za pojav skeletnih dogodkov pri bolnikih z rKORP. Pri uporabi obeh zdravil obstaja možnost pojava hipokalcemije (tudi življenjsko ogrožujoče), zato morajo bolniki sočasno s temo zdraviloma prejemati tudi vitamin D in kalcij. Poudariti je treba, da za bolnike z razsejanim rakom prostate, pri katerih se bolezen še odziva na hormonsko terapijo, ni obstoječih dokazov, da difosfonati ali denosumab zmanjšajo pojavnost skeletnih dogodkov.

Medtem ko se za zmanjševanja tveganja za pojav skeletnih dogodkov pri bolnikih z mKORP zoledronska kislina in denosumab odmerjata v dozi 4 mg iv. na 4 tedne oziroma 120 mg sc. na 4 tedne, se isti zdravili v zdravljenju osteoporoze odmerjata 5 mg iv. enkrat letno oziroma 60 mg sc. na pol leta. Za bolnike, ki oddaljenih kostnih zasevkov še nimajo oziroma le te imajo, pa se bolezen še odziva na hormonsko zdravljenje, odmerjanje zoledronske kisline in denosumaba na 4 tedne ni upravičeno.

## **Nova protirakava zdravila za bolnike z mKORP**

Kljub morebitni učinkovitosti docetaksela bolezen pri bolnikih z mKORP med zdravljenjem z docetakselom ali po njem neizbežno napreduje. Za bolnike, pri

katerih je bolezen napredovala po zdravljenju z docetakselom, imamo sedaj možnost zdravljenja s kabazitakselom in abirateron acetatom, v kratkem pa se nam obeta tudi enzalutamid. Nova zdravila preskušajo tudi pri bolnikih, ki s kemoterapijo še niso bili zdravljeni. Pred kratkim je bil za bolnike, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo in ki nimajo simptomov ali imajo minimalne simptome, odobrena uporaba abirateron acetata. Pomembno je, da so bolniki po odpovedi hormonske terapije čimprej napoteni na multidisciplinarni konzilij za presojo o nadaljnjih sistemskih zdravljenjih. Vsa tri omenjena zdravila bolnikom z zelo napredovalim rakom omogočajo, da živijo dlje in bolje. Z razvojem novih zdravil se postavlja vprašanje, kako za posameznega bolnika izbrati najučinkovitejše zdravilo in v kakšnem zaporedju naj jih uporabimo, da bodo bolniki od njih imeli optimalne koristi. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo odgovorile na ti dve pomembni vprašanji.

## Zaključek

1. Bolnike z biokemično dokazanim relapsom in brez dokazanih oddaljenih zasevkov je treba zgodaj napotiti na multidisciplinarni konzilij za presojo o reševalnem zdravljenju, ki bolniku še omogoča ozdravitev.
2. Pri bolnikih z indolentnim potekom napredovalega raka prostate (relaps PSA ali razsejana bolezen majhnega obsega) je uvedba hormonskega zdravljenja lahko odložena, obstaja pa tudi možnost intermitentnega hormonskega zdravljenja. V primerjavi s kontinuiranim je intermitentno hormonsko zdravljenje manj škodljivo in cenejše.
3. Pri vsakem bolniku z rakom prostate, ki je zdravljen s hormonsko terapijo, je treba oceniti tveganje za zlome in opraviti ustrezno svetovanje. Smiselno je, da se v obravnavo vključi tudi endokrinolog. Odmerjanje zoledronske kisline in denosumaba se pomembno razlikuje, ko se ti dve zdravili predpisujeta bodisi za zdravljenje krhkih kosti ali z namenom preprečevanja skeletalnih dogodkov, povezanih s kostnimi zasevki.
4. Bolnike, pri katerih se razvije odpoved hormonske terapije, je treba zgodaj napotiti na multidisciplinarni konzilij za načrtovanje nadaljnjega sistemskega zdravljenja. S pojavom novih možnosti sistemskega zdravljenja tudi bolniki z zelo napredovalim rakom prostate lahko živijo dlje in bolje.

## Viri

1. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1269-77.
2. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising psa level after radio therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895-903.
3. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371(9625): 1710-21.
4. deBono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26; 364(21): 1995-2005.

5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747): 1147-54.
6. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 163-71.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011. 377: 813-22.
8. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27; 294(4): 433-9.
9. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen)recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517-23.
10. Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al. Intermittent (iad) versus continuous androgen deprivation (cad) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (hsm1pc) patients (pts): results of S9346 (int-0162), an international phase iii trial [abstract 4]. *J Clin Oncol* 2012
11. Klotz L, Toren P. Androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: is intermittent therapy the new standard of care? *CurrOncol*. 2012 Dec; 19 (Suppl 3): S13-21.
12. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3665-74.
13. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004; 171: 2285-90.
14. Miller K, Steiner U, Lingnan A et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007; 25 (18 Suppl): (Abstr 5015).
15. Moul JW, Wu H, Sun L et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-7.
16. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15; 65(4): 965-74.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10; 368(2): 138-48.
18. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2; 94(19): 1458-68.
19. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M et al. The Finn Prostate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol*. 2012 Jun; 187(6): 2074-81.
20. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58: 39-146.

21. Saylor JS, Richard JL, Smith MR et al. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(27): 3705-14.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27; 367(13): 1187-97.
23. Seeman E, Bianchi G, Khosla S et al. Bone fragility in men – where are we? *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1577-83.
24. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64.
25. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999; 281:1598–1604.
26. SLORA. Osnovne epidemiološke podatke o raku prostate. [http://www.slora.si/c/document\\_library/get\\_file?uuid=86298001-b2cb-4af7-8823-c0ee920034f9&groupId=11561](http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=86298001-b2cb-4af7-8823-c0ee920034f9&groupId=11561)
27. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-55.
28. Smith MR, Morton RA, Barnette KG et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2010; 184: 1316-21.
29. Tunn UW, Canepa G, Hillger H et al. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy – final results of a European randomized prospective phase III clinical trial AJO study AP 06/95, EC 507. Presented at Annual Meeting of AUA 2007; [http://www.abstracts2view.com/aua/view.php?nu=AUA07L1\\_91183](http://www.abstracts2view.com/aua/view.php?nu=AUA07L1_91183) (12 March 2008, date last accessed).

# OBRAVNAVA MIŠIČNO NEINVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Gregor Hlebič

Oddelek za urologijo, UKC Maribor

## Izveleček

Prispevek obravnava odkrivanje, zdravljenje in sledenje bolnikov z mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja.

**Ključne besede:** Rak mehurja, cistoskopija, transuretralna resekcija (TUR), Calmette-Guerinov bacil (BCG), intravezikalna kemoterapija, cistektomija

## Epidemiologija

Rak sečnega mehurja je po podatkih Registra raka v Sloveniji pri moških na sedmem mestu, pri ženskah pa se pojavlja redkeje. Med leti 2005 in 2009 je bilo v Sloveniji odkritih povprečno 201 moških in 75 žensk z rakom sečnega mehurja. Podobno je tudi v Evropski uniji, kjer je starostno standardizirana incidenčna stopnja 27/100.000 za moške in 6/100.000 za ženske. Približno 75 % bolnikov ima ob diagnozi rak sečnega mehurja le v mukozi (stadij Ta, CIS) ali submukozi (stadij T1).

Etiologija raka sečnega mehurja ni dokončno pojasnjena. Na njegov nastanek vplivajo tako genetski dejavniki kot tudi dejavniki okolja. Eden izmed zanesljivih dejavnikov tveganja je starost, saj se s staranjem večja verjetnost za bolezen. Kajenje je najpomembnejši dejavnik tveganja iz okolja in ocenjujemo, da je prisoten v 50 % primerov raka mehurja. Tobačni dim vsebuje aromatske amine in policiklične aromatske ogljikovodike, ki se izločajo preko ledvic in imajo kancerogen efekt vzdolž celotnega urotrakta. Tudi poklicna izpostavljenost aromatskim aminom in policikličnim aromatskim ogljikovodikom je znan dejavnik tveganja za nastanek raka sečnega mehurja. Tako obremenitev srečamo v industriji barv in lakov, pri predelavi nafte in kovin. Tudi zdravila, kot so ciklofosamid, fenacetinski analgetiki in izoniazid, večajo tovrstno tveganje. Enako velja tudi za izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. Znana je tudi povezava med kronično okužbo s shistosomiazio in ploščatoceličnim rakom sečnega mehurja v endemičnih področjih Afrike.



## Razdelitev tumorjev sečnega mehurja

### Histološka slika

Približno 90 % tumorjev sečnega mehurja je prehodnoceličnih, od preostalih pa 5 % predstavljajo ploščatocelični, 1-2 % adenokarcinomi, ostali pa so redkejši.

### Klasifikacija TNM (angl. TNM – Tumor, Node, Metastasis)

Razdelitev tumorjev sečnega mehurja po klasifikaciji TNM upošteva globino tumorja, oceno bezgavk in oddaljenih zasevkov. Po razdelitvi TNM je papilarni tumor sečnega mehurja, omejen na mukozo, opredeljen kot stadij Ta, tumor ki prodira skozi sluznici lastno plast (lamino propio), ne pa v mišično plast

**Tabela 1:** TNM-klasifikacija tumorjev sečnega mehurja

Primarni tumor		
Ta		Neinvazivni papilarni
Tis		In situ
T1		Subepitelni
T2		Mišica
	T2a	Notranja polovica
	T2b	Zunanja polovica
T3		Skozi steno mehurja
	T3a	Mikroskopsko
	T3b	Ekstravezikalna masivna invazija
T4		Infiltracija v okolne organe
	T4a	Prostata, uterus, vagina
	T4b	Infiltracija v medenico, trebušno mišičje
Bezgavke		
NX		Ocena bezgavk ni znana
N0		Brez zasevkov v področne bezgavke
N1		Zasevek v eni bezgavki v medenici (hipogastrično, obtoratorno, a. iliaka externa, presakralno)
N2		Zasevek v več bezgavk v medenici (hipogastrično, obtoratorno, a. iliaka externa, presakralno)
N3		Zasevek v bezgavke ob skupni iliakalni arteriji
Oddaljene metastaze		
MX		Oddaljeni zasevki niso znani
M0		Brez oddaljenih zasevkov
M1		Oddaljeni zasevki

stene sečnega mehurja, pa kot T1. Med mišično neinvazivne tumorje sečnega mehurja spada tudi karcinom in situ (Cis) (Tabela 1).

### ***Razdelitev glede na histološki gradus (WHO-razdelitev)***

Leta 1998 sta Svetovna zdravstvena organizacija (angl. WHO – World Health Organization) in Mednarodno združenje za urološko patologijo (angl. ISUP – International Society of Urological Pathology) predlagala novo razdelitev tumorjev glede na njihovo histološko sliko, ki je bila nato objavljena leta 2004.

**Tabela 2:** WHO-razdelitev

<b>WHO-razdelitev iz leta 1973</b>
Urotelni papilom
Gradus 1: dobro dferenciran
Gradus 2: zmerno dferenciran
Gradus 3: slabo dferenciran
<b>WHO-razdelitev iz leta 2004</b>
Ravne spremembe
Hiperplazija (ravna sprememba brez atipijeali papilarnega videza)
Reaktivna atipija (ravna sprememba z atipijami)
Atipija neznanega značaja
Urotelna displazija
Urotelni karcinom in situ (CIS)
Papilarne spremembe
Papilarna urotelna neoplazija nizkega malignega potenciala
Papilarni urotelni karcinom Low-grade
Papilarni urotelni karcinom High-grade

Poleg razdelitve glede na klasifikacijo TNM in ocene histološkega gradusa tumorja je pomembna tudi ocena limfovaskularne invazije, ki predstavlja neugoden napovedni dejavnik pri tumorju T1.

Kot posebno obliko tumorja sečnega mehurja je treba omeniti tudi CIS. Gre za ploščato, ravno in neinvazivno, a hkrati visoko maligno obliko tumorja, ki jo pogosto lahko spregledamo na cistoskopiji. Prisotna je lahko vzdolž celotnega urotakta. Razdelimo jo lahko na štiri klinične podtipе:

- Primarni CIS: najden prvič, brez predhodnega papilarnega tumorja mehurja
- Sekundarni CIS: ugotovljen ob spremljanju bolnika s predhodnim papilarnim tumorjem

- Sočasni CIS: ugotovljen ob hkratni prisotnosti kateregakoli drugega tumorja v mehurju
- Ponovni CIS: ponovitev CIS po uspešnem intravezikalnem zdravljenju.

## **Simptomi in znaki, povezani z rakom sečnega mehurja**

Mikroskopska ali makroskopska hematurija sta najpogostejši znak raka sečnega mehurja. Bolniki imajo lahko tudi t.i. dražče simptome spodnjih sečil, kot so pogosto uriniranje, urgenca, disurija ali nokturija. Dražči simptomi so pogostejši pri tumorjih visokega gradusa ali CIS, prav tako pa tudi pri invazivni obliki bolezni. Adenokarcinome, sicer zelo redke rake mehurja, lahko spremlja mukozurija. Omenjeni simptomi in znaki pogosto vodijo do odkritja bolezni v zgodnji fazi, v napredovali obliki bolezni pa lahko pri bolniku ugotovimo tudi slabost, bruhanje, kaheksijo, bolečine, slabokrvnost in ostale simptome in znake, značilne za napredovalo obliko malignega obolenja.

## **Odkrivanje rakov mehurja**

### *Anamneza in klinični pregled*

Raki sečnega mehurja se najpogosteje kažejo s hematurijo. V stadijih Ta in T1 redko povzročajo tudi simptome spodnjih sečil. Bolnika z asimptomatsko mikrohematurijo je treba vprašati tudi po znanih dejavnikih tveganja. Klinični pregled teh bolnikov je večinoma normalen, le v napredovali obliki bolezni lahko s transrektalnim pregledom ev. zatipljemo zatrdlino. Ob pregledu je treba opraviti tudi mikroskopski pregled seča, ki pri večinoma sicer asimptomatskih bolnikih s tumorjem pokaže mikrohematurijo.

### *Slikovne preiskave*

Ultrazvok (UZ) je zelo pogosto uporabljena, široko dostopna in neinvazivna preiskava. Z njo lahko poleg mehurja ocenjujemo tudi zgornji urotakt, prav tako pa z oceno drugih trebušnih organov lahko dobimo informacije o morebitnem napredovanju bolezni. Preiskava je primerljivo občutljiva za zgornji urotakt kot intravenska urografija (IVU). Je praktično nepogrešljiv diagnostični postopek, vendar negativen izvid ob mikrohematuriji seveda ne izključuje tumorja uotrakta.

IVU je slikovna preiskava uotrakta, s katero lahko ocenjujemo izločanje kontrasta skozi ledvice in tudi njegov odtok, pri čemer lahko ugotovimo morebitne polnitvene okvare. Pri znanem tumorju v sečnem mehurju je zaradi nizke incidence navadno ne uporabljamo. Kot alternativa IVU se danes vse bolj uporablja CT-urografija, še posebej pri mišično invazivnem tumorju mehurja.

## ***Citologija***

Citološka preiskava seča je zaradi preprostega načina odvzema in visoke stopnje občutljivosti in zanesljivosti zelo uporabna preiskava. Posebej to velja za visoko maligne raku sečnega mehurja in CIS, medtem ko je občutljivost preiskave pri nizko malignem raku sečnega mehurja manjša. V rokah izkušenega citologa lahko preiskava doseže tudi preko 90-% specifičnost. Pozitivna citologija nakazuje prisotnost tumorja kjerkoli v poteku urotrakta. Vrednost preiskave lahko omejuje majhno število celic v vzorcu, okužba urotrakta, kamni in intravezikalno vbrziganje kemoterapevtika. Preiskavo je treba opraviti na svežem vzorcu urina, pri čemer prvi jutranji urin ni primeren.

## ***Molekularni označevalci***

Za odkrivanje rakov mehurja so bili razviti številni molekularni označevalci. Omeniti velja tri teste, ki so posebej obetavni: NMP22, UroVision in ImmunoCyst. Vsi testi imajo sicer visoko občutljivost, njihova težava pa je nižja specifičnost. Zaenkrat nobeden izmed njih ni sprejet kot standardna diagnostična preiskava v klinični praksi. Poudariti je treba tudi to, da tako citologija kod tudi molekularni označevalci ne morejo nadomestiti cistoskopije, lahko pa so dober diagnostični pripomoček pri odkrivanju nevidnih tumorjev, posebej CIS.

## ***Cistoskopija***

Diagnozo tumorja mehurja postavimo na osnovi cistoskopskega izvida in kasnejšega histološkega pregleda odvzetega tkiva. Cistoskopijo opravimo ambulantno in to z rigidnim ali fleksibilnim instrumentom. Pri cistoskopiji je treba natančno pregledati cel mehur in oceniti mesto, velikost, število in videz morebitnega tumorja.

## ***Transuretralna resekcija in biopsija mehurja***

Namen transuretralne resekcije (TUR) pri tumorju mehurja je postaviti pravilno diagnozo, hkrati pa odstraniti vse vidne spremembe v mehurju. Na začetku posega je treba natančno oceniti obliko tumorja (ravni, papilarni, sesilni), lokacijo (trigonum baza, svod, stranska stena), velikost in število tumorjev. Tumorje, manjše od 1 cm, lahko odstranimo v celoti, večje tumorje pa reseciramo ločeno: posebej del tumorja, ki izrašča, posebej dno tumorja in posebej njegove robove. Na ta način dobimo potrebne podatke o vertikalni in horizontalni razširitvi tumorja. Preparate pošljemo na patologijo ločeno, patolog pa mora oceniti histološki gradus tumorja, globino invazije v steno mehurja ter prisotnost oz. odsotnost mišice mehurja v preparatu. Pravilno napravljen TUR mehurja je temelj za doseganje dobrih rezultatov zdravljenja. Pri TUR mehurja lahko uporabimo monopolarni ali bipolarni resektoskop, pri čemer lahko s slednjim zmanjšamo tveganje za predrtje, predvsem kadar resekcija tumorja poteka nad obturatornim živcem.

CIS se na cistoskopiji lahko vidi kot rdečkasta sprememba, podobna vnetni, lahko pa je povsem nevidna. Kadar opazimo take spremembe v mehurju, je na mestu hladna biopsija. Hladno biopsijo opravimo pri normalnem cistoskopskem izvidu, t.i. slepo biopsijo pa opravimo pri bolniku s pozitivno citologijo brez vidne spremembe v mehurju. Biopsije vzamemo iz trigonuma, stropa in z vseh strani mehurja, odvzete vzorce pa pošljemo na patologijo ločeno. Kadar je tumor prisoten na trigonumu ali vratu mehurja, kadar imamo prisoten CIS ali številne tumorje v mehurju, obstaja večje tveganje, da je s tumorjem zajeta tudi prostatična uretra. V primeru CIS, pozitivne citologije brez vidnega tumorja v mehurju ali vidnih sprememb v prostatični uretri je treba opraviti tudi biopsijo uretre.

### ***Fotodinamična diagnostika***

Pri cistoskopiji in TUR standardno uporabljamo belo svetlobo, vendar so nekatere spremembe pri tem slabo vidne ali celo nevidne. Pri fotodinamični diagnostiki (angl. Photodynamic diagnosis-PDD) uporabljamo vijolično svetlobo, po tem ko je bolnik intravensko prejel 5-alfa levulinsko kislino (5-ALA) ali heksaminolevulinsko kislino (HLA). Spremembe v mehurju so tako bolj vidne in manjša je verjetnost, da jih spregledamo, kar še posebej velja za CIS. Občutljivost preiskave je v primerjavi z belo svetlobo večja, 92-% proti 71-%, prav tako pa je večja verjetnost pozitivnih biopsij, in sicer 93-% proti 65-%. PDD pa ima v primerjavi z endoskopijo z belo svetlobo manjšo specifičnost, 63-% proti 81-%. Lažno pozitiven izvid lahko dobimo pri vnetjih, po predhodnem TUR ali instilaciji BCG (bacille Calmette-Guerin) v zadnjih treh mesecih. Evropsko urološko združenje (angl. EAU, European Association of Urology) priporoča uporabo PDD pri bolnikih s sumom na visoko maligni tumor, na primer za biopsijo pri bolnikih s pozitivno citologijo ali anamnezo visoko malignega tumorja. Danes imamo na voljo tudi t.i. NBI (ang. Narrow Band Imaging), pri katerem uporabljamo filtrirano svetlobo valovne dolžine 415 nm in 540 nm, ki jo absorbira hemoglobin. Nekatere raziskave kažejo, da biopsija ali TUR z uporabo NBI lahko pomaga pri boljšem odkrivanju raka mehurja.

### ***Ponovna resekcija – re-TUR***

Pri TUR tumorja sečnega mehurja obstaja tveganje za zaostali tumor na mestu resekcije, prav tako pa je lahko stadij tumorja mehurja tudi ob pregledu tkiva podcenjen. Zaradi tega priporočamo re-TUR pri nepopolni prvotni resekciji (številni tumorji, velik tumor ali TUR brez zajete mišice na patohistološkem izvidu), pri visoko malignem tumorju mehurja razen CIS in pri vseh tumorjih T1. Po priporočilu EAU naj bi re-TUR opravili 2–6 tednov po prvotni resekciji.

### ***Ocena ponovitve in napredovanja tumorja mehurja***

Bolnike s tumorjem mehurja Ta T1 lahko glede na možnost za ponovitev in napredovanje delimo v tri skupine tveganja, in sicer v skupine z nizkim, srednje visokim

in visokim tveganjem. Za oceno kratko- in dolgoročnega tveganja za ponovitev in napredovanje bolezni je Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (angl. EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) izdelala točkovni sistem in tabele, s pomočjo katerih posamezne bolnike s tumorjem mehurja razvrstimo v različne skupine tveganja za ponovitev ali napredovanje bolezni. Točkovni sistem upošteva šest kliničnih in patoloških dejavnikov:

- število tumorjev
- velikost tumorja
- predhodna ponovitev
- ocena stadija T
- sočasna prisotnost CIS
- gradus tumorja.

Na osnovi tega pa smernice EAU za lažje odločanje o zdravljenju priporočajo razdelitev bolnikov v tri skupine tveganja.

**Tabela 3:** Razdelitev tumorjev glede na tveganje

Tumorji z nizkim tveganjem	Primarni, solitarni, Ta, G1 (nizek gradus), < 3 cm, brez CIS
Tumorji s srednje visokim tveganjem	Tumorji med skupino z nizkim in visokim tveganjem
Tumorji z visokim tveganjem	Katerikoli od sledečih: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1</li> <li>• G3, visoko maligni tumor</li> <li>• CIS</li> <li>• Številni, ponavljajoči, večji (&gt;3cm) TaG1G2</li> </ul>

## Prognoza tumorjev CIS

Brez zdravljenja več kot polovica tumorjev mehurja CIS napreduje v mišično invazivno obliko, pri čemer pa za sam potek tumorjev CIS nimamo zanesljivih napovednih dejavnikov. Slabšo prognozo naj bi imeli CIS v kombinaciji s tumorji T1, razširjeni CIS in bolniki s CIS, ki ne odgovori na zdravljenje z BCG.

## Zdravljenje mišično neinvazivnega tumorja mehurja

Osnova za dobre rezultate zdravljenja tumorjev sečnega mehurja je dobro napravljen TUR. Ta je zelo pomemben tako za diagnozo in oceno samega tumorja, prav tako pa lahko pomeni dokončno zdravljenje za bolnika. Več o samem TUR in re-TUR sečnega mehurja je opisano že v poglavju odkrivanja tumorjev mehurja.

Po opravljenem TUR pa je treba razmisliti tudi o intravezikalni kemoterapiji, BCG-imunoterapiji in včasih celo zgodnji cistektomiji.

## ***Adjuvantna intravezikalna kemoterapija***

Ker se mišično neinvazivni tumorji mehurja pogosto ponavljajo in tudi napredujejo, je treba pri vseh bolnikih razmisliti o adjuvantni kemoterapiji. Tumorske celice se lahko po resekciji prilepijo na steno mehurja, kar je lahko razlog za zgodnjo ponovitev tumorjev. Raziskave kažejo, da takojšnji odmerek kemoterapevtika v mehur po posegu značilno zmanjša možnost zgodnje ponovitve tumorja, kar še posebej velja za male tumorje z nizkim tveganjem. Samo zdravilo v mehur naj bi bolnik prejel na dan posega, v večini instilacija poteka znotraj šest ur po TUR, opraviti pa jo je treba najkasneje znotraj 24 ur po posegu. Zdravila, ki jih pri tem uporabljamo (mitomicin C, epirubicin in doksorubicin) kažejo primerljivo učinkovitost.

Zdravila ne vnesemo pri sumu na predrtje, po resekciji velikega tumorja ali ob večjih krvavitvah, pri katerih obstaja potreba po izpiranju mehurja. EAU smernice priporočajo takojšno intravezikalno kemoterapijo pri vseh bolnikih, pri katerih je bil opravljen TUR tumorja mehurja brez prej omenjenih zapletov oz. kontraindikacij, pri tem naj bo aplikacija znotraj 24 ur po resekciji in traja med 1-2 uri.

Za nadaljnje instilacije kemoterapevtika v mehur pa se odločamo glede na tveganje za ponovitev bolezni. Pri tumorjih z nizkim tveganjem za ponovitev in napredovanje je enkratna intravezikalna kemoterapija lahko edino dodatno zdravljenje, pri ostalih pa to predstavlja le začetek dodatnega zdravljenja. Izбира med intravezikalno kemoterapijo in BCG temelji na osnovi možnosti za ponovitev in napredovanje bolezni. Raziskave so namreč pokazale, da intravezikalna kemoterapija preprečuje ponovitve, ne pa tudi napredovanja bolezni. Po drugi strani pa zdravljenje BCG preprečuje tako ponovitev kot tudi napredovanje bolezni in to značilno bolje kot intravezikalna kemoterapija, ima pa tudi več stranskih učinkov. Natančna pogostost in tudi trajanje intravezikalne kemoterapije sta še nedorečeni, podatki iz literature so nasprotujoči in tudi smernice EAU pri tem ne dajejo jasnega stališča, znano je le, da naj instilacija ne traja dlje kot eno leto.

## ***Adjuvantna intravezikalna instilacija BCG***

Zdravljenje z intravezikalno instilacijo BCG zmanjšuje tveganje tako za ponovitev kakor tudi za napredovanje tumorja mehurja. Po smernicah EAU je instilacija BCG priporočena za zdravljenje tumorjev mehurja s srednje in visokim tveganjem, medtem ko intravezikalna instilacija BCG pri tumorjih z nizkim tveganjem za ponovitev ali napredovanje zaradi možnih stranskih učinkov predstavlja preveč agresivno obliko zdravljenja in je po priporočilih EAU neprimerna. Zdravljenje se je tradicionalno dajalo v tedenskem intervalu za šest tednov, danes pa je znano, da je treba dajati vzdrževalne odmerke od enega do treh let. Tudi v tem primeru natančen režim dajanja samih instilacij, tako njihovo število kot tudi ponovitve, pa niso povsem jasno opredeljeni. V primerjavi z intravezikalno kemoterapijo ima zdravljenje z BCG več neželenih

učinkov. Resni neželeni učinki so sicer redki in se lahko pojavijo po sistemski absorpciji zdravila. Da bi se temu izognili, je treba upoštevati kontraindikacije zdravljenja z BCG: obdobje dva tedna po TUR, bolniki z makroskopsko hematurijo, po poškodbi ob katetrizaciji in pri simptomatski okužbi sečil.

## Zdravljenje CIS

CIS predstavlja visoko malignen tumor sečnega mehurja, ki se pogosto ponovi in napreduje. Po priporočilih EAU tako zdravljenje tumorja mehurja, kjer histološki izvid kaže CIS, s samim endoskopskim posegom – TUR ni končano in mu mora slediti dodatno zdravljenje, bodisi intravezikalna instilacija BCG ali zgodnja cistektomija. Zdravljenje CIS z zgodnjo cistektomijo daje sicer odlične rezultate preživetja, vendar je na tak način preko 40 % bolnikov preveč agresivno zdravljenih in tako ostaja vprašanje o izbiri konzervativnega oz. agresivnega zdravljenja CIS po TUR odprto. Metaanaliza raziskav o uspešnosti instilacije kemoterapevtika oz. BCG v mehur kot dopolnilnega zdravljenja CIS po TUR je pokazala, da daje instilacija BCG po TUR značilno boljši odgovor, prav tako pa je pri tej obliki zdravljenja tudi manjše tveganje za napredovanje. Uporabo BCG v teh primerih priporočajo tudi smernice EAU. Kadar je s CIS zajeta tudi prostatična uretra, je prav tako na mestu BCG, ko pa CIS najdemo v prostatičnih vodih, je treba razmišljati o radikalnem kirurškem zdravljenju.

## Ukrepi po neuspešnem intravezikalnem zdravljenju

Bolniki z mišično neinvazivnim tumorjem mehurja in ponovitvijo po intravezikalni instilaciji kemoterapevtika lahko odgovorijo na zdravljenje z BCG, prav tako pa intravezikalna kemoterapija nima vpliva na kasnejše dajanje BCG v mehur. O neuspehu zdravljenja z BCG pa govorimo, kadar: 1. na kontroli najdemo mišično invazivni tumor mehurja, 2. imamo prisoten t.i. refraktorni tumor – visoko malignen, a mišično neinvaziven tumor tri do šest mesecev po instilaciji, in 3. pride do poslabšanja bolezni v smislu večjega števila ponovitev, višjega stadija tumorja, višjega gradusa ali pojava CIS, kljub začetnemu odgovoru na zdravljenje. V nekaterih primerih po neuspehu zdravljenja z BCG lahko z dodatno instilacijo BCG dosežemo popolni odgovor, vendar obstaja ob tem visoka možnost za napredovanje bolezni. Pri bolnikih, pri katerih intravezikalno zdravljenje z BCG ni bilo uspešno, je tako treba razmišljati o zgodnji cistektomiji.

## Zgodnja cistektomija

O zgodnji cistektomiji govorimo, kadar se zanjo odločimo, preden histološko potrdimo oz. dokažemo mišično invazivni tumor sečnega mehurja. Bolniku je treba na eni strani predstaviti dobrobit tako agresivnega zdravljenja, po drugi strani pa ga seznaniti tudi s tveganjem, ki mu je ob takem posegu izpostavljen, in vplivu same operacije na kvaliteto njegovega življenja. O zgodnji cistekto-



miji je treba razmisliti pri bolniku z mišično neinvazivnim tumorjem mehurja in zelo visokim tveganjem za napredovanje bolezni. To so bolniki s številnimi tumorji in/ali večjim (>3cm) tumorjem T1G3, tumorjem T1G3 s pridruženim CIS, ponavljajoči T1G3, T1G3 in CIS v prostatični uretri ter mikropapilarna oblika urotelijskega karcinoma. O zgodnji cistektomiji pa je treba razmišljati tudi, če zdravljenje z intravezikalno instilacijo BCG ni uspešno ali se bolezen po njem ponovi.

Povzetek zdravljenja tumorjev sečnega mehurja glede na možnost tveganja za ponovitev in napredovanje je povzet po smernicah EAU in predstavljen v tabeli 4.

**Tabela 4:** Priporočila zdravljenja mišično neinvazivnega tumorja sečnega mehurja – povzeto po smernicah EAU

Tveganje za ponovitev/napredovanje	Priporočeno zdravljenje	
Tumorji z nizkim tveganjem	Primarni, solitarni, Ta, G1, < 3 cm, brez CIS	Enkratna instilacija kemoterapevtika po TUR
Tumorji s srednje visokim tveganjem	Tumorji med skupino z nizkim in visokim tveganjem	Enkratna instilacija kemoterapevtika po TUR, ki ji sledi intravezikalna kemoterapija ali BCG po shemi za eno leto
Tumorji z visokim tveganjem	Katerikoli od sledečih: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1</li> <li>• G3, visoko maligni tumor</li> <li>• CIS</li> <li>• Številni, ponavljajoči, večji (&gt;3cm) TaG1G2</li> </ul>	Enkratna instilacija kemoterapevtika po TUR, ki ji sledi intravezikalna instilacija BCG za 1-3 leta po shemi ali razmislek o zgodnji cistektomiji-pri bolnikih z najvišjim tveganjem
Tumorji z najvišjim tveganjem	T1G3 tumorji s pridruženim CIS, številni in/ali večji (>3cm)T1G3 tumorji, ter ponavljajoči T1G3, T1G3 in CIS v prostatični uretri ter mikropapilarna oblika urotelnega karcinoma	Razmislek o zgodnji cistektomiji
	Na BCG neodzivni tumorji	Priporočena zgodnja cistektomija

## Spremljanje bolnikov z mišično neinvazivnim tumorjem sečnega mehurja

Pri vseh bolnikih s tumorjem sečnega mehurja sledi po ustreznem začetnem zdravljenju tudi redno spremljanje oz. sledenje. Bolnike spremljamo na rednih

cistoskopijah, pri čemer je treba opraviti prvo kontrolno cistoskopijo tri mesece po TUR, kasnejše cistoskopije in ostale preiskave pa so odvisne od samega tveganja za ponovitev oz. napredovanje bolezni. Smernice EAU predlagajo sledeči način spremljanja:

- pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev in napredovanje opravimo cistoskopijo tri mesece po TUR; če je izvid negativen, cistoskopijo ponovno opravimo čez devet mesecev, nato pa v obdobju petih let po TUR enkrat letno;
- pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje je treba opraviti cistoskopijo in citologijo po treh mesecih; če sta izvida negativna, sledi ponovitev obeh preiskav vsake tri mesece prvi dve leti, nato na šest mesecev od drugega do petega leta po TUR in nato enkrat letno, poleg tega pa enkrat letno opravimo tudi slikovne preiskave zgornjega urotrakta (CT-urografija ali IVU);
- pri bolnikih s srednje visokim tveganjem je shema spremljanja med zgoraj opisanima, pri čemer opravimo prav tako cistoskopijo in citologijo;
- pri bolnikih s sumljivim izvidom cistoskopije ali pozitivno citologijo je treba opraviti cistoskopijo v narkozi in slepo biopsijo mehurja;
- pri bolnikih s pozitivno citologijo brez vidnih sprememb v mehurju je treba opraviti slepo biopsijo (če je tehnično dopustno s PDD ali NBI) ter preiskave za oceno ev. tumorja zunaj mehurja (CT-urografija, biopsija prostatične uretre).

## Zaključek

Izraz mišično neinvazivni tumor sečnega mehurja predstavlja skupino tumorjev, ki so si po sposobnosti napredovanja bolezni lahko zelo različni. Za uspešno zdravljenje bolnika s tumorjem sečnega mehurja je treba združiti primerno diagnostiko, dobro opravljen TUR in pravilno oceno stadija bolezni z intravezikalno instilacijo kemoterapevtikov in skrbnim ter pravilnim sledenjem bolnika. Pri bolnikih z zelo visokim tveganjem za ponovitev in napredovanje bolezni je na mestu tudi razmislek o zgodnji cistektomiji.

## Literatura

1. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42: 79–84.
2. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101–5.
3. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90-5.
4. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in

- stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5): 523-31.
5. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.
  6. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010 Sep;76(3):658-63.
  7. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2625-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836779>
  8. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):146-52.
  9. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
  10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women [published correction appears in *JAMA* 2011; 306:2220]. *JAMA* 2011;306:737-45.
  11. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.
  12. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: Meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008;26:645-51.
  13. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53:676-80.
  14. Kamat AM. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Non-muscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5.
  15. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8.
  16. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
  17. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(Suppl 6A):35-63.
  18. M. Babjuk (chair), M. Burger, R. Zigeuner, S. Shariat, B. Van Rhijn, E. Compérat, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Roupêt; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: EAU Guidelines, edition presented at the 28th EAU Annual Congress, Milano 2013.
  19. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
  20. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241-5.

21. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
22. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
23. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
24. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48:760-3. 2012 Jun 19;107 Suppl 1:S3-S7.
25. Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42: 89-92.
26. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007;69(Suppl):50-61.
27. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguot J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859-61.
28. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):118-25.
29. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6.
30. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
31. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
32. Rushton L, Huchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer*
33. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
34. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885.
35. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner SM. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJUI International* 2009; 105: 300-8.
36. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
37. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage

- Ta T1 bladder cancer: a meta- analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–90.
38. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta- analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–90.
  39. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66(Suppl 1):90–107.
  40. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.
  41. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette- Guérin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86–92.

# POGLED UROLOGA NA ZDRAVLJENJE MIŠIČNO INVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Marko Zupančič

Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

## Povzetek

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

## Oblikovanje stališča

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

## Zdravljenje mišično invazivnega raka sečnega mehurja

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

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

## Radikalna cistektomija

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

**Tabela 1:** Predlog programa spremljanja bolnikov po radikalni cistektomiji

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

\* ortotopna neovezika

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

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

## Delna cistektomija

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

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

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

## **Transuretralna monoterapija**

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

## **Kombinirano zdravljenje z ohranitvijo sečnega mehurja**

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

## **Zaključek**

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

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

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

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

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

## Viri in literatura

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

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

# **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 oslabeleost 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/m<sup>2</sup> 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,

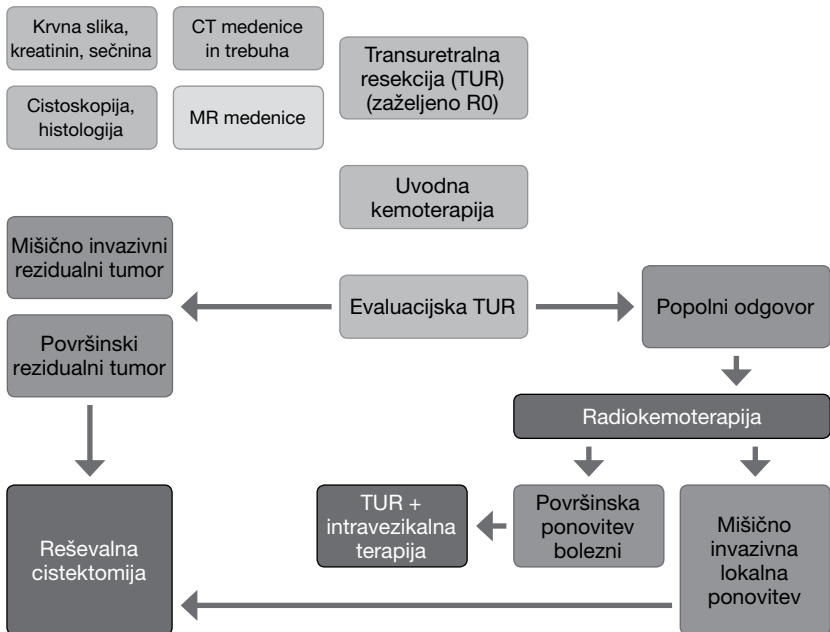
- vraščanje tumorja v medenično ali trebušno steno,
- bolezen razširjena v bezgavke ali oddaljene organe (pN+, M1),
- vnetna bolezen črevesja,
- predhodno obsevanje medenice.

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](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](http://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.

# NEOADJUVANTNO IN ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE RAKA SEČNEGA MEHURJA

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Najpomembnejši del zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja je radikalna cistektomija. Kljub optimalno in pravočasno izvedeni operaciji se bolezen ponovi pri polovici bolnikov. Vzrok temu je prisotnost mikrozasevkov že pri postavitvi diagnoze. Podobno kot pri nekaterih drugih solidnih rakah zato lahko trdimo, da je mišično invazivni rak sečnega mehurja, za razliko od površinskega, sistemska bolezen. Zdravljenje mišično invazivnega karcinoma sečnega mehurja naj torej zajame oboje: lokalno zdravljenje z odstranitvijo primarnega tumorja in sistemsko zdravljenje za uničenje mikrozasevkov. Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo lahko izvedemo pred operacijo (neoadjuvantno) ali po operaciji (adjuvantno). Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav in metaanaliz podpirajo uporabo neoadjuvantne kemoterapije, ki za 13–14 % zmanjša relativno tveganje smrti in absolutno za okoli 5 % izboljša petletno preživetje. Rezultati kliničnih raziskav z adjuvantno kemoterapijo so manj prepričljivi.

## Uvod

Rak sečnega mehurja zajema 2,8 % vseh rakov pri obeh spolih v Sloveniji, kar pomeni približno 270 novih primerov letno. Skoraj trikrat pogostejši je pri moških. Pogostejši je pri starejših, z največjo pojavnostjo po 70. letu. Večina rakov je prehodnoceličnih karcinomov (90 %), 6–8 % je ploščatoceličnih karcinomov in 2 % adenokarcinomov. Samo ena četrtnina karcinomov v sečnem mehurju je ob postavitvi diagnoze mišično invazivnih, dodatno pa se v take razvije 10–25 % sicer lokalno ponavljajočih se površinskih tumorjev.

Nujen in najpomembnejši del zdravljenja mišično invazivnega karcinoma sečnega mehurja je radikalna cistektomija. Četudi je operacija izvedena pravi čas, pri polovici bolnikov pride do razsoja bolezni. Ob ustreznem kirurškem zdravljenju je 5-letno preživetje 80-%, če je rak omejen na mišično plast sečnega mehurja in ni zaseval v regionalne bezgavke. Zniža se na 40–50 %, če je prerasel steno sečnega mehurja, in pade na samo 15–35 %, če je že zajel regionalne bezgavke. Kljub izboljšanju slikovne diagnostike in kirurških tehnik se smrtnost bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja ni pomembno zmanjšala.

Jasno je torej, da kirurško zdravljenje, četudi ostaja najpomembnejše, ne zadošča. Pri sistemskem zdravljenju razširjene bolezni imamo dovolj dokazov, da je rak sečnega mehurja občutljiv na kemoterapijo. Prav zato je bilo zasnovanih več kliničnih raziskav, ki so preučevale dobrobit predoperativnega in pooperativnega sistemskega zdravljenja tudi pri lokaliziranem ali lokalno napredovalnem raku sečnega mehurja. Osnova za te raziskave je bilo predvidevanje, da so pri okoli polovici bolnikov ob odkritju tumorja v sečnem mehurju že prisotni mikrozasevki v oddaljenih organih. Kljub utemeljenim pozitivnim pričakovanjem pa posamezne raziskave, ki so žal vključile razmeroma majhno število bolnikov, niso enotno in prepričljivo pokazale dobrobiti sistemske kemoterapije pri teh bolnikih. Šele metaanaliza teh manjših raziskav je razjasnila koristnost predvsem predoperativne oziroma neoadjuvantne kemoterapije (NAKT), manj pa pooperativne oziroma adjuvantne (AKT) kemoterapije.

## Neoadjuvantna kemoterapija

Prednost NAKT ni le v tem, da uničuje morebitne mikrozasevke, pač pa tudi, da zmanjša velikost primarnega tumorja v sečnem mehurju in s tem izboljša operabilnost in možnost radikalne odstranitve tumorja, v nekaterih primerih pa celo omogoči ohranitev sečnega mehurja.

Ne glede na prednosti, ki jih ponuja NAKT, pa je rutinska uporaba te še vedno precej omejena. Eden izmed vzrokov za to so dokaj neprepričljivi rezultati raziskav, ki so želele odgovoriti na to vprašanje. V zadnjih dveh desetletjih so bile namreč narejene številne randomizirane raziskave, v katerih so ugotavljali prednosti dodane neoadjuvantne kemoterapije v primerjavi s samo lokalnim zdravljenjem. Najpomembnejše so prikazane v Tabeli 1. Posebej velja izpostaviti dve raziskavi. Prva je velika mednarodna raziskava, ki je potekala v Evropi, Kanadi in Avstraliji in je vključila skoraj 1000 bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z NAKT po shemi CMV (cisplatin, metotreksat in vinblastin) in lokalnim zdravljenjem z operacijo ali obsevanjem proti lokalnemu zdravljenju samemu. Po osmih letih srednjega opazovanja so ugotovili, da NAKT za 16 % zmanjša relativno tveganje smrti in absolutno izboljša 10-letno preživetje s 30 % na 36 %. Druga je raziskava ameriške skupine SWOG, v kateri so 317 bolnikov randomizirali na NAKT po shemi MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin), ki ji je sledila operacija, proti operaciji sami. V tej raziskavi je bil sicer dokazan samo trend k izboljšanju srednjega preživetja (77 vs 46 mesecev,  $p=0,06$ ), vendar pa je še pomembnejše, da so pri več kot tretjini bolnikov z NAKT dosegli popoln odgovor v sečnem mehurju, kar pa napoveduje zelo dober izhod bolezni, to je več kot 85-% verjetnost 5-letnega preživetja.

Na podlagi posameznih randomiziranih kliničnih raziskav NAKT, bodisi v obliki monoterapije ali polikemoterapije, sta bili narejeni dve metaanalizi, ki sta nedvoumno pokazali dobrobit dodatka NAKT lokalnemu zdravljenju v primerjavi z lokalnim zdravljenjem samim. Prva metaanaliza, v kateri so združena spoznanja desetih raziskav s skupno 2688 bolniki, je pokazala, da neoadjuvantna polikemoterapija s cis/karboplatinom relativno zmanjša tveganje smrti za

13 % (95-% interval zaupanja 0,78–0,89,  $p=0,016$ ) in absolutno izboljša 5-letno preživetje za 5 %. Nadgrajena metaanaliza, objavljena lani, ki je vključila še dodatno raziskavo oziroma skupno 2809 bolnikov, pa je pokazala, da polikemoterapija s cis/karboplatinom zmanjša relativno tveganje smrti za 14 % (95-% interval zaupanja 0,77–0,95,  $p=0,003$ ) ob enaki absolutni dobiti.

V rutinski klinični praksi na Onkološkem inštitutu in tudi v drugih centrih po svetu največ uporabljamo polikemoterapijo v kombinaciji gemcitabina in cisplatin (GC), ki sicer ni bila preizkušena v kliničnih raziskavah NAKT, je pa v kliničnih raziskavah z razširjenim rakom jasno pokazala enakovredno učinkovitost in hkrati manjšo toksičnost od sheme MVAC.

**Tabela 1:** Pomembnejše randomizirane klinične raziskave faze III z NAKT

Avtor, leto objave (razisk. skupina)	Izbor kemoterapije	Število bolnikov	Rezultat
Martinez-Pineiro <sup>7</sup> , 1995 (CUETO)	CIS	121 $T_{2-4a} N_{x-2} M_0$	OS (5-letno): 35.5 % vs 37.3 % TTP: 13.1 vs 30.3 mes*
Malmstrom <sup>8</sup> , 1996 (Nordic 1)	CIS/A	325 $T_{1G3,2-4a} N_x M_0$	OS (5-letno): 59 vs 51 % V podskupini T3 in T4 značilna razlika
Sengelov <sup>9</sup> , 2001	CARBO/MTX	153 $T_{2-T4b} N_{x-3} M_0$	OS (5-letno): 29 vs 29 %
Sherif <sup>10</sup> , 2002 (Nordic 2)	CIS/MTX	317 $T_{2-4a} N_x M_0$	OS (5-letno): 53 vs 46 % Delež popolnih odgovorov pred 26.4 vs 11.5 %*
Grossman <sup>11</sup> , 2003 (SWOG)	MVAC	317 $T_{2-4a} N_0 M_0$	Srednje OS: 77 vs 46 mes. ** Delež popolnih odgovorov: 38 vs 15 %*
(International Collaboration of trialists, 2011) <sup>12</sup>	MVC	976 $T_{2-4} N_{0/x} M_0$	OS (5-letno): 49 vs 43 %* OS (10-letno): 36 vs 30 %* DFS (5-letno): 39 vs 32 %* DFS (10-letno): 27 vs 20 %*

\*značilna razlika, \*\*mejna razlika ( $p= 0.06$ )

CIS: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne; CIS/A: cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 na 3 tedne; CARBO/MTX: karboplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 250 mg/m<sup>2</sup> x 3 na tri tedne; CIS/MTX: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 250 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne; MVAC: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 3 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 4 tedne; CMV: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 4 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne

OS= celotno preživetje, DFS=preživetje brez

## Adjuvantna kemoterapija raka sečnega mehurja

O dobiti adjuvantne kemoterapije imamo na voljo manj zanesljivih podatkov iz kliničnih raziskav. Te spremlja mnogo metodoloških pomanjkljivosti, kot

so: majhen vzorec, različen izbor kemoterapij, majhno število ciklov in odmerkov kemoterapije in s tem suboptimalna terapija. Izsledki so bili posledično dokaj heterogeni in neprepričljivi. Najpomembnejše randomizirane raziskave so prikazane v Tabeli 2.

Tudi na področju AKT raka sečnega mehurja sta bili narejeni dve metaanalizi. Prva, objavljena leta 2005, je vključila šest raziskav in 498 bolnikov, kar je zajelo 66 % vseh bolnikov v vseh randomiziranih raziskavah oz. 90 % tistih, ki so prejeli citostatske sheme s cisplatinom. Pokazala je, da AKT značilno, za 32 %, zmanjša relativno tveganje za razvoj bolezni (interval zaupanja 0,53–0,89) in za 25 % zmanjša relativno tveganje za smrti (interval zaupanja 0,60–0,96). Druga, narejena po nekoliko drugačni metodologiji, je skupno vključila 350 bolnikov. Pokazala je za 35 % zmanjšano relativno tveganje razvoja bolezni (interval zaupanja 0,54–0,78,  $p < 0,001$ ) in za 26 % manjše relativno tveganje smrti (interval zaupanja 0,62–0,88,  $p < 0,001$ ) pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilno kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki je niso. Četudi so številke na prvi pogled prepričljive, pa strokovnjaki svarijo pred nezanesljivostjo izračuna, ki temelji na metodološko slabo zasnovanih raziskavah, ki pogosto niso sledile protokolom, vprašljivi analizi in poročanju rezultatov posameznih raziskav in nenazadnje tudi na majhnem številu bolnikov. AKT zato med kliničnimi onkologi ni sprejeta kot standardni način zdravljenja, ki bi lahko nadomestil NAKT.

**Tabela 2:** pomembnejše randomizirane klinične raziskave faze III z AKT

Raziskava/ Avtor	Izbor kemoterapije	Število bolnikov	Rezultat
Skinner <sup>16</sup> , 1991	CISCA	91 $pT_{3-4}$ ali $N_+$ , $M_0$	OS (3-letno): 71 % vs 50 %* DFS (3-letno): 70 % vs 46 %
Stockle <sup>17</sup> , 1992	MVA(E)C	49 $pT_{3b,4a}$ ali $N_+$ , $M_0$	OS (3-letno): 58 % vs 15 %* DFS (3-letno): 66 % vs 15 %*
Studer <sup>18</sup> , 1994	CIS	77 $pT_{2-4}$ , $pN_{0-2}$ , $M_0$	OS (5-letno): 57 % vs 54 % DFS: NP
Freiha <sup>19</sup> , 1996	CMV	50 $pT_{3b-4}$ , $pN_{0-1}$ , $M_0$	OS (srednje): 63 vs 36 mesecev* DFS (srednje): 37 vs 12 mesecev
Bono <sup>20</sup> , 1997	CIS+MTX	83 $pT_x$ , $pN_x$ , $M_0$	OS (5-letno): 51 % vs 62 % DFS (5-letno): 51 % vs 56 %

\*značilna razlika

CISCA= cisplatin 100v mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + ciklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> 4 x na 4 tedne;

MVA(E)C= metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 3 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> (epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 4 tedne; CIS= cisplatin 90 mg/m<sup>2</sup> 1.-3. dan na 4 tedne 3 x; CMV= cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 4 mg/m<sup>2</sup>, x 4 na 3 tedne; CIS/MTX: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 250 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne

OS= celotno preživetje, DFS=preživetje brez bolezni



## Zaključek

Rezultati metaanaliz govoriijo v prid izvedbi neodjuvantne polikemoterapije s cisplatinom pri bolnikih z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja. Največjo absolutno korist od nje imajo bolnikih z večjim obsegom bolezni in večjim tveganjem ponovitve bolezni. NAKT je uvrščena v najpomembnejša priporočila in smernice (EORTC, NCCN in Evropsko združenje za urologijo). Že pred osmimi leti je tudi urološki konzilij OI Ljubljana umestil NAKT v standardno zdravljenje bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja. Naše izkušnje žal kažejo, da tovrstno zdravljenje še vedno prejme premajhen delež bolnikov. Če bolnik ni bil napoten na NAKT in je šele po operaciji prvič predstavljen kliničnemu onkologu ter ima obsežno bolezen (pT3 ali 4a, visok gradus ali pa pozitivne bezgavke), mu vseeno nudimo adjuvantno kemoterapijo, čeprav nima tako trdnih dokazov o dobitnosti. Iz kliničnih izkušenj tudi vemo, da je izvedba kemoterapije po operaciji težje izvedljiva kot pred operacijo. Pogoste so hidronefroze, ki so klinično sicer manj pomembne, vendar pa zaradi slabšega delovanja ledvic onemogočajo zdravljenje s predvidenimi odmerki citostatikov in lahko vodijo v hude okužbe. Klinični onkologi tako spodbujamo zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo, saj tako zagotovimo njeno najoptimalnejšo izvedbo in s tem večjo korist bolniku. Kot aktivnega partnerja pri tem pa nujno potrebujemo urologe.

## Literatura

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and met-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48:189-201.
2. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
3. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2.
4. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997; 11 (1): 5-8.
5. Freiha F, Resse J, Torti FM, et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate Chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152:81-4.
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.
7. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2171-7.
8. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and nepadjuvant chemotherapy. *J Urol* 1996; 155:1903-06.

9. Martinez Pineiro JA, Gonzales Martin M, Arocena F. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Prospective randomised phase III study. *J Urol* 1995;153:964-973.
10. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol* 2011;29:252-8.
11. Quek ML, Stein JP, Clark PE et al. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension. *Cancer* 2003; 98:955-61.
12. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. A Polled Analysis from Phase III Studies. *Cancer* 2006;106(4):783-8.
13. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol.* 2002;41(5):447-56.
14. Shariat SF, KarakiewiczPI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinomas of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research consortium. *J Urol* 2006; 176:2414-22.
15. Sherif A, rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer-Nordic cyctectomy trial 2. *Scand J Urol* 1991;67:608-15.
16. Skinner DG, daniels JR, RusselL CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cyctectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145:459-64.
17. Stein JP, Lieskovski G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-75.
18. Sternberg CN, Calabro P. Chemotherapy and manegement of bladder tumors. *BJU int* 2000; 85:599-610.
19. Stockle M, Mayenburg W, Wallek S, et al. Adjuvant Polychemotherapy of nonorgan-confident bladder cancer after radical cystectomy revised: long-termresults of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
20. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomised trial. *J Urol* 1994; 152:81-4.
21. Von der Maase H, Hansen SW, at al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
22. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (01.04.2013).

# IZZIVI V OBRAVNAVI NAPREDOVALEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Marina Mencinger

Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

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

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

## Epidemiologija

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

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

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

## **Opredelitev stadija napredovale oblike bolezni**

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

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

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

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

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

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

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

## **Multidisciplinarni konzilij**

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

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

## **Zdravljenje lokalno napredovalega neoperabilnega raka sečnega mehurja (T4b)**

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

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

## **Zdravljenje metastatskega raka sečnega mehurja**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Kemoterapija 1. reda**

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

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

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

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

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

## **Kemoterapija za bolnike, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom**

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

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

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

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

## **Kemoterapija 2. reda**

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

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

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



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

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

Priporočeno je vključevanje bolnikov v klinične študije.

## **Zapleti napredovale oz. metastatske bolezni**

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

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

Akutne večje krvavitve iz mehurja obravnava specialist urolog.

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

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

## **Zapleti zdravljenja**

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

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

## **Paliativna obravnava**

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

## **Zaključek**

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

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

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

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

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

## Viri in literatura

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

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

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

# NOVOSTI IN IZZIVI V KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA LEDVIC

Boris Sedmak

Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

## Povzetek

Rak ledvic je razmeroma pogosta bolezen. Delež raka ledvic je med 2 in 3 % med vsemi raki pri starejši populaciji. 30–40 % bolnikov, ki so zboleli za rakom ledvic, umre. Moški zbolijo pogosteje kot ženske v razmerju 3:2. Rak ledvic je bolezen starejših ljudi, saj je najpogostejši v šesti in sedmi dekadi življenja. Incidenca raka ledvic narašča. Leta 1989 je bila 129 bolnikov/100.000 prebivalcev, leta 2009 se je povečala na 327 bolnikov/100.000 prebivalcev. Klasični trias simptomov in znakov pri raku ledvic: bolečina, tipljiv tumor in hematurija, je danes redek. Danes se rak ledvic najpogosteje odkrije slučajno pri ultrazvočni preiskavi trebuha zaradi različnih vzrokov. Paraneoplastični sindrom odkrijemo v 20 %. Kirurško zdravljenje raka ledvic je še vedno prva izbira zdravljenja, saj je rak ledvic slabo občutljiv na radio- in kemoterapijo. Kirurški pristop je lahko klasičen, laparoskopski ali robotsko asistirani. Razvoj novih bioloških zdravil je omogočil zdravljenje metastatske bolezni. Pri metastatski bolezni je zdravljenje timsko, potrebno je dobro sodelovanje urologov in onkologov.

## Kirurško zdravljenje raka ledvic

Poznavanje regionalne anatomije je izredno pomembno za varno in učinkovito kirurgijo ledvic. Ledvico lahko razdelimo na štiri segmente: zgornji, sprednji, zadnji in spodnji segment, ki so prekravljeni z eno ali več segmentnimi arterijami, ki so končne. Podveza ali zapora segmentne arterije povzroči lokalno odmrtje dela ledvičnega tkiva, ki ga ta arterija oskrbuje. Kljub različnim potekom segmentnih arterij je anatomski vzorec ledvičnih segmentov vedno enak. Značilna je prva delitev ledvične arterije na sprednji in zadnji segment. Zadnji segment arterije oskrbuje zadnji segment ledvice, sprednji segment pa se razdeli na štiri veje. Za razliko od arterijske oskrbe je venska drenaža bogata z anastomozami, tako da lahko prekinemo segmentno veno, ne da bi prizadeli venski odtok. Anatomska odstopanja ledvičnega ožilja v populaciji ljudi so prisotne pri 25–30 %. Ker je ugotovitev poteka ledvičnih žil tako pomembna za pravilno načrtovanje operacije, so izredno pomembne natančne slikovne preiskave, predvsem CT-angiografija, pred predvideno operacijo.

## Zdravljenje raka ledvic stadija T1a in T1b

Pri raku ledvic stadija T1a in T1b je indicirana delna odstranitev ledvice (nefrektomija). Delna nefrektomija ima podobne rezultate kot radikalno kirurško zdravljenje. Pri delni nefrektomiji zadostuje kirurški rob  $\geq 1$  mm. Pri nekaterih bolnikih delna nefrektomija ni izvedljiva zaradi lokalno napredovale bolezni ali zaradi neugodnega položaja tumorja v ledvici. V teh primerih je zlati standard ozdravitvenega zdravljenja radikalna nefrektomija.

Indikacija za delno odstranitev ledvic je:

- absolutna – anatomsko ali funkcionalno ena delujoča ledvica,
- relativna – če je funkcija druge ledvice prizadeta in če se lahko še poslabša,
- izbirna – lokaliziran tumor ob zdravi drugi ledvici.

Delna nefrektomija je bila nekoč omejena na tumorje, velike do 4 cm v premeru, z napredovanjem tehnike pa se je indikacija razširila na tumorje kliničnega stadija T1b. Delno nefrektomijo lahko naredimo klasično, laparoskopsko ali robotsko asistirano. Laparoskopski dostop je lahko transabdominalen ali retroperitonealen. Transabdominalni pristop je nekoliko lažji, ker je operativno polje večje.

Dolgoročni rezultati klasične, laparoskopske ali robotsko asistirane delne nefrektomije so primerljivi. Primarni cilj laparoskopske in klasične delne nefrektomije je popolna odstranitev tumorja z negativnimi kirurškimi robovi, minimalna topla ishemija ledvice in dobra hemostaza. Pri delni odstranitvi ledvice moramo skrbeti za čim večjo ohranitev ledvične funkcije. Tik pred zaporo žilja damo infuzijo manitola. Pri klasični odprti metodi ledvico ohladimo s pomočjo ledenega sreža. Z natančno preparacijo segmentnih arterij lahko prekinemo prekrvavitev samo v prizadetem delu ledvice ali pa odstranimo prizadeti del ledvice, ne da bi začasno prekinili krvni obtok. Če pri delni nefrektomiji odpremo votli sistem ledvice, ga moramo zašiti.

Bolnike, ki imajo pridružene bolezni in pri katerih je operativni poseg tvegan, lahko zdravimo z minimalno invazivnimi metodami.

Skozi kožo (perkutano) lahko tumor zdravimo z radiofrekventnoablacijo (RFA) ali krioablacijo, druge metode so še v fazi razvoja, kot so ultrazvok velike intenzitete (HIFU), ablacija tumorja s pomočjo mikrovalov in laserska ablacija.

Pred perkutanimi metodami je potrebna perkutana biopsija tumorja in patohistološka analiza tkiva.

Indikacije za minimalno invazivne posege so:

- majhni, slučajno odkriti tumorji ledvic pri starejših bolnikih,
- pri bolnikih, ki imajo dedno bolezen, pri kateri se razvijejo multipli tumorji,
- pri bolnikih z obojestranskimi ledvičnimi tumorji,
- pri bolnikih z eno ledvico, pri katerih je nevarnost, da bi z operativnim posegom popolnoma zgubili preostalo ledvično funkcijo.

Kontraindikacije za minimalno invazivne posege

- pričakovana življenjska doba manjša od 1 leta,
- multiple metastaze,
- majhna možnost uspeha zdravljenja (tumor, večji kot 3 cm v premeru, neugoden položaj tumorja, bližina proksimalnega dela sečevoda)

Absolutne kontraindikacije so:

- nepovratne motnje strjevanja krvi,
- sepsa.

## Zdravljenje raka ledvic stadija T2

Pri tumorjih T2 je indicirana radikalna klasična, laparoskopska ali robotsko asistirana nefrektomija. Laparoskopska ali robotsko asistirana nefrektomija nudi vrsto prednosti za bolnika. Omogoča krajšo hospitalizacijo in okrevanje, manj pooperativnih bolečin in boljši kozmetični rezultat. Laparoskopsko ali robotsko asistirano operacijo (radikalno ali delno nefrektomijo zaradi tumorja ledvic) je možno narediti klasično z več vstopnimi mesti ali pa skozi eno vstopno mesto (LESS – Laparoendoscopic single-site surgery). Ta metoda naj bi še dodatno skrajšala čas hospitalizacije, zmanjšala pooperativne bolečine in imela boljše kozmetične rezultate. Odstranitev nadledvične žleze ni indicirana, če je žleza na MR- ali CT-preiskavah videti normalna, če je intraoperativni izvid normalen (ni videti ali tipati sprememb v žlezi) ali če ni očitnega vraščanja tumorja v žlezo.

Ni dokazano, da razširjena ali radikalna odstranitev bezgavk podaljša preživetje po tumorski nefrektomiji. Če so bezgavke na otip ali pri CT-preiskavi povečane, je limfadenektomija indicirana zaradi pravilne ugotovitve razširjenosti bolezní.

## Zdravljenje raka ledvic stadija T3 in T4

Pri večjih tumorjih stadija T3 in T4 je indicirana odprta klasična metoda. Pristop je lahko tudi laparoskopski ali robotsko asistirani.

Pri tumorskem strdku v renalni veni ali spodnji veni kavi je potrebna odstranitev strdka, kar je lahko zelo zahteven poseg, še posebej, če sega strdek visoko, lahko vse do desnega atrija.

Vloga odstranitve bezgavk, ki so zelo povečane, še ni povsem pojasnjena. Nekatere raziskave kažejo, da je razširjena limfadenektomija indicirana, če je izvedljiva.

Če tumor vrašča v bližnje organe, je potrebna odstranitev v bloku.

Embolizacija tumorjev ledvic je indicirana pri bolnikih, ki niso sposobni za radikalno kirurško zdravljenje, ob bolečini zaradi vraščanja tumorja ali zaradi



hematurije. Pri velikih, dobro prekrvavljenih tumorjih lahko z embolizacijo pred operacijo zmanjšamo možnost večje krvavitve in lahko podvežemo veno pred arterijo, kar lahko olajša poseg.

## **Zdravljenje lokalne ponovitve po radikalni ali delni nefrektomiji**

Lokalna ponovitev, ki vključuje ponovitev bolezni v ledvični kotanji, nadledvični žlezi ali v retroperitonealnih bezgavkah na strani, kjer je bila ledvica odstranjena, je razmeroma redka (2–4 %). Dejavniki so lokalno napredovala bolezen, zajete bezgavke ali neugodni histološki izvid ledvičnega raka. 60 % bolnikov z lokalno ponovitvijo ima metastatsko bolezen. Odstranitev izoliranega tumorja pri lokalni ponovitvi je indicirana.

## **Kirurško zdravljenje metastatske bolezni**

Nefrektomija pri metastatski bolezni je paliativno zdravljenje. Indicirana je pri bolnikih v dobrem splošnem stanju in pri bolnikih, pri katerih je načrtovano sistemsko zdravljenje. Pri bolezni, kjer je masa tumorja zunaj ledvice obsežna, nefrektomija ni indicirana. Tumorska nefrektomija je indicirana pri metastatski bolezni, kjer je načrtovano zdravljenje z interferonom. Trenutno še ni raziskave, ki bi nedvoumno potrdila vrednost citoreduktivne nefrektomije in zdravljenja s tarčnimi zdravili.

Odstranitev metastaz prispeva k boljši prognozi.

## **Aktivno opazovanje**

Bolnike lahko aktivno opazujemo, če je bil majhen tumor slučajno odkrit in pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, pri katerih je operativni poseg tvegan ali če bolnik ne želi operacije. Večina majhnih tumorjev raste počasi, mediana hitrost rasti tumorja je 0,28 cm do 0,36 cm/leto.

Aktivno opazovanje ni primerno pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji.

## **Sledenje bolnikov po zdravljenju zaradi raka ledvic**

Sledenje bolnikov po zdravljenju zaradi raka ledvic je pomembno zaradi ugotavljanja:

- pooperativnih zapletov,
- lokalnih ponovitve bolezni,
- delovanja ledvic,
- pojava metastaz,
- ponovitve bolezni v drugi ledvici.

Način in časovno sosledje preiskav po zdravljenju raka ledvic še ni natančno ugotovljeno.

Ponovitev bolezni v ledvični loži je redka. Ugotovimo jo pri 2,9 % bolnikov. Zgodnja ugotovitev lokalne ponovitve bolezni je pomembna, ker je najučinkovitejša metoda zdravljenja kirurška odstranitev ponovljene bolezni. Prav tako je redka ponovitev bolezni v drugi ledvici (1,2 %).

Posebej je pomembno sledenje bolnikov po kriokirurgiji in radiofrekvenčni ablaciji.

Izdelanih je več nomogramov, ki so lahko koristni pri načrtovanju sledenja po zdravljenju. Upoštevajo TNM-klasifikacijo, splošno stanje bolnika, gradus tumorja, prisotnost nekroze v tumorju, velikost tumorja, vaskularno invazijo. Pri nizko rizičnih bolnikih zadostuje sledenje s pomočjo UZ-preiskave trebuha in RTG prsnega koša šest mesecev po posegu in nato enkrat letno. Pri visoko rizičnih je priporočljivo sledenje s pomočjo CT-preiskave trebuha in prsnega koša.

## Zaključek

Zdravljenje omejenega raka ledvic bolezni je predvsem kirurško. Pri tem je pomembna dobra slikovna diagnostika, še posebej pri načrtovani delni nefrektomiji. Potreben je natančen prikaz ledvičnih arterij za varno izvedbo operacije.

Zdravljenje bolnikov s pomočjo laparoskopsko ali robotsko asistiranje delne nefrektomije in pri velikih tumorjih, ki vraščajo v veno kavo, naj poteka v večjih ustanovah z ustreznimi izkušnjami.

Zdravljenje metastatske bolezni je timsko. Izrednega pomena za pravilno načrtovanje in izvedbo zdravljenja je dobro sodelovanje med kirurgi in onkologi.

## Viri in literatura

1. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R et al. Robotic Versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic review and Meta-Analysis. *EurUrol* 2012 ; 62: 1023-33
2. Becker F, Ross FC, Janssen M et al. Short Term Functional and Oncologic Outcomes of Nephron-Sparing Surgery for Renal Tumours  $\geq$  7 cm *EurUrol* 2011;59: 931-7.
3. Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LAR, Bostad L. Observation Should be Considered as Alternative in Management of Renal Masses in Older and Comorbid Patients. *EurUrol* 2009;55:1419-29
4. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Campbell-Walsh Urology 10th ed. Vol 2. Philadelphia: Saunders, 2012:1413-91.
5. Choi JD, Park JW, Lee SY et al. Does Prolonged Warm Ischemia After Partial Nephrectomy Under Pneumoperitoneum Cause Irreversible Damage to the Affected Kidney. *J Urol* 2012;187: 801-6.
6. Crispin LP, Breau RH, Allmer C, et al. Lymphnode Dissection at the time of Radical Nephrectomy for High-Risk Clear Cell Carcinoma: Indications and Recommendations for Surgical Templates. *EurUrol* 2011; 59: 18-23
7. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, et al. Zeroischemia Anatomical Partial Nephrectomy A Novel Approach. *J Urol* 2012; 187: 807-15

8. Klatte T, Grubmuller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic Cryoablation Versus partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Masses: Systematic Review and Cumulative Analysis of Observational Studies, *EurUrol* 2011; 60: 435-41.
9. Ljunberg B, Cowan N, Handbury DC et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. In: European Association of Urology Guidelines 2012. 2012:5-44.
10. Olweny EO, ParkSK, Tan YK, et al. Radio frequency ablation Versus Partial Nephrectomy in Patients with Solitary Clinical T1a Renal cel Carcinoma: Comparable Oncologic Outcomes at a Minimum of 5 Years of Follow-Up. *EurUrol* 2012; 61: 1156-61.
11. Shao P, Tang L, Li P et al. Precize Renal Artery Clamping Under the Gudance of Dual-source Computed Tomography Angiography During Laparoscopic Partial Nephrectomy. *EurUrol* 2012; 62: 1001-8
12. Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, et al. The Expanding Role of Partial Nephrectomy: Acritical Analysis of Indications, Results and Complications. *EurUrol* 2010; 57: 214-31.

# STEREOTAKTIČNA RADIOTERAPIJA V OBRAVNAVI NAPREDOVALEGA RAKA LEDVIC

Uroš Smrdel

Onkološki inštitut Ljubljana

## Uvod

Zasevki raka ledvic v centralno živčevje so razmeroma redki. Zasevki v centralnem živčevju so pogosto solitarni in tako dostopni lokalnemu zdravljenju. Zlati standard pri obravnavi solitarnih možganskih zasevkov predstavlja kirurška odstranitev. Le ta pušča posledice in zahteva določeno obdobje okrevanja. Bolniki s solitarnimi zasevki, ki imajo pridružene bolezni, niso primerni za zdravljenje s kirurgijo. Kot alternativo kirurškemu zdravljenju se uporabljajo stereotaktične tehnike obsevanja. Glede na dosedanje rezultate je uspeh zdravljenja s stereotaktičnimi tehnikami obsevanja enak kirurškemu zdravljenju. Kot eno odprtih vprašanj pa ostaja pri obeh načinih zdravljenja vprašanje dodatne regionalne terapije z obsevanjem celih možgan.

## Pogostost pojavljanja možganskih zasevkov raka ledvic

Možganske metastaze se pojavljajo pri do 15 % bolnikov z rakom ledvic. Večinoma se možganske metastaze pojavljajo pri bolnikih, ki imajo prisotne tudi oddaljene zasevke zunaj lobanje; po raziskavi, opravljeni na UCLA, je kar 95 % bolnikov z možganskimi metastazami ledvičnega raka imelo metastaze tudi drugje. Vendar pa imajo lahko izbrani bolniki kljub temu dolgo preživetje. Glede na nizko pogostnost pojavljanja možganskih metastaz se presejanje pri asimptomatskih bolnikih ne izvaja.

## Zdravljenje možganskih zasevkov

V zdravljenju možganskih metastaz se primarno uporabljajo kirurške in radioterapevtske tehnike. Zdravljenje z obsevanjem cele glave (Whole Brain Radiotherapy – WBRT) je najpogostejša metoda zdravljenja. Pred 40 leti je bila to praktično edina metoda zdravljenja možganskih metastaz. Pri bolezni, ki je lokalno obvladljiva in kjer je možnost daljšega preživetja, pa uporabljamo tudi stereotaktično radiokirurgijo in kirurško odstranitev.

Analiza preživetja je ugotovila, da so imeli bolniki, pri katerih je bila opravljena metastazektomija in niso imeli drugih zasevkov, občasno dolgo preživetje. To značilnost smo ugotavljali tudi na Onkološkem inštitutu pri bolnikih z možganskimi metastazami nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Analize so nato identificirale skupino bolnikov z ugodno prognozo in tiste z neugodno. Glede na prognostične dejavnike so bolniki razdeljeni v tri skupine. Skupina 1 so bolniki z ugodno prognozo. Za njih je značilno, da so v dobrem stanju zmogljivosti (WHO  $\leq$  2) in imajo kontrolirano bolezen zunaj CŽS. Skupina 2 so bolniki s srednjo prognozo, so v dobrem stanju zmogljivosti (WHO  $\leq$  2), imajo pa druge neugodne dejavnike (nekontrolirana bolezen). Skupina 3 pa so bolniki s slabo prognozo, pri katerih je stanje zmogljivosti slabo (WHO  $>$  2). Poleg razvrščanja v skupine glede na rekurzivno particijsko analizo je pri posameznih tipih raka v uporabi še sistem razvrščanja v prognostične skupine (stopenjska prognostična ocena – SPO), ki je za bolezen specifičen in pri bolnikih s karcinomom ledvic poleg stanja zmogljivosti upošteva še število kostnih metastaz.

**Tabela 1:** Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami raka ledvic glede na prognostične dejavnike (povzeto po Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2011.)

prognostični dejavnik	točkovanje			skupaj
	0	1	2	
KPS	<70	70–80	90–100	
št. kostnih metastaz	>3	2–3	2	

Srednje preživetje glede na točke (mesece): 0–1.0 = 3.3; 1.5–2.0 = 7.3; 2.5–3.0 = 11.3; 3.5–4.0 = 14.8

Na podlagi teh ocen sklepamo, da imajo bolniki v skupini 1 in nekateri bolniki v skupini 2 boljše preživetje in je zato upravičeno bolj agresivno zdravljenje.

Tako pri bolnikih z eno samo ali občasno z dvema ali tremi metastazami kot metoda izbora ostaja kirurška odstranitev. Stereotaktično radiokirurgijo lahko uporabljamo namesto kirurške odstranitve pri bolnikih z manjšo metastazo, pri kirurško nedostopni metastazi, če zaradi kakršnih koli drugih razlogov bolnik sicer operabilno metastazo v drugače dobrem stanju zmogljivosti ni primeren za operativno zdravljenje oziroma če si ne želi operativnega zdravljenja. Pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki uporabljamo za zdravljenje WBRT, ki ga lahko uporabljamo tudi po lokalnem zdravljenju.

Občasno bolniki z možganskimi metastazami tudi pri raku ledvic niso primerni za nobeno specifično onkološko zdravljenje. To so predvsem bolniki v stanju zmogljivosti WHO 3–4, s številnimi metastazami, pri katerih ni bilo odziva na kortikosteroidno terapijo. V takem primeru je indicirana simptomatska in podporna terapija.

## Stereotaktična radiokirurgija

Metodo stereotaktične radiokirurgije je prvi opisal švedski nevrokirurg Lars Leksell. Leksell je pri zdravljenju najprej uporabljal že prej obstoječi stere-

otaktični okvir in rentgenski obsevalni aparat. Kasneje pa je sestavljal tako imenovani »gama nož«, kjer je s kovergenco številnih kobaltovih virov lahko usmeril ionizirajoče sevanje v globino možgan. Z razvojem obsevalnih naprav in povečanjem računske moči računalnikov se je pričela uporaba prilagojenih konvencionalnih linearnih pospeševalnikov za stereotaktično radiokirurgijo, ki sta jih v zadnjem času dopolnila še »cyber kife« – linearni pospeševalnik na robotski roki in robotski sistem Novalis ExactTrac.

Stereotaktična radiokirurgija se v prvi vrsti uporablja pri zdravljenju možganskih metastaz solidnih tumorjev z izjemo drobnoceličnega pljučnega raka, pri zdravljenju arteriovenskih nepravilnosti in tumorjev cerebelopontinega kota.

Ene pogostejše obsevanih metastaz solidnih tumorjev so možganske metastaze raka ledvic.

Pri obravnavi možganskih metastaz je po ugotovitvi le teh naslednji korak določitev primernosti bolnika za postopek. Določitev primernosti poteka na podlagi diagnoze primarnega tumorja, določitve razreda RPA in števila oziroma velikosti možganskih metastaz. Glede na diagnozo za SRS niso primerni bolniki z metastazami limfomov in bolniki z drobnoceličnim pljučnim rakom, ker je verjetnost oligometastatske bolezni pri njih majhna in je zdravljenje izbiro WBRT. Ravno tako niso primerni bolniki z večjim (>3) številom možganskih metastaz in bolniki, kjer je skupni premer možganskih metastaz večji od 3,5 cm, pri teh lahko pride v poštev hipofrakcionirana stereotaktična radioterapija.

Pri odločitvi glede stereotaktične radiokirurgije pa ima lokalizacija metastaz manj pomembno vlogo, saj lahko postopek varno opravimo tudi pri lezijah v področjih, odgovornih za govor, kakor tudi v predelu možganskega debla.

## **Zdravljenje možganskih metastaz raka ledvic**

Shuch je s sodelavci pregledal bolnike, zdravljene zaradi raka ledvic, in pri 7,5 % bolnikov odkril možganske metastaze. Od teh jih je 68 % imelo eno možgansko metastazo. Njihova velikost je bila od 2 mm do 4 cm. Od teh bolnikov jih je 95 % prejelo zdravljenje, pri večjih tumorjih je bilo pogostejše operativno zdravljenje ( $p = 0,001$ ), 55,7 % bolnikov pa je med zdravljenjem prejelo tudi stereotaktično radiokirurgijo – ali kot edino zdravljenje ali pa dodatno po operativnem zdravljenju.

Glede na smernice NCCN za zdravljenje raka ledvic je pri bolnikih z eno možgansko metastazo in kontrolirano boleznijo zunaj možgan indicirano zdravljenje z operacijo. Kot alternativo pa NCCN predlaga stereotaktično radiokirurgijo.

Glede na druga poročila je stereotaktična radiokirurgija omejenega števila možganskih metastaz raka ledvice glede lokalne kontrole primerljiva s kirurškim zdravljenjem in dosega do 96-% lokalno kontrolo.

Postavlja se le vprašanje dodatka obsevanja celih možganov po stereotaktični radiokirurgiji, kjer kljub vrsti študij konsenz še ni dosežen in so rezultati še kontradiktorni.

## **Stereotaktična radiokirurgija pri raku ledvic na Onkološkem inštitutu**

Na Onkološkem inštitutu smo prvo stereotaktično radiokirurgijo opravili pri bolnici z eno metastazo raka ledvic že konec devetdesetih let. Postopek je bil opravljen na linearnem pospeševalniku, ki je bil takrat v uporabi za standardna obsevanja. Inž. Casar je s sodelavci takrat razvil hišno opremo za stereotaksijo. Postopek pa sta izvedla dr. Strojani in dr. Vodnik Cerar. Bolnica je od tedaj še vedno brez ponovitve bolezni.

Zdravljenje z radiokirurgijo je nato v Sloveniji zamrlo, ponovno pa se je pričelo z nakupom novega pospeševalnika in stereotaktične opreme v letu 2007 in nato v 2010.

### ***Bolniki***

Od leta 2007 do konca 2012 smo opravili 142 stereotaktičnih in slikovno vodenih postopkov. Do leta 2011 večinoma z uporabo stereotaktičnega okvirja in kocke, po tem pa slikovno vodeno radiokirurgijo brez uporabe okvirja. Narastlo pa je tudi število frakcioniranih stereotaktičnih obsevanj.

### ***Rezultati in razpravljanje***

Pri vseh postopkih je srednje preživetje 19 mesecev (vključene benigne bolezni, recidivni gliomi), pri radiokirurgiji zaradi možganskih metastaz pa je bilo srednje preživetje 10 mesecev (SD dva meseca).

S stereotaktično radiokirurgijo smo zdravili 62 bolnikov z metastazami solidnih tumorjev v možganih. Najpogostejše lokalizacije pri zdravljenju s stereotaktično radiokirurgijo so bile ca. dojk, pljuč in ledvic ( $n = 16, 16, 14$ ). Glede na razred RPA je bilo 35 bolnikov v razredu 2 (dobro splošno stanje, prisotna aktivna bolezen zunaj CŽS), 20 v razredu 1 (dobro splošno stanje, bolezen samo v CŽS), kar 7 bolnikov pa je bilo v razredu 3. Razlika v srednjem preživetju med razredi je statistično pomembna ( $p < 0,05$ ) (slika 1: Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev v odvisnosti od razreda RPA).

Čeprav imajo od treh najpogostejših primarnih tumorjev, katerih metastaze smo zdravili s stereotaktično radiokirurgijo, metastaze raka ledvic najslabše preživetje (ledvica šest mesecev, pljuča osem, dojka 16), pa razlika ni statistično signifikantna (Slika 2: Preživetje glede na primarni tumor).

Vzrok za krajše preživetje bolnikov v naši skupini bi seveda lahko bilo izhodno slabše stanje bolnikov. Po primerjavi razredov RPA vidimo, da od 16 bolnic z rakom dojk nobena ni bila v razredu 3, od bolnikov z rakom pljuč je bil eden, je pa bilo v razredu RPA 3 kar 5/14 bolnikov z rakom ledvic.

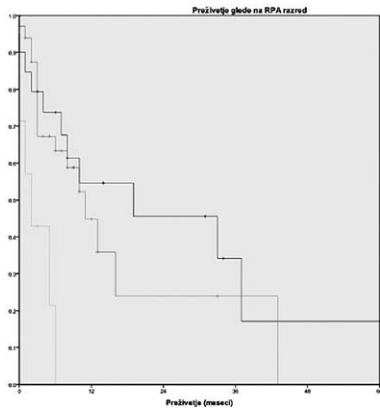
Uporaba stopenjske prognostične ocene nam da podobne rezultate kot uporaba RPA, s katero razmeroma dobro korelira (Pearsonova korelacija  $p = 0,01$ ). Ker pa daje večji pomen kostnim zasevkom, ne upošteva pa visceralnih

zasevkov, korelacija razredov SPO s preživetjem pri nizkem številu bolnikov ni signifikantna, preživetje pa korelira z razredi RPA (Slika 3: Korelacija preživetja po stereotaksiji možganskih metastaz raka ledvic s prognostičnimi lestvicami).

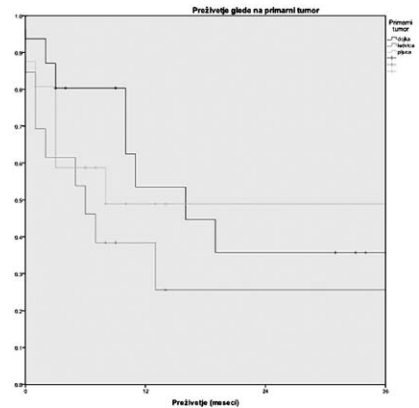
Če pogledamo samo preživetje prognostično ugodnih bolnikov, pa je pri bolnikih z rakom ledvic po stereotaktični radiokirurgiji preživetje 13 mesecev in se ne razlikuje pomembno od preživetja bolnic z rakom dojk.

Od 14 bolnikov z rakom ledvic, pri katerih smo opravili stereotaksijo, je do napredovanja bolezni v možganih prišlo pri treh bolnikih, pri četrtem bolniku pa obstaja sum za napredovanje (pet let po opravljeni stereotaktični radiokirurgiji). Do napredovanja bolezni v obsevanem področju je prišlo le pri enem bolniku, kjer je lezija ležala v možganskem deblu in je bila skupna doza nižja. Pri ostalih je prišlo do napredovanja bolezni zunaj obsevanega področja (pri enem brez WBRT).

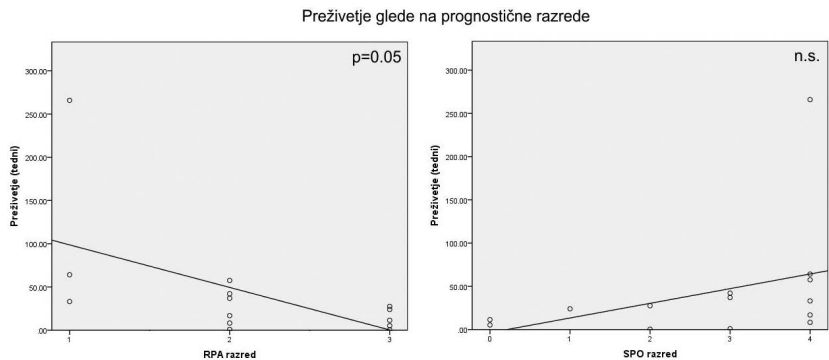
**Slika 1:** Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev v odvisnosti od RPA razreda



**Slika2:** Preživetje bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev glede na primarni tumor



**Slika 3:** Korelacija preživetja po stereotaksiji možganskih metastaz raka ledvic s prognostičnimi lestvicami





## Zaključek

V naši sicer majhni skupini bolnikov, zdravljenih s stereotaktično radiokirurgijo zaradi možganskih metastaz raka ledvic, lahko potrdimo, da je stereotaktična radiokirurgija učinkovita minimalno invazivna alternativa kirurškemu posegu pri nekaterih bolnikih. Stereotaktična radiokirurgija je tako primerna za bolnike v dobrem splošnem stanju, pri čemer pa obstaja sivo področje pri bolnikih, ki so glede na RPA v razredu 2, kjer je verjetno treba uporabiti stopenjsko prognozično oceno in med njimi izbrati bolnike, kjer lahko s kontrolo bolezni v centralnem živčevju podaljšamo preživetje. Bolniki, ki glede na RPA sodijo v razred 3, pa s stereotaktično radiokirurgijo ne pridobijo na preživetju in je pri njih indicirana predvsem WBRT ter ustrezna antiedematозна terapija. Ker stereotaktična radiokirurgija ne more vplivati na učinek mase, je pri teh bolnikih treba razmisliti o operativni odstranitvi in uporabiti stereotaktično radiokirurgijo/terapijo kot dodatek.

## Literatura

1. De Salles AA, Gorgulho AA, Selch M, De Marco J, Agazaryan N. Radiosurgery from the brain to the spine: 20 years experience. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;101:163-8.
2. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol.* 2010 Apr;186(4):210-7.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:745.
4. Hanson PW, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Demakas JJ, Fairbanks RK, Mackay AR, Taylor B, Cooke BS, Thumma SR, Lee CM. A concise review of the efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases. *World J Surg Oncol.* 2012 Aug 29;10:176
5. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 Sep;46(9):797-803.
6. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316.
7. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45-68.
8. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer.* 1998;83(2):344.
9. Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc Simon J et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2004; 22(1): 25-31.
10. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and

- prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.* 2003; 98(2): 342-9
11. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer.* 2008;113(7):1641.
  12. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011.
  13. Škrbinc B. Rak ledvic in. Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J ed. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka.* 1<sup>st</sup> ed. Mladinska knjiga 2009, Ljubljana: 358-60.
  14. Uroš Smrdel, Matjaž Zwitter, Viljem Kovač. Brain metastases in lung cancer. Impact of prognostic factors on patient survival. *Radiol Oncol* 2003; 37(4): 213-6.
  15. Yamamoto M, Kawabe T, Barfod BE. How many metastases can be treated with radiosurgery? *Prog Neurol Surg.* 2012;25:261-72.

# **OPERATIVNO ZDRAVLJENJE METASTAZ RAKA LEDVIC V HRBTENICI**

Rok Vengust

Ortopedska klinika, UKC Ljubljana

# DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA LEDVIC

Tomaž Milanez

Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Karcinom ledvic (KL) predstavlja 3–5 % vseh na novo odkritih malignomov v odrasli populaciji.

Večina bolnikov nima znanih dejavnikov tveganja za nastanek KL, debelost in hipertenzija pa sta dejavnika, ki pomembno vplivata na nastanek bolezni. Pri 2–3 % bolnikov je bolezen dedna. Histologija je nujna pri postavitvi diagnoze. Svetlocelični karcinom (SK) je najpogostejša podskupina KL. S slikovnimi in morfološki preiskavami ugotavljamo razširjenost bolezni in učinkovitost zdravljenja.

Prognostični dejavniki so pomembni pri oceni tveganja za razširitev bolezni ter za oceno preživetja in pomembno vplivajo na izbiro sistemskega zdravljenja metastatske bolezni KL. Lokalizirano bolezen zdravimo večinoma operativno. Dokazov za dobrobit dopolnilnega in/ali preoperativnega sistemskega zdravljenja pri bolnikih s KL ni. Metastatsko obliko bolezni večinoma zdravimo sistemsko, s tarčnimi zdravili, ki preko različnih signalnih poti v celici vplivajo na zaviranje angiogeneze, ter z imunomodulatorji. Poleg tarčnega/immunomodulatornega sistemskega zdravljenja izbrane bolnike z metastatsko boleznijo zdravimo tudi operativno in z obsevanjem. Cilj zdravljenja metastatske bolezni je podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov.

## Epidemiologija

Karcinom ledvic (KL) je šesti najpogostejši rak pri odraslih moških in osmi najpogostejši rak odraslih žensk. Skupaj predstavlja 3–5 % vseh na novo odkritih malignomov v odrasli populaciji.

KL je večinoma multifaktorialno pogojena bolezen, kjer se kot dejavniki tveganja za razvoj bolezni prepletajo tisti, na katere lahko vplivamo, in dejavniki, na katere nimamo vpliva. Večina bolnikov s KL nima znanih dejavnikov tveganja za KL.

Kajenje predstavlja pomemben neodvisen dejavnik tveganja za KL. Prekomerno kajenje naj bi bilo povezano s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni, prenehanje kajenja pa z zmanjšanjem tveganja za nastanek KL.

Debelost pri moških in ženskah je pomemben in znan dejavnik tveganja za nastanek KL. Arterijska hipertenzija ali morda celo antihipertenzivi (diuretiki) naj bi predstavljali dejavnik tveganja za KL, prav tako z nastankom bolezni

povezujemo zdravilo Acetaminofen. Večja pogostnost KL je bila opisana pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, s pridobljeno cistično boleznijo ledvic in pri bolnikih s tuberozno sklerozo.

Med dejavniki tveganja, na katere ne moremo vplivati, so genetska predispozicija posameznika in dedne oblike bolezni. Pri 2–3 % bolnikov s KL je bolezen dedna.

Najpogostejša dedna oblika je sindrom Von Hippel-Lindau (VHL), ki je posledica mutacije v genu za VHL in se prenaša avtosomno dominantno. Za ta sindrom so klinično značilni multipli žilni tumorji (svetlocelični karcinom ledvic), hemangioblastom centralnega živčnega sistema in feokromocitom.

V zadnjih letih je pozornost raziskovalcev usmerjena v iskanje povezav mutacij in polimorfizmov v genih, ki so vpleteni v celične mehanizme regulacije, angiogeneze in proliferacije, z nastankom RL in z odgovorom na zdravljenje s tarčnimi zdravili.

## **Diagnostika in ocena razširjenosti raka ledvic**

### ***Simptomi, klinični znaki, klinični pregled***

Večinoma se simptomi in klinični znaki pojavijo, ko je bolezen napredovala. Klasičen klinični trias znakov: ledvena bolečina, makrohematurija, tipna tumorska masa v trebuhu, je pri bolnikih s KL redko prisoten (6–10 %) in je najpogosteje posledica hitro napredovale, agresivne bolezni. V več kot 50 % je bolezen odkrita pri preiskavah, ki so opravljene zaradi nespecifičnih znakov in simptomov v trebuhu. Paraneoplastični sindrom je prisoten pri okoli 30 % bolnikov z napredovalo boleznijo.

### ***Laboratorijski testi***

Serumska koncentracija kalcija, koncentracija hemoglobina v krvi, število levkocitov in trombocitov v krvi so laboratorijski prognostični kazalci pri sistemsko razširjenem svetloceličnem karcinomu ledvic (SKL). Od laboratorijskih testov pri diagnostiki in zdravljenju KL imajo lahko praktično uporabno vrednost: določanje koncentracije serumskega kreatinina, določitev vrednosti glomerulne filtracije iz 24-urnega urina, serumske koncentracije jetrnih encimov, serumske koncentracija alkalne fosfataze in serumske vrednosti koncentracije C- reaktivnega proteina. Ugotavljanje malignih celic v enkratnem urinu je pri diagnostiki karcinoma ledvic zaradi nizke občutljivosti testa malo uporabna metoda.

### ***Slikovna diagnostika***

Računalniška tomografija (RT) trebuha in ultrazvok (UZ) trebuha sta najpogosteje uporabljeni slikovni metodi pri diagnostiki solidnih tumorjev ledvic. Z RT

trebuha potrdimo sum na soliden tumor ledvic, poleg tega pa nam preiskava poda informacije o lokalni invazivnosti, razširjenosti in/ali metastatski bolezni. Za dovolj točno oceno razširjenosti malignoma ledvic je nujen RT trebuha in prsnega koša. Z magnetno resonanco (MR) lahko pridobimo dodatne morfološke/anatomske informacije o tumorju, indicirana pa je pri bolnikih z alergijo na kontrastna sredstva pri RT. Preiskavi ali RT MR možganov sta indicirani samo pri klinično utemeljenem sumu na možganske metastaze. Funkcionalne preiskave, kot so pozitronska emisijska tomografija (PET) in druge scintigrafske preiskave, niso standardne pri postavljanju diagnoze in oceni razširjenosti solidnih tumorjev ledvic.

## ***Biopsija ledvic***

Za dokončno potrditev malignosti in opredelitve histološkega tipa bolezni je potrebna biopsija tumorja. Nujno je treba opraviti perkutano biopsijo tumorja ledvic pri bolnikih, kjer se odločimo za lokalno zdravljenje malignoma z ablacijo in pri bolnikih z metastatsko boleznijo, pred uvedbo sistemskega onkološkega zdravljenja brez predhodnega histološkega izvida.

## ***Histološka diagnoza***

Najpogostejše histološke podskupine KL po WHO (European) klasifikaciji bolezni so:

- svetlocelični karcinom ledvic (SKL) (80–90 %)
- papilarni karcinom (PKL) (tip I, tip II; 10–15 %)
- kromofobni karcinom (KKL) (4–5 %).

Za posamezne podskupine so značilne različne morfološke histološke in genske karakteristike. Različne signalne poti v celice povezujejo z nastankom različnih podskupin KL, kar naj bi omogočalo tudi različno izbiro tarčnega zdravljenja. Hipoksična in mTOR signalna pot naj bi bila pomembno povezana s SKL in PKL tip II, c-kit-RAF-MEK-ERK pot pa s kromofobnim tipom KL.

## ***Ocena razširjenosti in tveganja***

Za oceno razširjenosti KL uporabljamo razvrstitev UICC TNM 2009. Pri lokalizirani obliki bolezni uporabljamo za oceno tveganja napredovanja bolezni dva sistema, SSIGN (the stage size grade necrosis) in UISS (UCLA Integrated Staging System). Pri bolnikih z napredovalo obliko KL, torej metastatsko boleznijo, pa bolnike glede na prisotnost rizičnih dejavnikov (MSKCC točkovni sistem) delimo na ugodno, srednje ugodno in neugodno prognozično skupino. Glede na to, v katero prognozično skupino bolnik spada, lahko pri bolniku ocenimo srednje preživetje in pripomoremo k določitvi vrste tarčnega zdravljenja.

## Zdravljenje raka ledvic

### *Zdravljenje lokalizirane bolezni*

Pri bolnikih s tumorjem T1 v velikosti manj kot 7 cm je večinoma priporočeno operativno zdravljenje, v posameznih primerih radiofrekvenčna ali krioablacija. Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, s kratko pričakovano življenjsko dobo in/ali s solidnim tumorjem velikosti manj kot 4 cm je sledenje alternativna možnost (ESMO).

Pri lokalno napredovali bolezni (T3 in T4) je večinoma indicirana radikalna nefrektomija z/brez adrenaletomije in razširjeno limfadenektomijo (glede na cTNM). Kliničnih dokazov za dobrobit dopolnilnega/predoperativnega sistemskega zdravljenja ni. Klinične študije potekajo.

### *Zdravljenje metastatske bolezni*

#### **Sistemsko zdravljenje**

Priporočila za sistemsko zdravljenje metastatske bolezni KL so v večji meri izdelana na osnovi kliničnih raziskav, opravljenih pri bolnikih s histološko podskupino SKL.

Večino metastatskih bolnikov s KL zdravimo s tarčnimi zdravili, ki zavirajo angiogenezo; transkinaznimi zaviralci (TKI), zaviralci mTOR ter zaviralci VEGF (vascular endothelial growth factor) receptorjev (VEGFR) v kombinaciji z imunomodulatorji.

Namen sistemskega tarčnega zdravljenja je podaljšati preživetje bolnikov in izboljšati kakovost življenja. Za optimalno sistemsko zdravljenje je nujno istočasno dobro zdravljenje pridruženih bolezni in odlično obvladovanje stranskih učinkov sistemskega zdravljenja KL.

V prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatsko obliko SKL z ugodnimi/srednje ugodnimi prognostičnimi dejavniki glede na kriterije MSKCC pride v prvi vrsti v poštev zdravljenje z zaviralci TKI (sunitinib, pazopanib), z zaviralci VEGFR skupaj z interferonom alfa (INF). Vsa tri zdravljenja so pokazala podaljšanje časa do napredovanja bolezni v primerjavi z INF. Pri izbranih bolnikih tudi s TKI-zaviralcem sorafenibom, imunomodulatorjem INF in pri mladih bolnikih z odlično funkcijsko rezervo organov tudi zdravljenje s citokini interleukinom-2.

Bolnike iz skupine z neugodnimi prognostičnimi kazalci zdravimo večinoma v prvi liniji z mTOR-zaviralcem temsirolimusom, opcijsko prideta v poštev tudi TKI-zaviralca sunitinib in sorafenib.

Po odpovedi zdravljenja s TKI v prvi liniji je največ dokazov za dobrobit zdravljenja v drugi liniji z mTOR-zaviralcem everolimusom ali s TKI-zaviralcem axitinibom. Po zdravljenju v prvi liniji s citokini pa je priporočeno v drugi liniji zdravljenje s TKI-inhibitorji sorafenib, pazopanib, axitinib. Tudi zaporedno zdravljenje z različnimi TKI-zaviralci je mogoče.

Za tretjo linijo zdravljenja je priporočena vključitev bolnikov v klinične raziskave, če to ni mogoče, pa se odločamo za zdravljenje glede na predhodno uporabljene možnosti. Po terapiji s TKI-zaviralci izberemo mTOR-zaviralce in obratno.

Pri bolnikih z nesvetloceličnim karcinomom ledvic (NSKL) ni podatkov prospektivnih randomiziranih raziskav, tako da je v prvi vrsti priporočena vključitev v študije. Glede na dostopne podatke posameznih raziskav bi lahko imeli takšni bolniki dobrobit zdravljenja s sunitinibom, sorafenibom in temsirolimusom.

### **Kirurško zdravljenje**

Nefrektomija pri metastatski bolezni je indicirana pri bolnikih v dobri splošni kondiciji, z velikim tumorjem in pri bolnikih, kjer primarni tumor povzroča simptome. Pri bolnikih v slabi fizični kondiciji ni priporočena t.i. citoreduktivna nefrektomija.

Operativna odstranitev metastaz je priporočena pri izbranih bolnikih s solitarnimi metastazami v pljučih in trebuhu ter pri tistih, kjer je prosti interval od prvega pojava bolezni do pojava metastaz. Bolniki v dobri fizični kondiciji so kandidati za operativno zdravljenje metastaz, ki povzročajo kompresijo hrbtenjače. Dobrobit od metastazektomije bi lahko imeli tudi bolniki, pri katerih je prišlo do zmanjšanja metastaz ob sistemskem tarčnem/imunomodulacijskem zdravljenju.

### **Zdravljenje z radioterapijo**

Radioterapevtsko zdravljenje je učinkovito in smiselno za lokalno kontrolo bolezni, predvsem metastaz v kosteh, možganih in hrbtenjači. Namen zdravljenja je paliativen, preprečiti zaplete bolezni, ki bi lahko povzročale invalidnost in zmanjšale kakovost življenja.

## **Zaključek**

Karcinom ledvic (KL) je multifaktorialno pogojena bolezen. 2–3 % bolnikov s KL ima dedno obliko bolezni. Klinična slika je nespecifična, največkrat je bolezen ugotovljena naključno. S slikovnimi, morfološko anatomskimi preiskavami postavimo utemeljen sum na KL in ocenimo razširjenost bolezni, za potrditev bolezni pa je nujna histološka diagnozo, ki jo pridobimo ob nefrektomiji ali s perkutano biopsijo. Najpogostejša histološka oblika KL je svetlocelična. Različne signalne poti v celici povezujejo z nastankom različnih histoloških podskupin KL, kar naj bi omogočalo tudi različno izbiro tarčnega zdravljenja. Lokalizirano obliko bolezni večinoma zdravimo operativno, metastatsko bolezen pa s tarčnimi zdravili, izjemoma tudi operativno in s paliativnim obsevanjem. Namen zdravljenja metastatske bolezni je podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja. Obvladovanje stran-



skih učinkov tarčnega zdravljenja in uspešno zdravljenje pridruženih boleznih omogoča optimalno sistemsko tarčno/imunomodulacijsko zdravljenje metastatske bolezni.

## Literatura

1. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. *Annals of oncology* 23 (Supplement 7):vii65-vii71,2012.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacuzimab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: randomised, double-blind phase II trial. *Lancet* 2007; 370:2103-2111.
3. Farivar-Mohseni H, Perimutter AE, Wilson S, Sinhgleton WB, Bigler SA, Fowler JE Jr. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol.*2006 Jun;175(6):2018-20;discussion 2021.
4. <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/index>. Accessed January 31,2012
5. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005Mar 10;114(1):101-8.
6. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R. *Clin Nephrol.*2003 mar;59(3):153-9.
7. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998 Feb;51(2):20-5.
8. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology.* 2001 Nov;12(6):690-4.
9. Lee CT, Katz J, Fearon PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40
10. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.*2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
11. Maher ER. Inherited renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1996 Oct;78(4):542-5.
12. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Møller A, McCredie M, Lindblad P, Schlehofer B, Pommer W, Niwa S, Adami HO. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer.* 1995 Oct 9;63(2):216-21.
13. Motzer R, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.
14. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):588-95.
15. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur urol* 2003Aug;44(2):226-32.
16. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. *Kidney Int.*2006 Nov;70(10):1777-82.
17. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-1068.

18. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):2027-31.
19. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeneij LA, Goldbloom RA, van den Brandt PA. Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: result from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2004 Dec 15;160(12):1159-67.

# **RAK MOD: OBRAVNAVA BOLNIKOV Z LOKALNO OMEJENO BOLEZNIJO IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAZSEJANO OBLIKO BOLEZNI**

Breda Škrbinc

Onkološki inštitut Ljubljana

## **Povzetek**

Rak mod je najpogostejši rak mladih odraslih moških, z najvišjo incidenco v starosti 15 do 35 let. Histološko rak mod delimo na seminomski in neseminomski rak (NSGCT). Seminom odkrijemo v lokalno omejeni fazi bolezni pri približno 80 % bolnikov, NSGCT pa nekoliko redkeje. Ker sta tako seminomski rak mod kot NSGCT tudi v razsejani (metastatski) stopnji bolezni zelo dobro ozdravljiva, bolnike z obema vrstama raka mod kliničnega stadija I po operaciji primarnega tumorja (orhiektomija) lahko aktivno sledimo in specifično zdravljenje uvedemo samo tistim bolnikom, pri katerih kasneje pride do razsoja bolezni. Za aktivno sledenje bolnikov z rakom mod je treba dosledno izvajati načrtan program kliničnih, laboratorijskih in radioloških preiskav in imeti na voljo ustrezno laboratorijsko in radiološko podporo (dostop do kakovostne RTG-, UZ-, CT-diagnostike), bolniki pa morajo imeti do takšne obravnave zrel in odgovoren odnos. Nedosledno izvajanje metode aktivnega sledenja bolnikov z rakom mod sicer pomeni zagotovilo za poslabšanje preživetja bolnikov z najbolj ugodno prognozo bolezni. Možni alternativni aktivnemu sledenju pri bolnikih s seminomom sta dopolnilna kemoterapija (KT) s citostatikom karboplatinom in dopolnilno obsevanje (RT) retroperitonealnih bezgavk na strani tumorja moda, alternativni aktivnemu sledenju bolnikov z NSGCT pa sta dopolnilna KT s kombinacijo cisplatina etopozida in bleomicina ter selektivna retroperitonealna limfadenektomija (RPLND). Bolnike z izhodiščno razsejano boleznijo in tudi bolnike, pri katerih se razvije metastatska bolezen med aktivnim sledenjem, praviloma zdravimo z intenzivno kemoterapijo, ki pri večini bolnikov s seminomom zadošča za ozdravitev, pri nekaterih bolnikih z NSGCT pa je po zaključeni KT potrebno še dodatno operativno zdravljenje po KT za ostalih zasevkov.

## **Uvod**

Rak mod sodi med redke vrste raka (1–1,5 % vseh vrst raka), vendar pa je to najpogostejši rak mladih odraslih moških v starosti 15–35 let. Starostno standardizirana stopnja incidence raka mod je najvišja v Zahodni in Severni Evropi (7,8 % in 6,7 %), v Avstraliji (6,5 %) ter v Severni Ameriki (5,1 %), bistveno

nižja (< 1 %) pa je v Aziji in Afriki. Pomembno epidemiološko dejstvo je, da je incidenca raka mod migrantov v prvi generaciji enaka incidenci okolja, iz katerega izhajajo, že v naslednji generaciji pa se približa incidenci priseljeniškega okolja. Dejavniki tveganja za rak mod so poleg družinske obremenjenosti (10-kratno relativno tveganje pri bratih in 3- do 5-kratno relativno tveganje pri sinovih bolnikov) tudi kriptorhizem, motnje plodnosti in motnje razvoja genitourinarnega trakta, kar s skupnim izrazom imenujemo tudi sindrom testikularne disgeneze (tumor dysgenesis syndrom). Incidenca raka mod v Zahodnem svetu v zadnjih 40 letih neprestano narašča in se je v tem času več kot podvojila. Rak mod večinoma lahko odkrijemo v zgodnjih fazah bolezni, ko za ozdravitev zadošča minimalno zdravljenje, hkrati pa za raka mod velja, da je v visokem odstotku ozdravljiv tudi v napredovali, razsejani obliki.

## Klinična slika raka mod

Najpogostejši zgodnji znak raka mod je neboleča zatrdlina v parenhimu moda, lahko pa je modo v celoti spremenjene strukture in/ali velikosti. Bolečina je redek spremljevalec lokaliziranega raka mod, se pa lahko v obliki lumbalgije kaže kot znak širjenja razsevkov v področne bezgavke ob renalnih žilah in v retroperitonealne bezgavke ob velikih abdominalnih žilah. Drugi znaki razširjene bolezni so odvisni od prizadetosti posamičnih organov (pljuča, skelet, ČŽS, drugo) in se praviloma pojavljajo šele pri obsežni razsejani obliki bolezni.

## Diagnostika

Osnoven diagnostičen postopek ob sumu na raka mod obsega poleg kliničnega pregleda še UZ mod +/- UZ abdominalna, določitev serumskih vrednosti tumorskih označevalcev (TM) alfa-fetoproteina (AFP), beta-horiogonadotropina (HCG) in laktat dehidrogenaze (LDH) ter CT prsnega koša in trebuha. CT prsnega koša glede na primarno limfogen način širjenja zasevkov lahko opustimo pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I, v tem primeru je poleg CT trebuha treba opraviti rentgenogram pljuč.

Začetni terapevtski, ob enem pa tudi bistven diagnostičen korak pri bolnikih z rakom mod je operacija primarnega tumorja (praviloma transinguinalna orhidektomija), s patohistološkim pregledom tkiva moda. Patohistološki izvid tumorja mod predstavlja enega ključnih podatkov za plan nadaljnjega zdravljenja. Glede na patohistološki izvid rak mod delimo na dve osnovni skupini – na **seminomski** (40 % bolnikov) in na **NSGCT** (50 % bolnikov), v 10 % pa sta sočasno prisotna oba histološka tipa, gre za kombinirano obliko raka mod, ki jo glede na prognozo in način zdravljenja štejemo v skupino NSGCT. Sicer pa v skupino NSGCT sodijo embrionalni karcinom, tumor rumenjakeve vrečke (yolk-sac tumor), horiokarcinom in teratom (nezreli in zreli teratom). Večinoma je NSGCT sestavljen iz več komponent, lahko pa takšen tumor tvori tudi ena sama histološka komponenta.

## Zdravljenje

Na podlagi izvidov celotne diagnostične obravnave bolnike s seminomskim in neseminomskim rakom mod razvrstimo v prognostične skupine, na podlagi katerih se odločimo o najprimernejši obliki zdravljenja za posameznega bolnika.

**Tabela 1:** Razvrstitev bolnikov z razsejano obliko germinalnega tumorja po prognostičnih skupinah.

	Seminomi	NSGCT
Dobra prognoza	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primarni testikularni ali ekstragonadni tumor</li><li>• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč</li><li>• Normalne vrednosti AFP</li><li>• Kakršenkoli <math>\beta</math>-ChG</li><li>• Kakršenkoli LDH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primarni testikularni ali retroperitonealni tumor</li><li>• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč</li><li>• AFP &lt; 1000 ng/ml</li><li>• <math>\beta</math>-ChG &lt; 5000 IU/l</li><li>• LDH &lt; 1,5 x NV*</li></ul>
Srednje dobra prognoza	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primarni testikularni ali ekstragonadni tumor</li><li>• Visceralni zasevki izven pljuč</li><li>• Normalne vrednosti AFP</li><li>• Kakršenkoli <math>\beta</math>-ChG</li><li>• Kakršenkoli LDH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primarni testikularni ali retroperitonealni tumor</li><li>• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč</li><li>• AFP &gt; 1000 in &lt; 10000 ng/ml</li><li>• <math>\beta</math>-ChG &gt; 5000 &lt; 50000 IU/l</li><li>• LDH &gt; 1,5 x in &lt; 10 x NV*</li></ul>
Slaba prognoza		<ul style="list-style-type: none"><li>• Primarni testikularni ali retroperitonealni tumor</li><li>• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč</li><li>• AFP &gt; 10000 ng/ml</li><li>• <math>\beta</math>-ChG &gt; 50000 IU/l</li><li>• LDH &gt; 10 x NV*</li></ul>

\*NV : normalna vrednost

## Seminom kliničnega stadija I

Sodoben pristop k obravnavi bolnikov s seminomom kliničnega stadija I so aktivno sledenje bolnikov in uvedba specifičnega zdravljenja ob morebitnem pojavu znakov metastatske bolezni, dopolnilna KT s citostatikom karboplatinom in pa dopolnilna RT retroperitonealnih bezgavk na strani tumorozno spremenjenega moda. Dopolnilno RT retroperitonealnih bezgavk danes povsod po svetu v veliki meri opuščajo zaradi možnih kroničnih posledic obsevanja, kot so sekundarne oblike raka, kronični duodenalni ulkus, retroperitonealna fibroza, degenerativne spremembe abdominalnih žil z ishemičnimi zapleti in še nekatere druge. Tveganje za pojav metastatske bolezni pri bolnikih s seminomom mod je 15–20 %. Kot statistično značilen napovedni dejavnik metastatske bolezni se je v prospektivni multicentrični raziskavi izkazala le velikost tumorja, invazija v rete testis, karcinomska limfangioza in še nekateri drugi potencialni napovedni dejavniki pa niso dosegli praga statistične značilnosti. Najpogostejše mesto zasevanja seminoma (v 80–90 %) so retroperitoneal-

ne bezgavke, kar se praviloma pokaže po 12–18 mesecih sledenja, opisani pa so pojavi zasevkov tudi še po > 4-letnem prostem intervalu. Glede na to, da zanesljivih napovednih dejavnikov razsoja seminoma testisa nimamo, se za konkretno obravnavo posameznega bolnika odločimo po temeljitem pogovoru z bolnikom, upošteva vse za to odločitev pomembne dejavnike in okoliščine. Aktivno sledenje je primerna metoda obravnave za paciente, ki jim védenje, da je možnost razsoja bolezní neprestano prisotna več let, ne pomeni pomembne psihične obremenitve in so pripravljeni ter imajo možnost redno slediti programu aktivnega sledenja. V nasprotnem bolnikom svetujemo dopolnilno kemoterapijo s karboplatinom, ki predstavlja tako z vidika časovne obremenitve kot z vidika akutnih ali pričakovanih kroničnih neželenih učinkov zdravljenja minimalno obremenilno metodo, zmanjša pa tveganje za pojav razsejane bolezní na 3–4 %.

## **NSGCT kliničnega stadija I**

Možnosti obravnave bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I so aktivno sledenje, dopolnilna KT z dvema cikloma intenzivne KT (cisplatin + etopozid + bleomicin) ali RPLND. S prospektivnimi raziskavami potrjena napovedna dejavnika za razsoj bolezní pri bolnikih s NSGCT sta karcinomska limfangioinvazija in visok odstotek (> 80 %) embrionalnega karcinoma v primarnem tumorju. Ob prisotnosti teh dveh napovednih dejavnikih razsoja bolezní je tveganje za pojav razsejane bolezní pri bolnikih z NSGCT kliničnega stadija I do 50-%. Najpogostejše mesto zasevkov so retroperitonealne bezgavke (70 %), praviloma se pojavijo v dveh letih po orhiektomiji s srednjim časom do progressa bolezní sedem mesecev. Tudi pri bolnikih z NSGCT je odločitev o načinu pooperativne obravnave individualna in zahteva tehten premislek o možnih dobrotih in neželenih učinkih razpoložljivih metod. Dopolnilna KT prinaša zelo različne akutne neželene učinke zdravljenja, daljnoročno pa kljub majhnemu kumulativnemu odmerku prejetih citostatikov lahko zveča tveganje predvsem za ledvično popuščanje, senzorimotorične ter slušne živčne okvare in pa za srčno-žilna obolenja. Ne glede na dejstvo, da ta metoda zmanjša tveganje za razsoj bolezní s 50 % na 5–10 % in s tem bistveno zmanjša potrebo po zdravljenju s tremi cikli intenzivne KT namesto z dvema, zahteva odločitev za dopolnilno KT pri bolnikih z NSGCT kliničnega stadija I jasne in trdne argumente. Tudi RPLND je zaradi neželenih učinkov predvsem v smislu potencialnih ejakulatornih motenj (retrograden izliv) in posledično motenj plodnosti ter možnih klasičnih zapletov po abdominalni operaciji (pooperativna kila, obstruktivne motnje črevesja, limfokela, pooperativni infekti idr.) danes le izjemoma uporabljena metoda dopolnilnega zdravljenja bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I.

## **Zdravljenje bolnikov z razsejano obliko bolezní**

Bolnike z metastatsko obliko seminomoma in NSGCT praviloma zdravimo z intenzivno sistemsko KT. Osnovna kombinacija vsebuje citostatike cisplatin,

etoposid in bleomicin, možne so tudi druge citostatske sheme, bistvenega pomena pri vseh pa je cisplatin. Bolniki glede na prognostično skupino, v katero jih razvrstimo (tabela 1), prejmejo 3 do 4 cikle kombinirane KT. Če s KT ne dosežemo normalizacije izhodiščno povečanih serumskih vrednosti TM, zdravljenje s KT z drugimi citostatskimi kombinacijami nadaljujemo. Če pa po zaključeni KT ugotovimo normalne vrednosti TM in obenem s kontrolnimi CT-preiskavami ne zasledimo več znakov metastatske bolezni, je zdravljenje končano. Pri radiološko vidnih ostankih zasevkov ob sicer normalnih vrednostih TM po zaključeni KT pri bolnikih z NSGCT zdravljenje nadaljujemo operativno z odstranjevanjem vseh ostankov zasevkov, ki so večji od 2 cm. Včasih je po operaciji rezidualnih zasevkov NSGCT potrebno še dodatno zdravljenje s KT. Pri seminomih histološko v več kot 70 % po KT zaostalih zasevkov ugotovimo avitalno tumorsko tkivo. Zato je po končani KT pri bolnikih z razsejanim seminomom in ostankom zasevkov, večjih od 3 cm, za oceno vitalnosti ostankov indicirana preiskava FDG-PET/CT. Če je rezultat preiskave negativen, zdravljenje lahko zaključimo, v nasprotnem pa nadaljujemo z aktivnim zdravljenjem (KT/RT/RPLND/kombinacija). Preiskava FDG-PET/CT za oceno rezidualnih zasevkov NSGCT ni primerna, zato je metoda izbora pri bolnikih z NSGCT in rezidualnimi zasevki po KT še vedno RPLND.

Po istih principih zdravimo tudi bolnike, ki se jim metastatska bolezen ponavlja, le da je verjetnost ozdravitve z vsako ponovitvijo bolezni pomembno manjša kot v prvi liniji zdravljenja.

## **Zaključek:**

**Priporočila:** vezana na mednarodne smernice ESMO, EAU, NCCN, s prilagoditvijo obstoječim postopkom obravnave bolnikov z germinalnim tumorjem v Sloveniji.

**Epidemiologija:** najpogostejši rak mladih odraslih moških, incidenca najvišja v starosti 15-35 let. V letu 2009 smo po podatkih Registra raka v Sloveniji zabeležili 91 novih primerov raka mod.

## **Diagnostika:**

**Izhodiščno:** TM, UZ skrotuma, histologija po transinguinalni orhidektomiji (izjemoma ohranitvena operacija),

- ob značilno visokih TM in značilni klinični sliki zelo razširjene metastatske bolezni primarne orhidektomije pred urgentno uvedbo sistemskega zdravljenja ne izvajamo,
- cito/histopatološka potrditev procesa pri razširjeni ekstragonadni obliki germinalnega tumorja s povišanimi vrednostmi TM (HCG/AFP) ni potrebna, pri negativnih TM (HCG/AFP) pa je ob sumu na ekstragonadno obliko germinalnega tumorja pred uvedbo sistemskega zdravljenja cito/histološka potrditev potrebna.

**Zamejitvene preiskave:** pooperativne vrednosti TM (prvič 7 dni po orhiektomiji, nato pri CT negativnih izvidih tedensko oz. na 14 dni do normalizacije ali ponovnega porasta TM), CT pk + abdomna (razen čisti seminom st I) – v roku do 14 dni po OE

### ***Predstavitve multidisciplinarnemu konziliju za germinalne tumorje:***

- vse bolniki z germinalnim tumorjem napotiti na multidisciplinarni konzilij, ki oblikuje priporočilo za nadaljnji plan obravnave;
- pri masivno napredovali bolezni, kjer je potrebna urgentna uvedba KT brez predhodne orhiektomije, urgentna predstavitev timu za sistemsko zdravljenje bolnikov z GCT (tel. 01 5879 220);
- bolniki kliničnega stadija I (potencialni kandidati za dopolnilno KT) – s histološkim izvidom in z izvidi vseh zamejitvenih preiskav praviloma v roku 1 meseca po orhiektomiji;
- bolniki z metastatsko boleznijo – s histološkim izvidom in z izvidi vseh zamejitvenih preiskav praviloma v roku 1 meseca po orhiektomiji, izjemoma v roku do dveh mesecev po orhiektomiji bolniki s seminomom z manjšim obsegom metastatske bolezni (kl. st. IIA + IIB).

### ***Zdravljenje oz. obravnava bolnikov z zgodnjim rakom:***

**Seminom kliničnega stadija I** – Priporočeno aktivno sledenje. Alternativno – dopolnilna KT s karboplatinom, ki jo izvaja specialist internist onkolog v sekundarnem ali v terciarnem centru. Dopolnilne RT v Slo ne izvajamo.

**Neseminomski germinalni tu kliničnega stadija I** – Priporočeno aktivno sledenje, ki ga izvaja specialist urolog. Priporočen plan sledenja izdelava multidisciplinarni konzilij. Ob ugotovljenem progresu bolezni pacienta lečeči urolog v roku maksimalno dveh tednov ponovno napoti na multidisciplinarni konzilij za germinalne tumorje.

Alternativno – bolniki z visokim deležem embrionalnega karcinoma in z limfovaskularno invazijo v primarnem tumorju mod – dopolnilna kemoterapija po shemi BEP – 2 ciklusa, slednje predvidoma poteka na OI.

### ***Zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom mod:***

**Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem** izvaja specialist internist onkolog, usmerjen v zdravljenje bolnikov z germinalnimi tumorji. Zdravljenje poteka po mednarodnih priporočilih sistemskega zdravljenja bolnikov z GCT. Glede na dejstvo, da gre za redko vrsto raka, in glede na dejstvo, da je uspeh zdravljenja neposredno odvisen od izkušenj terapevta s sistemskim zdravljenjem bolnikov z germinalnimi tumorji, sistemsko zdravljenje metastatske bolezni poteka zaenkrat na OI.



**Operativno zdravljenje po KT** poteka na kirurških oddelkih s potrebnimi izkušnjami v kirurškem zdravljenju bolnikov z rakom mod po sistemski KT. Zaradi odkrivanja in zdravljenja zgodnjih in kasnih posledic specifičnega zdravljenja bolnike po zaključnem sistemskem ali multidisciplinarnem zdravljenju sledi lečeči internist onkolog.

## Viri in literatura

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer: Update 2011, *European Urology* 2011 (60) 304 – 319.
2. Cathomas R, Helbing D, Stenner F. Interdisciplinary evidence-based recommendations on follow-up on testicular cancer patients, a joint effort. *Swiss Med Wkly* 2010;140 (25–26):356–369
3. Cullen M. Surveillance or adjuvant treatments stage 1 testis germ-cell tumors. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 10): 342–348, 2012
4. Dahl O, Brydoy. Testicular germ cell tumors – still many challenges. *Acta Oncologica*, 2012; 51: 147–150
5. Groll RJ, Warde P, Jewett MAS. A comprehensive systematic review on testicular germ cell tumor surveillance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007(64) 182–197
6. Jeremy F. Sturgeon, Malcolm J. Moore, David M. Kakiashvili, et al. Non-Risk-Adapted Surveillance in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: The Princess Margaret Hospital's Experience. *European Urology* 2011 (59) 556 – 562.
7. Mok G. Management of Stage I Testicular Seminoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011(25): 503-516.
8. Powels T. Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumor of the Testis: More Questions than Answers? *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011(25): 517-527.
9. Rosen A, Gautam J, Drazer S, Eggner SE. Global Trends Testicular Cancer Incidence and Mortality. *European Urology* 60 (2011) 374 – 379.
10. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v147–v154, 2010.
11. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v140–v146, 2010.
12. The contemporary Role of Chemotherapy for advanced Testis Cancer: A Systematic Review of the Literature, *European Urology* 2012 (61) 1212 – 1221.
13. Vosen CY, Horwich A, Daugaard G, van Poppel H, Osanto S. Patterns of care in the management of seminoma stage I: Results from a European survey. *BJU International* 110 (2012) 524-532.

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA MOD

Andrej Kmetec

Klinični oddelek za urologijo, UKC Ljubljana

## Povzetek

**Izhodišča.** Kirurško zdravljenje tako primarnega raka mod kot retroperitonealna limfadenektomija (RPL) preostankov tumorja po kemoterapiji je sestavni del celovitega zdravljenja raka mod.

**Metode.** Primarni tumor v modu odstranimo v celoti s semensko povescmo, tudi če so prisotni le preostanki izgorelega tumorja ali preostanki po sistemski kemoterapiji. Pri metastatskem seminomu odstranimo preostanek tumorja 6-8 tednov po kemoterapiji, če PET/CT pokaže ostanek bolezni. Pri metastatskih neseminomskih germinalnih tumorjih (NSGCT) naredimo po kemoterapiji RPL vseh preostankov tumorja v retroperitoneju ne glede na velikost. Obojestranska RPL je standardna metoda pri velikih tumorskih masah, pri manjših, ki se nahajajo v predelu, ki je značilen za zasevke določene strani moda, pa enostranska RPL. Ponovitev bolezni in zdravljenje s kemoterapijo drugega izbora ter ponovno RPL ima slabo prognozo preživetja bolnika.

**Rezultati.** Med leti 2006 in 2012 so bile RPL narejene pri 58 bolnikih po kemoterapiji, 29 (50 %) jih je imelo v preostanku tumorja teratom, 5 (8,6 %) živo rakasto tkivo, pri 26 (44,8 %) je bila najdena nekroza oziroma vezivno tkivo. Skupaj je bilo pri 58,6 % bolnikov prisotno rakasto tkivo. Povprečna starost bolnikov je bila 34,6 let. Vsi preostanki živega tumorskega tkiva so bili po CT-izvidu in patološkem pregledu večji kot 2 cm. Največji preostanek teratoma je meril 9x6 cm. Pri večjih preostankih tumorske mase obstaja večja verjetnost, da je prisotno rakavo tkivo.

**Zaključki.** Izhod zdravljenja metastatskega NSGCT raka mod po kemoterapiji je odvisen od natančne in popolne odstranitve tumorske mase z RPL, kar omogoča v 95 % dolgotrajno preživetje. Priporočamo, da se bolniki z metastatskim rakom spremljajo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani oz. na urološko-onkološkem konziliju.

**Ključne besede:** tumorji mod, retroperitonealna limfadenektomija

## Uvod

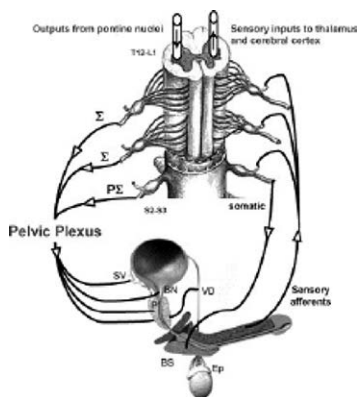
Rak mod predstavlja le 1 % solidnih tumorjev, vendar je najpogostejši maligni tumor v skupini moških med 20. in 40. letom. Zaradi uspešnega zdravljenja

je prognoza bolezni ugodna in zato lahko pričakujemo dolgo preživetje bolnikov. To je v veliki meri zasluga multidisciplinarnega pristopa pri zdravljenju, ki vključuje urologe, onkologe, radioterapevte in tudi druge specialiste. Kirurško zdravljenje je sestavni del celovite večvrstne obravnave bolnikov z rakom mod in ima pomembno vlogo ne le pri odstranitvi primarnega tumorja, pač pa pridobiva na vlogi zlasti pri zdravljenju metastatske oblike raka.

Začetno zdravljenje tumorjev mod je ingvinalna orhidektomija z odstranitvijo semenske povese vse do notranjega ingvinalnega obroča. Če je bolezen razširjena, metastatika in neposredno ogroža bolnika, orhidektomijo odložimo, dokler se stanje bolnika ne izboljša. Odstranitev moda je potrebna, ker je v visokem odstotku, v več kot 50 %, še vedno prisotno rakavo tkivo, kljub sistemski kemoterapiji. Posebna oblika primarnega tumorja mod je izgoreli tumor (burned-out), ko v modu ne najdemo zanesljivo prisotnosti tumorja oziroma le preostanke (nekrozo in vezivno tkivo), bolezen pa je že razširjena. Posebna oblika so ekstragonadni germinalni tumorji, pri katerih tudi ne moremo dokazati primarnega tumorja v modu. Vendar pa so raziskave pokazale, da so primarni ekstragonadni tumorji le redki, pri večini so po natančnih preiskavah odkrili minimalne preostanke tumorja v modu. V obeh primerih priporočajo odstranitev moda po ustaljenem principu oz. v nejasnem primeru kirurško biopsijo in zmrzli rez.

## Napredovali ali metastatski rak mod

Modo se v embrionalnem razvoju razvije retroperitonealno izpod mezonefroza in se s pomočjo gubernakuluma spusti v mošnjo, zato potekajo vsa arterijska, limfna in živčna pota v tem predelu. Širjenje germinalnih tumorjev mod je primarno po limfnih poteh, razen pri horiokarcinomu. Tumorji desnega moda zasevajo v interaortokavalne bezgavke, prekavalne in preaortne bezgavke. Tumorji levega moda pa pošiljajo zasevke v paraortne in parakavalne bezgavke in nato v predel med aorto in veno kavo. Zasevanje v nasprotno stran je značilno za tumorje desnega moda, ker limfatične poti lahko križno prestopijo



**Slika 1:** Živčne poti, ki nadzorujejo ejakulacijo Simpatični  $\Sigma$ , parasimpatični  $p\Sigma$  živci

na levo stran. To spoznanje, skupaj z nevroanatomijo ejakulacije je prispevalo k razvoju desno- in levostranske modifikacije retroperitonealne limfadenektomije (RPL) ter nakazalo možnost ohranitve živcev (nerve-sparing) za ejakulacijo. Živčne poti, ki nadzorujejo ejakulacijo, so poganglijski simpatični živci od Th12 do L3, ki so v tesni povezavi z limfnimi vodi. Simpatični, parasimpatični in somatski živci izvirajo iz lumbosakralnega spinalnega jedra in nadzorujejo periferne anatomske strukture, odgovorne za ejakulacijo. Združijo se v hipogastričnem pleksusu nad razcepiščem aorte (Slika 1).

## **Retroperitoevalna limfadenektomija (RPL)**

RPL je sestavni del zdravljenja bolnikov z neseminomskim germinalnim tumorjem mod (NSGT). V zadnjih šestih letih so se spremenile indikacije za RPL pri stadiju I, kar velja zlasti za Evropo, medtem ko se pogosteje izvaja še v ZDA in v nekaterih centrih po svetu.

### ***RPL pri stadiju I***

Bolnike z NSGT razdelimo v skupino z nizkim tveganjem (20-% ponovitev) in visokim tveganjem (ponovitev v 40–50 %) glede na prisotnost ali odsotnost limfno-vaskularne infiltracije. Standardno zdravljenje je v tem stadiju nadzorovano opazovanje ali tudi adjuvantna kemoterapija v dveh ciklih, primarna RPL (s tehniko nerve sparing) pa glede na priporočila EAU (EAU Guidelines) in EGCCCG le v nekaterih izjemnih primerih. Zagovorniki primarne RPL navajajo, da je CT-preiskava pri zamejitvi bolezni lahko lažno negativna celo v 30 %, poleg tega je pri tej skupini do 30-% tveganje, da so prisotne že mikrometastaze v bezgavkah retroperitoneja. Bolniki se tudi izognejo kasnim toksičnim učinkom kemoterapije. Po navedbah nekaterih zagovornikov primarne RPL je brez ponovitve bolezni po RPL in brez adjuvantne kemoterapije po 10 letih še 84–88 % bolnikov. Na splošno pa je dokazano, da je pri tumorjih z visokim tveganjem 85–90 % bolnikov ozdravljenih, vendar pa je pri 67 % bolnikov z nizkim tveganjem primarna RPL pretirano zdravljenje.

### ***RPL po kemoterapiji stadij II (Pk-RPL)***

Za RPL se odločimo v primeru normalnih ali rahlo povišanih tumorskih označevalcev in preostankom tumorske mase v retroperitoneju. Če so preostanki večji kot 1 cm, zlasti če je bil v primarnem tumorju moda teratom, obstaja možnost, da gre za zasevek teratoma, ki bi se lahko še večal. Histološko so našli v priznanih centrih pri RPL po kemoterapiji v preostanku odstranjene tumorske mase nekrozo v 45 %, teratom v 45 %, živo germinalno tivo v 10 %. Pri preostankih, manjših kot 1 cm po kemoterapiji, so po RPL našli še vedno v 9,8 % živo tkivo, v 21,8 % pa teratom. Ta odstotek se z večanjem tumorskega preostanka še povečuje. To pomeni, da je treba odstraniti tudi majhne preostanke tumorskih zasevkov po kemoterapiji. Pri napredovalem, metastatskem seminomu je po

kemoterapiji RPL indicirana po 6–8 tednih, če je preostanek tumorske mase večji kot 3 cm in je PET/CT pozitiven. Živo tkivo so dobili le pri 12–30 % bolnikov v preostanku, ki je bil večji kot 3 cm, in le pri 10 %, če je bil preostanek tumorja manjši kot 3 cm. Sicer pa pri vseh drugih bolnikih priporočajo le reden nadzor.

### ***Predoperativne preiskave***

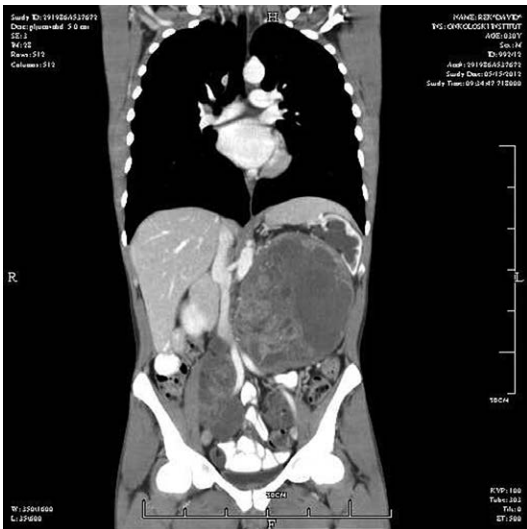
Pred odločitvijo o RPL so potrebne standardne laboratorijske preiskave krvi in tumorskih označevalcev. Pred odstranitvijo preostankov tumorja z RPL po kemoterapiji je treba opraviti CT-preiskavo trebuha in pljuč ali pa vsaj rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah po zadnjem ciklusu kemoterapije. Ker lahko večji preostanki tumorskih mas v 6–10 % zajamejo tudi aorto ali veno kavo, je v tem primeru ustrezna preiskava magnetna resonanca. Če je zajet ali pritisnjen sečevod in je nastala hidronefroza, vstavimo pred posegom perkutano nefrostomo ali notranjo opornico, da sprostimo zastoj v ledvici. Zaradi možne oslabiljene pljučne funkcije po kemoterapiji je pred posegom pri nekaterih bolnikih priporočljivo opraviti tudi pljučne funkcijske teste.

### ***Časovna opredelitev RPL po kemoterapiji***

Brž ko potrdimo prisotnost preostanka tumorske mase po kemoterapiji pri NSGCT, je priporočljivo čim prej narediti RPL. Ko so primerjali takojšen in odložen (elektiven) poseg, so ugotovili, da je pri takojšnji RPL preživetje do napredovanja bolezni 83-%, pri elektivni pa le 62-%, specifično preživetje pa 89-%, v primerjavi z elektivnim pa le 56-%.

### ***Obseg RPL po kemoterapiji***

Anatomski obseg RPL je predmet razprave v zadnjih letih. Vrsto let je bila redna praksa popolna obojestranska RPL, zlasti pri obsežnih tumorskih masah. Sprva je segala od krakov diafragme do razcepišča iliakalnih arterij, ob strani do sečevodov in je zajemala tako primarna kot sekundarna mesta zasevkov desnega in levega moda, čeprav bolezen križno zaseva le pri okoli 8 % bolnikov. Z uspešno sistemsko kemoterapijo se je obseg retroperitonealnih ostan­kov tumorja precej zmanjšal in s tem omogočil enostransko omejeno RPL, čeprav je obojestranska RPL preostankov tumorja po kemoterapiji še vedno standardna metoda. Skupina iz univerze Indiana (ZDA) priporoča na podlagi izkušenj obojestransko RPL pri preostankih, večjih kot 5 cm, pri manjših od 5 cm (2-5 cm) pa enostransko, če je preostanek tumorja na prvotnem, značilnem mestu zasevanja za desno ali levo modo. Če pa gre za nasprotno stran, križno metastaziranje, je treba narediti obojestransko RPL. Poleg tega priporočajo, da med posegom odvzamemo tkivo za zmrzli rez in če patolog potrdi, da gre le za nekrotično tkivo, naredimo enostransko RPL. Pri preostankih tumorja, velikih 2-5 cm, ki ležijo med aorto in veno kavo, je treba narediti obojestransko RPL, paraaortni in parakavalni preostanki tumorja pa dovoljujejo le

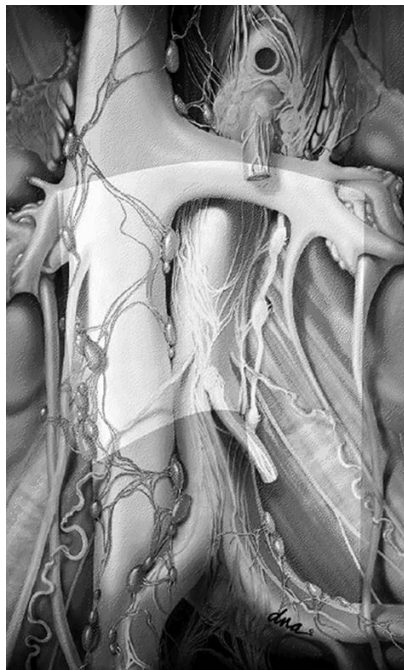


**Slika 2:** Obsežen zasevek teratoma desne moda.

**Slika 3:** Desnostranska limfadenektomija<sup>6</sup>



**Slika 4:** Levostranska limfadenektomija<sup>6</sup>



enostransko RPL. Pri enostranski RPL je možna ohranitev simpatičnih živcev, ki izvirajo iz T12-L3, odgovornih za ejakulacijo v 85 %, pri obojestranski pa ejakulacija ni ohranjena v več kot 75 % (Slika 2).

Desnostranska RPL meji navzgor do desne ledvične arterije, v sredini do aorte in navzdol do spodnje arterije mezenterike, ob strani pa do sečevoda in ilialne arterije. Zajema torej primarna mesta zasevkov tumorjev desnega moda (Slika 3). Levostranska sega navzgor do ledvične vene in arterije, zajema predel med aorto in veno kavo, navzdol do spodnje mezenterične arterije (Slika 4). Ne glede na vrsto RPL je popolna odstranitev preostankov tumorske mase osnovni pogoj za uspeh zdravljenja. Kljub temu lahko pride do recidiva po kemoterapiji in RPL v 10–15 % tudi pri bolnikih z nekrotičnim tkivom ali povsem odstranjenim teratomom.

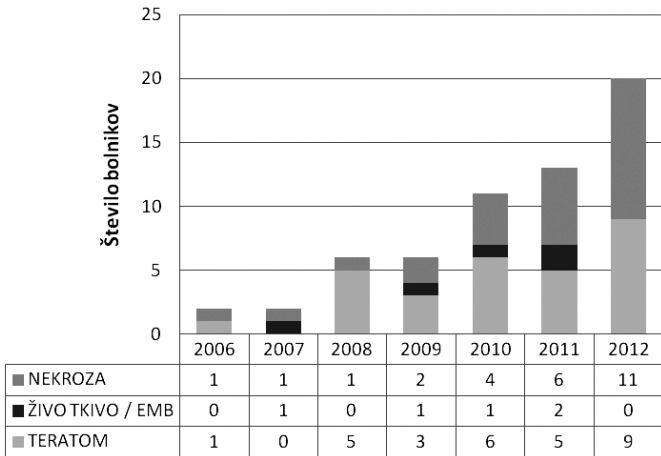
Ponovitev bolezni po kemoterapiji prvega izbora in RPL je slab prognostični znak. Prisotnost tumorske mase po kemoterapiji drugega izbora pomeni, da je prisotno še živo rakavo tkivo ali teratom ter je po kirurški odstranitvi (RPL) večje tveganje za ponovitev bolezni. Če je potrebna ponovna RPL zaradi recidiva tumorja v retroperitoneju, je to slab napovedni znak izhoda bolezni, saj je v tem primeru 5-letno preživetje le 55-%.

Napovedni dejavniki za ponovitev bolezni pri bolnikih z NSGT po kemoterapiji in RPL so velikost bezgavk več kot 5 cm, III stadij bolezni in nepopolna, delna in neobojestranska RPL. Izračunali so indeks verjetnosti, če ni dejavnikov tveganja, da se bolezen ne ponovi, in je v dveh letih 97-%, z enim dejavnikom tveganja se verjetnost zmanjša na 90 %, z dvema ali več dejavniki pa je le še 66-%.

## Naše izkušnje

Po letu 2005 smo sprejeli nove smernice zdravljenja tumorjev mod. Bolniki z zasevki v retroperitoneju dobijo primarno kemoterapijo, ki ji v primeru preostanka tumorske mase v retroperitoneju sledi pokemoterapijska RPL. RPL naredimo skoraj izključno le pri bolnikih z NSGCT po končani kemoterapiji. Prilagodili smo tehniko operacije glede na stadij bolezni in velikost preostanka tumorja. Enostransko RPL naredimo le pri preostankih tumorja, manjših od 5 cm, pri nekaterih primerih se odločimo tudi za zmrzli rez. Če gre za večje tumorske mase ali če je preskok zasevkov na drugo stran, naredimo obojestransko RPL, skušamo pa ohraniti hipogastrični plexus ob razcepišču aorte. Prvi dve leti po uveljavitvi novih smernic se je zmanjšalo število bolnikov, ki so potrebovali RPL, vendar se je z daljšim časom sledenja bolnikov po kemoterapiji število operacij postopno povečevalo. Med leti 2006 in 2012 je bilo operiranih 58 bolnikov, 29 (50 %) jih je imelo v preostanku tumorja teratom, 5 (8,6 %) živo rakavo tkivo, pri 26 (44,8 %) smo ugotovili nekrozo oziroma vezivno tkivo. Skupaj je bilo pri 58,6 % bolnikov prisotno rakavo tkivo, kar je podobno odstotkom, kot jih navajajo drugi avtorji (Graf 1). Povprečna starost bolnikov je bila 34,6 let in se v vsakem letu nekoliko spreminja, vendar opažamo rahel trend naraščanja starosti bolnikov (Tabela 1 in Graf 2). Vsi preostanki živega tumorskega tkiva so bili po CT-izvidu in patološkem pregledu večji kot 2 cm.

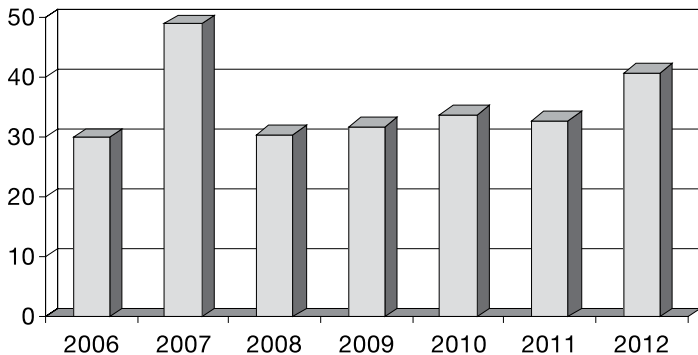
**Graf 1:** Razmerje med rakastim tkivom in nekrozo



**Tabela 1:** Število in starost bolnikov (v letih)

Leto	Število bolnikov	Starost bolnikov/leta
2006	2	30
2007	2	49
2008	6	30,5
2009	6	31,8
2010	11	33,8
2011	13	32,7
2012	20	40,8

**Graf 2:** Starost bolnikov





**Tabela 2:** Velikost tumorske mase glede na prisotnost rakavega tkiva

Leto	Velikost tumorskega vzorca	
	Teratom	Nekroza
2011	4,7 cm	3,4 cm
2012	6,3 cm	4 cm

Največji ostanek teratoma je meril 9x6 cm. V zadnjih dveh letih smo opazili, da obstaja povezava med velikostjo ostanka tumorja in prisotnostjo rakavega tkiva. Ostanke tumorskih mas z rakavim tkivom imajo večji premer in prostornino kot ostanke z nekrotičnim tkivom (Tabela 2). Visok odstotek ostankov malignega tkiva po kemoterapiji potrjuje pravilen pristop pri kirurškem zdravljenju tumorjev mod in glede na histološke izvide, ko najdemo predvsem teratomske komponente tumorja, tudi uspešnost kemoterapije.

## Zapleti po kirurškem zdravljenju

Manjši zapleti pri RPL po kemoterapiji so limfokele, okužbe rane, poškodbe sečevoda in ledvičnih žil in se pojavijo med 1–5 %, paralitični ileus pa v 15 %. Zapleti pa se pojavijo v bistveno višjem odstotku, če gre za ponovitev bolezni in ponovno RPL. Glavna težava po RPL je suha oziroma retrogradna ejakulacija, ki se pojavi v 90 % po obojestranski popolni limfadenektomiji, zlasti pri večjih tumorskih masah. Po enostranski, omejeni RPL pa je možno ohraniti ejakulacijo celo v 80 %, če uspemo ohraniti hipogastrični pleksus in na eni strani živce Th12-L3, odgovorne za ejakulacijo. Pri RPLA z ohranitvijo pogačlijskih živcev (nerve-sparing), hipogastričnega pleksusa in mezenteričnega ganglionja pa je možno ohraniti ejakulacijo v 90–95 %. Ker je pri slednji tehniki operacije večja možnost ponovitve bolezni, je treba za tak poseg bolnike posebej izbrati in jim razložiti možnosti zdravljenja in tveganja za ponovitev bolezni.

## Zaključek

Kirurško zdravljenje je sestavni del celovitega pristopa pri zdravljenju bolnikov s tumorjem mod. Primarna (nerve sparing) RPL v stadiju I pri NSGT ima le zelo omejen pomen in se izvaja le v nekaterih centrih po svetu. V zadnjih letih izvajamo pri nas RPL skoraj izključno pri bolnikih s preostanki tumorja v retroperitoneju po kemoterapiji. Pri metastatskem seminomu le v primeru, če je PET/CT pozitiven 6–8 tednov po kemoterapiji, pri NSGT pa pri vseh preostankih tumorjev, ne glede na velikost (nad 1 cm), ker je pogosto prisoten zreli teratom ali živo rakavo tkivo. Pomembno je, da so v retroperitoneju odstranjeni vsi tumorski ostanke, zato je obojestranska RPL še vedno standardna metoda. Enostransko RPL naredimo le v primeru manjših tumorskih preostankov, manjših kot 5 cm, ki so na običajnem mestu metastaziranja prvotnega tumorja mod.

Le popolna odstranitev vseh preostankov omogoča ozdravitev in dolgotrajno preživetje v 95 %.

## Priporočila

Delovna skupina za germinalne tumorje priporoča, da bi bolnike z rakom mod v stadiju I, kjer je potreben le reden nadzor in sledenje bolnikov z laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami, lahko razporedili na nekaj regionalnih centrov v Sloveniji. Bolnike z razsejano boleznijo, po kemoterapiji in limfadenektomiji, pa je treba še naprej nadzorovati na Onkološkem inštitutu Ljubljana in KO za urologijo UKC Ljubljana in na skupnih interdisciplinarnih konzilijih.

## Viri in literatura

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2012
2. Albers P, Weissenbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective trial of the German Testicular cancer Study Group. *J Urol* 2004;171:1835-8.
3. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihle R, Donohue JP. Testis Cancer: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995; 153:976-80.
4. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymphnode dissection. *J Urol* 1994; 152:424-7.
5. Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* 1986; 135:939-943.
6. Carver BS, Shayegan B, Motzer RJ, Bajorin D, Kondagunta GV, Bosl GJ, Sheinfeld J. Predicting recurrence following post-chemotherapy lymph node dissection for residual fibrosis or teratoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:229s (abstract no. 4551).
7. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):85-8.
8. Donohue JP, Leviovitch I, Foster RS, Baniel J, Tognoni J. Integration of surgery and systemic therapy: results and principle of integration. *Semin Urol Oncol* 1998; 16(2):65-71.
9. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol*. 2002 Jan;13(1):121-4.
10. Foster R, Bihle R Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: when to operate. *Cancer Control* 2002 (9): 277-83.
11. Giuliani F, Clement P. Neural pathways controlling ejaculation. Sympathetic ( $\Sigma$ ), parasympathetic ( $\text{P}\Sigma$ ), and somatic nerves originating in lumbosacral spinal nuclei command the peripheral anatomical structures responsible for ejaculation *Eur Urol* 2005;48(3):408-17.
12. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol*. 2012; 4(4): 187-205.
13. Heidenreich A., Ohlmann C., Hegele A., Beyer J. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 64-71.

14. Heidenreich A., Pfister D., Witthuhn R., Thüer D., Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55: 217–224.
15. Hendry W.F, Norman Ar., Dearnaley D., Fisher C, Nicholls J, Huddart. A., et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 202; 94: 1668–1676.
16. Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1990; 17:449-56.
17. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, BIASONI D, Catanzaro M, Milani A, Piva L, Pizzocaro G, Stagni S, Torelli T, Salvioni R. retroperitoneal Lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol* 2010;(58): 912-8.
18. Pfister D., Busch J., Winter C., Albers P., Schrader M., Dieckmann K.P., et al. Pathohistological findings in patients with nonseminomatous germ cell tumours who undergo postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for small tumours. *J Urol*;2011 AUA abstract.
19. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):147-54.
20. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thöni H, Studer UE.
21. Williams BS, Berry MA, Richie JP. Retroperitoneal Lymph node dissection in testis cancer. [http://www.researchgate.net/publication/8134910\\_](http://www.researchgate.net/publication/8134910_)

## PETINDVAJSET ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.

ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK  
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
6. IN 7. MAREC 1992

II.

RAK MATERNIČNEGA TELESA  
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.

MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE  
HODGKINOVA BOLEZEN  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
2. IN 3. APRIL 1993

IV.

POKLICNE BOLEZNI IN RAK  
ZDRAVLJENJE BOLEČINE  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.

NE-HODGKINOV LIMFOM  
MALIGNI TUMORJI NA MODIH  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
8. IN 9. APRIL 1994

VI.

KOLOREKTALNI RAK  
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.

RAK GLAVE IN VRATU  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.  
Okrogli mizi  
DETEKCIJA RAKA DOJK  
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA  
ŠMARJEŠKE TOPLICE  
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.  
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA  
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE  
LAŠKO  
12. IN 13. APRIL 1996

X.  
MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI  
LAŠKO  
25. IN 26. OKTOBER 1996

XI.  
RAK PREBAVIL  
LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE  
BLED  
18. IN 19. APRIL 1997

XII.  
RAK PROSTATE  
PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA  
LAŠKO  
21. IN 22. NOVEMBER 1997

XIII.  
RAK PRI OTROCIH  
POSTOJNA  
17. IN 18. APRIL 1998

XIV.  
PLJUČNI RAK  
RAK ŠČITNICE  
LAŠKO  
(odpovedano 6. in 7. november 1998)  
12. IN 13. APRIL 1999

XV.  
DRUŽINSKI ZDRAVNIK IN RAK  
LJUBLJANA  
6. IN 7. OKTOBER 2000

XVI.  
DOKTRINI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z  
MALIGNIMI LIMFOMI IN BOLNIC Z RAKOM RODIL  
LAŠKO  
22. IN 23. NOVEMBER 2002

XVII.  
NOVOSTI V ONKOLOGIJI IN  
SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIC Z RAKOM DOJK IN  
BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM  
LAŠKO  
04. IN 05. JUNIJ 2004

XVIII.  
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV Z RAKOM  
LAŠKO  
10. IN 11. JUNIJ 2005

XIX.  
GENI IN RAK  
LAŠKO  
26. IN 27. MAJ 2006

XX.  
REHABILITACIJA PO ZDRAVLJENJU RAKA  
LAŠKO  
25. IN 26. MAJ 2007

XXI.  
BOLNIKI IN STROKOVNJAKI –  
SKUPAJ USPEŠNEJŠI PRI PREMAGOVANJU RAKA  
LAŠKO  
6. IN 7. JUNIJ 2008

XXII.  
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA OB KONCU ŽIVLJENJA  
PORTOROŽ  
12. IN 13. JUNIJ 2009

XXIII.  
KAKOVOST OBRAVNAVE BOLNIKOV NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU  
LJUBLJANA: USMERITVE ZA PRIHODNOST  
PORTOROŽ  
28. IN 29. MAJ 2010

XXIV.  
DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA V SLOVENIJI 2010–2015 –  
LETO DNI PO SPREJETJU  
PREDSTAVITEV SMERNIC ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELE-  
GA ČREVEESA IN DANKE  
PORTOROŽ  
27. IN 28. MAJ 2011

XXV.  
RAZISKOVANJE V ONKOLOGIJI  
PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM  
PORTOROŽ  
25. IN 26. MAJ 2012

## **Avtorji prispevkov za 26. Onkološki vikend**

**Simona Borštnar**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Gregor Hlebič**

UKC Maribor

**Marina Hodolič**

UKC Ljubljana

**Borut Kragelj**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Andrej Kmetec**

UKC Ljubljana

**Luka Ležaič**

UKC Ljubljana

**Marina Mencinger**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Tomaž Milanez**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Sandi Poteko**

SB Celje

**Maja Primic-Žakelj**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Boris Sedmak**

UKC Ljubljana



**Uroš Smrdel**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Barbara Šegedin**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Boštjan Šeruga**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Breda Škrbinc**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Vesna Zadnik**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Branko Zakotnik**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Helena Barbara Zobec Logar**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Marko Zupančič**

SB Slovenj Gradec

**Tina Žagar**

Onkološki inštitut Ljubljana

XXVI. Onkološki vikend so podprli:

**Generalni sponzor 26. Onkološkega vikenda:  
Sanofi-Aventis d.o.o.**

**S satelitskim simpozijem je sodeloval:  
Sanofi-Aventis d.o.o.**

Drugi podporniki:

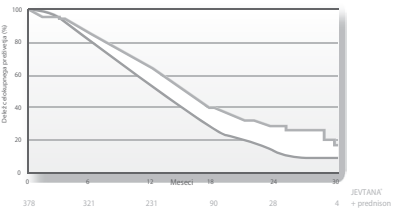
AMGEN, podružnica v Sloveniji  
ASTRAZENECA, podružnica v Sloveniji  
BAYER d.o.o  
BOEHRINGER INGELHEIM RCV  
FUNDACIJA »DOCENT dr. J. CHOLEWA«  
JANSSEN, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o.  
KEFO  
MEDIAS INTERNATIONAL d.o.o.  
MERCK d.o.o.  
NOVARTIS PHARMA SERVICES Inc., Podružnica v Sloveniji  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA  
PharmaSwiss d.o.o.  
PFIZER, podružnica Ljubljana  
ROCHE, farmacevtska družba d.o.o.

Pri metastatskem, hormonsko neodvisnem raku prostate (po zdravljenju z docetakselom)...

# Videti PREŽIVETJE v drugačni uči

## Pogled na zdravilo JEVNTANA®

Študija TROPIC<sup>1</sup> n=755: Celokupno preživetje statistično pomembno višje v primeravi z mitoksantronom



- Šrednje celokupno preživetje: 15,1 meseca vs. 12,7 meseca  $P < 0,0001$
- 30 % znižanje verjetnosti smrti v primerjavi z mitoksantronom: razmerje tveganja = 0,70 (95% interval zaupanja = 0,59–0,83)
- Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3-4 pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo JEVNTANA, so bili: nevropatija, levkopenija, anemija, febrilna nevropatija in diareja

Zdravilo JEVNTANA<sup>®</sup> je v kombinaciji s prednisonom ali prednizolonom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, priročno hormonom odvisnim rakom prostate, predhodno zdravljenim s shemo, ki je obsegala docetaksel.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Metastološki študij: randomizirano, odprta, mehanizirana, registracijska. Bolniki so prejelazdravilo JEVNTANA 25 mg/m<sup>2</sup> na tisti tedenski skupini s prednisonom 10 mg dnevno v 10 ciklih, ozarila mitoksantron 12mg/m<sup>2</sup> na isti tedenski skupini s prednisonom 10 mg dnevno v 10 ciklih.

<sup>2</sup> Pri ocenjevanju razmerja tveganja so uporabili model COX; razmerje tveganja < 1 je v prid zdravila JEVNTANA v primerjavi z mitoksantronom.

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA** Ime zdravila JEVNTANA je koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje. **Kakovostna in količinska sestava** En mililiter koncentrata vsebuje 25 mg (25,00 mg) čistega (100%) koncentrata zdravila. Koncentrata vsebuje 60 mg kabazitaksela. Po začetnem rednem vnosu v celotno količino vseh zdravil raztopine vsebuje 10 mg kabazitaksela. Pomohna sova z namenom učinka. Ena viala vsebuje vsebnost 573,3 mg 96% etanola. Pomohno sovo so polisorbat 80 in citonol 2. Vsebnost koncentrata toča 96% etanol in voda za injekcije v vialah. **Farmacevtska oblika** Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje (stilen koncentrat). Koncentrat je bistra, rumno do rjavkasto-rumna oljasta raztopina vseh zdravil. **Terapevtske indikacije** Zdravilo JEVNTANA je kombinacija prednisona in prednizolona indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, priročno hormonom odvisnim rakom prostate (docetaksel). **Odmerjanje in način uporabe** Zdravilo JEVNTANA ima tri odmerne oblike, ki jih je treba uporabiti v skladu s shemo, ki je obsegala docetaksel. Bolniki, ki so prejeli zdravilo JEVNTANA, so bili: nevropatija, levkopenija, anemija, febrilna nevropatija in diareja.

**Metastološki študij:** randomizirano, odprta, mehanizirana, registracijska. Bolniki so prejelazdravilo JEVNTANA 25 mg/m<sup>2</sup> na tisti tedenski skupini s prednisonom 10 mg dnevno v 10 ciklih, ozarila mitoksantron 12mg/m<sup>2</sup> na isti tedenski skupini s prednisonom 10 mg dnevno v 10 ciklih.

**Pri ocenjevanju razmerja tveganja so uporabili model COX; razmerje tveganja < 1 je v prid zdravila JEVNTANA v primerjavi z mitoksantronom.**

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celotni povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih. Podrobnejše informacije so na voljo pri: sanofi-aventis d.o.o., Dunajska cesta 151, 1000 Ljubljana. Tel: 01/560 48 00, fax: 01/560 48 46.

Reference:  
1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Jevntana®

SLCAB.13.04.01



## XGEVA®: PRVI IN EDINI ZAVIRALEC LIGANDA RANK, KI PREPREČUJE ZAPLETE KOSTNIH ZASEVKOV

Razvrščeno na pozitivno (P100+) listo. 2 Na voljo od decembra 2012.

# SUPERIORNO PREPREČEVANJE.<sup>1</sup> TARČNO DELOVANJE.<sup>1</sup> SUBKUTANO INJICIRANJE.<sup>1</sup>

- Zdravilo XGEVA® je indicirano za preprečevanje zapletov kostnih zasevkov pri odraslih s kostnimi zasevki solidnih tumorjev.
- Priporočen odmerek zdravila XGEVA® je 120 mg v enkratni subkutani injekciji, enkrat na 4 tedne.<sup>1</sup>

**XGEVA®**  
(denosumab)  
NATANČEN. MOČAN. DOKAZAN.

XGEVA® 120 mg raztopina za injiciranje (denosumab) – SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA  
Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**SESTAVA ZDRAVILA:** Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml). Denosumab je humano monoklonsko protiteleso (IgG2). Pomožne snovi s prepoznavnim delovanjem: 1,7 ml raztopine vsebuje 78 mg sorbitola (E420). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtenjače ali operacije kosti) pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek zdravila XGEVA® je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket. Vsi bolniki morajo prejemati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. **Starejši bolniki (stari > 65 let) in bolniki z okvaro ledvic:** Prilagoditev odmerka ni potrebna. Izkušnje pri bolnikih na dializi ali s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejene. **Bolniki z okvaro jeter:** Varnost in učinkovitost denosumaba nista raziskani. **Pediatrični bolniki (stari < 18 let):** Uporaba zdravila XGEVA® ni priporočljiva. Za subkutano uporabo. Zdravilo XGEVA® mora aplicirati zdravstveni delavec. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Huda, nezdravljena hipokalcemija. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Vsi bolniki morajo prejemati dodatek kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. **Obstoječo hipokalcemijo je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA®.** Hipokalcemija se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom XGEVA®. Najpogosteje se pojavi v prvih 6 mesecih zdravljenja. Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali na dializi imajo večje tveganje za pojav hipokalcemije, tem bolnikom je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalcija. Če se med prejetjem zdravila XGEVA® pojavi hipokalcemija, je lahko potrebno dodatno dodajanje kalcija. Bolniki z aktivnimi zobnimi boleznimi ali boleznimi čeljustnice morajo pred zdravljenjem z zdravilom XGEVA® opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi. Med zdravljenjem se morajo izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom, če je to mogoče, ter skrbeti za dobro ustno higieno. Bolnike, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom XGEVA® obstaja sum na osteonekrozo čeljustnice ali se jim ta razvije, mora zdraviti zobozdravnik ali ustni kirurg. Pri takšnih bolnikih lahko obsežna zobna operacija za zdravljenje osteonekroze čeljustnice stanje še poslabša. Preden zdravnik predpiše zdravilo XGEVA® bolniku z neugodnimi dejavniki tveganja za osteonekrozo čeljustnice in če se med zdravljenjem z zdravilom XGEVA® pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba narediti individualno oceno koristi in tveganja. Bolniki morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki ali simptomi celulitisa. Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA®, sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozni in difosfonati). Bolniki z redko prirojeno motnjo intolerance za fruktozo ne smejo uporabljati zdravila XGEVA®. **INTERAKCIJE:** Studij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih so zdravilo XGEVA® dajali v kombinaciji s standardnim zdravljenjem proti raku in preiskovancem, ki so predhodno prejeli difosfonate. Sočasna kemoterapija in/ali hormonsko zdravljenje ali predhodna intravenska izpostavitost difosfonatom niso klinično pomembno spremenili najmanjše koncentracije denosumaba v serumu in farmakodinamike denosumaba (N-telopeptid v urinu, prilagojen na kreatinin, uNTx/Cr). **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Občasna (≥ 1/1.000 do < 1/100): celulitis, preobčutljivost na zdravilo. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): hipokalcemija, hipofosfatemija, ekstrakcija zoba, hiperhidroza, osteonekroza čeljustnice. Zelo pogosta (≥ 1/10): dispneja, driska. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Shranjujte v hladnici (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom – ZZ. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemska. Dodatna pojasnila lahko dobite v lokalni pisarni: Amgen zdravila d.o.o., Šmartinska 140, SI-1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 11. februar 2013. Datum priprave informacije: april 2013. **Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila XGEVA® (denosumab), Amgen 2013. 2. Spremembe liste zdravil, december 2012, objava dne 6.12.2012, ZZZS.



**Zoladex**<sup>®</sup>  
goserelin

## Življenje se nadaljuje ...

ZOLADEX 10,8 MG (GOSERELIN) IMPLANTAT V NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

### Skražšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10,8 mg goserelina v obliki goserelinijevega acetata.

**Indikacije:** Zdravilo Zoladex je indicirano za zdravljenje raka prostate, ki se odziva na hormonsko zdravljenje.

**Odmerjanje in način uporabe: Odrasli moški** (vključno s starejšimi) – en implantat zdravila Zoladex, injiciran subkutano v anteriorno abdominalno steno vsakih 12 tednov. **Otroci** – zdravilo Zoladex ni indicirano za uporabo pri otrocih.

**Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v zdravilu

**Opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnikih, zdravljenih z agonisti GnRH, kakršen je zdravilo Zoladex, obstaja večje tveganje za pojav novonastale depresije (ki je lahko huda). Bolnike je treba s tem seznaniti; če se pojavijo simptomi, je treba bolnike ustrezno zdraviti. **Moški:** Možnost uporabe zdravila Zoladex pri bolnikih z večjim tveganjem za razvoj zapore sečevoda ali kompresije hrbtenjače je treba skrbno pretehtati in te bolnike v prvem mesecu zdravljenja skrbno spremljati. Pri bolnikih z že prisotno ali nastajajočo kompresijo hrbtenjače ali ledvično odpovedjo zaradi zapore sečevoda je treba pri obeh zapletih izvajati specifično standardno zdravljenje. Zdravljenje z agonisti LHRH lahko pri moških zmanjša mineralno gostoto kosti. Bolnike z znano depresijo in bolnike s hipertenzijo je treba skrbno spremljati. Pri moških, ki so jemali agoniste LHRH so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko kaže kot diabetes ali izguba glikemične kontrole pri bolnikih s predhodnim diabetesom, zato se predlaga spremljanje glukoze v krvi. Miokardni infarkt in srčno popuščanje so opažali v farmakoepidemiološki študiji agonistov LHRH, uporabljenih za zdravljenje raka prostate. Kaže, da je tveganje večje med uporabo v kombinaciji z antiandrogeni.

**Medsebojno delovanje zdravil:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

**Neželeni učinki: zelo pogosti:** zmanjšanje libido, vročinski oblivi, hiperhidroza, erektilna disfunkcija; **pogosti:** zmanjšanje tolerance za glukozo, spremembe razpoloženja, depresija, parestezije, kompresija hrbtenjače, srčno popuščanje, miokardni infarkt, nihanje krvnega tlaka, izpuščaji, kostne bolečine, ginekomastija, reakcije na mestu injiciranja, zmanjšanje mineralne kostne gostote, porast telesne mase

**Vrsta in vsebina ovojnine:** škatla z vrecko v kateri je injekcijska brizga z zaščitnim tulcem, ki vsebuje en odmerek zdravila

**Način izdajanja zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

**Datum priprave besedila:** januar 2013

**Imetnik dovoljenja za promet:** AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velika Britanija

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

**Dodatne informacije so na voljo pri:**

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

Informacija pripravljena: marec 2013.

Samo za strokovno javnost.

AstraZeneca  
ONKOLOGIJA

ZC\_0119\_P

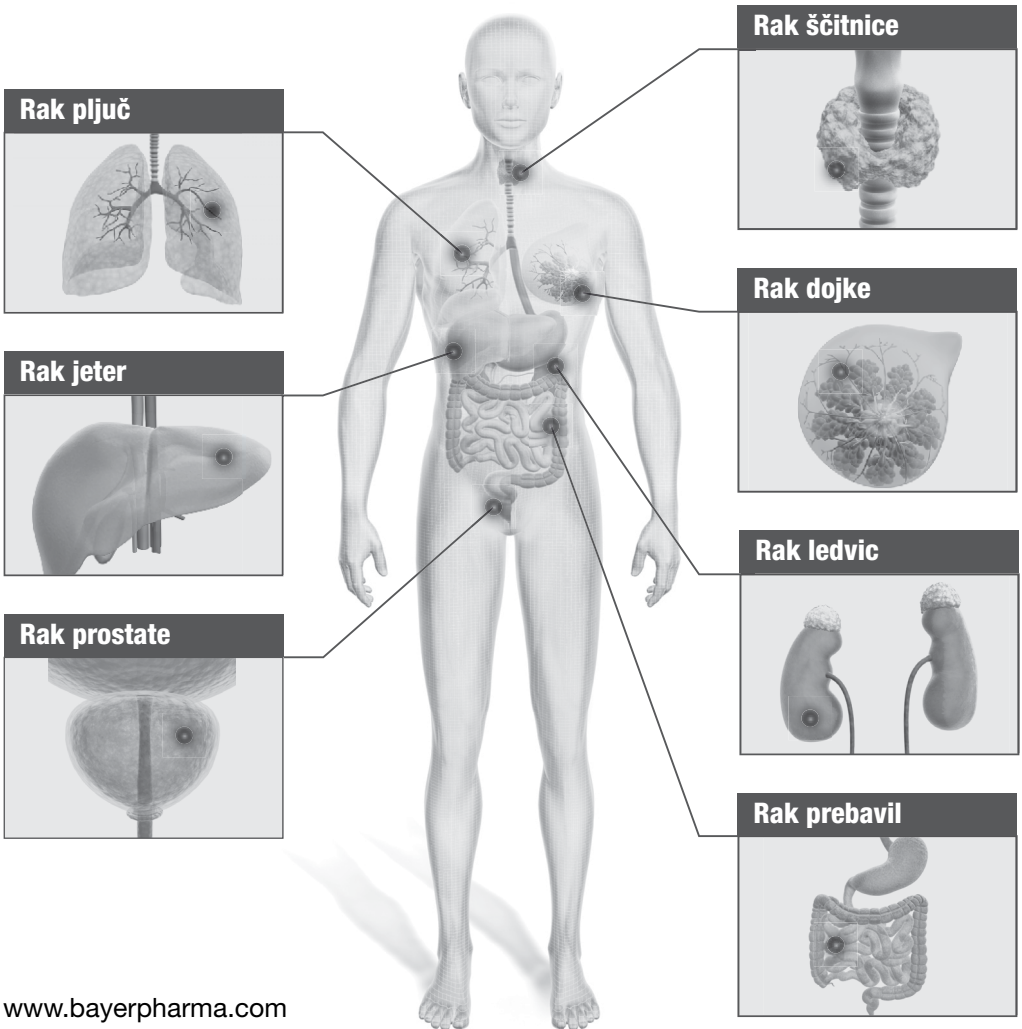


# Z inovacijami izboljšujemo življenja ljudi

Bayer svoje raziskovalne in razvojne dejavnosti usmerja v inovativne možnosti zdravljenja za bolezni z neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami za podaljševanje življenja in izboljševanje kvalitete življenja.

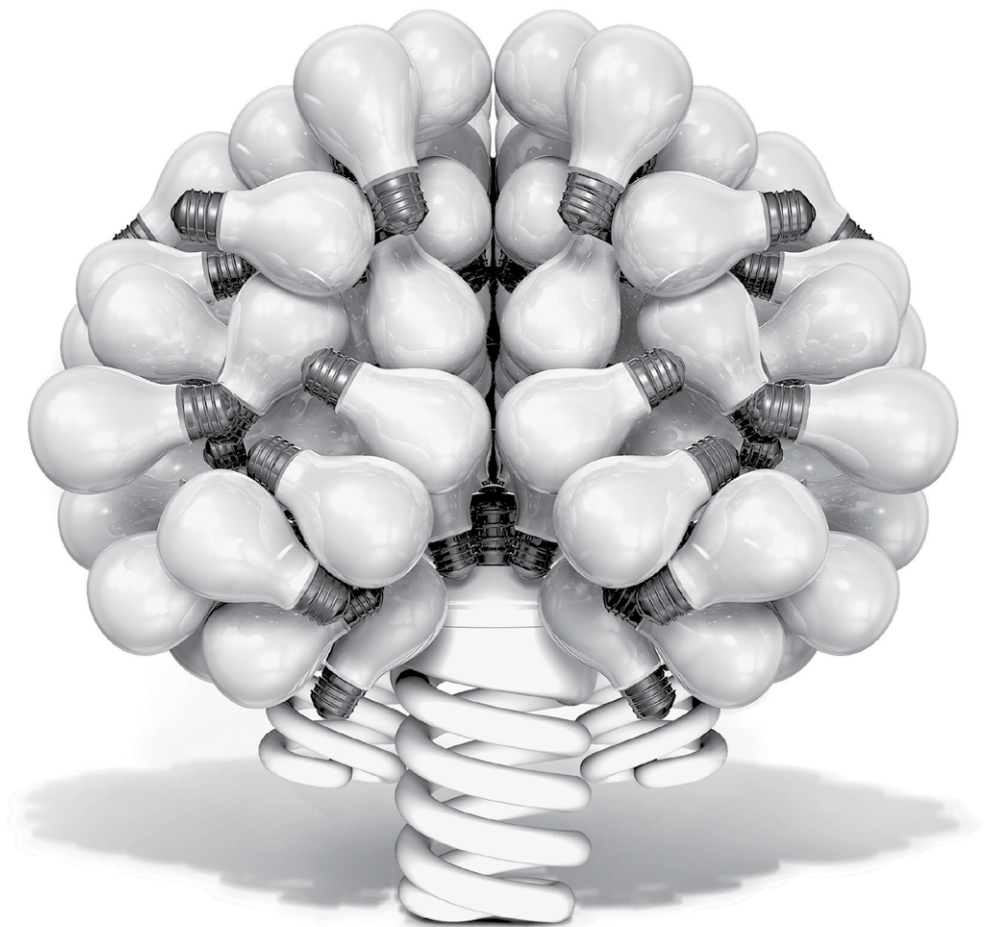
Medtem ko je bil v zadnjih letih dosežen velik napredek pri zdravljenju raka, se iskanje izboljšanja diagnoze in načinov zdravljenja nadaljuje.

Bayer je močno predan napredovanju v znanosti o raku ter pretvarjanju te znanosti v učinkovite terapije, ki ljudem z rakom pomagajo živeti dlje.





# RAZMISLIMO



**BOEHRINGER INGELHEIM JE PREDAN RAZISKOVANJU  
NOVIH SUBSTANC NA PODROČJU:**

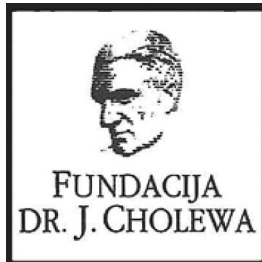
- INHIBICIJE ANGIOGENEZE TUMORJA
- INHIBICIJE SIGNALNE POTI
- KONTROLE CELIČNEGA CIKLA

Samo za strokovno javnost

ONC 01/marec 2011

**UKREPAJMO**  
ONKOLOGIJA BOEHRINGER INGELHEIM

 **Boehringer  
Ingelheim**



FUNDACIJA »DOCENT DR. J. CHOLEWA«  
JE NEPROFITNO, NEINSTITUCIONALNO IN  
NESTRANKARSKO ZDRUŽENJE POSAMEZNIKOV,  
USTANOV IN ORGANIZACIJ, KI ŽELIJO MATERIALNO  
SPODBUJATI IN POGLABLJATI RAZISKOVALNO  
DEJAVNOST V ONKOLOGIJI.

DUNAJSKA CESTA 106

1000 LJUBLJANA

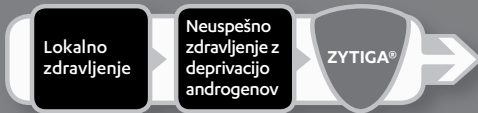
ŽR: 02033-0017879431



## Nova indikacija

# Pravočasno je vse

Za bolnike z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni indicirana.<sup>1</sup>



- za **47 %** zmanjša tveganje za radiografsko potrjeno napredovanje bolezni ( $p < 0,001$ ),<sup>2</sup>
- za **8,4 mesece** podaljša čas do uvedbe citotoksične kemoterapije ( $p < 0,001$ ).<sup>2</sup>

Zdravilo ZYTIGA je v obliki tablet, bolnik jih jemlje enkrat na dan.<sup>1</sup>



## SKRAJŠANO NAVODILO ZA PREDPISOVANJE ZDRAVILA:

**Ime zdravila:** ZYTIGA 250 mg tablete **Kakovostna in količinska sestava:** 250 mg abirateronacetata; pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premežnje natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, povidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat. **Indikacije:** uporaba skupaj s prednizonom ali prednizonomom za zdravljenje na kastracijo odpornega metastatskega raka prostate pri odraslih bolnikih, ki nimajo ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana; ter pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom. **Odmerjanje:** priporočeni odmerek: 1.000 mg (štiri 250 mg tablete v enem odmerku), 10 mg prednizona ali prednizolona/dan, najmanj dve uri po obroku. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic je potrebna previdnost. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, uporaba zdravila pri ženskah, huda okvara jeter. **Posebna opozorila:** Pri uporabi zdravila pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je treba urediti potrebna previdnost. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata >50% ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA varnost uporabe zdravila ni dokazana. Pred začetkom zdravljenja je treba urediti hipertenzijo, zastajanje tekočin in odpraviti hipokallemijo. Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti je treba z zdravljenjem prenehati in se ga ne sme ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov. Pri bolnikih z napredovanim metastatskim rakom prostate (rezistentnim na kastracijo) lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča. Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje. Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo. Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije ni bila ugotovljena. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, lapsonsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1 mmol (oziroma 27,2 mg) natrija na odmerke (v štirih tabletah), kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ZYTIGA se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija. **Interakcije:** zdravila se ne sme jemati s hrano, ker se bistveno poveča absorpcija abirateronacetata. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP3A4, zlasti tistih z majhno terapevtsko širino je potrebna previdnost. *In vitro* podatki kažejo, da je zdravilo substrat CYP3A4. Med zdravljenjem se uporabi močnih zaviralcev in induktorjev CYP3A4 izogibajte ali bodite še posebej previdni. **Nošečnost in dojenje:** Zenske, ki so noseče in ženske, ki bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali rokovanja z zdravilom, nositi zaščitne rokavice. V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja. **Neželeni učinki:** okužba sečil, periferni edemi, hipokallemija, hipertenzija, hipertigliceridemija, hepatotoksičnost z zvišanimi vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina, srčno popuščanje, angina pectoris, aritmija, atrijska fibrilacija, tahikardija, zlomi, dispneja, izpuščaji, hematurija, adrenalna insuficienca. **Imetnik dovoljenja za promet:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija, Predstavniki v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 18. 12. 2012

### Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zytiga, 18. 12. 2012
2. Ryan CJ et al. N Engl J Med 2013; 368: 138 - 148

# Manj kardiotsičnosti, mielosupresije, alopecije in slabosti!<sup>1,2</sup>



Pri zdravljenju raka jajčnikov, raka dojk, diseminiranega plazmocitoma ali Kaposijevega sarkoma zagotavlja CAELYX® v primerjavi s standardnim doksorubicinom: **primerljivo učinkovitost z manj kardiotsičnosti, mielosupresije, alopecije in slabosti.**<sup>1,2</sup>

## CAELYX® skrajšano navodilo za predpisovanje: CAELYX® 2 mg/ml KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE

**SESTAVA:** doksorubicinjev klorid,  $\alpha$ -(2-(1,2-disteroil-sn-glicero(3)fosfooksi)etilkarbamoi)- $\omega$ -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, hidrogeniran sojin fosfatidilholin, holesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. **INDIKACIJE:** metastatski rak dojk (bolnice s povečanim tveganjem za nastanek bolezni srca), napredovali rak jajčnikov (neuspešna prva platinska kemoterapija), napredujoči diseminirani plazmocitom (kombinacija z bortezomibom) pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli najmanj eno terapijo in so imeli presaditev kostnega mozga ali niso primerni zanj, z AIDS povezani Kaposijev sarkom (bolniki z majhnim št. celic CD4 in razširjeno mukokutano ali visceralno boleznijo). **ODMERJANJE: rak dojk/jajčnikov:** 50 mg/m<sup>2</sup> i.v./4 tedne, **diseminirani plazmocitom:** 1 urna i.v. infuzija 30 mg/m<sup>2</sup> na 4. dan 3 tedenske sheme zdravljenja z bortezomibom, takoj po infuziji bortezomiba. **Kaposijev sarkom:** 20 mg/m<sup>2</sup> i.v./2-3 tedne, presledki naj ne bodo krajši od 10 dni. Zdravila ne smete dati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene raztopine. Priporočamo priključitev infuzijske linije zdravila prek stranskega nastavka na i.v. infuzijo 5 % glukoze. Infuzija lahko teče v periferno veno. Linijskih filtrov ne smete uporabljati. Za prilagajanje odmerkov glejte SmPC. Zdravljenje bolnikov mlajših od 18 let ni priporočljivo. **KONTRAINDIKACIJE:** preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli pomožno snov, z AIDS povezan Kaposijev sarkom, ki bi ga bilo mogoče učinkovito zdraviti lokalno ali s sistemskim interferonom alfa. **POSEBNA OPOZORILO:** za oceno delovanja srca uporabljajte EKG, merjenje iztisnega deleža levega prekata, endomiokardno biopsijo. Če izvid pokaže možno okvaro srca v povezavi s terapijo, morate skrbno pretehtati koristnost nadaljnje terapije. Ocena delovanja levega prekata je nujna pred dajanjem zdravila, ki presega kumulativni odmerek antraciklinov 450 mg/m<sup>2</sup>. Potrebne so redne preiskave krvne slike. Trdovratna mielosupresija lahko vodi do sekundarnih okužb ali krvavitve. Zdravila CAELYX® ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinjevega klorida. Že nekaj minut po začetku infuzije zdravila se lahko pojavijo resne, včasih življenje ogrožajoče infuzijske reakcije alergijskega ali anafilaktoidnega tipa. Zelo redko se lahko pojavijo konvulzije, ki jih običajno odpravimo z začasnou prekinčitvijo infuzije, običajno že brez dodatne terapije, kljub temu pa morate imeti vedno pri roki ustrezna zdravila in opremo za urgentno zdravljenje. Pri večini bolnikov lahko kemoterapijo nadaljujete po pomirni vseh simptomov. Infuzijske reakcije se le redko ponovijo po prvem ciklusu kemoterapije. Da bi tveganje za njihov pojav zmanjšali, začetnega odmerka ne smete infundirati hitreje kot 1 mg/min. Zdravilo vsebuje saharozo in odmerek dajete v 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje. **INTERAKCIJE:** previdnost je potrebna med sočasno uporabo zdravil, za katera je znano, da medsebojno delujejo s standardnim doksorubicinjevim kloridom. Med sočasno uporabo drugih citotoksičnih zdravil je potrebna previdnost. **Nosečnost in dojenje:** zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Ženskam v rodni dobi morate svetovati, naj ne zanosiyo, medtem, ko one ali njihov partner prejemajo zdravilo in še šest mesecev po prenehanju zdravljenja. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčku mora ženska pred začetkom zdravljenja nehati dojiti. S HIV okužene ženske naj ne dojiyo. **Vpliv na sposobnost vožnje:** Med uporabo zdravila so redko opažali omotico in zaspanost, taki bolniki naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji. **NEZELENI UČINKI:** faringitis, folikulitis, okužbe, razjede, levkopenija, anemija, nevropenija, trombocitopenija, anoreksija, parestezije, somnolenca, nevropatija, solzenje, zamegljen vid, prekatne aritmije, epistaksa, slabost, stomatitis, bruhanje, zaprtje, driska, dispepsija, palmarno-plantarna eritrodizestezija, alopecija, izpuščaj, suha koža, obarvanje kože, eritem, dermatitis, boleznii nohtov, luskaasta koža, krči v nogah, astenija, mukozitis, bolečine, edem, herpes, alergijske reakcije, dehidracija, kaheksija, tesnoba, depresija, nespečnost, glavobol, omotica, hipertenzija, konjunktivitis, srčno-žilne bolezni, vazodilatativna, dispneja, kašelj, ezofagitis, gastritis, disfagija, suha usta, napejanje, gingivitis, motnje okusa, pruritus, kožne bolezni, potenje, akne, migalija, disurija, boleznii sluznic, mrzlica, bolehnost, hušanje, pljučnica, nazofaringitis, limfopenija, hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezija, hiponatrijemia, hipokalcaemija, nevralgija, dispepsija, letargija, hipotenzija, zariplot, hipertenzija, flebitis, pethije, artralgija, mišični krči, preksija, gripi podobna bolezen, zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze, kreatinina v krvi, alanin aminotransferaze, zmanjšana iztisna frakcija srca, zmedenost, retinitis, glositis, akutne reakcije povezane z infuzijami **Imetnik Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beere, Belgija. **Predstavniki v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, Ljubljana **Režim izdaje:** H **Datum revizije:** 11. 11. 2010

1. Orlowski R, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3892-3901.

2. Caelyx SmPC: November 2010.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri imetniku dovoljenja za promet.

# Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Afinitor®

**Ime zdravila:** Afinitor 2,5 mg tablete, Afinitor 5 mg tablete, Afinitor 10 mg tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje 2,5 mg oziroma 5 mg oziroma 10 mg everolimusu. **Indikacije:** Zdravilo Afinitor je indicirano za zdravljenje na hormonske receptorje pozitivnega in HER2/neu negativnega napredovalega raka dojke, in sicer v kombinaciji z eksemestanom pri ženskah v menopavzi, pri katerih ne gre za simptomatsko prizadetost visceralnih organov ali ponovitvi oz. napredovanju boleznih po zdravljenju z nesteroidnim zaviralcem aromataze. Indicirano je tudi za zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih, dobro ali zmerno diferenciranih neuroendokrinih tumorjev pankreatičnega izvora pri odraslih s progresivno boleznijo in za zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, pri katerih je bolezen napredovala ob ali po uporabi zdravil, ki so usmerjena proti VEGF (žilnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku).

**Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Afinitor sme uvesti in voditi zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerki sme 10 mg everolimusu enkrat dnevno. Med ukrepi pri hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkih je lahko tudi sprememba odmerka. Varnost in učinkovitost zdravila Afinitor pri otrocih starih 0 do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughovi lestvici) je priporočeni odmek 7,5 mg na dan. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) je priporočeni odmek 5 mg dnevno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) se zdravilo Afinitor priporoča le, če želeno korist odtehta tveganje. V tem primeru se ne sme prekoračiti odmerka 2,5 mg na dan. Če se pri bolniku status jeter (glede na razrede po Child-Pughovi lestvici) med zdravljenjem spremeni, je treba odmek prilagoditi. Zdravilo Afinitor je treba vzeti peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, vedno s hrano ali vedno brez nje. Tablete je treba pogoltni cele, s kozarcem vode, ne sme se jih zvečati ali drobiti. Če bolnik pozabi vzeti odmek, naj ne jemlje dodatnega odmerka, temveč naj vzemlje samo naslednji predpisani odmek kot običajno.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, za druge derivate rapamicina ali katekolaminov pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Neinfekcijska pljučnica:** Neinfekcijsko pljučnico (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč) so opisali pri 12 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Afinitor. Nekateri primeri pljučnice so potekali v hudi obliki, v redkih primerih je prišlo tudi do smrti. Na diagnozo neinfekcijske pljučnice je treba pomisliti pri bolnikih z nespecifičnimi respiratornimi znaki in simptomi, kot so hipoksija, plavalni izliv, kašelj ali dispneja, in pri katerih so bili z ustreznimi preiskavami izključeni infekcijski, neoplastični in drugi vzroki, ki niso zdravstvene narave. Bolnikom je treba naročiti, da takoj sporočijo, če bi prišlo do novih respiratornih simptomov ali do poslabšanja obstoječih. Pri zmerno izraženih simptomih neinfekcijske pljučnice je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja do izboljšanja stanja. Včasih je indicirana uporaba kortikosteroidov. V primerih močno izraženih simptomov neinfekcijske pljučnice je treba uporabo zdravila Afinitor prekiniti, lahko je indicirano tudi uporaba kortikosteroidov, dokler klinični simptomi ne izvenijo. **Okužbe:** Zdravilo Afinitor ima imunosupresivne lastnosti in lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam, ki jih povzročajo bakterije, glivice, virusi ali protozoi, vključno z okužbami z oportunističnimi patogeni. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Afinitor, so opisovali lokalne in sistemske okužbe, vključno s pljučnico, z drugimi bakterijskimi okužbami, z imavnimi glivičnimi okužbami, kot sta aspergiloza in kandidoza in z virusnimi okužbami, vključno z reaktivacijo virusa hepatitisa B. Nekateri od teh okužb so potekale v hudi obliki, v nekaterih primerih so se končale s smrtjo. Zdravniki in bolniki se morajo zavedati, da zdravilo Afinitor povečuje tveganje za okužbe. Že prisotne okužbe je treba ustrezno zdraviti in jih v celoti odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor. Zdravniki morajo biti v času jemanja zdravila Afinitor pri bolniku pozorni na simptome in znake okužbe. Če ugotovijo okužbo, morajo takoj začeti z ustreznim zdravljenjem in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Afinitor. Če se pri bolniku ugotovi invazivno sistemsko glivično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom Afinitor takoj in dokončno ukiniti, bolnika pa zdraviti z ustreznimi protiglivičnimi zdravili. **Preobčutljivostne reakcije:** Pri uporabi everolimusu so opazili preobčutljivostne reakcije. **Razjede v ustih:** Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Afinitor, so opazili razjede v ustni votlini in vnetje ustne sluznice. V takih primerih je priporočeno lokalno zdravljenje, pri čemer se je treba izogibati razpizpanju za izpiranje ust, ki vsebujejo alkohol ali peroksid, ker bi lahko poslabšale stanje. **Ledvična odpoved:** Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Afinitor, so opazili primarno ledvično odpoved (vključno z akutno ledvično odpovedjo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pri bolnikih je treba spremljati ledvično funkcijo (vključno z določanjem vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) ali proteinov v urinu in kreatinina v serumu), še zlasti kadar so prisotni tudi drugi dejavniki tveganja, ki lahko dodatno poslabšajo delovanje ledvic. **Karcinoidni tumorji:** Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Afinitor pri bolnikih s karcinoidnimi tumorji nista bili potrjeni. **Drugo:** Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje celotne krvne slike ter spremljanje koncentracije glukoze v serumu na tešče. Če se le da, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor uredu koncentracije glukoze v krvi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralov ali induktorjev CYP3A4 in/ali prenašalca več zdravilnih učinkovin iz celic P-glikoproteina (P-gp). Pri uporabi zdravila Afinitor v kombinaciji s

peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost zaradi možnosti, da pride do interakcij. Pri bolnikih z blago (razreda A po Child-Pughovi lestvici), zmerno (razreda B po Child-Pughovi lestvici) in hudo (razreda C po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter je bila izpostavljenost everolimusu povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) je bila izpostavljenost everolimusu povečana. Pri priporočeni dozi zdravila Afinitor bolniki niso doživeli večje telesne teže. Med zdravljenjem z zdravilom Afinitor se je treba izogibati uporabi živih cepiv. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laposko obliko zmariščne aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Slabo cepljenje ran je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z zdravilom Afinitor, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Afinitor v obdobju po operaciji. Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja everolimusu in do 8 tednov po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo. Uporaba everolimusu ni priporočena med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Ženske, ki jemljejo everolimus, ne smejo dojeti. Glede na ugotovitve nekliničnih študij lahko zdravljenje z everolimusom ogroža možko plodnost. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Sočasna uporaba zdravila Afinitor in močnih zaviralcev CYP3A4/P-glikoproteina (npr. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir) ni priporočena. Če se uporabi zdravilo Afinitor v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali P-glikoproteina (npr. eritromicin, verapamil, peroralni ciklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir) ne da zgotoviti, sta potrebna previdnost in razmislek o znižanju odmerka zdravila Afinitor. Uporabi kombinaciji s sokom grenivke ali drugimi živilji, ki vplivajo na CYP3A4/P-glikoprotein se je treba izogibati. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, etafavir, nevirapin) se je treba izogibati. Če bolnik potrebuje sočasno uporabo močnega induktorja CYP3A4, je treba razmisliti o znižanju odmerka zdravila Afinitor. V času zdravljenja z everolimusom se ne sme jemati pripravkov, ki vsebujejo šentjanzko. Sočasna uporaba everolimusu in eksemestana je zvišala C<sub>max</sub> in t<sub>1/2</sub> eksemestana za 45 oz. 64 %, vendar povečanega obsega neželenih dogodkov, ki bi bili povezani z eksemestanom, niso opazili. Zdravilo Afinitor lahko vpliva na imunski odgovor na cepljenje, zato je lahko cepljenje med zdravljenjem z zdravilom Afinitor manj učinkovito. Med zdravljenjem z zdravilom Afinitor se je treba izogibati uporabi živih cepiv. **Neželeni učinki:** Najbolj pogosti neželeni učinki 3.-4. stopnje (z incidenco  $\geq 2\%$ ) so bili znižano število limfocitov, zvišana koncentracija glukoze, znižana vrednost hemoglobina, znižana koncentracija fosfatov, zvišana koncentracija holesterola, okužbe, vnetje ustne sluznice, utrujenost in pljučnica. **Zelo pogosti:** okužbe, anemija, tromboticopneumonija, hiperpigmentacija, hipoholesterolemija, hipertrigliceridemija, anoreksija, disgezija, glavobol, pljučnica (vključno s pljučnico, z intersticijsko boleznijo pljuč, z infiltracijo pljuč, s pljučnico alveolarno krvavitvijo, s toksičnimi učinki na pljuča in z alveolitom), dispneja, krvavitve iz nosu, kašelj, vnetje ustne sluznice (vključno z vnetjem ustne sluznice in z aftoznim stomatitisom ter z razjedami v ustih in na jeziku), diareja, vnetje sluznic, bruhanje, navzea, suha usta, koža, srbenje, bolezi nohtov, utrujenost, astenija, periferi edemi, zvišana telesna temperatura, znižana telesna masa. **Pogosti:** levkopenija, limfopenija, nevropatija, sladkorna bolezen, hipofosfatemija, hipokalciemija, hiperlipidemija, hipokalciemija, dehidracija, nespečnost, konjunktivitis, edem vek, hipertenzija, krvavitve, pljučna embolija, hemoptiza, suha usta, bolečine v trebuhu, bolečine v ustih, distagija, dispepsija, zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze, zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze, palmo-plantarne eritrodisezestazije (sindrom olani in stopal), rdečina, luščenje kože, akneliformni dermatitis, lomljenje nohtov, kožne spremembe, blaga alopecija, bolečine v sklepih, zvišana koncentracija kreatinina, ledvična odpoved (vključno z akutno ledvično odpovedjo), proteinurija, bolečina v prsnem košu. **Občasni:** izolirana eritrocitna aplazija, agezija, kongestivno popuščanje srca, navali rdečice, globoka venska tromboza, sindrom akutne dihalne stiske, angioedem, slabo cepljenje ran. **Pogostost neznan:** preobčutljivost. V kliničnih študijah je bil everolimus pogosto povezan z resnimi primeri reaktivacije virusa hepatitisa B, tudi s takimi s smrtnim izidom. Reaktivacija okužbe je v obdobju zavrivanja imunskega odziva pričakovana.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Velika Britanija

**Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana.

**Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec.

**Datum zadnje revizije besedila:** december 2012.

**Datum priprave informacije:** april 2013.

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Afinitor. December 2012.

\* Zdravilo Afinitor je indicirano za zdravljenje na hormonske receptorje pozitivnega in HER2/neu negativnega napredovalega raka dojke, in sicer v kombinaciji z eksemestanom pri ženskah v menopavzi, pri katerih ne gre za simptomatsko prizadetost visceralnih organov ali ponovitvi oz. napredovanju boleznih po zdravljenju z nesteroidnim zaviralcem aromataze. Indicirano je tudi za zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih, dobro ali zmerno diferenciranih neuroendokrinih tumorjev pankreatičnega izvora pri odraslih s progresivno boleznijo in za zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, pri katerih je bolezen napredovala ob ali po uporabi zdravil, ki so usmerjena proti VEGF (žilnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku).



Novartis Pharma Services, Inc.  
Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost.



AFI-AD-04/13-SI

# PODVOJITE PREŽIVETJE BREZ NAPREDOVANJA BOLEZNI\*

1

Karcinom ledvičnih celic

2

Neuroendokrini tumorji pankreatičnega izvora

3

Napredovali rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje



Stražan povzetek glavnih značilnosti zdravila in ostale informacije se nahajajo na spletni strani.

## Kratki povzetki kliničnih raziskav

**Karcinom ledvičnih celic:** V mednarodni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji faze III je sodelovalo 416 bolnikov z metastatskim rakom ledvičnih celic, ki je napredoval kljub zdravljenju z VEGFR-TKI\* ali po takem zdravljenju. Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni. V skupini bolnikov, ki je prejela zdravilo Afinitor, je bila mediana časa preživetja brez napredovanja bolezni 4,9 mesecev, v skupini bolnikov, ki je prejela placebo, pa 1,9 meseca (relativno tveganje 0,33; 95-% interval zaupanja 0,25–0,43;  $p < 0,0001$ ).<sup>1</sup>

**Neuroendokrini tumorji pankreatičnega izvora:** V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji faze III je sodelovalo 410 bolnikov z dobro in zmerno diferenciranimi neuroendokrinimi tumorji pankreatičnega izvora, pri katerih je bolezen napredovala v zadnjih 12 mesecih pred vključitvijo. Primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni. V skupini bolnikov, ki je prejela zdravilo Afinitor, je bila mediana časa preživetja brez napredovanja bolezni 11,04 mesecev, v skupini bolnikov, ki je prejela placebo, pa 4,60 mesecev (relativno tveganje 0,35; 95-% interval zaupanja 0,27–0,45;  $p < 0,0001$ ). V obeh opazovanih skupinah so lahko bolniki v okviru boljše podpirne oskrbe prejeli analoge somatostatina.<sup>1</sup>

**Napredovali rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje:** V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji faze III je sodelovalo 724 žensk v pomenopavzi z napredovalim, na estrogenske receptorje pozitivnim in HER2/neu negativnim rakom dojke, pri katerih je prišlo do ponovitve ali napredovanja bolezni po predhodnem zdravljenju z letrozolom ali anastrozolom. Primarni cilj opazovanja v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni na podlagi ocene raziskovalca. V skupini bolnic, ki je prejela zdravilo Afinitor v kombinaciji z eksemestanom, je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 7,8 mesecev, v skupini bolnic, ki je prejela eksemestan in placebo, pa 3,2 meseca (razmerje tveganj 0,45; 95-% interval zaupanja 0,38–0,54;  $p < 0,0001$ ).<sup>1</sup>

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis Pharma Services, Inc.  
Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

  
**AFINITOR**<sup>®</sup>  
(everolimus) tablete

Samo za strokovno javnost.

AFI-AD-04/13-SI



# Zdravljenje metastatskega raka ledvičnih celic (mRCC), gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) in neuroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET)

trde kapsule  
**SUTENT**<sup>®</sup>  
sunitinibjev malat

## BISTVENE INFORMACIJE IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg trde kapsule

**Sestava in oblika zdravila:** Ena kapsula vsebuje 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ali 50 mg sunitiniba (v obliki sunitinibjevega malata). **Indikacije:** Zdravljenje neizreživega in/ali metastatskega malignega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) pri odraslih, če zdravljenje z imatinibom zaradi odpornosti ni bilo uspešno. Zdravljenje napredovalnega karcinoma ledvičnih celic (mRCC) pri odraslih. Zdravljenje neizrežljivih ali metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET), kadar gre za napredovanje bolezni pri odraslih (izkušnje z zdravilom Sutent kot zdravilom prve izbire so omejene). **Odmernjevanje in način uporabe:** Terapijo mora urediti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **GIST in mRCC:** Priporočeni odmerek je 50 mg peroralno enkrat na dan, 4 tedne zapored; temu sledi 2-tedenski premor (Shema 4/2), tako da celotni cikelus traja 6 tednov. **pNET:** Priporočeni odmerek je 37,5 mg peroralno enkrat na dan, brez nortirvanega premora. **Prilaganje odmerka:** Odmerek je mogoče prilagajati v povečanju po 12,5 mg, upoštevaje individualno varnost in prenašanje. Pri GIST in mRCC dnevni odmerek ne sme presegati 750 mg in ne sme biti manjši od 25 mg; pri pNET je največji odmerek 50 mg na dan, z možnimi prekinitvami zdravljenja. Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci ali induktori CYP3A4 je treba odmerke ustrezno prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Uporaba sunitiniba ni priporočljiva. **Starostni bolniki (≥ 65 let):** Med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti. **Oskvara jeter:** Pri bolnikih z jetno okužbo razreda A in B po Child-Pughu prilagodite odmerek ni potreba; pri bolnikih z okužbo razreda C sunitinib ni bil preizkušen, zato njegova uporaba ni priporočljiva. **Oskvara ledvic:** Prilaganje začetnega odmerka ni potrebno, nadaljnje prilaganje odmerka naj temelji na varnosti in prenašanju pri posameznem bolniku. **Način uporabe:** Zdravilo Sutent se uporablja peroralno, bolnik ga lahko vzame s hrano ali brez nje. Če pozabi vzeti odmerek, ne sme dobiti dodatnega, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Bolezi kože in krv:** Bolezni kože in krv: obarvanje kože, bolečine draženje v ustih. Redko so poročali o primerih gangrenozne piodermie (običajno izgine po prekinitvi zdravljenja) ter o hudih kožnih reakcijah (multiiformni eritem (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)). Če so prisotni znaki EM, SJS ali TEN, je treba zdravljenje prekiniti. **Krvavitve:** v prebavilih, dihalih, sečilih, možganih; najpogostejše epistaksa; krvavitve tumorja, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki je sočasno zdravijo z antikoagulanti, se lahko redno spremlja celotna krvna slika (trombociti), koagulacijski faktorji (PT / INR) in opravi telesni pregled. **Bolezni prebavil:** poleg navzee, diareje, stomatitis, dispesije, bruhanja in ezofagitisa tudi resni zapleti (včasih s smrtnim izidom), vključno s perforacijo prebavil. **Hipertenzija,** povezana z zdravljenjem; pri bolnikih s hudo hipertenzijo, ki je ni mogoče urediti z zdravili, je priporočljivo začasno prenehanje zdravljenja. **Hematološke bolezni:** zmanjšanje števila nevtrofilov, trombocitov, anemija. **Bolezni srca in ožilja:** srčno-žilni dogodki, vključno s srčnim popuščanjem, kardiomiopatijo in motnjami v delovanju miokarda, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Sunitinib povečuje tveganje za pojav kardiomiopatije. **Podaljšanje intervala QT:** previdna uporaba pri bolnikih z znano anamnezo podaljšanja intervala QT, tistih, ki jemljejo antiaritmike, in tistih z relevantno, in tistih z relevantno, že obstoječo srčno boleznijo, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. **Venski in arterijski trombenbolni dogodki;** arterijski včasih s smrtnim izidom. **Dogodki na dihalih:** dispneja, pleuralni izliv, pljučna embolija ali pljučni edem; redki primeri s smrtnim izidom. **Moteno delovanje ščitnice:** bolnike je treba med zdravljenjem rutinsko spremljati glede delovanja ščitnice vsake 3 mesece. **Pankreatitis,** tudi resni primeri s smrtnim izidom. **Hepatoakutni sindrom,** nekateri primeri s smrtnim izidom. **Delovanje ledvic:** primeri zmanjšane delovanja ledvic, odpovedi ledvic in/ali akutne odpovedi ledvic, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. **Fistula:** če nastane fistula, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti. **Očečno celjenje ran:** pri bolnikih, pri katerih naj bi bil opravjen večji kirurški poseg, je priporočljiva začasna prekinitve zdravljenja s sunitinibom. **Osteonekroza celustine;** pri sočasnem ali zaporednem dajanju Sutent in intravenskih difosfonatov je potrebna previdnost; invazivni zobozdravstveni posegi predložiti dodatni dejavnik tveganja. **Preobčutljivost/angioedem.** **Motnje okužanja.** **Konvulzije:** obstajajo poročila, nekatera s smrtnim izidom, o preiskovanih s konvulzijami in radiološkimi znaki reverzibilnega posteriornega leukoencefalopatskega sindroma. **Sindrom leve tumorja,** v nekaterih primerih s smrtnim izidom. **Ozauče:** hude ozauče z ali brez nevotropije (okuže dihal, sečil, črevesja), vključno z nekaterimi s smrtnim izidom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** (Studije so izvedli le pri odraslih.) Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (ketokonazol, ritonavir, itranzakon, eritromicin, klaritromicin ali so zdravila). Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (deksametazon, fentoin, karbamazepin, rifampin, fenobarbital, *Hypericum perforatum* oz. sitanjanževka). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Zdravilo Sutent ne smejo uporabljati med nosečnostjo in tudi ne pri ženskah, ki ne uporabljajo ustreznih kontracepcije, razen če možna koristi odtehta možno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z zdravilom Sutent ne zanosi. **Ženske,** ki jemljejo zdravilo Sutent, ne smejo dojeti. Neključni izsledki kažejo, da lahko zdravljenje s sunitinibom poslabša plodnost samcev in samic. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Sutent lahko povzroči omotico. **Neželeni učinki:** Najbolj resni neželeni učinki (nekateri s smrtnim izidom) so odpoved ledvic, srčno popuščanje, pljučna embolija, perforacija v prebavilih in krvavitve (npr. v dihalih, prebavilih, tumorju, sečilih in možganih). Najpogostejši neželeni učinki so: zmanjšani apetit, motnje okusa, hipertenzija, utrujenost, prebavne motnje (npr. driska, slabost, stomatitis, dispesija in bruhanje), sprememba barve kože/motnje pigmentacije in sindrom palmano-plantare eritrodioestezije. Med najbolj pogostimi neželenimi učinki so hematološke motnje (nevotropija, trombocitopenija in anemija). Ostali zelo pogosti neželeni učinki so: glavobol, epistaksa, bolečina v trebuhu/napihnjenost, zaprtje, glossodizija, izpuščaji, sprememba barve las, suha koža, bolečine in udi, vnetje sluznice, edemi. **Način in režim izdaj:** Zdravilo je na recept, zdravilo pa se uporablja samo ob bolnišnični. Izjemoma se lahko zdravilo pri nadaljevanju zdravljenja na domo ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 17.1.2013

Pred predpisovanjem se seznanite z celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855,  
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana,  
Letašilca 3c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

Za zdravljenje odraslih bolnikov s  
predhodno zdravljenim, napredovalim  
nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki je ALK\* pozitiven.

# Drugačen gen Drugačna terapija

\*anaplastična limfomska kinaza

## XALKORI<sup>®</sup> KRIZOTINIB

### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

#### XALKORI 200 mg, 250 mg trde kapsule

**Sestava in oblika zdravila:** Ena kapsula vsebuje 200 mg ali 250 mg krizotiniba. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - non-small cell lung cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Preverjanje prisotnosti ALK:** Pri izbiri bolnikov za zdravljenje z zdravilom XALKORI je treba opraviti natančno in validirano preverjanje prisotnosti ALK. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev, in sicer tako dolgo, dokler je mogoče opaziti klinično korist oziroma dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljene odmerke ne sme vzeti. **Prilagajanje odmerkov:** Glede na vrnost uporabe zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka zdravila na 200 mg dvakrat na dan; če je potrebno se nadaljnje zmanjšanje, pa znaša odmerek 250 mg enkrat na dan. **Prilagajanje odmerkov pri hematološki in nehematološki (povečanje vrednosti AST, ALT, bilirubina; pljučnica; podaljšanje intervala QTc) toksičnosti:** glejte preglednici 1 in 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Okvara jeter:** Pri blagi in zmerni okvari je zdravljenje treba izvajati previdno, pri hudi okvari se zdravila ne sme uporabljati. **Okvara ledvic:** Pri blagi in zmerni okvari prilagajanje začetnega odmerka ni priporočeno. Pri hudi boleznih ledvic in končni ledvični odpovedi podatkov ni na voljo, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju. **Starejši bolniki (≥ 65 let):** Na voljo le omejeni podatki, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** Kapsule je treba pogoltniti cele, z nekaj vode, s hrano ali brez nje. Ne sme se jih zdrobiti, raztopiti ali odpreti. Izogibati se je treba uživanju grenivk, grenivkinega soka ter uporabi šentjanževke. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na krizotinib ali katerokoli pomožno snov. Huda okvara jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Hepatotoksičnost:** Zaradi jemanja zdravila je prišlo do hepatotoksičnosti s smrtnim izidom. Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti dvakrat na mesec v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Ponovite preverjanj morajo biti pogostejše pri povečanih vrednosti stopnje 2, 3 ali 4. **Pljučnica:** Jemanje zdravila je bilo povezano z življenjsko ogrožajočo ali smrtno pljučnico. Bolniki s simptomi, ki nakazujejo na pljučnico, je treba spremljati, zdravljenje pa prekiniti ob sumu na podaljšanje nagmenj, ter pri tistih, ki jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QTc. Potrebna je pazljiva uporaba pri bolnikih, pri katerih je v preteklosti prišlo do podaljšanja intervala QTc oziroma so k podaljšanju nagmenj, ter pri tistih, ki jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT. **1. pili na vid:** Opažali so motnje vida, če so todrovratne ali postajajo vedno izrazitejše, je treba razmisliti o oftalmološkem pregledu. **Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma:** Na voljo le omejeni podatki pri NSCLC, ki je ALK pozitiven in ima histološko značilnosti, ki ne nakazujejo adenokarcinoma, klinična korist je lahko pri tej podskupini manjša. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravila, ki lahko povežajo koncentracije krizotiniba v plazmi (midazolam, alfentanil, cisaprid, ciklosporin, derivati ergot alkaloidov, fentani, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, peroralni kontraceptivi, paracetamol, morfi, irinotekan, digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin). Zdravila, ki podaljšujejo interval QT ali ki lahko povzročijo Torsades de pointes (kinidin, disopiramid, amiodaron, sotalol, dofenilid, ibutilid, metadon, cisaprid, moksisifloksacin, antipsihotiki). Zdravila, ki povzročajo bradikardijo (verapamil, diltiazem, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, guanfacin, digoksin, meflokin, antiholinerstereze, pilokarpin). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in najmanj 90 dni po njem je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo (velja tudi za moške). Zdravilo lahko škoduje plodu in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. Matere naj se med jemanjem zdravila dojenju izogibajo. Zdravilo lahko zmanjša plodnost moških in žensk. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji; lahko se pojavijo motnje vida, omotica ali utrujenost. **Neželjeni učinki:** Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki katerekoli stopnje v študijah so bili motnje vida, navzea, driska, bruhanje, edemi, zaprtje in utrujenost. Najpogostejša (≥ 3 %) neželena učinka stopnje 3 ali 4 sta bila povečana vrednost ALT in nevropenija. Potencialno resna neželena učinka sta pljučnica in podaljšanje intervala QT. Ostali zelo pogosti (≥ 1/10) neželeni učinki so: zmanjšani apetit, nevropenija, omotica, spremembe zaznavanje okusa. **Način in red izidajev:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 28.1.2013

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855,  
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana,  
Letališka 3c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA





**Halaven®**  
eribulin

# NOVA SMER DO PODALJŠANJA CELOKUPNEGA PREŽIVETJA



Prva in edina samostojna kemoterapija, ki v primerjavi z ostalimi možnostmi zdravljenja z enim zdravilom, pri bolnicah s predhodno že večkratno zdravljenim metastatskim rakom dojke, dokazano značilno podaljša celokupno preživetje.<sup>1,2</sup>

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje (eribulin)

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke, ki je napredoval po vsaj dveh različnih kemoterapijah za napredovalec bolezen vključno z antraciklinom in taksonom, razen če to ni bilo primerno. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Halaven se daje v enotah, specializiranih za dajanje citotoksičnih kemoterapij, in le pod nadzorom usposobljenega zdravnika z izkušnjami v uporabi citotoksičnih zdravil. **ODMERJANJE:** Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine je 1,23 mg/m<sup>2</sup> i. v. obliki 2- do 5-minutne infuzije 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bolnikom je lahko slabo ali bruhati. Treba je razmisлити o antiemetični profilaksi, vključno s kortikosteroidi. **Preložitev odmerka med zdravljenjem:** Dajanje Halavena je treba preložiti, če se pojavi kaj od naslednjega: absolutno število nevtrofilcev (ANC) < 1 x 10<sup>9</sup>/l, trombociti < 75 x 10<sup>9</sup>/l ali nehematološki neželeni učinki 3. ali 4. stopnje. **Zmanjšanje odmerka med zdravljenjem:** Za priporočila za zmanjšanje odmerka ob pojavu hematoloških ali nehematoloških neželenih učinkov glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Okvara jeter zaradi zasevov:** Priporočeni odmerek pri blagi okvari jeter (stopnje A po Child-Pughju) je 0,97 mg/m<sup>2</sup> v obliki 2- do 5-minutne i. v. infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek pri zmerni okvari jeter (stopnje B po Child-Pughju) je 0,62 mg/m<sup>2</sup> v obliki 2- do 5-minutne i. v. infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Pri hudi okvari jeter (stopnje C) se pričakuje, da je treba dati še manjši odmerek eribulina. **Okvara jeter zaradi ciroze:** Zgornje odmerke se lahko uporabi za blago do zmerno okvaro, vendar se priporoča skrbno nadziranje, saj bo odmerek morda treba ponovno prilagoditi. **Okvara ledvic:** Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina <40 ml/min) bo morda treba odmerek zmanjšati. Priporočila se skrbno nadzirajo varnosti. **NAČIN UPORABE:** Odmerek se lahko razredi z do 100 ml 0,9 % natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5 % in fizijski raztopini glukoze. Pred dajanjem glejte navodila glede redčenja zdravila v celotnem povzetku glavnih značilnosti zdravila ter se prepričajte, da obstaja dober periferi venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulin povzročal mehurje ali dražil. V primeru ekstravazacije mora biti zdravljenje simptomatsko. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožni snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Mielosupresija je odvisna od odmerka in se kaže kot neutropenija. Pred vsakim odmerkom eribulina je treba opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC  $\geq 1,5 \times 10^9$ /l in s trombociti > 100 x 10<sup>9</sup>/l. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna neutropenija, huda neutropenija ali trombocitopenija, je treba zdravljenje v skladu s priporočili v celotnem povzetku glavnih značilnosti zdravila. Hudo neutropenijo se lahko zdravi z uporabo G-CSF ali enakovrednim zdravilom v skladu s smernicami. Bolnike je treba skrbno nadzirati za znake periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba odmerek prestaviti ali zmanjšati. Če začnemo zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim posužanjem, z bradibradijami, z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki razreda Ia in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja s Halavenom je treba popraviti hipokalciemijo in hipomagnezijo in te elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Halavena ne smejo dajati bolnikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT. To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na odmerek. Eribulin je pri podganah embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen. Halavena se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno. Ženske v rodni dobi naj ne zanosijo in se do 3 mesece po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moški naj se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti nesporovljive neplodnosti. **INTERAKCIJE:** Eribulin se izloča do 70 % prek črevesja. Sočasna uporaba učinkov, ki zavirajo jetrne transportne beljakovine, kot so beljakovine za prenos

organskih anionov, P-glikoprotein, beljakovine, odporne na številna zdravila, z eribulinom se ne priporoča (npr. ciklosporin, ritonavir, sakvinavir, lopinavir in nekateri drugi zaviralci proteaze, efavirenz, emtricitabin, verapamil, klaritromicin, kinin, kinidin, dizopiramid itd). Sočasno zdravljenje z indukcijskimi učinkovinami, kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, serratizavka lahko povzroči znižanje koncentracij eribulina v plazmi, zato je ob sočasni uporabi induktorjev potrebna previdnost. Eribulin lahko zavira encim CYP3A4. Pri sočasni uporabi z učinkovinami, ki jih v glavnem presnavlja encim CYP3A4, se priporoča skrbno spremljanje zaradi povečanih koncentracij sočasno uporabljene učinkovine v plazmi. Če ima učinkovina opek terapevtski razpon, je ne uporabljajte sočasno. **NEZELENI UČINKI:** *Zelo pogosti* ( $\geq 1/10$ ): neutropenija (54,5 %), (3/4. stopnje: 48,3 %), levkopenija (22,1 %), (3/4. stopnje: 14 %), anemija (20,3 %), (3/4. stopnje: 1,4 %), zmanjšani apetit, periferna nevropatija (32,0 %), (3/4. stopnje: 6,9 %), glavobol, slabost (35,1 %), (3/4. stopnje: 1,1 %), zaprtost, driska, bruhanje, alopecija, artralgija in mialgija, utrujenost/astenija (52,8 %), (3/4. stopnje: 8,4 %), piroksija. *Pogosti* ( $\geq 1/100$  do <1/10): okužba seči, ustna kandidaza, okužba zgornjih dihal, nazofaringitis, rinitis, febrilna neutropenija (4,7 %), (3/4. stopnje: 4,6 %), trombocitopenija, limfopenija, hipokalciemija, hipomagnezija, dehidracija, hiperglikemija, hipofosfatemija, nespečnost, depresija, dispepsija, omotičnost, hiposteostija, letargija, nevrotoksičnost, obilneje solzenje, konjunktivitis, vrtoglavica, tahikardija, vročinski valovi, dispneja, kašelj, orofaringealna bolečina, epistaksa, rinorija, bolečina v trebuhu, stomatitis, suha usta, dispneja, gastroezofagealna refleksna bolezen, razjede v ustih, napihnjenost želodca, zvišanje alanin aminotransferaze (3,0 %), (3/4. stopnje: 1,1 %) in aspartat aminotransferaze, izpuščaj, pruritus, boleznih nohti, nočno potenje, palmaroplantarna eritrodizestezija, suha koža, aritmija, hiperhidroza, bolečina v okončinah, mišični spazmi, mišično-skeletna bolečina in mišično-skeletna bolečina v prsih, mišična oslabelost, bolečina v kosteh, bolečina v hrbtu, vnetje sluznice (9,8 %), (3/4. stopnje: 1,3 %), periferni edem, bolečina, mrzlica, grip podobna bolezen, bolečina v prsih, zmanjšanje telesne mase. *Občasni* ( $\geq 1/1000$  do <1/100): pljučnica, neutropenična sepsa, ustni herpes, herpes zoster, tinitus, globoka venska tromboza, pljučna embolija, intersticijska pljučna bolezen, hiperbilirubinemija, angioedem, disurija, hematurija, proteinurija, odpoved ledvic. *Radijski* ( $\geq 1/10000$  do <1/10000): pankreatitis. Za popoln opis neželenih učinkov glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Vrsta ovojnine in vsebina:** viala z 2 ml raztopine. **Režim izdaje:** H. Imetnix dovoljenja za promet: Eisai Europe Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Velika Britanija. HAL-161112

Pred predpisovanjem in uporabi zdravila v obliki raztopine preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Viri: (1) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Halaven, november 2012; (2) Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914-23

**PharmaSwiss**  
Choose More Life

Odgovoren za trženje v Sloveniji:  
PharmaSwiss d.o.o., Dolenjska cesta 242C, 1000 Ljubljana  
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 283 38 10

HAL0413-03, april 2013



1 0 1 0 1 0 0 0 0 1 1 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0 1 1 0 1 0 1 0 0  
1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0  
0 0 1 0 0 **www.roche.si** 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 0 0 1 0 1 0 1 1 1  
1 0 0 1 1 1 1 0 1 1 0 1 0 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1 1 0 0 0  
1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 0 1 0 0 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0  
1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 1 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 0  
1 0 1 1 1 0 0 **www.onkologija.si** 1 0 0 0 1 0 0 1  
0 0 1 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 0 1 1 1 0 0 0 1 0 1 0  
1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 0 0 1 1 1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 0  
0 0 1 **www.revmatoidni-artritis.si** 0 0  
0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 0 1 1 1 1 1 0 1 1 1 0 1 0 1 0 0 0 1 1 1 0 1 0 1 0 1 0  
1 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 0 0 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1  
0 0 1 0 1 **www.accu-check.si** 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0  
1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 0 1 0 0 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0  
1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0

## Na spletu najdete marsikaj...

Iščete klinične študije s področja onkologije, vas zanima kaj prinaša prihodnost na področju revmatologije, kaj so aktualne novosti s področja zdravljenja anemije ali pa imate vprašanje za farmacevtsko družbo Roche? Na naših spletnih straneh smo za vas pripravili številne strokovne in zanimive informacije. Veseli bomo vašega obiska.



Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Vodovodna cesta 109, Ljubljana





## 26. Onkološki vikend: Izzivi v multidisciplinarni obravnavi bolnikov z rakom sečnega mehurja, prostate, ledvic in mod

Namen srečanja je predstaviti udeležencem vseh poklicnih skupin pomembnost multidisciplinarne obravnave bolnikov z rakom sečnega mehurja, prostate, ledvic in mod. Za optimalen izhod bolnikov s tovrstnimi raki je ključnega pomena tesno sodelovanje strokovnjakov iz različnih področij.

### Navodila avtorjem

Predavatelji so dolžni pripraviti pregled predavane snovi, ki ga bomo izdali v zborniku Onkološkega vikenda. **Prispevke je treba poslati do 15. marca 2013** v Word dokumentu ge. Ameli Duratović na **e-naslov: aduratovic@onko-i.si**. Organizacijski odbor si pridruže pravico, da kadar je to potrebno, avtorjem predlaga vsebinske, slovnične in stilistične spremembe.

Avtorji naj v svojih prispevkih kritično ovrednotijo obravnavo bolnikov (vključno z neželenimi učinki med zdravljenjem in po njem) in razpravljajo o vlogi multidisciplinarnega sodelovanja in tudi o možnostih za izboljšavo multidisciplinarnega sodelovanja v Sloveniji.

Na osnovi predstavitev in razprave je načrtovana tudi **izdelava smernic oz. kliničnih poti**. Za lažjo izdelavo smernic **naj avtorji v svojih prispevkih v zaključku povzamejo pomembne usmeritve**, ki se nanašajo na njihovo delo, pri čimer vključijo spodaj navedene točke:

#### 1. Epidemiologija

#### 2. Diagnostika:

- Vrsta diagnostičnih postopkov.
- Kdo jih izvaja.
- Časovni okvir za diagnostiko.

#### 3. Napotitev na multidisciplinarni konzilij:

- Kriteriji za napotitev bolnika na multidisciplinarni konzilij med zdravljenjem oz. obravnavo.
- Pričakovanja od tovrstne obravnave.

#### 4. Zdravljenje oz. obravnava bolnikov z zgodnjim rakom:

- Oblike (možnosti) zdravljenja oz. obravnave.
- Kriteriji za izbor določene vrste zdravljenja oz. obravnave, če je na voljo več oblik zdravljenja (npr. pri raku prostate ali raku sečnega mehurja).
- Časovni okvir od postavitve diagnoze do pričetka zdravljenja.
- Definicija potrebne usposobljenosti/izkušenosti lečečega specialista in ustanove, v kateri je bolnik zdravljen.
- Vloga multidisciplinarnega konzilija pri izbiri zdravljenja. oz obravnave.

#### 5. Zdravljenje oz. obravnava bolnikov z napredovalim rakom:

- Možnosti zdravljenja oz. obravnave.
- Definicija potrebne usposobljenosti/izkušenosti lečečega specialista in ustanove, v kateri je bolnik zdravljen.

– Vloga multidisciplinarnega konzilija pri izbiri zdravljenja oz obravnave.

#### 6. Zgodnje in kasne posledice zdravljenja:

- Zgodnje in kasne posledice zdravljenja.
- Obstoječe možnosti za njihovo lajšanje oz. za rehabilitacijo bolnikov.

#### 7. Sledenje bolnikov:

- Kdo in kako pogosto sledi bolnika med zdravljenjem in po njem.
- Še posebej naj se avtorji opredelijo do sledenja bolnikov z rakom mod, ki so imeli opravljeno orhiektomijo in po sklepu multidisciplinarnega konzilija ne potrebujejo dodatnega zdravljenja.

- Sestavek naj bo napisan z dvojnimi razmikom, **dolg 5-10 (A4) tipkanih strani** (vključujoč literaturo).
- Sestavek naj bo napisan kot pregledni članek ter razdeljen z informativnimi podnaslovi.
- Vsak sestavek mora vsebovati **Povzetek** (do 250 besed, na posebni strani) in na koncu **Zaključek**.
- Naslov prispevka naj bo čim krajši in čim bolj informativen.
- Polno(a) ime(na) avtorja(jev) naj bo pod naslovom skupaj z naslovom inštitucije, kjer je avtor zaposlen:

Janez Janko<sup>1</sup>, Lojze Rome<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut, Oddelek za tumorsko biologijo, Zaloška 2, 1105

Ljubljana, <sup>2</sup>Pediatrična klinika, Oddelek za interno medicino, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana

- Vse kratice je treba obrazložiti, ko se prvič pojavijo v tekstu.
- Ilustracije in tabele morajo biti jasno označene s pripadajočimi naslovi (pri tabelah naslovi in pri ilustracijah podnaslovi).
- Citirane literature ni treba navajati v tekstu, ampak kot **Viri in literatura** na koncu sestavka.
- Navedena literatura v poglavju **Viri in literatura** naj bo citirana po vankuverskem načinu:

##### članki

Novaković S, Marolt F, Serša G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. *Radial lugosl* 1990; 24: 417-21.

##### poglavje v knjigi

Squire J, Philips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.

##### knjiga

Rubin P, ed. *Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 791.

- Naslove revij krajšamo tako, kot določa Index Medicus.
- Navajamo imena vseh avtorjev, razen če jih več kot 6, kjer navajamo samo imena prvih treh in zaključujemo z »et al.«. Če je citirani prispevek v slovenščini zaključujemo z »in ostali«.





ISBN 978-961-6071-81-9



9 789616 071819