

Vloga obsevanja pri zdravljenju lokaliziranega raka sečnika

Borut Kragelj, Boris Sedmak, Simona Borštner in Tanja Čufer

Uvod

Za rakom sečnika zbolijo vsako leto približno 150 bolnikov. Pogostnost stalno narašča. Značilen bolnik je moški (87% bolnikov) po 65 letu starosti (77% bolnikov je ob diagnozi starejših od 65 let) (1). Najpomembnejši etiološki dejavnik je kajenje.

Večina (90-95%) tumorjev so prehodnocelični karcinomi, ki se pri približno 1/3 bolnikov prikažejo kot številna ločena žarišča boleznih sluznice sečnika.

Glede na podatke Registra raka za Slovenijo je pri približno 2/3 bolnikov bolezen ob diagnozi omejena na sečnik (1). Način zdravljenja teh bolnikov je odvisen predvsem od globine vraščanja tumorja oz. tumorjev v steno sečnika. Večina bolnikov s t. i. površinskimi karcinomi sečnika, pri katerih je rast omejena na epitelni ali submukozni sloj sečnika, je lahko zdravljena s transuretralno resekcijo (TUR). S tem posegom, ki se lahko ponovi in ki povzroči le manjšo morbiditeto, bolniki ohranijo sečni mehur. Običajno zdravljenje bolnikov s t. i. mišično invazivnimi karcinomi, ki jih označuje vraščanje tumorja v mišični sloj stene sečnika je cistektomija. Ta je prav tako nujna tudi v primeru t. i. visokorizičnih površinskih karcinomov sečnika – kadar so ti tumorji obsežni in jih s TUR ni mogoče v celoti odstraniti, pri nekaterih tumorjih z visokim gradusom ali številnimi ponovitvami po TUR, kadar so ugotovljena obsežna področja in situ karcinoma, ki ne odgovorijo na intravezikalno imuno- ali kemoterapijo, in kadar je ugotovljeno, da tumor vrašča tudi v stromo prostate.

Obsevanje zaradi neizvedljive cistektomije

Zdravljenje z obsevanjem je navadno omejeno na bolnike z mišično invazivnimi in bolnike z visokorizičnimi površinskimi karcinomi sečnika, pri katerih zaradi okrnjene zmogljivosti in spremljajočih boleznih cistektomija ni izvedljiva. Sočasen dodatek kemoterapije k obsevanju lahko pri teh bolnikih izboljša rezultate zdravljenja (2). Najpogosteje je obsevanju sečnika, podobno kot pri zdravljenju tumorjev drugih področij, priključen cisplatin. Najpomembnejša zadržka za kemoradioterapijo s cisplatinom pri bolnikih z rakom sečnika sta pogosto oslabiljeno delovanje ledvic, ki nastopi kot posledica oviranega odtoka seča in zmanjšana zmogljivost bolnikov, ki je posledica izbire bolnikov za zdravljenje z obsevanjem. Tako zadovoljiva zmogljivost, predvsem pa ohranjenost delovanja ledvic, sta pomembna pogoja za kemoterapijo s cisplatinom. Na Onkološkem inštitutu je bila, da bi izboljšali rezultate obsevanja, temu dodana kemoterapija z

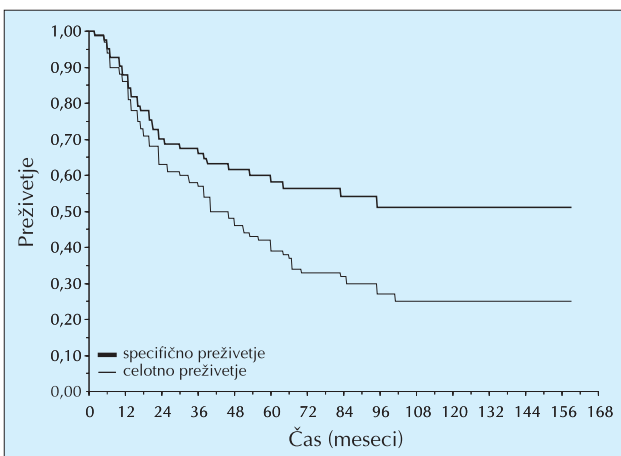
vinblastinom. V nasprotju s kemoradioterapijo s cisplatinom je vinblastin sprejemljiv tudi pri bolnikih, katerih ledvice slabše delujejo in, ki so manj zmogljivi.

V začetno raziskavo kemoradioterapije z vinblastinom je bilo vključenih 19 bolnikov. Rezultati so pokazali, da so akutni zapleti zdravljenja povsem sprejemljivi in podobni kot po obsevanju. Učinkovitost kemoradioterapije z vinblastinom je bila izrazito boljša kot samo z obsevanjem (3-letna lokalna kontrola je bila dosežena pri 66 % bolnikov z dodano kemoterapijo in 24%, ki so imeli samo obsevanje), glede na delež popolnih remisij (71%) pa tudi povsem primerljiva s kemoradioterapijo s cisplatinom. Na podlagi teh rezultatov je kemoradioterapija z vinblastinom postala standardno zdravljenje. Do leta 1995 je bilo tako zdravljenih 83 bolnikov. Njihove značilnosti bolnikov so prikazane v tabeli 1. Decembra 2001 je živelo še 25/83

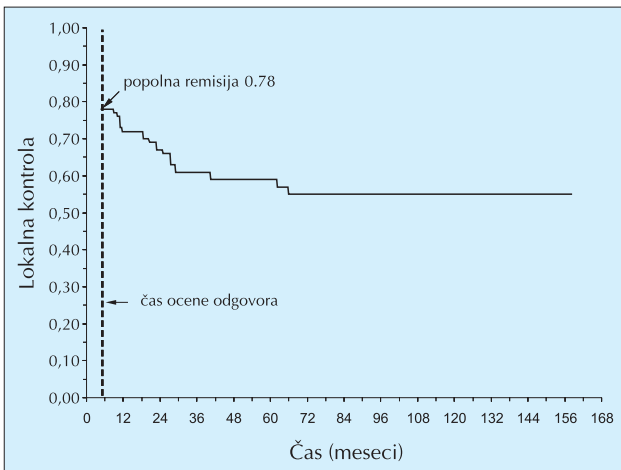
Tabela 1: Značilnosti bolnikov pred pričetkom kemoradioterapije z vinblastinom

Število bolnikov	84
Moški/ženske	75/9
Starost/mediana (obseg)	68 (42-81) let
Stadij T	
T1,T2	58
T3,T4	25
neznano	1
Histološki gradus	
1, 2	48
3	34
neznano	2
Recidivna bolezen	16
Multifokalnost	24
Zapora sečevoda	12
Anemija (Hb<126g/l)	22
Nepopolna TUR	28
Pozitivna citologija po TUR	39

(30%) bolnikov, ki smo jim sledili s srednjo opazovano dobo 10,3 leta. Glede na način izbire in starost bolnikov ni presenetljivo, da je 24/59 (54%) bolnikov umrlo zaradi spremljajočih boleznih. Preživetje in specifično preživetje bolnikov sta prikazana na sliki 1, lokalna kontrola v smislu trajne popolne remisije boleznih v sečniku je prikazana na sliki 2. Tudi ti rezultati, ki temeljijo na dolgoletnem sledenju, kažejo, da je učinkovitost obsevanja z vinblastinom podobna kot pri kemoradioterapiji s cisplatinom (51 % 10-letno specifično preživetje v naši skupini in 48%-59% ob kemoradioterapiji s cisplatinom)(6,7,8). Uspešnost kemoradioterapije z vinblastinom je bila odvisna od dveh ključnih dejavnikov: anemije ob začetku obsevanja in preraščanja tumorja prek stene sečnika, manj pa od popolnosti TUR in zapore

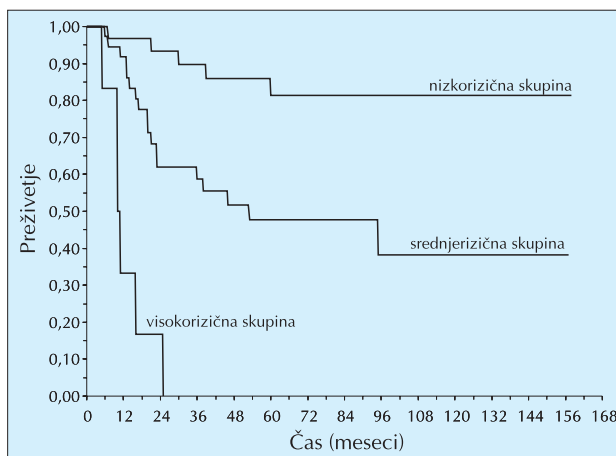


Slika 1. Preživetje in za karcinom sečnika specifično preživetje bolnikov zdravljenih hkrati z obsevanjem in kemoterapijo z vinblastinom.



Slika 2. Lokalna kontrola, ocenjena na podlagi preživetja brez ponovitve karcinoma (površinskega ali invazivnega) sečnika. Popolna remisija, ocenjena šest mesecev po pričetku obsevanja, je dosežena pri 78 % bolnikov, 10-letna ocena trajne popolne remisije je 55 %.

sečevoda. 82% 10-letno specifično preživetje in 72% 10-letna lokalna kontrola kažejo, da je tako zdravljenje zelo učinkovito pri prognostično ugodni skupini bolnikov, pri katerih je bolezen ugotovljena dovolj zgodaj, ko je tumor še omejen na steno sečnika, ne povzroča anemije in zapore sečevoda ter je vsaj na videz s TUR tudi v celoti odstranjen. Po drugi strani pri nobenem od bolnikov, ki je imel napredovalo bolezen (z vsemi neugodnimi prognostičnimi dejavniki; prognostično neugodna skupina bolnikov), ni bila dosežena niti trajnejša lokalna kontrola - vsi so umrli v manj kot dveh letih po pričetku zdravljenja (slika 3) (8). Glede na te rezultate sta sedaj opredeljena cilj in način obsevanja, ki je pri prognostično neugodni skupini bolnikov omejen na paliacijo, obsevanja pa na zgolj nekajdnevno zdravljenje. Pri srednje in prognostično ugodni skupini je cilj zdravljenja ozdravitev, večtedensko obsevanje pa, če to dopuščajo spremljajoče bolezni, spremlja kemoterapija. Iščejo pa se tudi novi učinkovitejši radiosenzitorji, ki bi izboljšali rezultate obsevanja.



Slika 3. Za karcinom sečnika specifično preživetje glede na prognostične skupine. Nizkorizični so bolniki brez neugodnih prognostičnih dejavnikov, srednjerizični so bolniki z anemijo ali preraščanjem stene sečnika, visokorizični so bolniki z anemijo in preraščanjem stene in/ali nepopolno TUR oz. zaporo sečevoda.

Obsevanje kot alternativa cistektomiji

Že rezultati TUR, kemo- in radioterapije pri bolnikih s tumorji sečnika, ki jih ne moremo zdraviti s cistektomijo kažejo, da je t. i. ohranitveno zdravljenje karcinoma sečnika vsaj pri izbranih bolnikih lahko enako uspešno kot cistektomija. Prav tako pa uspešnost takega načina zdravljenja potrjujejo tudi naše izkušnje s sistemsko polikemoterapijo z metotreksatom, vinblastinom, cisplatinom in nato obsevanjem, še zlasti, če smo z začetno TUR in nadaljno kemoterapijo dosegli popoln odgovor (9,10).

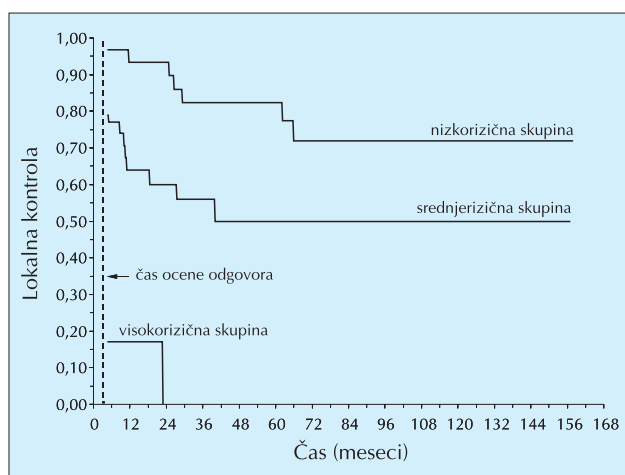
Radioterapija je pomemben del, glede na pozne zaplete in ohranjenost normalnega delovanja sečnika pa verjetno tudi najpomembnejši člen ohranitvenega zdravljenja.

Operativno zdravljenje je v sklopu ohranitvenega zdravljenja večinoma omejeno na čim popolnejšo TUR, vendar je pri delu bolnikov kljub temu nujna tudi cistektomija. Odločitev zanjo je lahko sprejeta že med zdravljenjem, če z začetno TUR in kemoterapijo ali TUR, kemoterapijo in delom obsevanja ni dosežena popolna remisija ali vsaj izrazito zmanjšanje tumorja. Cistektomija je v tem primeru odložena za nekaj tednov. Lahko pa je sprejeta šele po končanem ohranitvenem zdravljenju, če ni dosežena popolna remisija, ali ko pride do ponovitve karcinoma. V tem primeru je cistektomija odložena za nekaj mesecev, lahko pa tudi za več let. S cistektomijo, ki je omejena le na te izbrane bolnike, je omogočeno, da 50 – 70 % preživelih bolnikov ohrani sečni mehur (6,7,8,9,10).

Glavna pomisleka zoper ohranitveno zdravljenje sta, čeprav so mnenja o tem deljena (6), morda slabša prognoza bolnikov, pri katerih je na koncu nujna cistektomija, ki je zaradi predhodnega zdravljenja s kemo in radioterapijo odložena za več mesecev, bolnik pa v tem času izpostavljen možnosti napredovanja karcinoma ter večja zahtevnost cistektomij ob katerih je tudi verjetnejše, da bo prišlo do

akutnih pooperativnih zapletov. Tudi delovanje sečnika je lahko precej okrnjeno, predvsem če je bil obsevan z radikalnimi dozami (ki presežajo 60 Gy).

Tem težavam se vsaj delno lahko izognemo z izbiro bolnikov pri katerih je verjetnost cistektomije kar najmanjša in pri katerih je sprejemljiva tudi nižja doza obsevanja. Ti bolniki imajo (glede na izsledke raziskave, ki je vključevala 105 bolnikov, zdravljenih z začetno TUR, nato kemoterapijo in glede na doseženo remisijo s cistektomijo ali obsevanjem) solitarni, visokorizični površinski ali mišično invazivni, na steno sečnika omejen tumor, ki ne povzroča zapore sečevoda in je bil, vsaj na videz, popolnoma odstranjen s TUR (vključno z negativno citološko analizo seča po TUR oziroma pred pričetkom kemoterapije in obsevanja). V letih od 1988 do 2001 je bilo takih 31 bolnikov, pri katerih je bila tudi doza obsevanja omejena na 50 Gy. Aprila 2004 je bilo živih še 25/31 (80%) bolnikov, ki so bili sledeni s srednjo opazovano dobo 6,2 leta. Trajna lokalna kontrola je bila dosežena pri 24/31 (77%) bolnikov; rezultati specifičnega preživetja brez ponovitve bolezni so prikazani na sliki 4. Predvsem pa so



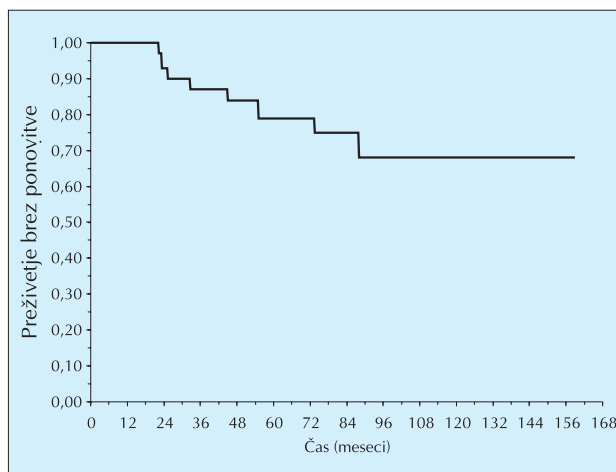
Slika 4. Lokalna kontrola glede na prognostične skupine. Nizkorizični so bolniki brez neugodnih prognostičnih dejavnikov, srednerizični so bolniki z anemijo ali preraščanjem stene sečnika, visokorizični so bolniki z anemijo in preraščanjem stene in/ali nepopolno TUR oz. zaporo sečevoda.

vsil bolniki, pri katerih je bila dosežena trajna lokalna remisija, ohranili tudi normalno delovanje sečnika.

Zaključek

Radioterapija lokaliziranega raka sečnika je praviloma omejena na bolnike pri katerih cistektomija ni možna. Tem bolnikom lahko hkrati dodamo kemoterapijo. Dodatek kemoterapije in tudi način obsevanja je odvisen od cilja obsevanja, ki ga opredelimo na podlagi prognostičnih dejavnikov. Pogosto je cilj obsevanja zaradi napredovale bolezni in okrnjene zmogljivosti omejen na kratkotrajno paliacijo.

Pri manjši skupini bolnikov pa je obsevanje v kombinaciji s popolno TUR in sistemsko polikemoterapijo tako glede na



Slika 5. Za karcinom sečnika specifično preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih s solitarnim in s TUR popolnoma odstranjenim tumorjem, brez zapore sečevoda in negativno citologijo seča, ki so po TUR prejeli 2–4 kroge polikemoterapije in bili obsevani z manjšo dozo obsevanja.

Tabela 2. Razširjenost izrazitih kroničnih zapletov, ki že lahko vplivajo na kakovost življenja (zapleti 3. in 4. stopnje glede na lestvico SOMA).

obdobje opazovanja	% bolnikov z motnjami odvajanja seča	% bolnikov z motnjami odvajanja blata
3 leta	18	0
5 let	23	3
9 let	66	11

možnost preživetja kot glede na lokalno kontrolo lahko enako uspešno kot cistektomija in zaradi tega alternativa radikalni cistektomiji. Predvsem pa je večini teh bolnikov omogočeno, da trajno ohranijo sečnik in tudi normalno delovanje sečnika.

Literatura:

- 1) Pompe Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Register raka za Slovenijo, Ljubljana, 2003.
- 2) Coppin CML, Gospodarewitz MK, James K in sod. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol* 1996;14:2901-7.
- 3) Kragelj B, Jereb B, Kragelj L in sod. Concurrent vinblastine and radiation therapy in bladder cancer. *Cancer* 1992; 70: 2885-90.
- 4) Tester W, Porter A, Asbell S in sod. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Biol Phys* 1993; 25: 783-90.
- 5) Chauvet B, Brewer Y, Felix-Faure C in sod. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1996; 156: 1258-62.
- 6) Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E in sod. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term results of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-82.

- 7) Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R in sod. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1998; 40: 121-7.
- 8) Kragelj B. Kemoradioterapija invazivnih karcinomov sečnega mehurja. Doktorska dizertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2003.
- 9) Červek J, Čufer T, Kragelj B in sod. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: initial report. *Int J Radiat Biol Phys* 1993; 25:777-78. ■
- 10) Červek J, Čufer T, Zakotnik B in sod. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Biol Phys* 1998; 41:273-8.
- 11) Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J in sod. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Biol Phys* 1995; 31:1043-7.