



Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom mokraćnog mjehura

Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with bladder cancer

Marijana Jazvić¹, Boris Ružić¹, Božo Krušlin¹, Marijan Šitum², Valdi Pešutić Pisac², Tomislav Omrčen², Tihana Boraska Jelavić², Željko Kaštelan³, Marija Gamulin³, Ana Marija Alduk³, Marijana Čorić³, Jure Murgić¹, Berislav Mažuran⁴, Kristina Šitum², Maja Drežnjak Madunić⁵, Damir Miletić⁶, Željko Vojnović⁷

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁴ Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

⁵ Medicinski fakultet J. J. Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

⁶ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

⁷ Opća bolnica Varaždin, Varaždin

Deskriptori

TUMORI MOKRAČNOG MJEHURA – dijagnoza, liječenje, patologija; UROTELNI KARCINOM – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORSKI STADIJ; UROLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; CISTEKTOMIJA; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; CISPLATIN – terapijska uporaba; MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

URINARY BLADDER NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; CARCINOMA, TRANSITIONAL CELL – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING; UROLOGIC SURGICAL PROCEDURES – methods; CYSTECTOMY; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; CISPLATIN – therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Rak mokraćnog mjehura (RMM) jest, u skladu s podatcima hrvatskog Registra za rak iz 2015. godine, drugi prema učestalosti tumor urinarnog sustava, odmah nakon raka prostate. U 90% slučajeva radi se o urotelnom karcinomu, a razlika u preživljenju kod bolesnika s mišićnoinvasivnim RMM-om (MIRMM) i nemišićnoinvasivnim RMM-om (NMIRMM) znatna je. Liječenje NMIRMM-a usmjereno je na smanjenje recidiva i sprječavanje napredovanja bolesti, a sastoji se od transuretralne resekcije (TUR) tumora i primjene intravezikalne terapije ovisno o procjeni rizika od povrata bolesti. Temelj liječenja bolesnika s MIRMM-om jest radikalno kirurško liječenje, tj. cistektomija kojoj u bolesnika koji su sposobni primiti cisplatinu prethodi neoadjuvantna kemoterapija (NKT). U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je kod 4 – 6% bolesnika proširena, dok će se u 50% bolesnika razviti povrat bolesti nakon cistektomije. Metode liječenja proširene bolesti uključuju: kemoterapiju temeljenu na cisplatinu, imunoterapiju, paliativnu radioterapiju te simptomatsko i potporno liječenje. Važno obilježje RMM-a jest prisutnost visoke stope somatskih mutacija koje su omogućile promjenu paradigme u liječenju proširenog RMM-a i dovele do odobravanja niza novih lijekova koji pripadaju inhibitorima PD-1 i PD-L1, tj. inhibitorima nadzornih točaka imunskog odgovora posredovanog T-stanicama.

SUMMARY. Bladder cancer is the second most common malignancy of urinary system according to data from the Croatian National Cancer Registry for 2015. In 90% of cases the underlying histology is urothelial carcinoma. Difference in survival in patients with muscle-invasive disease (MIBC) compared to the survival of patients with non-muscle invasive disease (NMIBC) is enormous. Management of NMIBC, traditionally, has been focused on the reduction of subsequent bladder recurrence and prevention of disease progression and is primarily based on transurethral resection (TUR) of the tumor, followed by intravesical therapy based on estimated individual risk of recurrence. Conversely, in patients with MIBC radical cystectomy remains the cornerstone of the treatment, optimally in conjunction with neoadjuvant platinum-based chemotherapy in cisplatin-eligible patients. At the moment of diagnosis, 4–6% of patients already have distant metastases, and post-cystectomy recurrence could be expected in 50% of patients. Treatment options in metastatic disease range from cisplatin-based chemotherapy, immunotherapy, palliative radiotherapy and finally supportive care. Landmark feature of bladder cancer is the high prevalence of somatic mutations which enabled profound change for decades held treatment paradigm for advanced bladder cancer leading to regulatory approval of whole array of novel immunotherapy agents. These emerging therapeutics (programmed death ligand-1 (PD-L1) and programmed cell death protein-1 (PD-1)) belong to the class of inhibitors of checkpoint proteins, which are key targets that regulate T-cell mediated immune response.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom mokraćnog mjehura, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. Marijana Jazvić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb;
e-mail: marijana.jazvic@kbcsm.hr

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Početni plan liječenja bolesnika s RMM-om mora donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji se sastoji od urologa, patologa, radiologa i onkologa. Ključne odluke o tijeku liječenja bolesnika također trebaju biti raspravljene u okviru MDT-a.

Iznimno, u hitnim situacijama, liječenje se može započeti i bez sastanka MDT-a, a sukladno s uputama dobre kliničke prakse.

Incidencija

Prema podacima hrvatskog Registra za rak, u 2015. godini novodijagnosticirano je 929-ero bolesnika s RMM-om (686 muškaraca i 243 žene). U muškaraca je RMM peti najčešći zloćudni tumor. Incidencija RMM-a u Hrvatskoj iznosi 22,1 na 100.000 stanovnika, dok je dobno standardizirana stopa incidencije 13,97 na 100.000 stanovnika. Kod većine novooboljelih u 2015. g. RMM je dijagnosticiran u lokaliziranom stadiju bolesti (64,2%).¹

Molekularna klasifikacija

Molekularne analize pokazale su da pri dva glavna načina rasta RMM-a djeluju različiti molekularni čimbenici:

- u površinskim tumorima papilarnog rasta i niskoga gradusa tumorska proliferacija nastaje aktivacijom RAS-tirozin kinaznog puta i aktivacijom mutacija u genima HRAS i FGFR3,
- u invazivnim tumorima visokoga gradusa dominira alteracija u staničnim putovima p53 i RB1, koji međudjeluju sa signalnim putom MAPK.²

Projekt genomskog atlasa tumora definirao je pet osnovnih molekularnih podskupina RMM-a koje će u budućnosti imati važnu ulogu pri odabiru modaliteta liječenja. Inicijalni podatci upućuju na to da bi bolesnici s luminalnim – infiltrativnim i bazalnim pločastim podtipom – bili idealni kandidati za terapiju inhibitorima PD-1 i PD-L1, inhibitorima CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i NKT-om.³⁻⁶

Nemišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (NMIRMM)

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda, kompletne krvne slike, biokemijskih pretraga krvi i sedimenta urina uz citologiju urina i UZ urotakta (IIA). Temelj dijagnoze jest cistoskopija s TUR-om tumora mokraćnog mjehura (IA). Potrebno je zabilježiti makroskopska obilježja tumora (njegovu veličinu, ishodište, broj lezija, konfiguraciju lezija te bilo kakvu abnormalnost sluznice). Pri pozitivnome citološkom nalazu, a normalnome cistoskopskom na-

lazu potrebno je snimiti CT urografiju te razmotriti biopsiju mokraćnog mjehura zbog karcinoma *in situ* (CIS) koji ne mora uvijek biti vidljiv.⁷ U slučaju nalaza tumora blizu trigonuma, multiplih tumora ili visokorizičnih tumora preporučuje se slikovna obrada gornjeg urotakta.⁸ Ponovnu resekciju („re-TUR“) potrebno je izvesti u roku od 1 do 6 tjedana nakon primarne resekcije pri nepotpunoj inicijalnoj resekciji, nalazu tumora T1 bez prisutnosti mišićnog sloja te nalazu tumora visokoga gradusa (IA). Rani povrat bolesti i njezino neodgovarajuće stupnjevanje mogu uzrokovati neadekvatna resekcija primarnog tumora, nedovoljno uzorkovanje mišićnog sloja stijenke ili izostavljanje komponente CIS-a.^{9,10}

Patologija

Prema posljednjoj, 8. verziji priručnika za stupnjevanje AJCC-a (engl. *American Joint Committee on Cancer*), NMIRMM se dijeli na: neinvazivni papilarni tip (Ta), CIS i rak s invazijom u laminu propriju (T1).¹¹ (tablica 1., 2., 3.)

Patohistološki nalaz u opisu nakon TUR-a mora sadržavati histološki tip i podtip tumora, stupanj njegove zloćudnosti, dubinu invazije, prisutnost mišićnog sloja (mišića detruzora) u preparatu, prisutnost CIS-a.

Patohistološki nalaz u opisu nakon cistektomije mora sadržavati histološki tip i podtip tumora, smještaj i veličinu primarnog tumora, stupanj zloćudnosti tumora, dubinu njegove invazije u stijenkiju mokraćnog mjehura, opis invazije tumora u okolinu i susjedne organe, status limfokapilarne invazije, status reznih rubova, status limfnih čvorova (broj izvađenih limfnih čvorova, njihovu veličinu i zahvaćenost).^{7,13}

Određivanje proširenosti bolesti

Pri određivanju proširenosti bolesti služimo se CT-om ili MR-om trbuha i zdjelice za lokalno stupnjevanje sesilnih tumora ili tumora visokoga gradusa (IIB), a ostalom obradom (slikovna dijagnostika pluća, mozga ili kostiju) prema kliničkoj indikaciji.

Biopsija prostatičke uretre preporučuje se kod tumora vrata mokraćnog mjehura, prisutnosti CIS-a i pri pozitivnoj citologiji (IIB).⁸ Nasumične biopsije mokraćnog mjehura indicirane su pri pozitivnome citološkom i negativnome cistoskopskom nalazu uz urednu CT urografiju.⁸ Fluorescentna cistoskopija s pomoću 5-aminolevulininske kiseline preporučuje se za vrijeme TUR-a jer povećava detekciju invazivnog karcinoma i CIS-a, reducira rezidualnu bolest nakon TUR-a i smanjuje povrat bolesti, osobito ako je nalaz citologije pozitivan, a nalaz cistoskopije negativan.¹⁴

Stratifikacija rizika

NMIRMM se, prema kombiniranim kliničkim i patološkim kriterijima, grupira u skupine s obzirom na

TABLICA 1. TNM-KLASIFIKACIJA RAKA MOKRAČNOG MJEHURA (AJCC, 8. IZDANJE, 2017.)

TABLE 1: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). TNM STAGING SYSTEM FOR BLADDER CANCER 8TH ED., 2017)

T – Primarni tumor/Primary Tumor	
TX	– primarni se tumor ne može procijeniti/Primary tumor cannot be assessed
T0	– nema dokaza o postojanju primarnog tumora/No evidence of primary tumor
Ta	– neinvazivni papilarni karcinom/Noninvasive papillary carcinoma
Tis	– karcinom <i>in situ</i> („ravni tumor“)/Urothelial carcinoma <i>in situ</i> : “flat tumor”
T1	– tumor invadira subepitelno vezivno tkivo/Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)
T2	– tumor invadira muskularis propriju/Tumor invades muscularis propria
pT2a	– tumor invadira superficijalnu muskularis propriju (unutarnju polovicu) /Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)
pT2b	– tumor invadira duboki dio muskularis proprije (vanjsku polovicu) /Tumor invades deep muscularis propria (outer half)
T3	– tumor se širi u perivezikalno tkivo/Tumor invades perivesical tissue
pT3a	– mikroskopski/Microscopically
pT3b	– makroskopski (ekstravezikalna masa)/Macroscopically (extravesical mass)
T4	– tumor invadira bilo koju od ovih struktura: stromu prostate, sjemenske mjehuriće, maternicu, vaginu, zdjeličnu ili trbušnu stijenku /Extravesical tumor directly invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	– tumor invadira stromu prostate, sjemenske mjehuriće, maternicu ili vaginu /Extravesical tumor invades prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina
T4b	– tumor invadira zdjeličnu ili trbušnu stijenku/Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall
N – Regionalni limfni čvorovi/Regional Lymph Nodes	
NX	– regionalni limfni čvorovi ne daju se procijeniti/Lymph nodes cannot be assessed
N0	– nema rasadnica (metastaza) u regionalne limfne čvorove/No lymph node metastasis
N1	– rasadnica (metastaza) u jednome limfnom čvoru zdjelice (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni) /Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node)
N2	– rasadnica (metastaza) se nalazi u više od jednoga regionalnog limfnog čvora (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni)/Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)
N3	– rasadnica (metastaza) u limfnom čvoru ili limfnim čvorovima uza zajedničku ilijakalnu arteriju /Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes
M – Udaljene rasadnice (metastaze)/Distant Metastasis	
M0	– nema udaljenih rasadnica (metastaza)/No distant metastasis
M1	– udaljene rasadnice (metastaze)/Distant metastasis
M1a	– rasadnice (metastaze) u neregionalnim limfnim čvorovima/Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs
M1b	– ostale udaljene rasadnice (metastaze)/Non-lymph-node distant metastases

TABLICA 2. STADIJI RAKA MOKRAČNOG MJEHURA

TABLE 2. TNM STAGING SYSTEM FOR BLADDER CANCER, (AJCC, 8TH ED., 2017).

Stadij/Stage	T	N	M
Ois	Tis	N0	M0
Oa	Ta	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
II	T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1	M0
IIIB	T1-4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	bilo koji N/Any N	M0
IVA	bilo koji T/Any T	bilo koji N/Any N	M1a
IVB	bilo koji T/Any T	bilo koji N/Any N	M1b

TABLICA 3. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA NMIRMM-A

TABLE 3: HISTOLOGICAL GRADING OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER UROTHELIAL CARCINOMAS

Stupnjevanje NMIRMM-a uključuje ove varijante/Histological grading of non-muscle invasive bladder cancer include following:
– urotelni karcinom <i>in situ</i> /Urothelial carcinoma <i>in situ</i>
– neinvazivni papilarni urotelni karcinom niskoga gradusa /low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma
– neinvazivni papilarni urotelni karcinom visokoga gradusa /high-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma
– papilarnu urotelnu neoplazmu slaboga malignog potencijala (PUNLMP)/Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)
– urotelni papilom/Urothelial papilloma
– invertirani urotelni papilom/Inverted urothelial papilloma
– urotelnu proliferaciju nepoznata malignog potencijala /Urothelial proliferation of uncertain malignant potential
– urotelnu displaziju/Urothelial dysplasia

TABLICA 4. STUPNJEVANJE RIZIKA OD RECIDIVA I PROGRESIJE BOLESTI KOD NMIRMM-A
TABLE 4. RISK STRATIFICATION OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER UROTHELIAL CARCINOMAS

Niski rizik /Low-risk tumors	Srednji rizik /Intermediate-risk tumors	Visoki rizik /High-risk tumors
<p>AUA*</p> <ul style="list-style-type: none"> – solitarna lezija Ta veličine ≤ 3 cm /solitary Ta lesion ≤ 3 cm – PUNLMP 	<ul style="list-style-type: none"> – recidiv u godinu dana nakon lezije Ta niskoga gradusa /recurrence within one year after treatment of low-grade Ta lesion – solitarna lezija Ta niskoga gradusa, veličine > 3 cm /solitary low-grade Ta lesion > 3 cm – multifokalne lezije Ta niskoga gradusa /multifocal low-grade Ta lesions – lezija Ta visokoga gradusa, veličine ≤ 3 cm /high-grade Ta lesion ≤ 3 cm – lezija T1 niskoga gradusa /low-grade T1 lesion 	<ul style="list-style-type: none"> – lezija T1 visokoga gradusa/high-grade T1 lesion – recidivirajuća lezija Ta visokoga gradusa /recurring high-grade Ta lesion – lezija Ta visokoga gradusa, veća od 3 cm /high-grade Ta lesion > 3 cm – multifokalne lezije Ta visokoga gradusa /multifocal high-grade Ta lesions – prisutnost karcinoma <i>in situ</i>/carcinoma <i>in situ</i> – neuspjeh terapije BCG-om kod lezija visokoga gradusa /BCG therapy failure for high-grade lesions – varijantna histologija/variant histology – limfovaskularna invazija/lymphovascular invasion – nalaz lezije visokoga gradusa u prostatičkoj uretri /high-grade lesion in prostatic urethra
<p>EAU**</p> <ul style="list-style-type: none"> – primarna solitarna lezija, niski gradus ili gradus 1, veličine do 3 cm, bez CIS-a /primary solitary lesion, low-grade, or grade 1, up to 3 cm, without CIS 	<ul style="list-style-type: none"> – svi tumori koji nisu definirani kao niskorizični ili visokorizični /neither low-risk nor high-risk 	<ul style="list-style-type: none"> – lezija T1/T1 lesion – lezija visokoga gradusa ili gradusa 3 /high-grade or grade 3 lesion – CIS – multiple, rekurentne ili velike (> 3 cm) lezije Ta, gradusa 1 ili 2/multiple, recurrent or large (> 3 cm) Ta lesions grade 1 or 2

* AUA – American Urological Association

** EAU – European Association of Urology

vjerojatnost povrata i progresije bolesti (tablica 4).^{8,13} Na temelju tih kriterija odlučuje se o protokolu praćenja, intravezikalnoj terapiji te o nastavku ili prestanku konzervativnog liječenja.

Europsko urološko društvo preporučuje uporabu tablica EORTC-a (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Tablice su dostupne u obliku online-kalkulatora (<https://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>) (IIA).¹⁵

Intravezikalna terapija

a) Neposredna intravezikalna kemoterapija

Jednokratna instilacija kemoterapije (u 24 sata nakon TUR-a) znatno smanjuje povrat bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su imali samo TUR (IA). Navedeno se odnosi na niskorizične bolesnike, bolesnike s niskom stopom recidiva (do 1 u godinu dana), kao i na bolesnike s EORTC-ovim zbrojem manjim od 5. Rabe se gemcitabin i mitomicin (IA).^{13,16}

b) Adjuvantna intravezikalna imunoterapija BCG-om (*Bacillus Calmette-Guérin*)

Adjuvantna intravezikalna terapija BCG-om preporučuje se kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom od povrata bolesti.^{8,13} Adjuvantna terapija BCG-om nakon TUR-a učinkovitija je od samog TUR-a ili od TUR-a s intravezikalnom kemoterapijom u sprječavanju povrata bolesti kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom (IA).^{17,18}

c) Intravezikalna imunoterapija održavanja BCG-om

U bolesnika s visokim rizikom od povrata bolesti preporučuje se terapija održavanja u trajanju od tri godine nakon provedenog TUR-a (nakon adjuvantne aplikacije BCG-a slijede njegove aplikacije svaka tri mjeseca do ukupno 3 godine) (IA).¹⁹ Kod bolesnika sa srednjim rizikom provodi se terapija održavanja tijekom godinu dana (IA).²⁰

Apsolutne kontraindikacije za primjenu intravezikalne terapije BCG-om jesu: vidljiva hematurija, simptomatska urinarna infekcija, traumatska kateterizacija i razdoblje u prva dva tjedna nakon TUR-a (IIB).¹³

d) Postupanje pri povratu bolesti nakon intravezikalne terapije BCG-om

Neuspjeh liječenja BCG-om očituje se kao: progresija u MIRMM, povrat visokoga gradusa nakon terapije održavanja BCG-om, bolest refraktorna na BCG (nastanak lezije Ta/T1 visokoga gradusa nakon 3 mjeseca terapije ili CIS prisutan 3 i 6 mjeseci poslije terapije BCG-om). U svim ovim slučajevima treba razmotriti radikalnu cistektomiju (IIA), dok se pri leziji koja nije visokoga gradusa, srednjeg rizika, preporučuje ponoviti intravezikalnu terapiju BCG-om (IIB).¹³

Indikacije za radikalnu cistektomiju kod NMIRMM-a

Iako je temelj liječenja NMIRMM-a očuvanje mokraćnog mjehura, ipak postoje situacije gdje je pri-

kladnija rana cistektomija nego intravezikalna terapija, a budući da je odgođena cistektomija povezana s lošijim preživljenjem.²¹

Inicijalna radikalna cistektomija dolazi u obzir u bolesnika s visokim rizikom od progresije bolesti (tumor T1G3 uz nalaz CIS-a na sluznici mjehura, multifokalni tumori, velik ili rekurentan tumor T1G3, tumor T1G3 s nalazom CIS-a u prostatičkoj uretri, prisutnost histoloških varijanta i limfovaskularne invazije) (IIB), kao i pri tumorima koji ne reagiraju na intravezikalnu terapiju BCG-om (IIB).¹³

Praćenje bolesnika s NMIRMM-om

Anamneza, klinički pregled, citologija urina i cistoskopija temelj su praćenja bolesnika s NMIRMM-om. Protokol se modificira ovisno o procjeni rizika od povrata bolesti (IIA). Ponavljane su cistoskopije nužne jer je urotelni karcinom izrazito sklon recidivu (IA). U svih se bolesnika s obavljenim TUR-om preporučuje inicijalna cistoskopija nakon 3 mjeseca (IA). U bolesnika s niskim rizikom od povrata bolesti sljedeća se cistoskopija preporučuje za 9 mjeseci, zatim jedanput na godinu tijekom sljedećih 5 godina (IIB). Bolesnicima koji imaju visok rizik od povrata bolesti cistoskopija i citološka pretraga urina preporučuju se svaka 3 mjeseca u prve dvije godine, zatim svakih 6 mjeseci tijekom prvih 5 godina, a nakon toga jedanput na godinu. Kod bolesnika sa srednjim rizikom shemu cistoskopskog praćenja treba prilagoditi individualnoj procjeni (IIB). U bolesnika s visokorizičnim NMIRMM-om potrebno je jedanput na godinu snimiti CT urografiju (IIB).^{22,23}

Mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (MIRMM)

Dijagnoza i određivanje stadija bolesti

U određivanju proširenosti bolesti služimo se CT-om ili MR-om trbuha i zdjelice, CT urografijom za pregled gornjeg urotakta, CT-om prsišta, scintigrafijom kostiju pri koštanim bolima ili povišenoj razini alkalne fosfataze. PET/CT ne preporučuje se za početno stupnjevanje MIRMM-a.^{23,24}

Prognostički čimbenici

Čimbenici koji su pokazali prognostičko značenje za povrat i progresiju bolesti jesu histološki gradus i stadij bolesti. Patološki odgovor prognostički je čimbenik u bolesnika s MIRMM-om koji su liječeni NKT-om (IIA).²⁵

Modaliteti liječenja MIRMM-a

Odluka za svakog bolesnika mora biti donesena multidisciplinarno, a ovisi o općem stanju, komorbiditetima, želji bolesnika te o tome je li bolesnik kandidat za cistektomiju ili nije.

Ako je bolesnik kandidat za cistektomiju, dva modaliteta liječenja (NKT i liječenje koje uključuje očuvanje mokraćnog mjehura sa združenom primjenom kemoradioterapije – tzv. trimodalitetni pristup) preporučuju se s najvišom razinom dokaza (IA).⁸

Ako je bolesnik sposoban primiti cisplatinu, tada se preporučuje NKT prije radikalnog kirurškog liječenja. Liječimo li bolesnika s namjerom očuvanja mokraćnog mjehura, tada liječenje započinjemo združenom primjenom kemoradioterapije, a evaluaciju provedemo 2 – 3 mjeseca nakon njegova završetka. Ako postoji kompletan odgovor na liječenje, tada bolesnika pratimo. Pri izostanku kompletnog odgovora i dokazanih Ta, T1 i CIS-a u obzir dolazi primjena intravezikalne terapije. Kod prisutnog MIRMM-a indicirana je cistektomija spašavanja.⁸

Ako bolesnik nije kandidat za cistektomiju, tada se preporučuje združena kemoradioterapija ili samo radioterapija.^{8,13}

Radikalna cistektomija

Radikalna cistektomija s proširenom limfadenektomijom i posljedičnom urinarnom derivacijom, združena s NKT-om baziranim na cisplatinu, zlatni je standard liječenja MIRMM-a (IA).²⁶ Zahvat radikalne cistektomije podrazumijeva uklanjanje mokraćnog mjehura, prostate, sjemenskih mjehurića, proksimalnog vas deferensa i proksimalne uretre u muškaraca, dok to u žena znači uklanjanje mokraćnog mjehura, maternice, jajnika, jajovoda, uretre i dijela rodnice. Disekcija regionalnih limfnih čvorova donosi dobit s obzirom na bolje preživljenje (IA). Uklanjanje barem 10 limfnih čvorova pridonosi boljem 10-godišnjem preživljenju.^{27,28} Cistektomija treba biti provedena do 12 tjedana od postavljanja dijagnoze RMM-a ako u bolesnika nije provedeno aktivno liječenje (IIB).⁸

Oblici urinarne derivacije uključuju stvaranje „novog“ ortotopičnog mjehura ili oblikovanje inkontinentne vanjske stome s pomoću ureteroileokutanostomije prema Brickeru. Nužna je glomerularna filtracija od barem 50 mL/min da bi se učinio kontinentni spremnik jer bubrezi moraju kompenzirati metaboličku acidozu koja nastaje nakon što se dio crijeva uključi u mokraćni sustav (IIB). Kandidati za kontinentnu urinarnu derivaciju također trebaju imati urednu jetrenu funkciju (rizik od hiperamoniemije ako dođe do infekcije) i ne bi smjeli imati prethodne kirurške zahvate na crijevima.^{8,29}

Neoadjuvantna kemoterapija

NKT je indiciran u bolesnika s kliničkim stadijima MIRMM-a T2 – T4aN1M0. NKT na bazi cisplatine (3 – 4 ciklusa) pokazuje apsolutnu dobit od 5% u petogodišnjemu sveukupnom preživljenju i 9%-tnu dobit u preživljenju bez znakova progresije bolesti

(IA).^{30,31} Poznato je da unatoč ovim rezultatima NKT nije široko prihvaćen. Preporučuje se rabiti protokol tzv. velike gustoće doze (engl. *Dose-dense*), to jest DDMVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatina) u 3 – 4 ciklusa uz potporu faktorima stimulacije rasta granulocita (IA).³² Protokol GC (gemcitabin i cisplatina) u 4 ciklusa razumna je opcija za bolesnike koji nisu kandidati za protokol DDMVAC (IIB).³³

NKT se ne preporučuje bolesnicima s narušenim općim stanjem (ECOG \geq 2) i/ili poremećenom bubrežnom funkcijom.^{11,24} Karboplatina se ne preporučuje kao zamjena za cisplatinu pri neoadjuvantnom liječenju (IA). Kod bolesnika s graničnom bubrežnom funkcijom dolazi u obzir podijeliti dozu cisplatine (npr., 35 mg/m², 1. i 2. dan ili 1. i 8. dan) (IIB).⁸

Opcije koje uključuju očuvanje mokraćnog mjehura

Modaliteti liječenja koji uključuju očuvanje mjehura preporučuju se bolesnicima koji nisu spremni za kirurško liječenje i onima što žele izbjeći mutilirajući radikalni kirurški zahvat. Klinički kriteriji koji pomažu u odabiru bolesnika za očuvanje mjehura jesu ovi:

- prisutnost malih tumora (\leq 5 cm) bez komponente CIS-a,
- kompletni TUR vidljiva tumora,
- klinički stadiji T2 – T4aN1M0,
- odsutnost hidronefroze,
- odsutnost limfadenopatije.^{8,13}

Opcije uključuju: TUR tumora mokraćnog mjehura praćen radioterapijom, kemoterapijom ili kombinacijom kemoterapije i radioterapije. Radioterapija združena s kemoterapijom nadmoćna je samoj radioterapiji (IA).^{34–36} Preporučuje se združena primjena cisplatine, same ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom ili paklitakselom ili kombinacija 5-fluorouracila i mitomicina.

Trimodalitetni pristup izvodi se na više različitih načina. Prvi uključuje potpunu resekciju vidljiva tumora u mjehuru nakon čega slijedi radioterapija (40 – 45 Gy na mjehur) u kombinaciji s radiosenzitivizirajućom kemoterapijom uz dodatnu radioterapiju (20 – 25 Gy na mokraćni mjehur) ako se nađe kompletan odgovor na biopsiji. Drugi pristup uključuje provođenje kompletne kemoradioterapije dozom od 64 Gy u 32 frakcije, a zatim histološku evaluaciju lokalnog odgovora. U oba slučaja, ako se na biopsiji nađu recidiv ili perzistentna bolest bilo odmah nakon provedena liječenja ili poslije određenog razdoblja praćenja, preporučuje se cistektomija spašavanja.^{13,37}

NKT u trimodalitetnom liječenju nije pokazao dobit u ukupnom preživljenju pa se ne preporučuje.⁸

Adjuvantno liječenje nakon cistektomije

a) Adjuvantna kemoterapija

Može se preporučiti bolesnicima s visokorizičnim tumorima (pT3, pT4 i pN0 – 2) koji nisu primili NKT

(IIA).³⁸ Preporučuje se kemoterapija bazirana na cisplatinu, prema protokolima DDMVAC, GC ili CMV (cisplatina, metotreksat, vinblastin), u 3 – 4 ciklusa.⁸

b) Adjuvantna radioterapija

Dolazi u obzir kod bolesnika s visokim rizikom od lokalnog povrata bolesti (ponajprije u bolesnika s pozitivnim resekcijskim rubovima i visokorizičnim tumorima – pT3, pT4 i pN0 – 2) (IIB).^{39–40} Polje zračenja treba uključiti područje u kojem postoji visok rizik od rezidualne mikroskopske bolesti temeljem patološkog i intraoperativnog nalaza. Ložu mokraćnog mjehura i zdjelične limfne čvorove zračimo TD-om od 45 do 50,4 Gy, a pri pozitivnim rubovima ili ekstranodalnom širenju bolesti potrebno je dodatno zračenje – do TD-a od 54 do 60 Gy.⁸ Ako bolesnici prethodno nisu liječeni NKT-om, u obzir dolazi uklapanje radioterapije između ciklusa adjuvantne kemoterapije (IIB).^{41,42}

Liječenje zdjeličnog relapsa

Samo je 15% bolesnika koji imaju izoliran zdjelični relaps bez udaljenih rasadnica.²⁸ Zdjelični povrat bolesti uzrokuje bol, krvarenje te vensku ili limfnu opstrukciju. Visoke doze zračenja koje je potrebno primijeniti radi kontrole opsežne lokalne bolesti, nažalost, nisu izvedive zbog blizine crijeva te novog mjehura ili urinarne derivacije. Ovisno o kliničkoj slici i općem stanju bolesnika, u obzir dolazi kemoterapija na bazi cisplatine s palijativnom radioterapijom ili bez nje, a radi kontrole zdjeličnih simptoma (npr., 30 Gy u 10 frakcija) (III).^{8,24}

Preporuke za kontrolu i praćenje nakon provedena liječenja MIRMM-a

Anamneza, klinički pregled, KKS i osnovne biokemijske pretrage krvi, citologija urina i analiza sedimenta urina preporučuju se svaka 3 do 4 mjeseca prve dvije godine, a zatim svakih 6 mjeseci do ukupno 5 godina (IIA). CT ili RDG pluća te CT ili MR trbuha i zdjelice valja snimiti svaka 3 do 6 mjeseci prve dvije godine, a zatim jedanput na godinu do ukupno pet godina. Nakon toga ovisno o riziku od povrata bolesti i kliničkoj indikaciji (IIB).

Poslije parcijalne cistektomije potrebno je obaviti cistoskopiju i eventualno biopsiju svaka 3 – 6 mjeseci u prve dvije godine, a zatim svakih 6 – 12 mjeseci. Kontrole se provode nakon pet godina ovisno o kliničkoj indikaciji, simptomatologiji i procjeni rizika od povrata bolesti (IIB). PET-CT indiciran je samo prema odluci multidisciplinarnog tima.^{8,13,23}

Prošireni rak mokraćnog mjehura

U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je kod 4 – 6% bolesnika proširena, dok će se u njih 50% razviti povrat bolesti nakon cistektomije. Polovica bolesnika

u prvoj liniji liječenja proširene bolesti nije sposobna za njegovo provođenje cisplatinom.

Prognostički čimbenici

Pri proširenoj bolesti prognostička važnost u prvotlinijskoj kemoterapiji utvrđena je za Karnofskyjev indeks niži od 80% i za prisutnost visceralnih rasadnica (IB).⁴³

Kod bolesnika koji primaju drugu liniju kemoterapije negativni prognostički čimbenici jesu: ECOG-ov status veći od 1, razina hemoglobina niža od 100 g/L i prisutnost jetrenih rasadnica (IB).^{44,45} Zasad nema validiranih prognostičkih i prediktivnih biomarkera koji bi pomogli pri odabiru optimalne terapije. Preporučuje se određivanje statusa izraženosti PD-L1 kod bolesnika s proširenom bolesti u prvoj liniji liječenja, koji nisu kandidati za liječenje cisplatinom, a u kojih se planira liječenje imunoterapijom (atezolizumab ili pembrolizumab).⁸

Prva linija liječenja kod bolesnika koji nisu sposobni primiti cisplatinu

Glavni uzroci nemogućnosti primjene cisplatine jesu loša bubrežna funkcija, tj. klirens kreatinina ≤ 50 mL/min i loše opće stanje bolesnika (ECOG ≥ 2).^{8,45} Ostali mogući uzroci jesu srčano zatajenje NYHA-ina (engl. *New York Heart Association*) III. stupnja, oštećenje sluha i periferna neuropatija stupnja ≥ 2 .

U prvoj liniji liječenja bolesnika koji ne mogu primiti cisplatinu preporučuje se primjena triju opcija s najvišom razinom dokaza (IA):

1. karboplatina i gemcitabin,⁴⁶
2. atezolizumab,⁴⁷
3. pembrolizumab.⁴⁸

U bolesnika koji ne mogu primiti cisplatinu, a planira ih se liječiti imunoterapijom (atezolizumab ili pembrolizumab), potrebna je pozitivna izraženost PD-L1. Planira li se liječenje atezolizumabom, potrebna je izraženost PD-L1 imunostimuliranim stanicama koje se infiltriraju u više od 5% površine tumora, dok za pembrolizumab PD-L1 CPS (engl. *Combined Positive Score*) mora biti ≥ 10 . Imunoterapija se može primijeniti bez obzira na razinu izraženosti PD-L1 u bolesnika koji nisu kandidati ni za jednu kemoterapijsku opciju temeljenu na platini.⁸

Katkad u odabranih bolesnika, ovisno o općem stanju, simptomatologiji i bubrežnoj funkciji, možemo primijeniti gemcitabin (IIB)⁴⁹ ili gemcitabin i paklitaksel (II,B).⁵⁰

Prva linija liječenja kod bolesnika koji su sposobni primiti cisplatinu

Cisplatina je temelj kemoterapijskog liječenja proširenog raka mokraćnog mjehura pa se kod ove skupine bolesnika preporučuje primjena dvaju protokola s razinom dokaza IA:

1. protokol GC⁵¹
2. protokol DDMVAC.^{32,52}

Standardni protokol MVAC više se ne preporučuje s obzirom na to da je DDMVAC učinkovitiji, a bolesnici liječenje bolje podnose.³² Dodatak paklitakselu standardnom protokolu GC dolazi u obzir kao opcija u dobro odabranih bolesnika (IIB).⁵³ Nakon 2 – 3 ciklusa kemoterapije potrebno je provesti evaluaciju odgovora na liječenje, a terapiju nastaviti samo kod bolesnika koji imaju pozitivan odgovor, i to do ukupno 6 ciklusa. Pri izostanku odgovora ili neprihvatljivoj toksičnosti savjetuje se promjena protokola liječenja u skladu s bolesnikovim općim stanjem, opsegom bolesti i prethodnim liječenjem.⁸

Radioterapija ili kirurško liječenje preporučuju se strogo selekcioniranim bolesnicima kod kojih je bolest postala resektabilna ili je riječ o solitarnoj rasadnici nakon primijenjene kemoterapije (III).^{8,45}

Ako je bolest kompletno resecirana, preporučuju se još dva ciklusa kemoterapije može li ih bolesnik podnijeti (III).^{8,24}

Druga linija liječenja

Izbor druge linije liječenja ovisi ne samo o bolesnikovu općem stanju nego i o laboratorijskim parametrima te prethodno primijenjenom liječenju.

Ako je bolesnik u prvoj liniji liječenja primao cisplatinu, preporučuju se:

1. pembrolizumab (IA),⁵⁴
2. atezolizumab (IIA),⁶
3. avelumab (IIA),⁵⁵
4. durvalumab (IIA),⁵⁶
5. nivolumab (IIA).⁵⁷

U Europskoj su uniji pri navedenoj indikaciji odobreni atezolizumab, nivolumab i pembrolizumab neovisno o izraženosti PD-L1. Navedeni lijekovi daju se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, a radiološka evaluacija provodi se svaka tri mjeseca.

Ostale mogućnosti u nekih bolesnika pri navedenoj indikaciji jesu monokemoterapija gemcitabinom, docetakselom, paklitakselom i pemetreksedom (IIB).^{49,58–60}

Ako je bolesnik u prvoj liniji primao imunoterapiju, preporučuju se:

1. kod bolesnika koji nisu kandidati za cisplatinu: gemcitabin i karboplatina,⁵¹
2. kod bolesnika koji mogu primiti cisplatinu: protokoli GC ili DDMVAC.^{51,52}

Kod odabranih bolesnika dolazi u obzir monokemoterapija gemcitabinom, docetakselom i paklitakselom.^{49,58,59}

Indikacije za palijativnu radioterapiju jesu: hematurija koja je posljedica lokalno uznapredovale bolesti (zračenje mokraćnog mjehura s 30 Gy u 10 frakcija, 21 Gy u 7 frakcija ili 8 Gy u jednoj frakciji), liječenje koštanih rasadnica (uz bisfosfonate), moždanih rasad-

nica te rasadnica drugih sijela prema odluci multidisciplinarnog tima.⁶¹

Palijativna specifična terapija

U bolesnika koji se prezentiraju hematurijom primarni je cilj kontrola krvarenja. Kod slabijeg krvarenja dovoljno je postaviti urinarni kateter, isprati mjehur fiziološkom otopinom i ordinirati infuzije uz diuretike. Obilne makrohemorije mogu nalagati brzu kiruršku intervenciju i transfuziju. Tada intervencije razumijevaju endoskopski kirurški zahvat s elektroresekcijom i elektrokoagulacijom, embolizacijske postupke interventnog radiologa pa sve do žurne cistektomije.⁴⁵

Čest je problem i pojava opstruktivne uropatije praćene propadanjem bubrežne funkcije. Ako bolesnik ne može biti podvrgnut radikalnim i složenim kirurškim zahvatima (operacija primarnog tumora, operacija recidiva ili striktura), mogu se poduzeti tzv. isključenje mokraćnog mjehura i najjednostavniji oblik supravizikalne derivacije urina ureterokutanostomijama. Ne dopušta li stanje bolesnika takav oblik liječenja, mogu se postaviti perkutane nefrostomije.⁴⁵

Simptomatsko i suportivno liječenje savjetuje se u svih bolesnika s uznapredovalim RMM-om jer se radi o skupini bolesnika s početnim, vrlo često lošim općim stanjem, kompromitiranom bubrežnom funkcijom, čestim infekcijama urološkog sustava, lošim nutritivnim statusom i bolima.

Klinička istraživanja

Preporučuje se uključivanje što većeg broja bolesnika s RMM-om u kliničke studije.

Preporuke za kontrolu i praćenje pri proširenoj bolesti

Kod proširene ili lokalno uznapredovale bolesti zbog koje je u tijeku specifično onkološko liječenje potrebni su anamneza, klinički pregled, KKS i osnovne biokemijske pretrage krvi, pregled urina (IIA).

Ovisno o vrsti terapije i kliničkoj procjeni, potrebne su redovite radiološke kontrole svakih 8 – 12 tjedana (preporučuje se CT, iznimno se bolesnici mogu pratiti rendgenogramom ili ultrazvukom). PET-CT moguć je samo prema odluci multidisciplinarnog tima (IIB).

Kod proširene ili lokalno uznapredovale bolesti pri kojoj su iscrpljene sve mogućnosti onkološkog liječenja potrebni su klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage svakih 8 – 12 tjedana. Ostale pretrage provode se prema kliničkoj indikaciji. PET-CT nije indiciran.^{8,14,24}

Ostali (neurotelni) tumori mokraćnog mjehura

Najčešće se radi o raku pločastih stanica, adenokarcinomu, sitnostaničnom raku, ali nerijetko se pojavlju-

ju i miješane histologije. Protokoli liječenja koje primjenjujemo u bolesnika s urotelnim rakom mokraćnog mjehura kod ovih su bolesnika ograničene učinkovitosti pa ih liječimo ovisno o histološkom tipu tumora.

Rak pločastih stanica liječi se cistektomijom, radioterapijom, a od citostatika taksanima i 5-fluorouracilom.

Adenokarcinomi se liječe radikalnom ili parcijalnom cistektomijom, a proširena bolest kombinacijom 5-fluorouracila i cisplatine.

Sitnostanični rak mokraćnog mjehura početno se može liječiti kemoterapijom, a zatim radioterapijom ili cistektomijom kao konsolidacijskom terapijom ako se ne radi o proširenoj bolesti.^{8,62}

DODATAK 1. Razine dokaza

- IA – Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB – Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA – Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB – Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
- III – Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika
- IV – Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *Netto GJ*. Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: Are we there yet? *Nat Rev Urol* 2012;9:41–51.
3. *Cancer T, Atlas G*. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315–22.
4. *Choi W, Porten S, Kim S i sur*. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25:152–65.
5. *McConkey DJ, Choi W, Shen Y i sur*. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisp. *Eur Urol* 2016;69:855–62.
6. *Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T i sur*. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20.

7. *Gamulin M, Pavlović Ružić I, Grgić M i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenja bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2013;135:292–7.
8. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 1. 2019. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Datum pristupa: 2. 5. 2019.
9. *Brausi M, Collette L, Kurth K i sur.* 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;41:523–31.
10. *Mariappan P, Zachou A, Grigor KM.* Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol* 2010;57:843–9.
11. *Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (ur).* TNM Classification of Malignant Tumours. Union for International Cancer Control. 8. izd. Oxford, UK: Wiley Blackwell Publications; 2017.
12. *Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM.* The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105.
13. *Babjuk M, Böhle A, Burger M i sur.* EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447–61.
14. *Rink M, Babjuk M, Catto JWF i sur.* Hexyl aminolevulinat-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624–38.
15. *Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W i sur.* Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–75.
16. *Palou-Redorta J, Rouprêt M, Gallagher JR i sur.* The use of immediate postoperative instillations of intravesical chemotherapy after TURBT of NMIBC among European countries. *World J Urol* 2014;32:525–30.
17. *Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B i sur.* 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.
18. *Huncharek M, Kupelnick B.* The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: A metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guérin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27:522–8.
19. *Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; FinnBladder Group.* Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56:260–5.
20. *Oddens J, Brausi M, Sylvester R i sur.* Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462–72.
21. *Jäger W, Thomas C, Haag S i sur.* Early vs delayed radical cystectomy for “high-risk” carcinoma not invading bladder muscle: Delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E284–8.
22. *May M, Brookman-Amis S, Roigas J i sur.* Prognostic Accuracy of Individual Urologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010;57:850–8.
23. *Gnjidić M, Vojnović Ž, Čonkaš M i sur.* Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a. II. dio: rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate. *Liječ Vjesn* 2016;138:167–72.
24. *Bellmunt J, Orsola A, Leow J, Wiegel T, De Santis M, Horwich A.* Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):40–8.
25. *Mariappan P, Zachou A, Grigor KM.* Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol* 2010;57:843–9.
26. *Novotny V, Froehner M, May M i sur.* Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2015;33:1753–61.
27. *Abdollah F, Sun M, Schmitges J i sur.* Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2012;109:1147–54.
28. *Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G i sur.* Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295–8.
29. *Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP i sur.* International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45–57.
30. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.* Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202–6.
31. *Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration.* Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927–34.
32. *Sternberg CN, de Mulder P, Schomagel JH.* 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 tumors. *Eur J Cancer* 2006;42:50–4.
33. *Dash A, Pettus JA, Herr HW i sur.* A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471–7.
34. *Mak RH, Hunt D, Shipley WU i sur.* Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–9.
35. *Mitin T, Hunt D, Shipley W i sur.* Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-

- cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:863–72.
36. *Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU i sur.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705–11.
 37. *James ND, Hussain SA, Hall E i sur.* BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88.
 38. *Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS i sur.* Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42–54.
 39. *Baumann BC, Bosch WR, Bahl A i sur.* Development and Validation of Consensus Contouring Guidelines for Adjuvant Radiation Therapy for Bladder Cancer After Radical Cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:78–86.
 40. *Baumann BC, Guzzo TJ, He J i sur.* Bladder cancer patterns of pelvic failure: Implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:363–9.
 41. *Chua KL, Kusumawidjaja G, Murgic J, Chua ML.* Adjuvant treatment following radical cystectomy for muscle-invasive urothelial carcinoma and variant histologies: Is there a role for radiotherapy. *Esmo Open* 2017;1(6):e000123.
 42. *Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A i sur.* Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy. A Randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018;153(1):e174591.
 43. *Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M i sur.* Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173–81.
 44. *Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L i sur.* Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 2002;95:751–7.
 45. *Witjes JA, Compérat E, Cowan NC i sur.* EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Limited Update 2016. Dostupno na: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-Guidelines-2016.pdf>.
 46. *De Santis M, Bellmunt J, Mead G i sur.* Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191–9.
 47. *Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE i sur.* IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76.
 48. *Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH i sur.* First line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–92.
 49. *Stadler WM, Kuzel T, Roth B i sur.* Phase 2 study of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394–8.
 50. *Calabrò F, Lorusso V, Rosati G i sur.* Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009;115:2652–9.
 51. *Von der Masse H, Hansen SW, Roberts JT i sur.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic cancer: a results of a large, randomized, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068–77.
 52. *Sternberg CN, de Mulder P, Schomagel JH i sur.* European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. 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* 2001;19:2638–46.
 53. *Bellmunt J, von der Masse H, Mead GM i sur.* Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107–13.
 54. *Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ i sur.* KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26.
 55. *Patel MR, Ellerton JA, Infante JR i sur.* Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Pooled results from two cohorts of the phase 1b JAVELIN Solid Tumor Trial (abstract). *J Clin Oncol* 2017;35:(Suppl 6):330.
 56. *Powles T, O'Donnell PH, Massard C i sur.* Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 2017;35:(Suppl 6):286.
 57. *Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A i sur.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.
 58. *McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M i sur.* Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853–7.
 59. *Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M i sur.* Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;20:937–40.
 60. *Eweency CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF i sur.* Phase II study of pemetrexed for second line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2008;24:3451–7.
 61. *Jones JA, Lutz ST, Chow E, Johnstone PA.* Palliative Radiotherapy at the End of Life: A Critical Review. *CA Cancer J Clin* 2014;64:296–310.
 62. *Ismaili N.* A rare bladder cancer-small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:75.