



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



SZD

Sekcija
za internistično onkologijo

MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z RAKOM SEČNEGA MEHURJAJE SO MOŽNOSTI IZBOLJŠANJA?

18. april 2019

Onkološki inštitut Ljubljana

Organizacijski odbor:

Marina Mencinger
Tanja Ovčariček

Strokovni odbor:

Marina Mencinger
Tanja Ovčariček
Boštjan Šeruga
Breda Škrbinc
Janka Čarman
Tomaž Smrkolj
Simona Borštnar
Zupančič Marko

Urednici zbornik:

Marina Mencinger
Tanja Ovčariček

Organizator in izdajatelj:

Sekcija za internistično onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu

Strokovno srečanje so omogočili:

Roche farmacevtska družba d.o.o (*Zlati sponzor*)

Merck Sharp&Dohme inovativna zdravila d.o.o. (*Srebrni sponzor*)

Amgen zdravila d.o.o.,

PharmaSwiss d.o.o. Slovenija,

Johnson&Johnson.



Roche farmacevtska družba d.o.o

zlati sponzor



Merck Sharp&Dohme inovativna zdravila d.o.o.

srebrni sponzor

PROGRAM STROKOVNEGA SREČANJA, 18. 4. 2019

14.30 – 15.00 **Zbiranje udeležencev**

Moderator: dr. Tanja Ovčariček (15.00-16.15)

Multidisciplinarna obravnava bolnika z rakom mehurja: dobra klinična praksa in dileme

15:00-15:05 **Uvodne besede** (dr. Mencinger)

15:05-15:15 **Internist onkolog** (doc. dr. Šeruga)

15:15-15:25 Razprava

15:25-15:40 **Urolog** (dr. Smrkolj)

15:40-15:50 Razprava

15:50-16:05 **Radioterapevt** (dr. Čarman)

16:05-16:15 Razprava

16:15-16:30 **Odmor**

Moderator: dr. Breda Škrbinc (16:30-18:35)

Obravnava 6 primerov bolnikov z rakom mehurja na multidisciplinarnem konziliju

16:30-16:55 **Primer številka 1** (predstavi dr. Bokal)
(dr. Mencinger, dr. Hawlina, dr. Čarman, dr. Vuković)

16:55-17:15 **Primer številka 2** (predstavi dr. Hawlina)
Konzilij (dr. Snoj, dr. Zupančič, dr. Čarman, dr. Mušič)

17:15-17:35 **Primer številka 3** (predstavi dr. Snoj)
Konzilij (dr. Ovčariček, dr. Hawlina, dr. Čarman, dr. Mušič)

17:35-17:55 **Primer številka 4** (predstavi radioterapevt-specializant)
Konzilij (dr. Borštnar, dr. Hawlina, dr. Čarman, dr. Mušič)

17:55-18:15 **Primer številka 5** (predstavi dr. Škrbinc-specializant)
Konzilij (doc. dr. Šeruga, dr. Hawlina, dr. Čarman, dr. Mušič)

18:15-18:35 **Primer številka 6** (predstavi dr. Mangaroski)
Konzilij (dr. Škrbinc, prim. dr. Zupančič, dr. Čarman, dr. Vuković)

18:35-19.05 **Strokovni odbor**

Priporočila za optimalno predstavitev in obravnavo bolnika z rakom sečnega mehurja na multidisciplinarnem konziliju



Multidisciplinarna obravnava bolnika z rakom mehurja: dobra klinična praksa in dileme

Boštjan Šeruga
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana in
Univerza v Ljubljani

Ljubljana, 18.4.2019



Kje so možnosti za izboljšanje na osnovi
dosedanjih strokovnih izkušenj?

- Visoko-rizični nemišično-invazivni rak sečnika
- Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje
- Cistektomija po neoadjuvantnem zdravljenju
- Ohranitveno zdravljenje



Visoko-rizični nemišično-invazivni raka sečnika



PROBLEM:

Bolnik z znanim nemišično-invazivnim rakom sečnika (npr. T1G3) razseje in je predstavljen na konziliju

REŠITEV:

- Pravočasno izvedena radikalna cistektomija pri izbranih bolnikih z nemišično-invazivnim rakom
- Predstavitve na konziliju za druge možne oblike zdravljenja (možnost multidisciplinarnega sodelovanja v prihodnje)

Učenci v Zgodovini



  **Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje**

PROBLEM:
Bolnik z mišično-invazivnim rakom ni zdravljeno z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo

REŠITEV:

- Vsak bolnik z novoodkritim mišično-invazivnim rakom sečnega mehurja je predstavljen na multidisciplinarnem konziliju pred pričetkom kakršnegakoli zdravljenja

Učenci v Zgodovini



  **Cistektomija po neoadjuvantnem zdravljenju**

PROBLEM:
Pri bolniku je opravljena cistektomija 4 mesece po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju

REŠITEV:

- Za izhod bolezni je optimalno, da je cistektomija opravljena pravočasno (v 4-8 tednih od zaključenega zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo)
- Bolnik napoten v urološki center, kjer izvajajo cistektomije in je čakalna doba za operacijo najkrajša

Učenci v Zgodovini

  **Ohranitveno zdravljenje**

PROBLEM:
Pri vsakem bolniku z mišično-invazivnim rakom sečnika (ki je za op. sposoben) je opravljena cistektomija

REŠITEV:

- Pri dobro izbranih bolnikih ohranitveno trimodalno zdravljenje (TUR+KT+RT) ne poslabša izhoda bolezni v primerjavi s cistektomijo
- Vsi bolniki z novo-odkrito mišično-invazivno boleznijo so predstavljeni na konziliju pred pričetkom zdravljenja



K čemu bi morali stremeti v prihodnje v organizacijskem smislu?

- Izvedba multidisciplinarnega konzilija
- Sestava multidisciplinarnega konzilija
- Vloga in sestava multidisciplinarnega konzilija



Izvedba multidisciplinarnega konzilija

PROBLEM:

Bolniki z urološkimi raki predstavljeni na konziliju v poplavi bolnikov z drugimi raki, npr. rakom prostate

REŠITEV:

- Omejiti število bolnikov na posamezen konzilij
- Organizacija konzilija posvečenega bolnikom z urološkimi raki (v kombinaciji z rakom ledvice?)



Sestava multidisciplinarnega konzilija

PROBLEM:

Na konziliju sta običajno prisotna 1-2 specialista vsake specialnosti, urolog praviloma vedno eden

REŠITEV:

- V času konzilija ni drugih obveznosti, prisotni so lahko vsi specialisti, ki se ukvarjajo z zdravljenjem raka sečnika
- Sodelovanje preko videokonference z izbranimi urološkimi centri, kjer vršijo cistektomije (prisotnost in razpravljanje vseh udeleženih pri predstavitvi vseh bolnikov)



Izdelava konzilijarnega mnenja

PROBLEM:

Pri izdelavi nekaterih konzilijarnih mnenj ne sodelujejo vedno vsi prisotni specialisti (čeprav so pod mnenje podpisani)

REŠITEV:

- Intenzivnejše sodelovanje vseh strok pri izdelavi konzilijarnega mnenja



Multidisciplinarna obravnava bolnika z rakom mehurja: dobra klinična praksa in dileme

Tomaž Smrkolj
KO za urologijo
UKC Ljubljana



EAU guidelines: www.uroweb.org

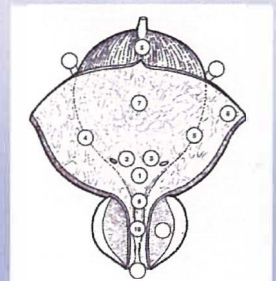
Diagnostika tumorjev mehurja

- klinični znaki:
 - makrohematurija
 - eritrociturija
 - disurija – dražeči simptomi spodnjih sečil (CIS)
 - retenca urina
 - zasevki



Diagnostika tumorjev mehurja

- cistoskopija
- UZ trebuha
 - hidronefroza
 - večji tumorji v polnem mehurju
 - zasevki v parenhimskih organih
 - ne prikaže votlega sistema zgornjih sečil!
- citologija urina/izpirka
 - pokaže high grade tumorje
 - slabo občutljiva za low grade



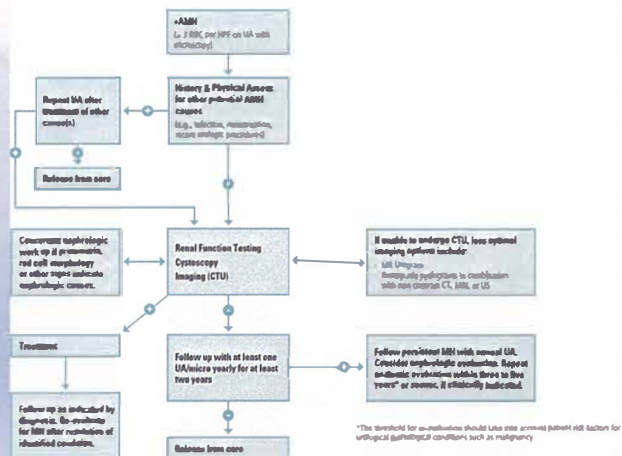
Kdaj CT urografija /IVU ob prvi diagnozi?

- tumor na trigonumu
- multipli tumorji
- high-risk tumorji

Eritrociturija

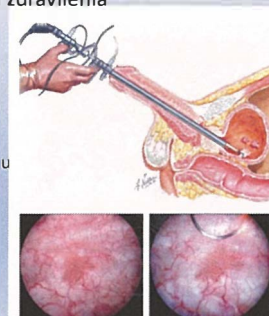
- EAU smernic ni
- AUA smernice iz leta 2012
- 1% - 2,6% urološki rak (tumor ledvice, sečnega mehurja ali votlega sistema zgornjih sečil)
- verjetnost večja pri
 - starejših od 50 let
 - moških
 - kadilcih
 - z iritativnimi simptomi pri uriniranju

Diagnosis, Evaluation and Follow-up of AMH



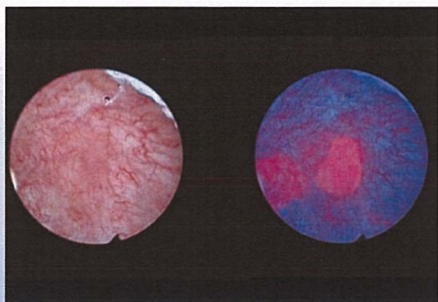
TUR mehurja

- diagnostična in terapevtska metoda
- kvalitetno narejen prvi TUR bistveno izboljša izhod zdravljenja
 - odstranjen mora biti celoten tumor
 - v vzorcih mora biti zajeta muskulatura
- TUR prostatične uretre?
 - tumor na vratu mehurja
 - sum ali potrjen CIS
 - pozitivna citologija brez jasno vidnega tumorja v mehurju
 - sumljiv predel v prostatični uretri
- Pooperativna aplikacija Mitomycin C v mehur
 - prvi TUR ali nizka frekvenca ponovitev (do 1/leto)



Biopsije med TURom

- sumljiva mesta brez tumorja
- mapping biopsije če:
 - pozitivna citologija
 - HG tumor
 - nepapilarni tumorji
- uporaba fluorescentne cistoskopije (PDD) med resekcijo (če je na voljo)



Re-TUR?

- če nepopoln prvi TUR
- če ni muskulature v vzorcu, razen pri LG pTa in CIS
- vsi pT1 tumorji
- 2-6 tednov po prvem TUR

Obravnavna mišično neinvazivnih tumorjev

Risk group stratification	Characteristics
Low risk tumours	Primary, solitary, TaG1 (PUNLMP, LG), < 3 cm, no CIS
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low and high risk).
High-risk tumours	Any of the following: <ul style="list-style-type: none">• T1 tumour• G3 (HG⁺) tumour• carcinoma <i>in situ</i> (CIS)• Multiple, recurrent and large (> 3 cm) TaG1G2 /LG tumours (all features must be present)
	Subgroup of highest risk tumours:
	T1G3/HG associated with concurrent bladder CIS, multiple- and/or large T1G3/HG and/or recurrent T1G3/HG, T1G3/HG with CIS in the prostatic urethra, some forms of variant histology of urothelial carcinoma, lymphovascular invasion.

Mitomycin C intravezikalno

- zmanjša število ponovitev ne pa progressa
- Pooperativna aplikacija Mitomycin C v mehur
 - prvi TUR ali nizka frekvenca ponovitev (do 1/leto)
- 1x mesečno do skupno 1 leto pri intermediate risk

BCG intravezikalno

- pri intermediate (1 leto), high risk (3 leta) in pri CIS
- vzdrževalni ciklusi (0, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 mesecev)
- neuspešno zdravljenje z BCG :
 - med zdravljenjem se pojavi T2+ tumor
 - med zdravljenjem – prvi ciklus BCG se pojavi HG tumor ali HG ponovitev na kontrolni cistoskopiji
 - po koncu vzdrževalnih ciklusov BCG se pojavi HG tumor
 - znotraj 6 mesecev po koncu vzdrževalnih ciklusov BCG se pojavi HG tumor ali CIS znotraj 12 mesecev

Cistektomija pri NMIBC

- tumorji z zelo visokim tveganjem (veliki tumorji, CIS, HG, multifokalni)
- neuspeh zdravljenja z BCG
- če niso kandidati za cistektomijo: multimodalno zdravljenje

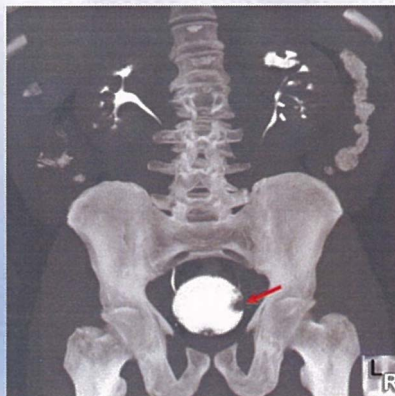
Risk category	Definition	Treatment recommendation
Low-risk tumours	Primary, solitary, TaG1 (PUNLMP, LG), < 3 cm, no CIS	One immediate instillation of intravesical chemotherapy after TURB.
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low and high risk).	In patients with previous low recurrence rate (less than or equal to one recurrence per year) and expected EORTC recurrence score < 5, one immediate instillation of intravesical chemotherapy after TURB. In all patients either one-year full-dose BCG treatment (induction plus three-weekly instillations at three, six and twelve months), or instillations of chemotherapy (the optimal schedule is not known) for a maximum of one year.
Highest-risk tumours	Any of the following: <ul style="list-style-type: none">• T1 tumours• G3 (HG) tumour;• CIS,• Multiple, recurrent and large (> 3 cm) TaG1G2/LG tumours (all features must be present).	Intravesical full-dose BCG instillations for one to three years or radical cystectomy (in highest-risk tumours - see below).
Subgroup of highest-risk tumours	T1G3/HG associated with concurrent bladder CIS, multiple and/or large T1G3/HG and/or recurrent T1G3/HG, T1G3/HG with CIS in the prostatic urethra, some forms of variant histology of urothelial carcinoma, LVI (see Sections 4.7 and 6.4).	Radical cystectomy should be considered. In those who refuse or are unfit for RC intravesical full-dose BCG instillations for one to three years.

Sledenje pT1 – kontrolna cistoskopija

- low risk tumorji: 3 mes., 9 mes., nato 1x letno 5 let
- high risk tumorji: na 3 mesece prvi 2 leti, na 6 mesecev naslednja 3 leta, nato 1x letno
- intermediate risk: na 6 mesecev 5 let nato 1x letno
- CT urografija ali IVU 1x letno pri high risk tumorjih

Diagnostična obravnava pT2+

- vedno slikovna diagnostika!
 - CT trebuha in medenice z urografsko fazo
 - MRI, kadar CT kontraindiciran
 - CT prsnega koša s KS



Neoadjuvantna kemoterapija

- izboljša skupno 5 letno preživetje za 8%
- kandidati T2-T4a, cN0M0
- potrebni podatki za obravnavo na konziliju:
 - histologija
 - slikovne preiskave
 - komorbidnosti
 - zadnji laboratorijski izvidi
- vstaviti nefrostomo, če hidronefroza brez suma na tu. votlega sistema zgornjih sečil
 - zaščiti ledvično funkcijo
 - pomembno za KT

Timing cistektomije

- znotraj 12 tednov od diagnoze mišično-invazivnega stadija
- čimprej po neoadjuvantni KT
- zaradi lažje logistike in planiranja cistektomije smiselno obveščanje že med potekom neoadjuvantne KT

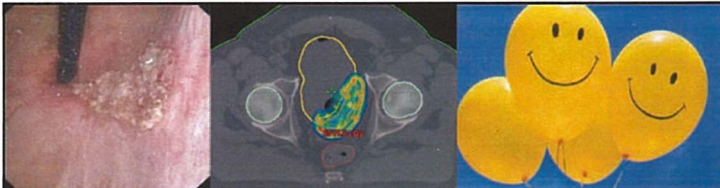
POMEMBNO!!!

- UROLOŠKO ONKOLOŠKI KONZILIJ NI INSTRUMENT ZA UVRŠČANJE BOLNIKOV IZ REGIJSKIH BOLNIŠNIC NA OPERACIJE V UKC LJUBLJANA!
- predhodno potreben dogovor med lečečim urologom iz regijske bolnišnice (telefonsko, ustno, pisno) in predstojnikom KO za urologijo UKC Ljubljana
- zelo pomembno, da se ta dogovor izvede med neoadjuvantno KT, saj se sicer izgublja čas

Sledenje po cistektomiji

- največ recidivov v prvih letih
- EAU priporoča CT urografijo + CT pljuč na 6 mesecev 3 leta, nato 1x letno
- spremljanje znakov (klinično + lab + slikovna diagnostika):
 - pomanjkanje vitamina B12
 - metabolična acidoza
 - ledvična funkcija
 - okužbe sečil
 - stenoze sečevodov in anastomoze
 - komplikacije s stomo
 - kontinenca pri neoveziki
 - kronična retenca urina

Hvala!



**Multidisciplinarna obravnava
bolnika z rakom mehurja:
vloga obsevanja**

Janka Čarman
Onkološki inštitut Ljubljana

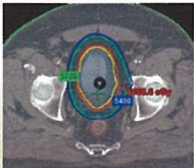
OBSEVANJE

- I. NAMEN?
- I. NAČIN?
- I. TEŽAVE?
- II. Zaključek

NAMEN?

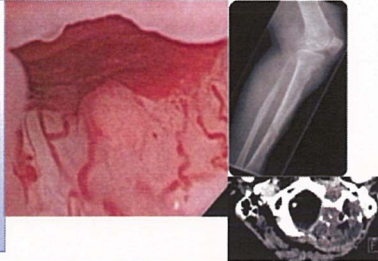
A. OZDRAVITEV

- I. Niso kandidati za cistektomijo
- II. Ohranitveno zdravljenje



B. LAJŠANJE TEŽAV

- I. Hematurija
- II. Bolečine
- III. Nevrološki izpadi



RADIKALNO OBSEVANJE SEČNIKA

2014 – 2018: 81 bolnikov

- I. Niso kandidati za cistektomijo
- II. Ohranitveno zdravljenje

EAU priporočila 2019

Summary of evidence

LE

In a highly selected patient population, long-term survival rates of multimodality treatment are comparable to those of early cystectomy.

2b

Recommendations

Strength rating

Offer surgical intervention or multimodality treatments (MMT) as primary curative therapeutic approaches since they are more effective than radiotherapy alone.

Strong

Offer MMT as an alternative to selected, well-informed and compliant patients, especially for whom cystectomy is not an option.

Strong

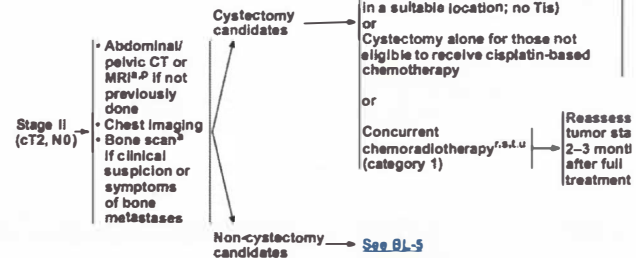
<https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>



NCCN Guidelines Version 2.2019 Bladder Cancer

CLINICAL ADDITIONAL WORKUP^a STAGING^d

PRIMARY TREATMENT



https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

RC vs OHRANITVENO ZDRAVLJENJE

Ni randomiziranih raziskav!

SPARE

POSKUS RANDOMIZIRANE
RAZISKAVE.....NEUSPEŠEN

- multice. random. kontrolirana raziskava
- bolniki : MIBC, stadij T2-3 N0 M0 primerni kandidati za obe zdravljenji
- 3 ciklusi neoadjuvantne KT

Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis



Vishal Vashistha, MD,^{*} Hanzhang Wang, MS,[†] Andrew Mazzone, BS,[‡] Michael A. Liss, MD,[‡] Robert S. Svatek, MD,[†] Mary Schleicher, RN, BSN, MLIS,^{*} and Dharam Kaushik, MD[†]

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 97, No. 5, pp. 1002e1020, 2017

- meta-analiza 8 raziskav, vključenih 9,554 bolnikov

RC vs. OHRANITVENO ZDRAVLJENJE
5-l in 10-l OS, DSS, PFS: NI RAZLIK

Urol Oncol. 2018 Feb;36(2):43-53. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.002. Epub 2017 Nov 6.
A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer.
 Fahmy O1, Khairul-Asri MG2, Schubert T3, Renninger M4, Malek RS, Kübler H3, Stenzl A4, Gakis G3.

57 raziskav; 30,293 bolnikov

10-1 OS, DSS, RFS
OHRANITVENO ZDR. vs. RC: rezultati primerljivi

TMT : najboljši rezultati pri CR

OHRANITVENO ZDRAVLJENJE ali CISTEKTOMIJA?

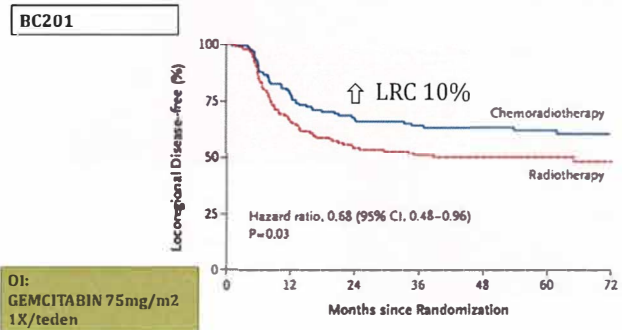
OHRANITVENO ZDRAVLJENJE	CISTEKTOMIJA
<ul style="list-style-type: none"> • unifokalna bolezen • N0 • T2 • brez CIS-a • brez hidronefroze • max TUR • dobra kapaciteta sečnika • min LUTS • želja bolnika 	<ul style="list-style-type: none"> • velik V tumorja • multifokalna b • slaba funkcija sečnika (kapaciteta) • izrazit LUTS • ak.vnetna bolezen bolezen črevesja • CIS • hidronefroza • RT medenice



Cilj ohranitvenega zdravljenja:

OHRANITEV SEČNIKA in KAKOVOSTI ŽIVLJENJA ob primerljivih rezultatih zdravljenja

1. Sočasna kemoterapija



N D. James, S A. Hussain, E Hall: Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer, N Engl J Med 2012; 366:1477-1488

2. Neoadjuvantna kemoterapija?

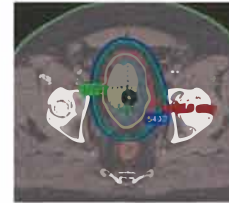
Uporaba neoadjKT pred RT-KT... omejena ---
bolniki: stari, niso kandidati za cisplatin

TODA

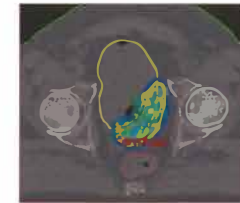
vloga neoadjKT pri dobro zmogljivih bolnikih
(primerni za cisplatin) in si želijo ohranitvenega
zdravljenja.....?

Test učinkovitosti KT(RT) pred lokalnim zdravljenjem!

3. Obsevanje celega sečnika/dela sečnika



cel sečnik



tumor/ležišče tumorja

Cowan RA, IJROBP May 2004 1; 59: 197-207

T2-3, solitarni tu < 7cm

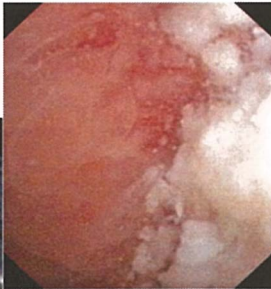
RT cel sečnik vs RT dela sečnika

BREZ KT

-- LC, DMFS, OSNS

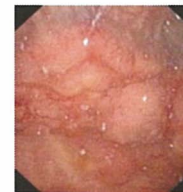
-----5-LOS 58%

CEL SEČNIK



- majhna kapaciteta sečnika
- izrazit LUTS
- multilokularni tu
- recidivni
- CIS

Primer: 88 -let, neuroendokrini karcinom sečnika, pretežno
drobnocelični



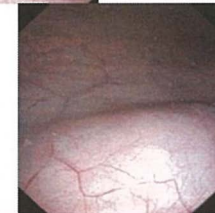
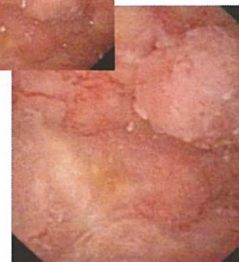
Pred RT+KT



7 mesecev
po RT+KT

Izpirek sečnika:
NI malignih cc

Klinično: brez
mikijskih težav

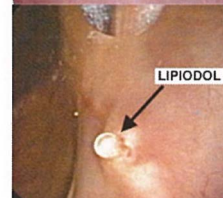
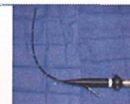


DEL SEČNIKA



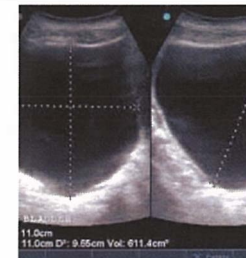
- ustrezna kapaciteta sečnika
- tu solitarni & majhen
- BREZ CIS, hidronefroze
- unilokularni

OZNAČITEV ROBOV tumorja/ležišča z lipiodolom



Ocena velikosti sečnika:

- UZ
- ob cistoskopiji



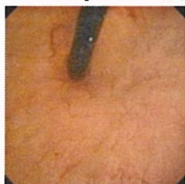
Primer:

66 let, cT2(cT3), urotelni HG,
solitarni tu, brez hidronefroze,
TUR, neoadjuvantna KT (1A ciklus - ALO), parcialno RT(+KT)

PRED
obsevanjem

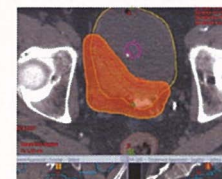
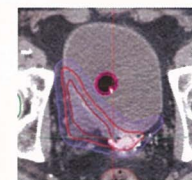
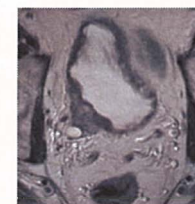
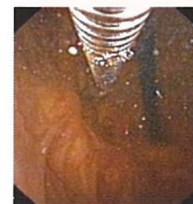
1,5 LET po obsevanju

2,5 let po obsevanju



4,5 let po RT:

- brez znakov za ponovitev bolezni
- brez težav z mikcijami

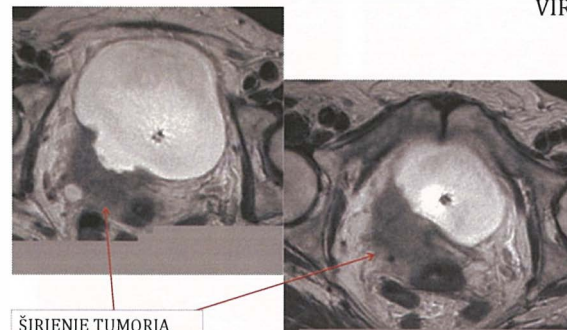


POMANJLJIVOSTI

- nepopolne zamejitvene raziskave
- dolg interval do začetka (KT) RT
- napredovala bolezen (pomen MRI)
- seznanjenost bolnikov z možnostmi zdravljenja

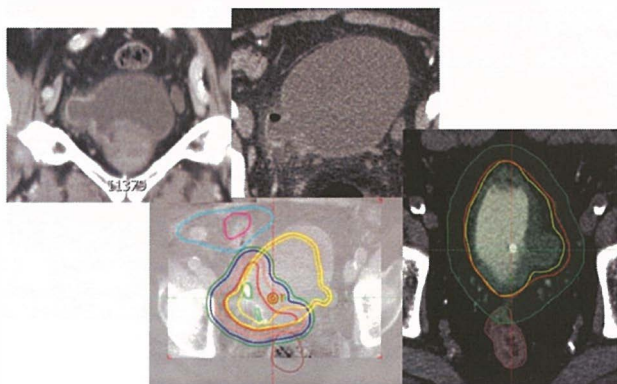
MRI sečnika: ekstravezikalno širjenje, patološke bezgavke, zajetost sečevoda...

VIRADS!



ŠIRJENJE TUMORJA
IZVEN SEČNIKA

... DIVERTIKLI ...



PALIATIVNO OBSEVANJE



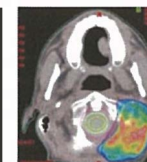
hematurija



bolečine

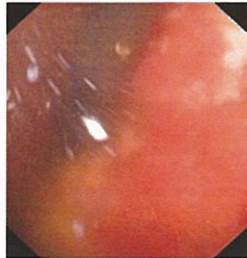


nevrolški izpadi – motnje požiranja



LAJŠANJE težav pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo

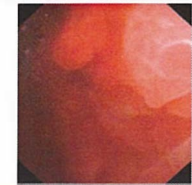
HEMATURIJA



- RT hemostiptično: po 2 tednih - učinek v cca.69%*
- TODA: omejen čas učinkovanja po 6 m: relaps v 69%

*Lacarrière FJ, Smaali C, Benvouce A, Pfister C, Grise P. The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. Int Braz J Urol. 2013; 39: 606-16

HEMATURIJA



Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer

RT 1x / teden (Td = 34.5 Gy, 6 frakcij)

po 10m: 91 % bolnikov BREZ hematurije
srednji čas brez hematurije - 13 mesecev

January 2016, Volume 24, Issue 1, pp 181-186

ZAKLJUČEK

OBSEVANJE MIŠIČNOINVAZIVNEGA RAKA SEČNIKA

- I. Možnost **OZDRAVITVE** pri bolnikih, ki niso kandidati/zavrnejo cistektomijo
- I. Možnost **OHRANITVE SEČNIKA** pri izbranih bolnikih v sklopu ohranitvenega zdravljenja



- II. **LAIŠANJE težav** pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo

- **PARCIALNO OBSEVANJE SEČNIKA:** manjša toksičnost

- **OHRANITVENO ZDRAVLJENJE**

- pomembna skrbna IZBIRA BOLNIKOV !!!
- SLEDENJE – redne cistoskopske kontrole po zdr.
- reševalna cistektomija!
- možnost izbire IZBIRE ZDR. (izbranih) bolnikov

I don't think of all the misery but of the beauty that still remains. ~Anne Frank

KORAK NAPREJ...



- I. POMEMBNEJŠA VLOGA OHRANITVENEGA ZDRAVLJENJA pri SKRIBNO IZBRANIH bolnikih

Vloga BIOMARKERJEV (za ustrezno izbiro zdravljenja)

..... NAZAJ h koreninam...



L.1904: M. bovis

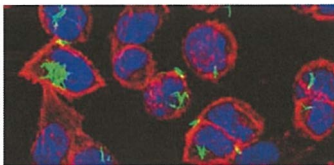


1924 Calmette&Guerin:
BCG

1972 Morales:
intravezikalna aplikacija
pri površinskih tumorjih
sečnika



IMUNOTERAPIJA: BCG



BCG

Nekatere MUTACIJE,
pomembne pri nastanku raka sečnika,
HKRATI omogočajo vstop BCG v tu cc in
njihovo uničenje

Rak sečnika ... relativno veliko somatskih mutacij

“SVETI GRAL” RT = “ABSCOPAL EFFECT”
imunski odgovor povzročen z obsevanjem 1° tumorja
- sistemske učinke

HIPOTEZA:
kombinacija RT z IMUNOTH – izboljša kontrolo 1° tumorja in omogoča sistemski
odgovor

RT:
sproščanje tumorskih Ag aktivacija Ag predstavitvenih celic ...
v bezgavkah... aktivacija T celic

**VSI BOLNIKI Z
MIŠIČNO INVAZIVNIM RAKOM SEČNIKA –
PREDSTAVITEV NA UROLOŠKEM KONZILIJU**



Pomembni podatki za MD konzilij
in odločitev o zdravljenju!

1. **POVZETEK DOSEDANJEGA ZDRAVLJENJA**
1. **ZAMEJITVENE PREISKAVE: izvid+plošček**
1. **STANJE ZMOGLJIVOSTI**
4. **VPRAŠANJE?**

Pomembni podatki za RADIOTERAPEVTA

A POVZETEK DOSEDANJEGA ZDRAVLJENJA

- TUR: kolikokrat? kdaj?
- Histologija

CIS? KJE?

- cistoskopski opis:

- lokalizacija tu
- velikost
- število (uni-/multilokularni)

B ZAMEJITVENE PREISKAVE

- CT PRSNEGA KOŠA+TREBUHA

CT abdomna: izvid + plošček!!

C SPREMLJAJOČE BOLEZNI IN STANJA

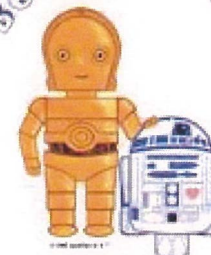
- anemija, hidronefroza
- komorbiditeta

D SIMPTOMI: hematurija

LUTS

E ŽELJA BOLNIKA: ohranitev sečnika

Best Friends



**POMEMBNO DOBRO
MULTIDISCIPLINARNO SODELOVANJE**

Dileme pri določanju T/N stadija pred uvedbo neoadjuvantne kemoterapije urotelnega karcinoma sečnega mehurja

Urška Bokal, dr. med., spec. int. onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z RAKOM SEČNEGA
MEHURJA - KJE SO MOŽNOSTI IZBOLJŠANJA?
OI Ljubljana, 18. 4. 2019

♂, roj. 1949

- 2008: varice požiralnika, jetrna ciroza?
- 11/2017: retenca urina ob okužbi sečil
- 7/2018: 2x cistoskopija, zaradi slabe preglednosti naročen na cistoskopijo v splošni anesteziji sept. 2019
- **Konzilij 13. 11. 2018:**
 - TUR mehurja 10.9. 2018: invazivni urotelni karcinom, G3, pT1, zajetje miškulatue ni opisano
 - CT toraksa in abdomna 4. 10.: zadebeljena stena mehurja proti svodu desno ventralno, kjer je vidno preraščanje v okolico, ter v dnu mehurja; prostata neločljiva od stene mehurja – možnost preraščanja (T3b/4a?,N0)
 - reTUR ležišča tumorja 19. 10.: le atipične celice, ni moč potrditi neoplazme, svetovana kontrola

Mnenje: MR male medenice (stopnja nujnosti zelo hitro), če ni jasnih znakov za širjenje tumorja v okolico ponovna TUR

♂, roj. 1949

- **Urološki konzilij 11. 12. 2018:**
 - MR medenice 26. 11.: spremenjena stena mehurja po desni strani, spremembe v okolnem maščevju, patološko povečane bezgavke do 8 mm (cT3N2)
 - **Mnenje: MR ni poveden (opravljen dober mesec po drugi TUR, lahko posledice vnetja po TUR) – ponovno TUR, vsaj 6-8 tednov po zadnjem in nato predstavitev na konziliju**
- odločitev urologa: radikalna cistektomija, planirana 30. 1. 2019, vendar takrat odložena, ker bolnik preboleval gripo

♂, roj. 1949

28. 2. 2019 radikalna operacija: cistektomija z limadenektomijo, formacija Brickerjevega mehurja, apendektomija

- invazivni urotelni karcinom visokega gradusa, fokalna skvamozna diferenciacija, vrašča v mišično plast in prostatično stromo, pT4a N0(0/9), R0 resekcija

5. 3.: dehisciran spodnji del laparotomijske rane, evakuacija gnojave vsebine iz podkožja

29. 3. odpuščen, v dobri kondiciji, brez poslabšanje ledvične funkcije

Predstavljen na konziliju zaradi dopolnilne kemoterapije.

Dileme za razpravo

1. Neoadjuvantna KT brez histološkega izvida, ki bi dokazal mišično invazijo urotelnega karcinoma, če radiološke preiskave kažejo na T3/4 ali N+ stadij?
2. Radiološke preiskave po TUR karcinoma mehurja in njihova zanesljivost pri oceni stadija bolezni (T, N)?
3. Optimalni čas za reTUR, ob radioloških preiskavah, ki govorijo za T2+ stadij, ni pa le-ta dokazan s prvo TUR?

Primer številka 1 - odklonilen odnos bolnika do radikalnega zdravljenja

Simon Hawlina
Department of Urology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

univerzitetni
klinični center ljubljana
University Medical Centre Ljubljana

Prezentacija primera - makrohemiturija

- 71 letna bolnica, občasno je kadila v preteklosti, brez pridruženih bolezni, v pokoju, delala v zdravstvu, osebni zdravnik ji je predpisal Ciprinol
- 6.4.17 opravi pregled pri urologu zaradi makrohemiturije zadnja 2 meseca in dizuričnih težav. UZ: bp
- Klinični pregled znotraj meje normalnega
- cistoskopija: lateralno od desnega ostija je bila vidna papilarna rašča, dvignjena nad nivo sluznice, klinično HG pTa/1
- 21.4.17 opravimo TURM: klinično HG T2 karcinom, ki je rasel v predelu desnega ostija in lateralne stene sečnika, infiltrativno, bil deloma nekrotičen. Resekcija ni potekala v zdravo

Prezentacija primera

- 26.4.17 CTU



- 3.5.17 patohistološki izvid: papilarni invazivni urotelni Ca HG pT2

Prezentacija primera

- Predlagamo radikalno zdravljenje: cistektomijo z limfadenektomijo in derivacijo urina po Brickerju - **ODKLONI!**
- Primer predstavimo na uro-onkološkem konziliju - do katerega bolnica nikdar ni prišla!
- 12.5.19 kontrolna cistoskopija: fibrinski ostanki na mestu resekcije, brez papilarnih izrastkov. Kolega urolog indicira re-TURM

Prezentacija primera

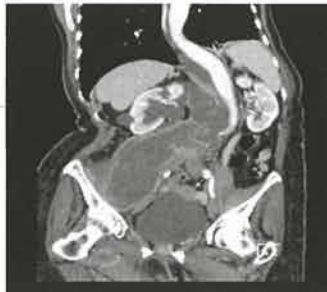
- 2.6.17 reTURM: delna resekcija. Patohistološki izvid: vnetni infiltrat, brez tumorja
- "Smiselno bi bilo opraviti še 1x re-TURM in bolnici aplicirati Mitomicin v sečni mehur 6x" ?!?
- 7.7.17 ponovna cistoskopija: fibrin, izpirek na cito neg.
- 15.9.17 ponovna cistoskopija: bp

Prezentacija primera

- 19.9.17: Bolnica opravi pregled na urgenci zaradi povišane telesne temperature in hudih bolečin desno ingvinalno. UZ - povečane bezgavke desno ingvinalno. Dobi Ciprinol.
- 3.10.17: ponovni pregled na urgenci zaradi bolečin desno ingvinalno in tipne zatrdline nad levo ključnico
- 9.10.17: sprejem na KO za urologijo: zamejitvene preiskave

Predstavitev primera

- Difuzne metastaze



- Abdomen, mediastinum, lobanja
- 18.10.17 BX lezije v predelu m. psoas
- 30.10.17 bolnica umre

Prikaz primera rak mehurja

Nataša Snoj Šarvari

KB rojen l.1952

Predstavljen na urološkem konziliju 19.12.2017:

- 18.11.2017 transuretralna resekcija TU sečnega mehurja: invazivni prehodnocelični karcinom z vraščanjem v mišično plast
- CT trebuha: je pokazal zadebeljeno steno sečnega mehurja brez jasnih znakov za zasevke

Prvi pregled pri internistu onkologu 5.1.2018

- Spremljajoče bolezni: hiperholesterolemija (Vesicor 10 mg)
- Sedanja bolezen:
 - 2 meseca trajajoče hematurije
 - pred 1m ugotovljen TU sečnega mehurja
 - poslan za OP (klican na pregled k anesteziologu v naslednjih dneh)
 - konec dec. vstavljena nefrostoma D, izpadla pred 5 dnevi
- Lab: kreat 297 $\mu\text{mol/l}$
- Poslan pod nujno urologu za OP

Urgentna OP in pooperativni potek

- 26.1.2018 urgentno OP zaradi ileusa
- TU inoperabilen izpolnjuje celo medenico, fiksiran na okolna tkiva, v TU maso zajete tankočrevesne vijuge
- napravljena derivacija urina in blata v stomo z dvemi lumni (kloaka)
- 13.2.2018 ponovno predstavljen na UK za specifično zdravljenje
- Feb – april 2018 ponavljajoče okužbe
- April 2018 UK: ni indicirana KT ali RT, bolnik ni kritičen do obsega bolezni

Nov 2018 ponovna predstavitev na UK:

- v dobri kondiciji, pridobilo 6 kg
- od aprila 2018 brez okužb
- CT: zadebeljena stena sečnega mehurja, brez širitve sprememb v okolno maščevje, povečane bezgavke retroperitonealno v srednjem abdomnu in v medenici desno
- Določimo PDL-1 (neg)
- Konzultacija na uro-radiološkem konziliju za eventualno razrešitev kolostome

Mnenje urološko-radiološkega konzilija 23.1.2019:

- Pregled CT slik: stena sečnega mehurja zadebeljena, okolica manj edematozna kot predhodno, povečanih bezgavk ni
- Primarni namen zdravljenja ni ločitev kloake v ločeno kolo in uro stomo, OP bi bila smiselna v primeru da bi odstranili sečni mehur s prostate in s tem dali bolniku možnost daljšega preživetja
- UK: ponovna predstavitev bolnika po OP

Obravnava bolnika z urotelnim karcinomom divertikla mehurja - prikaz primera

Miha Oražem, Blaž Grošelj, Janka Čarman
Onkološki inštitut
18. april 2019

59 letni bolnik, B.N.

- **December 2015:**
hematurijaantibiotično zdr.
BREZ izboljšanja.... ad urolog
 - **cistoskopija** -> tumor v divertiklu mehurja
- **Marec 2016 -> TUR sečnega mehurja**
 - **Patohistološko:** invazivni urotelni karcinom, high-grade v divertiklu, brez muskulature v steni
 - **CT:** desno posteriorno divertikel 3,1 x 3 x 3,4 cm, zadebeljena tudi stena sečevoda in razširjen pielon
- **April 2016: parcialna cistektomija** - tumorsko spremenjen divertikel, neoimplantacija sečevoda desno v mehur
 - **Patohistološko:** slabo diferenciran invazivni tumor, prerašča celotno steno divertikla in vrašča v maščevje ob njem. Tumorska limfangioza. Najverjetneje **slabo diferenciran urotelni karcinom**.
Bezgakve: ob iliaki eksterni desno 0/2, obturatorno desno 0/2, obturatorno levo 0/1, ob iliaki eksterni levo 0/1

• **Urološki konzilij:**

• dodatno zdravljenje z RT, (mesto resekcije jasno označeno)

• **Ponovna predstavitev na konziliju:**

- visoko tveganje za razsoj bolezni -> sistemska KT
- eventualno lokalno zdravljenje nadaljnjem poteku

• **Internist onkolog:**

PS : WHO 0,
pridružene bolezni: SB tip2 na p.o. th., hiperlipidemija, st. po holecistektomiji, st. po apendektomiji
anamneza: pogoste mikcije, nekoliko pekoč občutek
citologija urina (pred KT): urotelni karcinoma visokega gradusa
Za dopolnilno KT po shemi cisplatin, gemcitabin

• **CT urografija (po 1.B aplikaciji):**

- postoperativne spremembe na sečnem mehurju desno z reimplantacijo desnega ureterja na svodu
- blaga dilatacija votlega sistema desne ledvice in kranialni dveh tretjin desnega ureterja
- konkrement v lumnu sečnega mehurja

• **Nadaljuje s KT,**

pred 4. ciklusom potrebna hospitalizacija zaradi uroinfekta (S. Epidermidis, vankomicin)

• **Citologija urina (po 4.B ciklusu):** brez jasno malignih celic, granulocitno vnetje

• **Kontrolna cistoskopija z biopsijo :**

- brez karcinomske rasti
- blago reaktivne atipije urotela



- **Kontrolni citologija (november 2016):**

- številne atipične celice zelo sumljive za urotelijski karcinom visokega gradusa

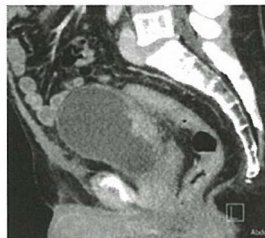
- **januar 2017 -> cistoskopija**

- nekoliko privzdignjen vrat mehurja
- na mestu parcialne cistektomije in predhodne dodatne resekcije edematozno sluznico z nekaj fibrinskimi oblogami

- **CT medenice (23.01.2017): recidiv v mali medenici**

- v desni polovici medenice je vidna heterogena, centralno nekrotična tumorska formacija, velikosti 8 x 5,3 cm, ki infiltrira steno sečnega mehurja, lateralno raste povsem do desne obturatorne mišice
- suspektno za infiltracijo v mezorektalno maščevje
- Infiltracija v desno semensko vezikulo

- **rtg. p.c., UZ trebuha:** brez znakov za razsoj



- **Februar 2017 -> urološki konzilij**

- za paliativno obsevanje

- **Pred pričetkom RT:**

- slabšanje splošnega stanja, ↓7 kg, krvavitev iz urostome
- ambulanta za klinično prehrano
- febrilno stanje, uroinfekt
 - empirično: levofloksacin
 - doma - ob navalu slabosti kolaps med hojo proti stranišču
 - glede na urinokulturo: dodan še metronidazol

- **Ad urolog ->**

- **eksplorativna operacija, tumor inoperabilen**

- vraščanje v mišice medeničnega dna, predvsem desno lateralno, v mišično steno pod iliakalnim žiljem ter pod iliako interno desno
- zmrzli rez krna obeh sečevodov in povečanih bezgavk nad iliako komunis desno negativen
- napravljena derivacija po Brickerju

- **21.2.2017 MR medenice s KS:**

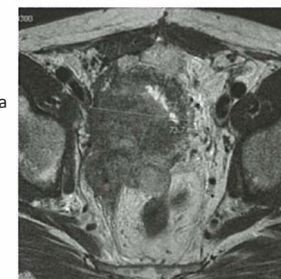
- obsežen tumor mehurja, ki izrazito infiltrativno raste po desni strani do medenične stene, infiltrira mezorektalno maščevje do rektuma (začetna infiltracija?), možnost infiltracije distalnega dela desnega sečevoda oziroma ozkočrevesne vijuge
- patološke bezgavke mezorektalno, presakralno, ob desnem skupnem iliakalnem žilju

- **marec in april 2017 -> paliativno obsevanje**

- proti koncu RT stopnjevanje utrujenosti in dispneje
 - za izključitev PE - CT angiografija

- **CTA pljučnih arterij (12.4.2017):**

- brez znakov PE
- sumljivo za metastaze v pljučih
- metastatska destrukcija petega rebra desno lateralno



• **predvidena kontrola v ambulanti internista onkologa:**

pred tem poslabšanje stanje -> hospitalizacija

- povišani testi jetrne funkcije, ledvični retenti in vnetni parametri
- febrilno stanje
- empirično: piperacilin/tazobaktam, kasneje vankomicin in Conet



• **20. 4. 2017 CT abdomna**

- difuzni progres bolezni v jetra, peritonealno
- številne patološke bezgavke v trebušni votlini
- tumorske spremembe na mehurju po obsevanju manjše

• **Ob nadaljnjem slabšanju stanja bolnik dva tedna kasneje pričakovano umre**

Karcinom divertikla mehurja



Blaž Grošelj, Miha Oražem, Janka Čarman
Onkološki inštitut
18. april 2019

Divertikel je izbočenje notranje plasti stene mehurja skozi mišično plast

Lahko je prirojen (pravi divertikel, navadno pri moških) oz pridobljen (psevdo-divertikel, brez mišične plasti; vzroki za nastanek - slabši odtok urina ob povečani prostati, nevrogenem mehurju, strikturi vratu mehurja)

V divertiklu lahko prihaja do vnetij, urinske retence, kamnov, tumorjev ob bolj intenzivni izpostavitvi karcinogenom

Navadno solitarni, najbolj pogosta lokacija leva stranska in desna stranska stena mehurja

10 x bolj pogosti pri moškem

Tamas E, et al. Arch Pathol Lab Med 2009
Walker N, et al. Nat Rev Urol 2014

Neoplastične spremembe se zgodijo v do 10 % divertikulov (podatek ni točen, ker je večina divertikulov asimptomatskih - neodkritih)

Karcinom divertikla je redka entiteta – približno 1 % vseh rakov mehurja

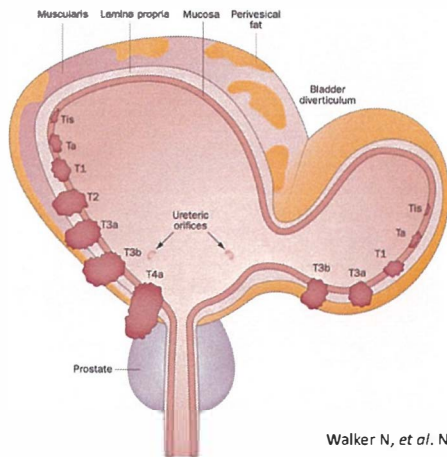
Histološko najpogostejši urotelni karcinom

Histopatološka težava pri določanju T stadija (ni mišične plasti)

Najbolj pogosti simptomi in znaki – hematurija, retenca urina, infekti, urinska inkontinenca, dizurija

Preživetje primerljivo kot pri nedivertikulnih karcinomih mehurja?

Tamas E, et al. Arch Pathol Lab Med 2009



Walker N, et al. Nat Rev Urol 2014

Diagnostika

Digito rektalni pregled

Citologija urina

Ultrazvočno slikanje (pri tumorjih večjih od 1 cm), intravenska pielografija, cistoskopija (TUR)

CT in MR slikanje

Walker N, et al. Nat Rev Urol 2014
Hacker A, et al. Med Princ Pract 2005

Optimalno zdravljenje?

Ni jasno, kateri terapevtski pristop je najboljši

Podatkov o zdravljenju je malo, večina temelji na majhnih unicentričnih študijah in redkih kliničnih primerih, randomizirane študije ni

Konsenza o optimalnem zdravljenju ni, mora biti HITRO in (dovolj) AGRESIVNO

Voskuilen CS, et al. Eur Urol Focus 2018

Optimalno zdravljenje?

Primarno kirurško zdravljenje, zlati standard – največja retrospektivna študija

Parcialna vs radikalna cistektomija

Kohorta 115 bolnikov

5-letno celokupno preživetje vseh bolnikov 63 % (podobno pri radikalni kot parcialni cistektomiji)

5-letno celokupno preživetje <pT3 86 % in 51 % ≥ pT3

'Upstaging' bolezni v 55 % (problem natančne TUR)

Ponovitev bolezni 33 % po radikalni odstranitvi in 47 % po parcialni

Voskuilen CS, et al. Eur Urol Focus 2018

Optimalno zdravljenje?

Multimodalen pristop? Brez radikalne cistektomije; 9 bolnikov

PreOP RT + divertikulektomija – 3 bolniki

KT + divertikulektomija – 3 bolniki

PreOP RT + KT + divertikulektomija – 2 bolnika

Radikalna RT + cisplatin – 1 bolnik

5 bolnikov (55 %) – lokalna ponovitev

Specifično bolezensko preživetje 4 leta po terapiji 89 %!

Zaključek – nujen dodatek sistemske KT in preOP RT

Garzotto MG, et al. J Surg Oncol 1996

Optimalno zdravljenje?

Retrospektivna študija, 39 bolnikov

13 površinska bolezen (Ta, Tis) – TUR (+ delna cistektomija)

13 površinska invazivna bolezen (T1)

– TUR + natančen FU (delna / radikalna cistektomija)

13 (T3+) invazivna (ekstradivertikularna) bolezen

– delna oz radikalna cistektomija

5-letno specifično bolezensko preživetje za zgornje skupine 83 %, 67 %, 45 %.

Najpomembnejši je klinični stadij, Ta, Tis, T1 – konzervativno, T3 - radikalno

Golijanin D, et al. J Urol 2003

Optimalno zdravljenje?

Konzervativno - G1, G2; pTa, Tis, T1 (če G1, G2)

TUR, intravezikalna KT/BCG, sistemska KT ali RT

Radikalno - T1G3, pT3+

divertikulektomija, delna (oz. radikalna) cistektomija in pelvična limfadenektomija → intravezikalna KT /+sistemska KT

Walker N, et al. Nat Rev Urol 2014
Raheem O, et al. Can Urol Assoc J 2011

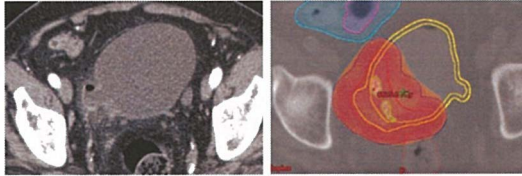
Vloga RT?

Priporočil za obsevalno zdravljenje raka sečnika v divertiklu NI

Težava v odsotnosti miškulature - možnost perforacije?

Izkušnje na OI Ljubljana

Bolnik 1



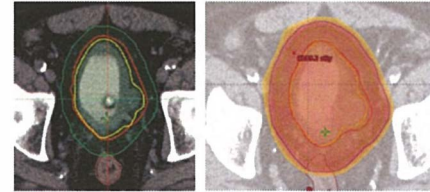
83-letni bolnik. TUR papilarnih tumorjev ob vhodu v divertikel sečnika in v samem divertiklu. Patohistološki izvid govori za papilarni urotelni karcinom sečnega mehurja, low grade, z začetno invazijo v lamino proprijo, pT1

Glede na gospodovo starost in pridružene bolezni (stanje po 3 koronarnih srčnih obvodih) nadaljnja operativna terapija ni indicirana

Zaključek obsevanja maj 2015, celokupna doza 64 Gy. Sočasno 4-krat prejel tudi gemcitabin v odmerku 75 mg/m²

Izkušnje na OI Ljubljana

Bolnik 2



76-letni bolnik. Ugotovljen invazivni urotelni karcinom nizkega gradusa, pT1, divertikel levo na izhodu je poleg tumorja, transuretralno ga ni moč razrešiti

Gospod je sicer zelo rizičen za večjo operativno terapijo (stanje po by-passih na srcih, pace-maker, anevrizma abdominalne aorte, hipertenzija, dislipidemija, stenoza obeh carotid)

Glede na pozitivno citologijo je indiciran poskus zdravljenja z obsevanjem celega sečnika. Prejel je TD 60 Gy, sočasno 5. ciklusov konkomitantne KT z Gemcitabinom v radisenzibilizacijskem odmerku (zaključil v juliju 2015)

Marec 18 - ugotovljen invazivni urotelni karcinom v uretri s tumorsko formacijo v penisu in infiltratom v obeh kavernoznih telesih

MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z RAKOM SEČNEGA MEHURJA

- KJE SO MOŽNOSTI IZBOLJŠANJA?

Primer številka 5 predstavi dr. Škrbincj
Konzilij (dr. Šeruga, prim. dr. Zupančič, dr. Čarman,
dr. Mušič)

NN 1939
(biološka starost 15 let manj)

- upokojena učiteljica, vdova,
- do decembra 2017 odličnega splošnega počutja, brez subjektivnih težav,
- družbeno aktivna, rekreativno dejavna,
- intenzivno vključena v vzgojo 3 majhnih vnukov
- Živi v lastnem stanovanju v hiši skupaj s sinovo družino
- Spremljajoča obolenja: Hipotireoza (10 let zdravljenje z Euthiroxom), AH (Prenessa 4 mg), Crestor, Aspirin 100 (TIA pred 10 leti), vitiligo



- **December 2017:** pojav hujše bolečine D ledveno s pasastim širjenjem navzpred, bolečina popusti po paracetamolu ali metamizolu, jemlje ju pp
- gospa bolečino sprva pripisuje s hrbenico povezanim starostnim tegobam,
- **V aprilu 2018** pojav otekline D spodnje okončine → Sum na GVT (napotitev na UZ trebuha)
- **11.5.18 UZ:** izrazita dilatacija votlega sistema D ledvice s stanjšanim parenhimom, D ureter ni dilatiran; dd piloureterna stenoza. Zgostitev ob sp polu D ledvice ter hipoehogena področja D paraaiaikalno, ki jih ni moč nadalje opredeliti, svetovan CT
- **11.6.18 CT abdominalna:** v zg 2 tretlinah D uretra **mehkotkivna tumorska formacija 4,5 x 3,2 x 10 cm**, možnost preraščanja VCI infrarenalno, brez tromba: več paraaortalnih Igl do 1 cm (patološka limfadenopatija). Nekoliko zadebeljena stena transverzalnega kolona ob hepatalni fleksuri (dd patološki proces), številni divertikli v področju sigme, možnost divertikulitisa
- **6.7.18** ginekološki pregled : ni ginekološkega vzroka za hidronefrozo
- **6.7.18 – 13.7.18** hospitalizirana na KO urologijo UKC Ljubljana
 - CSK – bp
 - Vstavitev PNS-D
 - Iz PNS odvzet izpirak urina

Izpirak urina Hidronefroza desna

VZOREC
A. 100 ml rumene tekočine.

MIRROSKOPSKI OPIS

A. Izpirak sečnega mehurja, filtrat:
Bogato celularen vzorec s številnimi skupki in disociiranimi urotelnimi celicami, nekaj z reaktivnimi spremembami. Nekaj pretežno disociiranih delno degeneriranih epitelijskih celic s pretežno zrnmo obliko, žariščno pičlo citoplazmo, povečanimi, pretežno ovalnimi, hiperkromnimi jedri z žariščno nepravilno oblikovano jedrno membrano, grobozrnato, mestoma zabrisano kromatinsko strukturo, le žariščnimi majhnimi nukleoli. Žariščna žrna metaplazija. Maloštevilne celice ploščatega epitelijskega tipa. Zmerno številne degenerirane celice v ozadju nekaj limfocitov, zmerno številni eritrociti, posamezni nevtrofilni granulociti, maloštevilni majhni, amorfni kristali.

DIAGNOZA

A. Izpirak sečnega mehurja, filtrat:
Sumljivo za urotelni karcinom visokega gradusa.
Reaktivne spremembe urotelnih celic.
Kronično vnetje.
Žlezna metaplazija.
Kontaminacija s celicami ploščatega epitelijskega tipa.
Maloštevilni majhni, amorfni kristali.

KOMENTAR:

Atipične urotelne celice, sumljivo za urotelni karcinom visokega gradusa, so delno degenerirane.

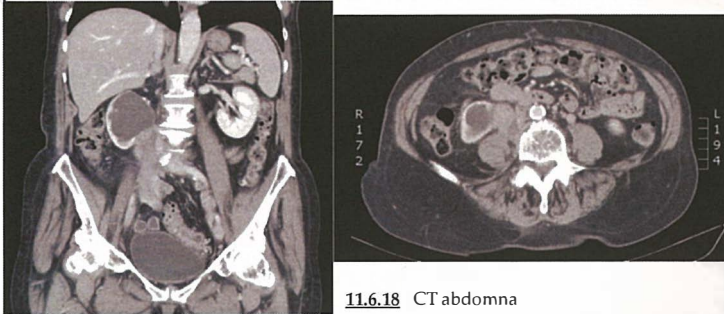
Specialistka patologije: Damjana CIMERMAN, dr. med.
Fizika 500



10.07.2018

1.8.18 – posvet z urologom :

Možen operativni poseg z nejasnim izidom, z možnostjo intraoperativno ugotovljenega inoperabilnega stanja – obsežna op (zaradi bližine / preraščanja VCI nujen multidisciplinarni poseg s sodelovanjem žilnega krg.)



11.6.18 CT abdomna

21.8.18 predstavitev MDK : priporočen pričetek zdravljenja s sistemsko KT, (glede na odziv na zdravljenje s KT naknadna presoja o ev dodatni OP / RT)

Komentar na mnenje konzilija ?

Status: PS po WHO je 0, neprizadeta, pogovorljiva, pokretna, evproična v mirovanju.

Koža suha, topla, normalne barve, turgor starosti primeren.

Vidne sluznice primerno prekrvavljene.

Primerno prehranjena.

Bezgavke na vratu, aksilarno, ingvinalno niso tipno povečane.

Glava: normocefalna, IMZ neboleča, zenici okrogli, simetrični, odzivni, bulbotonika primerna, naguba čelo, oči in ustni leki simetrični, nos prehodan, jezik vlažen, rožnat, ni obložen, zobovje sanirano.

Vrat: mehak, gibljiv v vse smeri, žilnica ni tipno povečana.

Prsni koš respiratorno simetrično gibljiv.

Pľučca: dihanje avkularno normalno slišno, brez polov ali piskov.

Srce: srčna akcija redna, normokardna, tona primerno naglašena, šurnov ne slišim.

Trebuhi: pod ravnino prsnega koša, palpatorno mehak, neboleč, jeter, vranice ali bolezenskih tvorbo ne otipujem, peristaltika slišna, ledveni poklep neboleč. Izločitelje nefrostone desno suho, brez znalov za okužbo, v nefrostomski vrečki nekaj ml krvavkastega urina.

Okončine: v primerjavi z levo rahlo otekle desna spodnja okončina.

21.08.2018 LABORATORIJSKI IZVID K-Lkc 6.67, K-Erci 4.06, K-Hb 116, K-Ht 0.360, K-MCV 88.7, K-MCH 28.6, K-MCHC 322, K-RDW 14.7, K-Trombociti 245, K-MPV 9.6, K-Nevtrofilci (%) 68.8, K-Limfociti (%) 19.8, K-Monociti (%) 8.4, K-Eozinofili (%) 2.1, K-Bazofili (%) 0.6, K-Nezreli Granulociti (%) 0.3, K-Nevtrofilci (#) 4.59, K-Limfociti (#) 1.32, K-Monociti (#) 0.56, K-Eozinofili (#) 0.14, K-Bazofili (#) 0.04, K-Nezreli Granulociti (#) 0.02, K-Eritroblasti 0.0, S-Na 139, S-K 5.5, S-Cl 100, S-glukoza 4.9, S-kreatinin 1.19, S-sečnina 4.9, S-urati 299, S-fosfat anorg. 1.26, S-kalcij 2.61, S-alk.fosfataza 0.78, S-gamaGT 0.33, S-bilirubin cel. 5, S-AST 0.44, S-ALT 0.19, S-LDH 2.75, S-magnezij 0.93, S-železo 8.1, S-transferin 34, S-ferritin 15, S-cel.proteini 72, S-albumini 45, S-CRP 2, Izrač.-Gločestek kreat. 38.

11.6.18 CT abdomna

2- mesečni interval pred uvedbo zdravljenja s KT.

Ali bi bilo pred uvedbo sistemskega zdravljenja potrebno ponoviti zamejitvene preiskave?

Teža:	65 kg
Višina:	158 cm
Telesna površina:	1,66 m ²
Kreatininski očistek:	39 ml/min

Ref. št.	Dat.	Čas	Čimbi	Ure	Min
13.00	100 ml NaCl 0,9% (N.A.)	08:00	1	10	5
Opomba: Odbij granatol 1 mg diklofenak 8 mg					
13.00	1.668 mg Gamchobin	08:00	1	20	10
Opomba: Infuzija 20-30 cm					
13.00	320 mg Karakipol	08:00	1	10	10
Opomba: Karakipol se lahko razredči s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje ali z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje					
13.00	1.800 ml NaCl 0,9% (N.A.)	08:00	1	10	10
13.00	500 ml Menastr 10% (N.A.)	08:00	1	10	10
Ref. št.: 9 - 08.08.2018					
14.00	18 mg Metak heparin	08:00	1	10	10
Opomba: Zdravil: Ša rabele: 0,5 %					
14.00	338 mg Gamchobin (N.A.)	08:00	1	20	10
Opomba: Infuzija 20-30 cm					

Gospa navaja, da je bilo njeno splošno počutje po uvedbi KT dokaj zadovoljivo, apetit dober, prebava urejena, fizična zmogljivost neokrnjena, ima pa občutek, da odvaja nekoliko premalo urina glede na dnevni vnos. V zadnjem času opaža ponovno izraziteje krvavo vodo v nefrostomskem katetru.

Sicer PS po WHO 0. Gospa je v očitnem stanju psiho-fizične zmogljivosti, v nefrostomskem katetru je dejansko prisoten intenzivnejše krvav urin.

V laboratorijskih izvidih se nakazuje možnost hiperkaliemije, zato gospo za dodatno diagnostiko, parenteralno hidracijo in potrebno dodatno terapijo sprejem na H1.

BIOK	S-Na	143	mmol/L	132 - 146
BIOK	S-K	6,2	mmol/L	3,5 - 5,1
BIOK	S-Cl	103	mmol/L	98 - 111
BIOK	S-kreatinin	122	umol/L	45 - 84
BIOK	S-sečnina	4,4	mmol/L	2,8 - 8,1
BIOK	S-urat	313	umol/L	143 - 339
BIOK	S-kalcij	2,49	mmol/L	2,15 - 2,55
BIOK	S-alk.fosfataza	0,87	ukat/L	< 1,74
BIOK	S-gamaGT	0,46	ukat/L	< 0,63
BIOK	S-bilirubin cel.	3	umol/L	< 15
BIOK	S-AST	0,44	ukat/L	< 0,52
BIOK	S-ALT	0,30	ukat/L	< 0,56
BIOK	S-LDH	3,14	ukat/L	< 4,12
BIOK	S-CRP	2	mg/L	< 5
BIOK	Izrač. Gl. očistek kreat.	37	ml/min	66 - 143

BIOK	S-Na	140	mmol/L	132 - 146
BIOK	S-K	5,1	mmol/L	3,5 - 5,1
BIOK	S-Cl	102	mmol/L	98 - 111
BIOK	S-kalcij	2,38	mmol/L	2,15 - 2,55

2 A cikel

Ref. št.	Dat.	Čas	Čimbi	Ure	Min
11.00	100 ml NaCl 0,9% (N.A.)	08:00	1	10	5
Opomba: Odbij granatol 1 mg diklofenak 8 mg					
11.00	1.668 mg Gamchobin	08:00	1	20	10
Opomba: Infuzija 20-30 cm					
11.00	320 mg Karakipol	08:00	1	10	10
Opomba: Karakipol se lahko razredči s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje ali z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje					
11.00	1.800 ml NaCl 0,9% (N.A.)	08:00	1	10	10
11.00	500 ml Menastr 10% (N.A.)	08:00	1	10	10

2 B cikel

Gospa navaja solidno splošno počutje, že vedno pa je bolj ali manj redno potrebna protitilebna terapija. Drugih posebnosti ni, apetit soliden, prebava brez bistvenih sprememb, fizična kondicija zadovoljiva.

Klinično je stanje brez sprememb glede na predhodno kontrolo, v laboratorijskih izvidih pa ugotovljamo levko- in nevтроpenjo (levkociti 1,66, nevтроfili 0,65), zaradi česar 2.B aplikacijo KT izpušimo. Ostali laboratorijski izvidi so b.p., vnetni parametri v mejah normalnega.

HEMA	K-Ucc	1,66	10E9/L	3,70 - 11,10
HEMA	K-Ero	3,52	10E12/L	3,88 - 4,99
HEMA	K-Hb	102	g/L	118 - 148
HEMA	K-Ht	0,318		0,360 - 0,440
HEMA	K-MCV	90,3	fL	82,0 - 98,0
HEMA	K-MCH	29,0	pg	27,3 - 32,6
HEMA	K-MCHC	321	g/L	316 - 349
HEMA	K-RDW	16,0	%	9,9 - 15,5
HEMA	K-Trombocit	343	10E9/L	140 - 340
HEMA	K-HPV	9,4	fL	9,1 - 12,1
HEMA	K-Nevtrofili (%)	39,2	%	40,0 - 75,0
HEMA	K-Limfociti (%)	48,2	%	20,0 - 40,0
HEMA	K-Monociti (%)	6,6	%	2,0 - 10,0
HEMA	K-Eozinofili (%)	3,0	%	1,0 - 6,0
HEMA	K-Bazofili (%)	2,4	%	0,0 - 1,0
HEMA	K-Nezrel Granulociti (%)	0,6	%	< 1,1
HEMA	K-Nevtrofili (#)	0,65	10E9/L	1,50 - 7,40
HEMA	K-Limfociti (#)	0,80	10E9/L	1,10 - 3,50
HEMA	K-Monociti (#)	0,11	10E9/L	0,21 - 0,92
HEMA	K-Eozinofili (#)	0,05	10E9/L	0,02 - 0,67
HEMA	K-Bazofili (#)	0,04	10E9/L	0,00 - 0,13

Predviden 3 A cikel

Gospa prihaja na kontrolni pregled ob predvidenem nadaljevanju zdravljenja.

Navaže solidno splošno počutje, apetit zmehčen, prebava urejena; fizična kondicija tudi dokaj zadovoljiva; čeprav npr. ob lažji po stopnicah čuti rahlo mišično bolečino v stegnih. Se je pa v zadnjih nekaj dneh pojavila oteklina celotne desne sp. okončine, ki ponekod ne sploh.

Klinično: PS po WHO 1 do 2, gospa primerno prehranjena, afebrilna, anikterična, v mirovanju evpnoična.

Fizikalni izvid nad srcem in pljuči v mejah normalnega.

Abdomen: palpabilno mehak, neobčutljiv, brez tipnih rezistenc.

Ledveni udar, poklep na aksialni skelet neboleča.

Nefrostoma desno b.p.

Okončine: desna sp. okončina v celoti edematозна, ob tem sicer gnetenje muskulature goleni neobčutljivo, je pa stanje vsajkakor suspektno za GVT.

Gospo sprejmemo na HI za dodatno diagnostiko in potrebno zdravljenje.



UZ • UZ perifernih arterij spodnjih okončin • D

STATUS Zaključeno • IZVEDENO 10.10.2018 15:48 • NAROČIL Breda Škrbinc,

10.10.2018 14:46 • ŽELENI DATUM 10.10.2018

KLINIČNO VPRAŠANJE sum na GVT D sp okončine, ev ob progresu boletni v amdodnu

Nujni ultrazvok ven spodnje desne okončine za izključitev GVT:

Pregledam venko žilje goleni in stegna, vse prikazane vene so stisljive, v njih prikažem normalne doplerske signale prekrvavitve, za polnitvene defekte suspektnih sprememb v lumnu ne vidim.

Podkožje desne goleni je difuzno edematozno, preprejeno s tankimi tekočinskimi tracki.

CT
CT TREBUŠNIH ORGANOV S KS
11.10.2018 11:27

Obsežen mehkotkivni infiltrat začnejo v višini hilusa desne ledvice, kjer ga v najširšem premeru izmerim cca 45,32 mm, je v celotni dolžini v kontaktu z mišj musculus ileopsoas, v spodnjem delu sumljivo za vraščanje. Tumorski infiltrat obrašča veno cavo inferior, ki je v zgornjem delu še prehodna in močno stisnjena, v spodnjem delu pa je trombozirana.

Renalni arteriji in veni sta prehodni. Tumorski infiltrat je tudi v dolgem odseku v kontaktu z aorto in desno iliakalno arterijo.

V proksimalnem delu infiltrat prehaja pred aorto tudi levo paraaortalno.

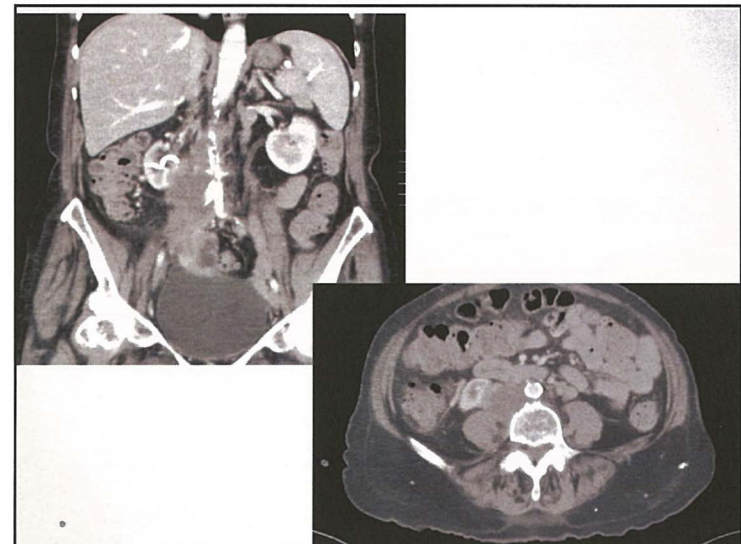
Tudi levo ob aorti so vidne patološke bezgavke, merijo prečno 13 mm.

Mnenje:

Obsežen mehkotkivni infiltrat desno retroperitonealno, ki povzroča trombozo vene cave inferior (natančno v opisu).

Kronična parenhimska okvara desne ledvice in nefrostoma desno.

Izvid pripravil:



UROLOŠKI M KONZILIJ Z DNE 16.10.2018

Ga. _____ je na OI zdravi pod diagnozo: lokalno napredovali urotelni karcinom desnega uretra, temelji pa verifikaciji procesa na citologiji izpirka sečnega mehurja z dne 6.7.2018, kjer je podana diagnoza: sumljivo za urotelni karcinom visokega gradusa (atipične urotelne celice, sumljive za urotelni karcinom visokega gradusa, delno degenerirane).

Pacientka ima vstavljeno desnostransko nefrostomo. Od 28.8.2018 do začetka oktobra je gospa prejela 2. ciklusa prilagojene KT po shemi karboplatin, gemotabin, s 3. ciklusom naj bi gospa pričela 10.10.2018, vendar je bila sprejeta v poslabšanem stanju z vodnilno simptomatiko intenzivnega otekanja desne spodnje okončine.

Opravljene preiskave doppler ven spodnjih okončin in pa CT abdomna z dne 11.10.2018 potrđijo novo nastalo trombozo vene kave inferior, kot posledico obsežnega mehlokotivnega infiltrata desno retroperitonealno, ki obrača veno kavo inferior, le-ta je v zgornjem delu še prehodna, vendar močno stisnjena, v spodnjem delu pa trombozirana.

Glede na dejstvo, da nimamo na voljo izhodnih posnetkov CT abdomna iz SB Jesenice 19.6.2018, je primerjava dinamike bolezni napravljena na podlagi izvidov opravljenih preiskav, v vsakem primeru izvid govori v prid progressa mehlokotivnega invazivnega procesa retroperitonealno.

UROLOŠKI M KONZILIJ Z DNE 16.10.2018

Pri pacienti se zastavlja tudi d.d. dvom ali dejansko gre za urotelni karcinom desnega sečevoda oz. v kolikor dejansko gre za urotelni karcinom desnega sečevoda, je bolezen v progressu in bi bila potrebna uvedba druge linije sistemskega zdravljenja z zaviralcem imunskih nadzornih točk atezolizumabom, za kar pa je potrebna določitev izraženosti PD-L1 na limfocitih, ki infiltrirajo tumorsko formacijo.

A. Izpirék sečnega mehurja, filtrat:
Sumljivo za urotelni karcinom visokega gradusa.
 Reaktivne spremembe urotelnih celic.
 Kronično vnetje.
 Žlezna metaplazija.
 Kontaminacija s celicami ploščatega epitelija.
 Maloštevilni majhni, amorfni kristali.

KOMENTAR:
 Atipične urotelne celice, sumljive za urotelni karcinom visokega gradusa, so delno degenerirane.

Videti

ur. M. Škrlj

UROLOŠKI M KONZILIJ Z DNE 16.10.2018

Ga. _____ je na OI zdravi pod diagnozo: lokalno napredovali urotelni karcinom desnega uretra, temelji pa verifikaciji procesa na citologiji izpirka sečnega mehurja z dne 6.7.2018, kjer je podana diagnoza: sumljivo za urotelni karcinom visokega gradusa (atipične urotelne celice, sumljive za urotelni karcinom visokega gradusa, delno degenerirane).

Pacientka ima vstavljeno desnostransko nefrostomo. Od 28.8.2018 do začetka oktobra je gospa prejela 2. ciklusa prilagojene KT po shemi karboplatin, gemotabin, s 3. ciklusom naj bi gospa pričela 10.10.2018, vendar je bila sprejeta v poslabšanem stanju z vodnilno simptomatiko intenzivnega otekanja desne spodnje okončine.

Opravljene preiskave doppler ven spodnjih okončin in pa CT abdomna z dne 11.10.2018 potrđijo novo nastalo trombozo vene kave inferior, kot posledico obsežnega mehlokotivnega infiltrata desno retroperitonealno, ki obrača veno kavo inferior, le-ta je v zgornjem delu še prehodna, vendar močno stisnjena, v spodnjem delu pa trombozirana.

Glede na dejstvo, da nimamo na voljo izhodnih posnetkov CT abdomna iz SB Jesenice 19.6.2018, je primerjava dinamike bolezni napravljena na podlagi izvidov opravljenih preiskav, v vsakem primeru izvid govori v prid progressa mehlokotivnega invazivnega procesa retroperitonealno.

Pri pacienti se zastavlja tudi d.d. dvom ali dejansko gre za urotelni karcinom desnega sečevoda oz. v kolikor dejansko gre za urotelni karcinom desnega sečevoda, je bolezen v progressu in bi bila potrebna uvedba druge linije sistemskega zdravljenja z zaviralcem imunskih nadzornih točk atezolizumabom, za kar pa je potrebna določitev izraženosti PD-L1 na limfocitih, ki infiltrirajo tumorsko formacijo.

Pri pacienti je torej nujno potrebna histološka verifikacija retroperitonealnega oz. urotelnega procesa, zaradi katere histološke diagnoze oz. v kolikor se potrdi urotelni karcinom, zaradi dejavnice izraženosti PD-L1, kar potrebujemo za odločitev o nadaljnjem zdravljenju.

Po pregledu pacientkine radiološke dokumentacije je podano mnenje, da je histološki izvid možno pridobiti z ureteronefroskopijo, z odvzemanj tkovnega vzorca.

Zanimljivo je, da v urotelnem karcinomu ni prisotna metastaza v limfne vozle, kar je značilno za urotelni karcinom visokega gradusa. Zato je potrebno opraviti dodatne preiskave, da se potrdi dejavnice izraženosti PD-L1 na limfocitih, ki infiltrirajo tumorsko formacijo.

Zanimljivo je, da v urotelnem karcinomu ni prisotna metastaza v limfne vozle, kar je značilno za urotelni karcinom visokega gradusa. Zato je potrebno opraviti dodatne preiskave, da se potrdi dejavnice izraženosti PD-L1 na limfocitih, ki infiltrirajo tumorsko formacijo.

Komentar na mnenje konzilija ?

12.10.18 - ODPIST - BŠKABINC/UKUHAR

Glede na radiološko ugotovljeno trombozo vene kave inferior pri gospe uvedemo terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina. Opravljen CT abdominala poleg tromboze vene kave inferior pokaže še perzistentno obsežno retroperitonealno mehkužljivo formacijo, ki intenzivno utesnjuje veno kavo inferior. Glede na izvid opravljene CT preiskave ocenjujemo, da gre pri bolnici za progres boleznj, ker se ob tem postavlja tudi dvom o obsežnem lokalnem napredovalem urotelnem karcinomu desnega sečevoda.

Bolniščno dokumentacijo 16.10.2018 predstavimo na urološkem konziliju - glej zapis urološkega konzilija 16.10.2018.

Sklep konzilija je, da je pri bolnici potrebna histološka verifikacija mehkuživne formacije retroperitonealno, prvič zaradi razjasnitve dd dvoma in v kolikor bi bil potrjen urotelni karcinoma zaradi določitve izraženosti PDL-1, ki je potreben zaradi plana nadaljnjega zdravljenja.

Bolnica je bila sicer odpuščena v domačo nego v zadovoljivem splošnem počutju s terapijo Fragmin 7500 enot s.c. zjutraj in 5000 enot s.c. čez 12 ur, po 4-ih tednih je odmerek Fragmina potrebno znižati na 5000 enot s.c./12 ur oz. 10000 enot s.c./24 ur. V ostalem spremljajoče terapije (Eubýros, Prensessa, Lekadol, Metamizol) ne spreminjamo.

Gospe bo s strani KO za urologijo UKC Ljubljana čimprej klicana za predviden diagnostični poseg. Po zaključeni obravnavi v UKC Ljubljana je predvideno nadaljevanje zdravljenja na O.I..

Zahvalitev: lokalno napredovali urotelni karcinom desnega uretra, na novo odkrita GVT vene kave inferior - uvedba specifičnega zdravljenja GVT z nizkomolekularnim Heparinom ter dodatno diagnostika ob sumu na progres malignoma.

13.11.18 - POTRDILO - OBVESTILO - RDEVJAK/UKUHAR

Spožtovani kolega,

po telefonskem pogovoru z bolnico

zavimo, da termina za poseg pridobitve biopsata tumorja retroperitonealno še ni prejela.

V skladu z zapisom urološkega konzilija (v prilogi) vas naprošam, da bolnico obvestite o terminu posega.

Z lepimi pozdravi,

Prošnja svojcev za pregled / sprejem na OI zaradi progredientnega poslabševanja bolnišničnega splošnega počutja -

- neurejena huda bolečina v abdomnu,
- upad psihofizične kondicije (gospa povsem nepokretna)
- inapetence, hujšanje
- hematurija iz PNS

21.01.19 - SPREJEM - BŠKABINC/DRABIČ/LKRISTAN

STATUS: PS po WHO je 3, neprizadeta, pogovorljiva, vendar slabotna, onemogla, shujšana, kardiorespiratorno stabilna, afebrilna, eocianotična, blago ikterična. Koža topla, suha, normalne barve, vidne sluznice primerno prekravljene. Glava in vrat: brez posebnosti.

Prsni koš: simetrično globljev, dihanje avskultatorno čisto, brez pridruženih pokov ali piskov.

Srčna akcija redna, slišen blag sistolni šum nad prekordijem.

Trebuš: nad nivojem prsnega koša, v desnem kvadrantu tipna velika trda rezistenca, ki sega tudi pod levi rebri lok, sicer neboleča, peristaltika slaba. Ledveni poklep neboleč.

Okončine: obsežen vtisljiv edem cele desne okončine in leve, predvsem v predelu goleni.

GOSPO SPREJMEMO NA ODDELEK H1 za ureditev podpome terapije in odločitev glede nadaljnjega zdravljenja.

[redacted] je bila 06.12.2018 sprejeta na KO za urologijo zaradi predvidenega diagnostičnega URS-a tumorja desnega ureterja.

Po predoperativni pripravi, ki je bila v mejah normale, smo bolnico 07.12.2018 operirali.

Napravljen je bil diagnostični URS, odvzeli koščki tkiva iz desnega ureterja. Histološko je šlo za invazivni urotelni karcinom, HG, z invazijo v lamino proprijo, pT1. V bližnjih ni bilo zajete muskulature. Gre za gospo, ki se zdravi zaradi znanega napredovelega urotelnega karcinoma desnega ureterja na Onkološkem inštitutu, je po K1, zaradi progressa bolezni predvideva¹⁰ zdravljenje z atezolizumab-om zato so potrebovali histološko verifikacijo tumorja. Pooperativno je bila premeščena v EIN. Prejemala je analgetiko, antibiotično, antitrombotično zaščito. Vstavljen je imela stalni kateter katerega smo 1. pooperativni dan odstranili.

09.12.2019 gospo odpuščamo v domačo oskrbo. Ob odpustu je naprizedela, orientirana, afebrilna.

Prikaz primera bolnika z rakom sečnega mehurja

Dušan Mangaroski

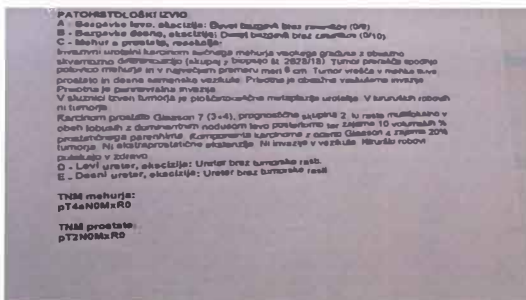
Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana 18 april 2019

Prikaz primera

- 62-letni bolnik, bivši kadilec, z negativno družinsko onkološko anamnezo, je bil pregledan s strani urologa zaradi makrohematurije v aprilu 2018.
- 30/4/2018 je bila opravljena transuretralna resekcija sečnega mehurja (TUR).
- Patohistološki izvid: invazivni urotelni karcinom visokega gradusa z žariščno ploščatocelično diferenciacijo. Tumor vrašča v muskularis proprijo (pT2).
- 10/7/2019: CT prsnega koša in trebuha s KS : brez znakov razsoja maligne bolezni.

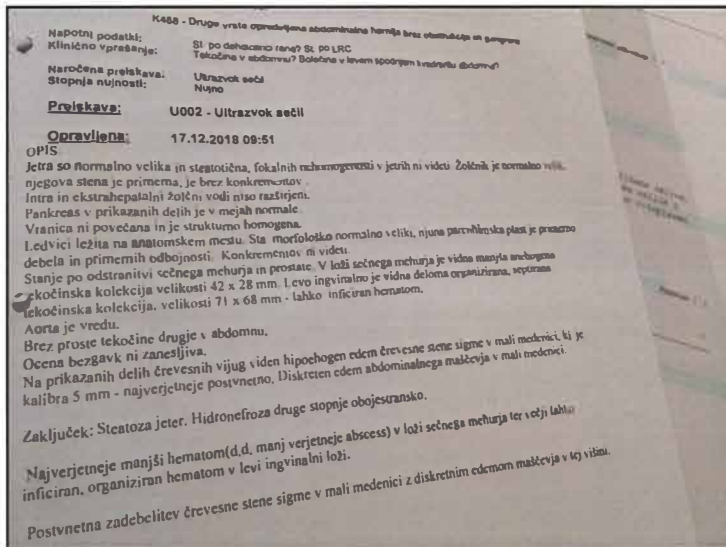
Prikaz primera

- 30/8/2018: ponovni TUR; Patohistološki izvid: : invazivni urotelni karcinom visokega gradusa s ploščatocelično diferenciacijo, delno nekrotičen. Tumor vrašča v muskularis proprijo (pT2).
- 21/11/2018: radikalna cistoprostatektomija z regionalno limfadenektomijo



Prikaz primera

- UROLOŠKO – ONKOLOŠKI KONZILIJ Z DNE 04/12/2018
- Sklep konzilija: pri gospodu je indicirano sistemsko zdravljenje. Naročen je na pregled dne 18/1/2019 na H1 oddelek, OI Ljubljana.
- 12/12/2018: predčasni ambulantni pregled zaradi "malo" odprte rane, klinično ugotovljena manjša dehiscenca z delčkom verjetno peritoneja.
 - Sprejet in operiran, napravljena revizija in hernioplastika intraoperativne rane. Operativni in pooperativni potek bp. Lab. CRP 120, uveden Amoksiklav per os 2x1000 mg



Prikaz primera

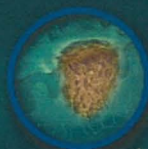
- 18/1/2018: dobro splošno počutje, 4-5 dni opaža kašelj z občasno krvavim izmečkom, shujšal je 5 kg, PS po WHO 1, nad pljuči avskultatorno slišni nežni pokci; Lab. Izvidi: L 16.4, AST 0.87, ALT 1.11, CRP 70, ECC 79 ml/min. Napoten je bil na na RTG pljuč in ponovni UZ trebuha;
- 21/1/2018: RTG pljuč: difuzno v pljučih zasevke do velikosti 2,6 cm.
 - UZ trebuha: patološke kolekcije v mali medenici; kolekcija iliako-ingvinalno ima videz organiziranega hematoma, postoperativni serom desno iliako-ingvinalno, na mestu odstranjenega sečnika pa je bolj hiperehoga formacija – hematoma?
- Sprejem na oddelek.

Prikaz primera

- Hospitalizacija od 21/1/2019 do 24/1/2019
 - CT trebušnih organov s KS: obsežen recidiv lokalno na anatomske mestu mehurja, obojestransko obturatorno s številnimi patološkimi bezgavkami ob iliakeh ter recidivom v postoperativni brazgotini. Številne metastaze v pljučih.
 - V času hospitalizacije je prejel 1A ciklus kombinirane kemoterapije (KT) v sestavi Gemzar/Cisplatin.
- 29/3/2019: dobro splošno počutje, hemoptize so izvele, zdravljenje prenaša brez resnih neželenih učinkov, prejme 4 ciklus KT

Prikaz primera

- 1. Ponovitev CT preiskav predoperativno?
- 2. Kdaj KRG zdravljenje po TUR in CT preiskavah? Predoperativna KT?



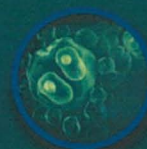
Melanom¹



Nedrobnocelični
pljučni rak¹



Urotelijski
karcinom¹



Hodgkinov
limfom¹



Ploščatocelični
karcinom glave
in vratu¹

KEYTRUDA
(pembrolizumab, MSD)

References: 1. Keytruda EU SmPC

**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije. Bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljene ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih.

Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim karcinomom ali HNSCC; Pri bolnikih z NSCLC je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo. Bolnike s predhodno nezdavljenim urotelijskim karcinomom ali HNSCC je treba za

zdravljenje izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo.

Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj s kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odlomitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Za primere, kjer je treba zdravljenje zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1 in kadar je treba zdravilo KEYTRUDA trajno ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila prosim pogledajte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadok čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih in infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati.

Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 4.948 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim karcinomom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,3 mesece (v razponu od 1 dneva do 31 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (34,1%), izpuščaji (22,7%), navzea (21,7%), diareja (21,5%) in pruritus (20,2%). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 791 bolnikih NSCLC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (49%), anemija (48%), utrujenost (38%), zaprtost (34%), diareja (31%), nevropenija (29%), in zmanjšanje apetita (28%). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67%, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66%. Za celoten seznam neželenih učinkov prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Način in režim izdaje zdravila: H – Predpisovanje in izdaja zdravila je samo na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

Datum zadnje revizije besedila: 28. marec 2019



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50
Pripravljeno v Sloveniji, marec 2019; SI-KEY-00002 EXP: 03/2021

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.