

Проф. др Јован СТОЈКОВ и др Јово БОГДАНОВИЋ

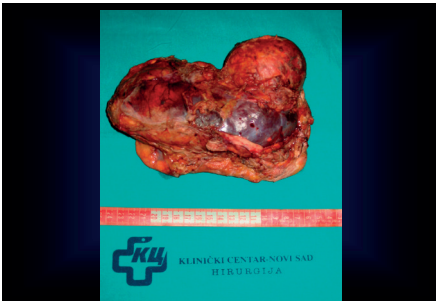
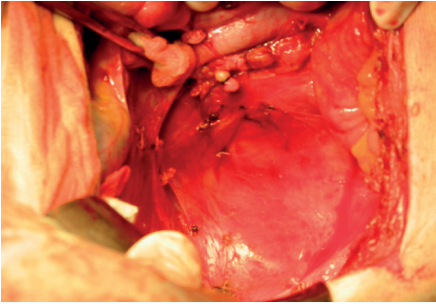
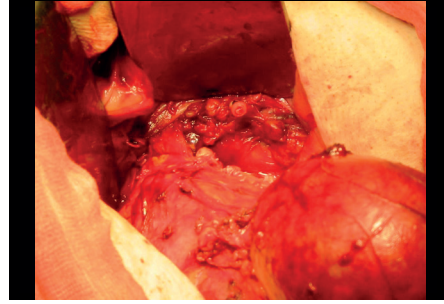
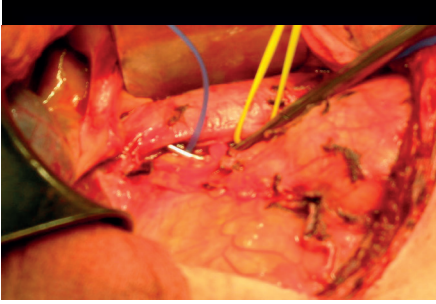
МОГУЋНОСТИ САВРЕМЕНОГ ЛЕЧЕЊА У УРООНКОЛОГИЈИ

Протекли век, а посебно две последње декаде, услед експлозије нових научних сазнања, као и бржи развој нови технолошких решења, могућности савременог лечења тумора мокраћног полног система бележе, са једне стране охрабрујуће резултате а са друге стране отварају нове хоризонте и непредвидиве могућности. Нажалост, и поред свих савремених опција, многи уроонколошки ентитети још увек су несавладани терапијски проблем. Ипак, мора се признати, искуства су показала у последњој декади прошлог века да укупни прогрес даје охрабрења за лечење пацијената од малигних болести и са лошом прогнозом.

Један од тумора урогениталног тракта са лошом прогнозом је и карцином бубрежних ћелија (RCC-Renal Cell Carcinoma). Ипак, уважавајући онколошке принципе раног откривања тумора, те примена савремене хирургије – радикална нефректомија, те ађувантне (додатне имуно терапије) и других савремених метода, дају наду за успех у лечењу ових пацијената.

У последњој декади прошлог века бележимо задивљујући успех лапароскопске хирургије. Минимално инвазивна техника штеди пацијента од проширене хируршке трауме и свакако даје значајну могућност минуциозне хирургије. Смањује број компликација, доприноси бржем постоперативном опоравку, те даје много детаљнију експлоатацију самог органа и туморске пролиферације.

Радикална нефректомија подразумева уклањање бубрега са тумором и надбубрежном жлездом унутар Геротине фасције, те ексцизијом локорегионалних лимфних жлезда. Приступи могу бити: отворена хирургија – трансперитонеална или екстраперитонеална и друго лапароскопска, односно ретроперитонеоскопска.

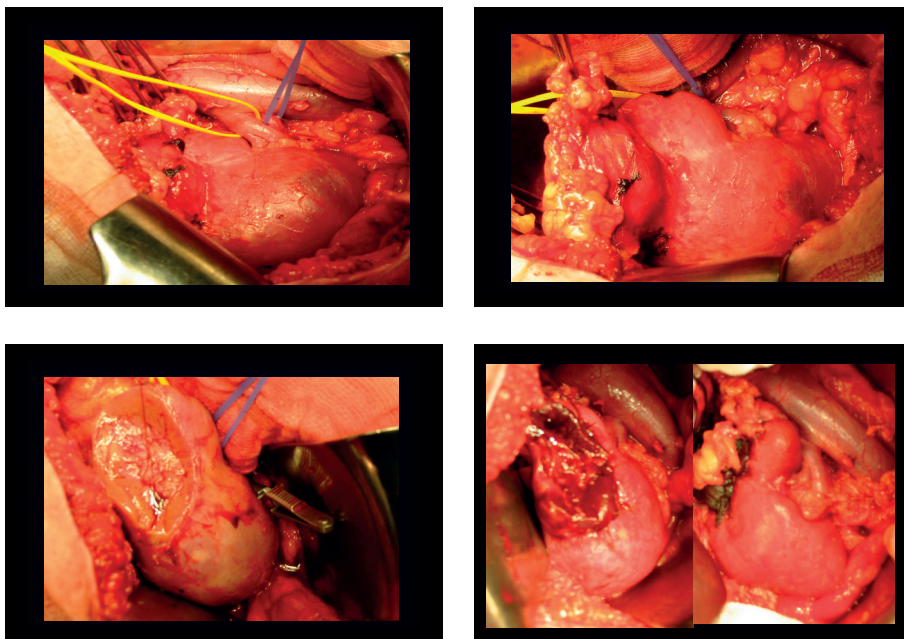


Parcijalna nefrektomija

- PNx podrazumeva uklanjanje samo tumora sa/bez okolnog parenhima i masne kapsule.
- Pristupi:
 - ✓ Otvorena hirurgija - transperitonealni
 - extraperitonealni
 - ✓ Laparoskopija

У хирургији онколошких процеса данас све више превладава мишљење да је неопходна такозвана поштедна хирургија оболелог органа, уз стриктно поштовање онколошких принципа. Било да се ради о тзв. отвореном хирургијом или све више минимално инвазивном хирургијом то јест лапароскопија или ретроперитонеоскопија.

У пацијената са локализованим тумором бубрега који не прелази дијаметар од 4 cm, добро локализован и без инвазије околног паренхима бубрега, а такође да није прогредирао у локорегионалне лимфне жлезде, индикувана је поштедна тзв. „nephron sparing“ процедура. Све су бројнија саопштења у литератури да многе предности над тзв. парцијалном нефректомијом доказују предност лапароскопске хирургије – „nephron sparing“.



Како се из ових података види, постоје очигледне предности лапароскопске парцијалне нефроктومیје у погледу трајања процедуре као и времена хоспитализације, док је време исхемије бубрега још увек дуже читавих 10 минута. Број компликација такође указује да ова метода још није постала рутинска, да свакако зависи од обучености хирурга.

Otvorena vs laparoskopiska PNx

Gill I. J Urol 170: 64, 2003

	otvorena	laparoskop.
broj bolesnika	100	100
veličina tumora (cm)	3.3	2.8
trajanje operacije (min)	232	180
vreme ishemije bubrega (min)	18	28
komplikacije (%)	13	16
trajanje hospitalizacije (dani)	5	2

ALTERNATIVNE
TERAPIJSKE OPCIJE ZA
TUMORE BUBREŽNOG PARENHIMA

Брзи технолошки развој данас омогућује примену многих нових алтернативних метода у онкохирургији користећи алтернативне енергије, ниске температуре (замрзавање ткива), радиофреквент-

не таласе, као и фокусирани ултразвук високе енергије. Новија саопштења говоре о охрабрујућим резултатима њихове примене.

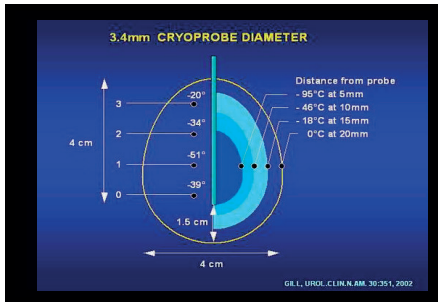
Nove tehnologije

Tehnike ablacije

- Криоаблација тумора бубрега
- HIFU
- Ablација тумора radiotalasima

Zašto su atraktivne tehnike ablacije?

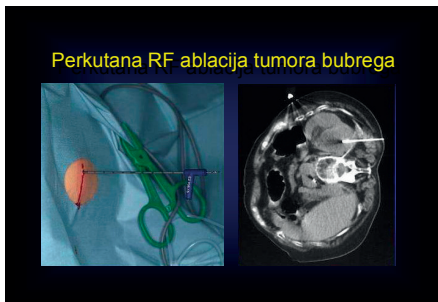
- RCC < 4 cm su
 - ✓ sferični
 - ✓ unifokalni
 - ✓ periferno lokalizovani
 - ✓ lako dostupni



Laparoskopska krioablacija tumora bubrega

	n	follow-up (meseci)	recidiv
Gill, 2003	51	18	1
Lee, 2002	20	18	0
Harmon, 2003	76	17	3
Nadler, 2003	15	15	1
Nakada, 2003	16	13	0
	178		5 (2.8%)

Шта је то што ове алтернативне технике чини атрактивним? Иако је њихова примена за сада ограничена на туморе мањих од 4 цм у пречнику. Да су сферичног облика, пожељно унифокални, лако доступни и периферно локализовани. И поред ових ограничења, могу се ипак примењивати и у лечењу мултифокалних туморских лезија (von Hippel – Lindau sindrom).



Perkutana RF ablacija tumora bubrega

	n	follow-up (meseci)	recidiv
Mc Govern, 2003	55	10	6
Mayo-Smith, 2002	32	9	6
Su, 2003	29	9	2
Pavlovich, 2002	21	2	5
Lisson, 2003	21	17	3
	158		22 (14%)

Илустративно је приказана ефикасност криохирургије како са дијаметром туморске масе опада интензитет замрзавања ткива, та-

ко да у зони од 50 mm од центра тумора температура износи 0 С степени. Сонда за криохирургију тумора може се апликовати лапароскопским путем. У погледу инциденце рецидива број није тако значајан тако да су резултати ове методе прихватљиви.

Радиофреквентна аблација тумора бубрега постиже се апликацијом радио таласа индукованих високофреквентним ел. струјама. Радио таласи изазивају повећано молекуларно кретање у ћелији што подиже температуру и има за последицу некрозу туморских ћелија. Ради постизања терапијског ефекта потребна је температура од 40 С до 70 С степени.



Fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta - HIFU

	n	rezidualni tumor
Marberger, 2002	16	14
Oxford, 2002	2	2
	18	16 (89%)

Marberger M. BJU Int, 2002

Dokazi efikasnosti

	CRYO	RF	HIFU
eksperimentalni	+	+	-
klinički – radiološki	+	+	-
klinički – histološki	+	-	-
klinički – dugoročni	-	-	-

Примена фокусираног ултразвука високе енергије у перспективи може бити метода са добрим резултатима иако су досадашња саопштења још увек неубедљиве ефикасности.

Ако упоредимо све ове три алтернативне терапијске опције главне замерке методама најпре што не постоје дугорочни клинички резултати ефикасности, непоуздана је хистопатолошка верификација. Како су резултати још недовољно уверљиви, предстоји још доста рада на њиховом унапређивању.

ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ЗА УЗНАПРЕДОВАЛЕ ТУМОРЕ БУБРЕЖНОГ ПАРЕНХИМА

Узнапредовали карцином бубрежног паренхима (RCC) има лошу прогнозу. Савремена имунотерапијска метода – употреба цитокина ипак даје охрабрујуће резултате.

Adjuvantna terapija

- sistemska imunoterapija citokinima
 - lokalna imunoterapija citokinima
 - antitela
 - celularne terapije i vakcine
 - hemoterapija

Sistemska terapija citokinima

- visoke doze IL-2, i.v. (RR 21%)
- niske doze IL-2, i.v. (RR 13%)
- IL-2, s.c. (RR 10%)
- preživljavanje duže u grupi lečenih visokim dozama IL-2 i.v.

Yang et al J Clin Oncol 2003

Kombinovana sistemska terapija

režim	preživljavanje	
	%	meseci
A IFN α 2a s.c.+IL-2 s.c.+5 FU i.v.	37	25
B A + 13-cisretinoin	41	27
C IFN α 2a s.c. + vinblastin	21	16

Atzpodien et al. Br J Cancer 2003

Lokalna terapija citokinima

- aerosol IL-2 u visoko rizičnih bolesnika
- 18 MIJ u tri dnevne inhalacije 10 dana
 - боуван квалитет живота
 - мања тоksičnost i мање nus-efekata
 - raspon preživljavanja bez progresije 0.3 - 43 meseca (median 8.7)

Merimsky et al. Ann Oncol 2004

Једна од метода која се данас примењује је ађувантна системска имунотерапија цитокинима. Yang et al. саопштава резултате праћења пацијената чак до 7,4 године просечног преживљавања. Системску терапију цитокинима проводи у високим дозама IL-2 i. v. (у болусу). У тој скубини постигао је веома добар проценат повољног реаговања, чак 21%. Применом ниских доза тај постотак је нижи (13%), а применом IL-2 субкутано успех је забележен свега у 10%. Постоје устаљени протоколи тзв. комбиноване системске терапије.

У скубини високоризичних пацијената практикује се тзв. локална цитокина методом аеросол инхалације IL-2 и то 18 MIJ у три подељене дозе током десет дана. Пошто је плућни паренхим медијатор интеракције између цитокина и имуног система, избегавају се драстичне реакције пацијената које се догађају приликом системске примене. На тај начин смањује се општа токсичност и постиже се очува-

њем квалитета живота. Преживљавање без прогресије болести од три недеље до 43 месеца. Примена комбиноване системске терапије спроводи се према устаљеним схемама, просечни проценат преживљавања је од 21 % и 16 месеци до 37 % и 25 месеци праћења.

Antitela

- antitela koja blokiraju G250
 - 8 pts - 1 CR, 1 PR, 22% bez progresije
- antitela koja blokiraju receptore EGF (epidermalnog faktora rasta) - Cetuximab
 - 55 pts - bez CR ili PR
 - preživljavanje bez progresije 57 dana

Motzer RJ et al Invest New Drugs 2003

Celularne terapije i vakcine

- vakcina neefikasna u mRCC
- T ćelije aktivirane sa CD3, i CD28 antitelima + leukofereza + 10 MIJ IL-2 s.c. 10x/ciklus
- medijan preživljavanja bez progresije 4 meseca

Thompson JA et al. Clin Cancer Res 2003

Ординирање антитета у лечењу RCC представља још једну ађувантну методу. Она могу бити која блокирају ендотелијални фактор раста, која блокирају G250 и која блокирају рецепторе фактора епидермалног раста EGF (Cetuximab).

Покушај тзв. целуларне терапије још увек су недовољно успешни. Вакцина је неефикасна такође. У примени су такође методе апликације активираних ћелија са CD3 и CD28 антителима уз леокофореу и 10 MIJ IL-2 s.c. и то 10 циклуса. (Thompson JA et al. Clinical Cancer Research 2003).

Сва рецентна саопштења говоре да је хемотерапија неефикасна у лечењу RCC. Iressa је применио протокол ZD 1839 који подразумева администрацију Tetrathiomolibdat, затим комбинацију гемцитабина и 5-флуороурацила. У групи од 153 пацијента преживљавање је бележено од 3 до 20 месеци. Комбинација Vinblastina и Estramustin фосфата такође не бележи спектакуларне резултате јер је преживљавање од 8 до 24 недеље. У литератури се помиње примена протокола FOLVOX – 4 (irinotecan, cisplatinum и mitomycin), при чему је преживљавање 4, 8 месеци.

Лапароскопска радикална нефректомија данас је стандардна метода у лечењу локализованих тумора у самом органу. Непобитно су доказане многе предности ове хирургије у односу на отворену у погледу времена трајања процедуре, мањег губитка крви и, свакако, постоперативни опоравак.

Криоаблација и радиофреквентна аблација тумора иако су за сада методе са ограниченим индикацијским спектром имају своје место у савременом лечењу RCC.

HIFU користи фокусирани сноп UZ таласа и њој предстоји даље усавршавање ради боље ефикасности.

Узнапредовали тумори бубрежног епитела РЦц иако имају лошу прогнозу применом савремених имунотерапијских протокола базираних на дејству цитокина, ипак дају охрабрујуће резултате.

ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ЗА ТУМОРЕ ТЕСТИСА

У савременом лечењу тумора тестиса значајну улогу има хирургија примарног тумора и метадепозита (лимфне жлезде, плућа и друге евентуалне висцералне или костне метастазе). Нарочиту пажњу бројна рецента саопштења посвећују питању хируршког лечења тумора не семиношког типа у клиничком стадијуму I, затим у стадијуму II (A/B), и најзад значају хирургије лечења резидуалних туморских маса након хемиотерапије.

Radikalna orhiektomija

- ROx podrazumeva uklanjanje testisa sa tumorom i epididima u ovojima te semene vrpce do otvora ingvinalnog kanala.
- Pristup:
 - ✓ Otvorena hirurgija - ingvinalni

Retroperitonealna limfadenektomija

- RPLA podrazumeva uklanjanje limfnih žlezda iz područja primarne limfne drenaže testisa.
- Pristupi:
 - ✓ Otvorena hirurgija - transperitonealni
 - ✓ Laparoskopija



Излечивост не семенимских тумора тестиса у стадијуму I достиже данас целих 99%, те су тумори тестиса данас парадигма излечивих малигнома у мушком делу хумане популације. I у овом стади-

јуму постоје 2 основне терапијске опције: ретроперитонеална лимфаденектомија (RPLND) или делимично ризична метода стриктног надзора (surveillance). Друга метода односи се на групу пацијената ниског ризика. Док за групу високог ризика (ембрионални карцином тестиса) обавезна је (RPLND) и ађувантна хемиотерапија.

У коректно начињеним студијама клиничко-патолошке класификације, нађено је да 20% до 25% у стадијуму I, има доказане окултне метастазе ретроперитонеалних лимфних жлезда. Уколико се установе васкуларне инвазије малигним ћелијама, тада 48% пацијената припада високоризичној категорији. У веома високом проценту, они ће убрзо имати манифестне метастазе у ретроперитонеалним лимфним жлездама (61%), а око 25% ће имати и плућне метастазе. Процент рецидива нискоризичних пацијената износи 14% до 22%.

Класична ретроперитонеална лимфаденектомија подразумева уклањање лимфних жлезда и подручја примарне лимфне дренаже и може бити једнострана (унилатерална), модификована RPLND, као и билатерална, трансперитореална лимфаденектомија.

У последњих десет година значајно место све више заузима лапароскопска RPLND, нудећи мању оперативну трауму, мањи број интра и постоперативних компликација, одличну визуелизацију оперативног поља (магнификација препарата од 4 до 10 пута) много прецизнију поштеду вегетативних нервних влакана који су одговорни за антероградну ејакулацију, као и многе друге предности. На табели 25 дате су терапијске опције стадијума I семинома и несеминома.

У погледу терапијских опција за стадијум IIA за семиномом је искључиво зрачна терапија док за несеминомом су предложене две опције RPLND нерве спеаринг или хемиотерапија. У погледу методе избора стриктног надзора (surveillance) за туморе тестиса ниског ризика оба типа могу се дискутовати предности и недостаци ове методе. Предности су да се спроводи лечење доказане болести а недостаци су субјективне природе, који зависе од схеме контроле пацијената (follow up), као и чињеници да се за доказани релапс тумора сада мора спровести 4-6 циклуса пуних доза хемиотерапије. Чињеница је да се релапс обољења јавља чак у 46% до 83% пацијената.

Предности RPLND су у чињеници да постоји могућности екзактне верификације туморских промена у лимфним жлездама омогућујући тиме егзактну класификацију (staging). Након ове хируршке процедуре проценат рецидива је веома мали, од 0% до 2% и такође на великом броју пацијената од 60% до 75% након хирургије није потребна адјувантна хемотерапија.

TERAPIJSKE OPCIJE ZA TUMORE TESTISA NISKOG STADIJUMA	
Stadijum I	
SEMINOMI	NESEMINOMI
<ul style="list-style-type: none"> ▪ surveillance ▪ zraèna terapija ▪ hemoterapija 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ surveillance ▪ RPLA - nerve sparing ▪ hemoterapija
Stadijum IIA	
SEMINOMI	NESEMINOMI
<ul style="list-style-type: none"> ▪ zraèna terapija 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RPLA - nerve sparing ▪ hemoterapija

Наравно постоје и недостаци ове методе тако да неки аутори наводе да је веома висок проценат непотребно оперисаних пацијената, чак 70%, те да постоји изванредан проценат морбидитета интра и постоперативног времена лечења. Примарна хемиотерапија је индикована за пацијенте са високоризичним туморима (васкуларна инвазија и ембрионални карцином). Немачка студијска група за герминативне туморе тестиса (GCGG) дала је једну веома практичну поделу пацијената за могућу прогнозу лечења и преживљавања преко 5 година и дели их у три основне групе на основу туморских маркера и локализације метастатских промена. На табели 31 дат је приказ терапијских протокола за лечење тумора тестиса високог ризика. На сл. 32 и 33 дат је схематски приказ праћења и лечења резидуалних маса семиномских и несеминомских тумора након примарне терапије. На табели 34 дат је предлог тзв. salvage хемотерапије. У пацијената са тзв. одложеним релапсима тумора након две или више година прогноза је углавном лоша. Постоје у високом проценту тзв. хемиорезистентни стемови малигних ћелија, тако да ни додатна хемиотерапија често није довољна већ се мора прибећи поновљеним хируршким дисекцијама резидуалних односно рецидивних туморских маса.

Prednosti i nedostaci surveillance-a

prednosti

- 3 лећење доказане болести (30%)

nedostaci

- 3 детекција болести зависи од шеме follow-up-a
- 3 пуна доза хемотерапије за релапс (4 циклуса)
- 3 већина релапса у retroperitoneumu (46-83%)

Prednosti i nedostaci RPLA

prednosti

- 3 верификација тумора (тачан staging)
- 3 рецидив 0-2%
- 3 60-75% не треба адјуватну терапију

nedostaci

- 3 70% беспотребно лећених
- 3 8-10% развија плућне метастазе
- 3 морбидитет оперативног лећења

Prednosti i nedostaci primarne hemoterapije

- хемотерапија резервисана за високоризијне туморе (vaskularna invazija, >80% embrionalnog karcinoma)

■ prednosti

- 3 рецидив 3%

■ nedostaci

- 3 50 % беспотребно лећених
- 3 акутна тоksiеност и привремени губитак fertile моћ
- 3 секундарни maligniteti?

TERAPIJSKE OPCIJE ZA TUMORE TESTISA VISOKOG STADIJUMA

Staging sistem na osnovu prognoze

International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCG)

grupa	markeri AFP i β hCG	lokalizacija	5.god preživljavanje
dobra	< 1000	vanplućne visceralne metastaze	> 90%
srednja	1000-10000	vanplućne visceralne metastaze	> 75%
loša	>10 000	vanplućne visceralne	< 50%

Lečenje tumora testisa visokog stadijuma

- neoadjuvatna хемотерапија

- средња и лоша група 4 циклуса хемотерапије

- добра група 3 циклуса хемотерапије

- ресекција резидуалних маса

- 3 индикована по нормализацији маркера

- 3 немогуће унапред оћекивати налаз хистологије

Rezidualne mase seminoma

- нема резидуалних маса - follow-up

- резидуалне масе \bar{O} CT на 3 месеца

- маса се смањује \bar{O} CT на 3 месеца

- маса иста \bar{O} хирургија (> 3 cm)/ ирадијација

- маса се увећава \bar{O} "salvage" хемотерапија

Rezidualne mase neseminoma

- лимфне жлезде веће од 1 cm

- резидуалне масе \bar{O} CT на 3 месеца

- 27-52% фиброза - некроза

- 38 - 45% тератом \bar{O} обавезна ресекција

- 3 - 35% резидуални карцином \bar{O} ресекција

- фиброза - некроза се не могу предвидети

Salvage hemoterapija

- 20-30% ne postiže CR nakon prve linije hemoterapije a 10% doživi relaps
- samo etopozid i ifosdamid imaju RR >25% u bolesti refrakternoj na cisplatin
- VIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatinum)
- 30% refrakternih bolesnika je izleživ

ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ЗА ТУМОРЕ ПРОСТАТЕ

За туморе простате који су локализовани у самој жлезди метода избора лечења јесте радикална простатектомија. Ова хируршка процедура подразумева уклањање жлезде са тумором у целости, капсулом семеним кесицама и локорегионалним лимфним жлездама. Приступу су вишеструки: отворена хирургија која може бити ретропубична екстраперитонеална и перинеална као и савремена рапалоскопска радикална простатектомија. На сл. 35 изнети су фактори који утичу на избор терапије. Од нарочите важности је егзактна преоперативна дијагностика којом се одређује стадијум одмаклости обољења класификација као и хистопатолошки степен дедиференцијације туморских ћелија (Gleason score). Од не мањег значаја веома је важно утврдити постојање евентуалних коморбитетних стања, животну доб пацијента у односу на статистички очекивано преживљавање. Након постављања дефинитивне дијагнозе коначну одлуку о начину лечења доноси сам пацијент кога је лекар претходно детаљно упознао са појединостима компликацијама и свим релевантним чињеницама у вези са његовим лечењем. Такође, веома је значајна реална могућност надлежне уролошке службе: опремљеност, хируршка увежбаност и остали пратећи фактори (анестезија, реанимација и дијагностички сервис и др.).

Radikalna prostatektomija

- RPx podrazumeva uklanjanje prostate sa tumorom i kapsulom, semenim kesicama te lokolregionalnih limfnih zlezda.
- Pristupi:
 - ✓ Otvorena hirurgija - extraperitoneal. retropubični
 - perinealni
 - ✓ Laparoskopija

Faktori koji utiču na izbor terapije

- staging CaP
- Gleason score
- komorbiditet
- "life-expectancy"
- odluka informisanog bolesnika
- realne mogućnosti urološke službe

Staging CaP

- lokalizovani CaP T1a-T2b, N0, M0
- lokalno uznapredovali CaP T3a/b, N0, Mo
- diseminovani CaP T_{svaki}, N+, M+

На сл. 37 и 38 дати су модалитети терапије за локализовани карцином простате, као и детаљан предлог за модалитет тзв. пажљивог праћења (watchful waiting). Којим се пацијентима може предложити овакав модалитет третмана? То су свакако из групе локализованог карцинома простате без евидентних симптома да је очекивано преживљавање краће од 10 година те да је Gleason score једнак или мањи од 7. Наравно, у ту групу спадају и пацијенти који не прихватају активно лечење.

Watchful waiting Preživljavanje bez metastaza

gradus	5 god.	10 god
Gleason score 2-4	98%	87%
Gleason score 5-7	97%	87%
Gleason score 8-10	67%	34%

Chodak GW et al. N Engl J Med, 1994

Radikalna prostatektomija

- stage T1a-2b, N0, M0
- life expectancy > 10 godina
- Gleason score ≤7 (???)
- stage T3 sa ograničenom ekstrakapsularnom ekstenzijom, Gleason score ≤7, PSA < 20 ng/ml

Radikalna prostatektomija

Komplikacije	Incidenca (%)
perioperativna smrtnost	0-2.1
krvavljenja	1-11.5
povreda rektuma	0-5.4
tromboza dubokih vena	0-8.3
limforeja	1-3.0
curenje urina	0.3-15.4
stres inkontinencija urina	4-50
impotencija	29-100
stenozna anastomoze	2-14.6

Radikalna prostatektomija preživljavanje bez rasta PSA

Autor	n	5 god.	10 god
Zincke	3170	70%	52%
Catalona	925	78%	65%
Partin	894	87%	77%
Trapasso	601	69%	47%
Ohori	500	76%	73%

Radikalna radioterapija

- konvencionalna EBRT
- intersticijska radioterapija (brahiterapija)
- konformacijska radioterapija (3D CRT)

CaP T1-2 Nx/0, M0

Konvencionalna radioterapija preživljavanje bez bolesti

Autor	n	stage	10 god
Hanks	104	T1b-T2	67%
Zietman	504	T1-T2	65%
Hahn	135	T1a	100 %
		T1b	98%
		T2a	88%
	269	T2b	63%

Досадашња искуства бројних аутора утврђују нас у уверењу да је најбоља шанса за излечење да је радикална простатектомија (сл. 41). Овде су детаљно наведени елементи који одређују скупину пацијената кандидата за радикалну хирургију отворену или лапароскопску. На сл. 42 табеларно је приказана учешталост компликација у процентима приликом радикалне хирургије простате. На сл. 43 дат је преглед преживљавања пацијената након радикалне простатектомије без пораста PSA.

Modaliteti terapije za lokalno uznapredovali CaP T3a-4, N0, M0

- wachful waiting
- hirurgija - radikalna prostektomija
- iradijacija: EBRT
- hormonalna
- kombinovana

Watchful waiting

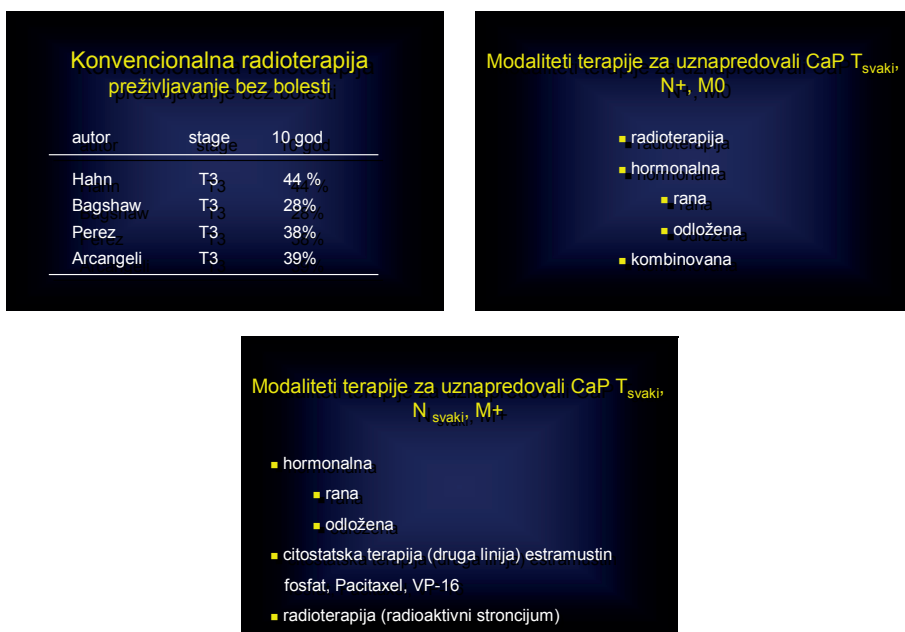
- asimptomatski bolesnici
- stage T3a-T4
- life expectancy < 10 godina
- Gleason score ≤7

Radikalna prostatektomija

- stage T3, N0, M0 - minimalna ekstrakapsularna ekstenzija bolesti (20% PSA free nakon 5 god.)
- life expectancy > 10 godina
- Gleason score ≤7 (???)
- PSA < 20 ng/ml
- neoadjuvatna hormonoterapija ??

Данас је све више саопштења веома ефикасне зрачне терапије рака простате. Сл. 44, 45 и 46. На сл. 46 дат је преглед преживљава-

ња болесника након конвенционалне радиотерапије који се креће од 63% до 100%. На сл. 47, 48 и 49 дати су модалитети лечења локално узнапредовалог карцинома простате. На сл. 49 треба истаћи да је време преживљавања болесника без релапса након конвенционалне радиотерапије веома значајан и креће се од 28% до 44%.



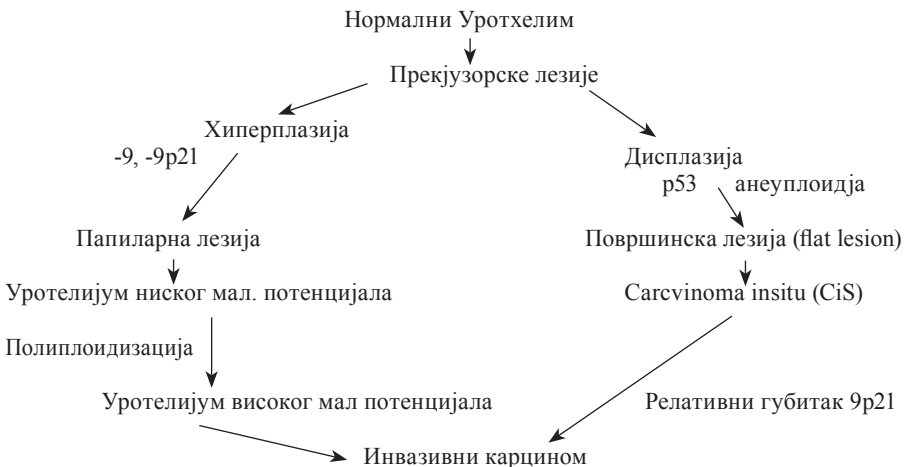
На сл. 50 предложен је модалитет лечења карцинома простате за стадијуме од T1-4 са доказаним метастазама у лимфним жлездама али без костних или паренхимских метастаза. На сл. 51 дат јер предлог терапије за узнапредовали карцином простате дакле за оне пацијенте у којих су доказане костне или паренхимске метастазе. Предлажу се у првој линији хормонална терапија (рана или одложена), у другој линији цитостатска а такође и за лечење костних метастаза радиоактивни стонцијум и бисфосфонати. Препоруке за праћење болесника након лечења приказане су на сл. 52 и овде истичемо да је од изузетне важности стриктно праћење тока болести како би се увеле све расположиве терапијске могућности. Не тако ретко и поред правовремене и добро планиране терапије долази до релапса обољења и погоршања општег стања болесника. Нажалост терапијске могућности су доста скромне и у обзир долази само палијативна терапија бола или неких других манифестних симптома.

У погледу праћења болесника лечених палијативним мерама ваља нагласити да протокол мора бити прилагођен сваком пацијенту посебно на основу релевантних симптома те прогностичних фактора. Не тако ретко праћење болесника је недовољно а исто тако се догађају чеште и непотребне дијагностичке процедуре.

У закључку треба истаћи значај правремене дијагнозе обољења, правилну класификацију и одабир модалитета лечења. Неопходна је добра сарадња пацијента и лекара од чега зависи одлука о модалитету лечења. Дужни смо да нагласимо да су бројне предности лапароскопске радикалне простатектомије над класичном како због бржег опоравка, мањег броја компликација и предности које пружа ова метода да се избегне повређивање тзв. неуроваскуларног бандла, који је одговоран како за потенцију тако и за континенцију урина након операције.

СТАНДАРДНЕ ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ТУМОРА БЕШИКЕ

Специфичност тумора мокраћне бешике прелазног епитела (transitional cell carcinoma ТСС) јесте у веома бизарној дедиференцијацији туморских ћелија, учешталости рецидива тумора, чеште прогресијенције малигнома од површинских у инвазивне па све до инфилтративних и метастатских облика његове онкогенезе. Ћелије рака мокраћне бешике ТСС носе у себи велики број генетских алтерација већ у првој фази његове малигне генезе. Друго својство јесте постојање два могућа диферентна молекуларна пута у процесу онкогенезе чији је приказ дат на следећој схеми.



Transuretralna elektresekcija

- TUR tumora mokraone beške je dijagnostičko-terapijska procedura čiji su ciljevi
 - uklanjanje čitavog vidljivog tumora - izlječenje
 - obezbjeđivanje adekvatnog uzorka za histopatološku ekspertizu

Faktori koji utiču na kompletnost resekcije

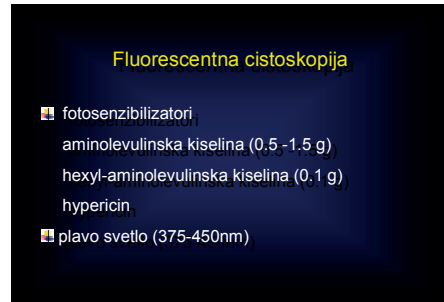
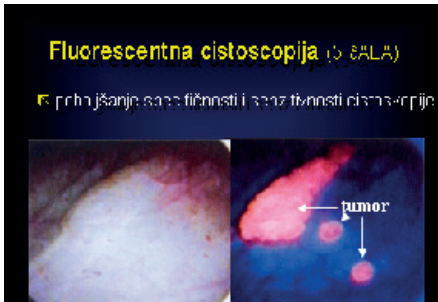
- obim infiltracije na prvoj resekciji
- broj tumora na prvoj prezentaciji
- iskustvo/veština resekcioniste
- tehnika resekcije
- adjuvantni tretman

Primarni TUR pT1 - sekundarni ?

autor	god.	n	pT0	pTis	pTa (%)	pT1	pT2
Ships	02	76	67	-	10.5	14.5	8
Herr	99	58	22	26	-	24	28
Rigaud	02	52	63.5	4	11.5	17	4
Brauers	01	42		36	19	16	24

Први пут молекуларне дедиференцијације туморске ћелије удружен је са губитком хромозома 9 што се манифестује појавом површних папиларних пролиферација. Други пут инактивацију p53 на месту 17p11, 3 у геномском ланцу а Rb на 13q14 месту геномског ланца са манифестацијом карцинома in situ (CIS, као и инвазивни тумори). У овом процесу дедиференцијације многи маркери корелирају са овим молелукалрним алтерацијама.

Нажалост, многи од њих нису довољно ни специфични, нити селективни да би ушли у широку клиничку примену. Суверени начин верификације туморске пролиферације уролтелијума јесте цистоскопија и биопсија, а у последње време тзв. PDD-fotodinamska cistoskopija (дијагностика) и дијагностичка ресекција туморских промена на слузници мокраћне бешике. Истичемо овај модалитет тзв. флуоресцентне цистоскопије при којој се користи цистоскоп са тзв. плавим светлом, као и специфичним индикатором, 5-аминолевулинска киселина (5-ALA) који се аплицира интравезикално те се адхерира специфично на туморске ћелије и тим се могу верификовати и најмање малигне лезије слузнице. Нажалост, у нашим условима ова метода још није ни у зачетку, иако није нарочито скупа.



Senzitivnost i specifičnost fluorescentne cistoskopije

Autor, god.	n pts	senzitiv. (%)	specif. (%)	prednost nad WLC
Zack, 01	1012	92	65	34
Filbeck, 99	120	100	96	29
Kriegmair, 94	78	100	68	-
Riedl, 99	52	95	43	25
Al Shukri, 00	53	96	52	-
Ehsan, 01	30	98	65	-

Савремена, а данас још увек и златни стандард, семиинвазивна метода у лечењу површинских, неинвазивних тумора мокраћне бешике, јесте електроресекција туморске лезије. Оно уствари представља истовремено и дијагностичку и терапијску пороцедуру, чији су циљеви: уклањање читавог видљивог тумора (претпоставка истовремено излечење) и обезбеђивање адекватног узорка за коректну хистопатолошку експертизу. Свакако, и поред чињенице да спада у тзв. златни стандард хируршког лечења површинских тумора мокраћне бешике, она је, не тако ретко, због субјективности дискутабилна на комплетност ресекције. Од чега то зависи? У првом реду од обима инфилтрације туморске лезије при првој ресекцији, затим од броја тумора који су евидентирани током прве процедуре, а не мање нити од искуства и вештине ресекционисте. Сви ови фактори су ослобђени још и недовољном или пак, никаквом додатном третману након прве ресекције. Апликацијом цитостатика на крају процедуре, или на касније 6 х. након исте, умногоме ће спречити појаву раних рецидива због доказаног својства тзв. адхерирајућих ћелијских колонија на осталу, до тада неизмењену слузницу м. бешике.

Podela SBC na osnovu prognostičkih faktora

- tumori niskog rizika:
Ta G1, < 3 cm
- tumori visokog rizika:
Ta-1 G3, multifokalni, 3 mes. recidiv, Cis
- tumori intermedijernog rizika:
Ta-1, G1-2, multifokalni, > 3 cm

EAU Guidelines, 2004

Lečenje low-risk SBC

- TUR + 1 doza lokalne hemoterapije/ 6 sati
- smanjenje učestalosti recidiva za 50%

EORTC studija: Oosterlink W et al., 1993
Tolley DA et al, 1996

Lečenje low-risk SBC

- TUR + 1 doza lokalne hemoterapije/ 6 sati
- smanjenje učestalosti recidiva za 50%

EORTC studija: Oosterlink W et al., 1993
Tolley DA et al, 1996

На слици 57 веома се јасно види колико је побољшање визуелизације тј. специфичност и селективност флуоресцентне цистоскопије над стандардном.

На сл. 58 дат је приказ специфичности и селективности PDD цистоскопије појединих аутора у односу на конвенционалну цистоскопију.

Lečenje intermediate-risk SBC

- T1, G1/2, multifokalna prezentacija / >3cm

BCG 6 nedelja potom
booster doza na 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 meseci

SWOG: Lamm D et al, 2000

Lečenje high-risk SBC

Tis

- BCG 6 nedelja potom (CR 70%)
- booster doza na 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 meseci
- drugi ciklus BCG (CR + 15%)
- recidiv - cistektomija + ev. uretrectomija

EAU Guidelines, 2001

Lečenje high-risk SBC

Ta-T1 G3

- BCG 6 nedelja (CR 50%) potom
- booster doza na 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 meseci
- recidiv/progresija - cistektomija

EAU Guidelines 2001

Novi terapijski pristupi

fotodinamska terapija

lokalna hipertermija sa intravezikalnom hemoterapijom

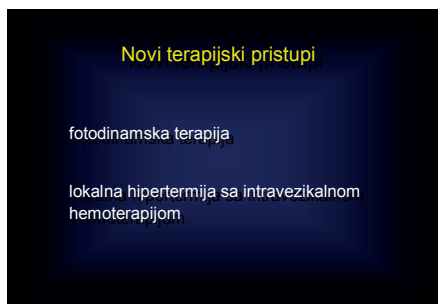
TERAPIJSKE OPCIJE ZA INFILTRATIVNE TUMORE MOKRAČNE BEŠIKE

- radikalna cistektomija
- parcijalna cistektomija
- organ i "nerve sparing" cistektomija
- TUR + iradijacija
- TUR + hemoterapija

На сл. 59 дата је подела површинских тумора мокраћне бешике (SBC-superficial bladder cancer), као и предлог лечења SBC ниског степена ризика. Већина аутора сматра да је TUR (електроресекција тумора) и једна доза цитостатика (најкасније 6 сати након TUR-а) добра заштита од рецидива и смањује га за 50%.

С обзиром на податак да ТСС често рецидивира и прогредира, желимо само укратко да наведемо неке факторе ризика-прогностичке факторе. То су p27, p53 као и Ki-67. Прва два маркера су одговорни за рецидивирање и прогресију, док је Ki 67 увек присутан код тумора који брзо рецидивирају и прогредирају. Данас се сматра да се имунохистохемијским бојењем патохистолошког узорка и доказивањем наведених маркера може благовремено предвидети брзи рецидив и озбиљна прогресија болести.

Трећа група пацијената SBC заслужује посебну пажњу и веома стриктну контролу због чешћег рецидивирања и због брзе прогресије болести. На сл. 63 и 64 дати су предлози за лечење ових пацијената. (EAU –Guidelines 2003).



У поступцима лечења SBC мокраћне бешике локалном, интравезикалном апликацијом лекова, осим BCG имунотерапије, све више се примењују и бројни цитостатици, као нпр. гемцитабин, валрубицин, пирарубицин. Они се апликују или у појединачним дозама након ресекције тумора, или, континуирано по терапијској схеми. Искуства показују да је много већа ефикасност лекова уколико се истовремено примењује локална хипертермија, вероватно због боље ресорпције.

Данас је практично неизбежна примена већ наведене фотодинамске PDD и PDT, као савремене и веома ефикасне методе у лечењу тумора мокраћне бешике.

ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ЗА ИНФИЛТРАТИВНЕ ТУМОРЕ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ

За пацијенте у којих се инвазивни туморски процес још увек налази у зиду мокраћне бешике (*organ confined*) постоје данас тзв. златни стандарди хируршког лечења, односно радикална цистектомија и у посебних случајева парцијана цистектомија.

Радикална цистектомија подразумева хируршко одстрањивање мокраћне бешике, семених кесица и простате, а у жена утерус и форних вагине, са свим локорегионалним лимфним жлездама (мале карлице све до бифуркације аорте). У последње време све више је очигледна тенденција тзв. поштедних (*organ and nerve sparing*) процедура. Наравно, при томе се морају поштовати основни постулати онкохирургије, комплетна радикалност, слободне ивице органа (без присуства малигног ткива – *ex tempore*). Ова метода је нарочито применљива у лечењу тумора дивертикулума. Ради извођења

овог поступка данас су у примени два приступа – отворене, класичне хирургије и лапароскопски приступ.

Након радикалне цистектомије постоје у основи два основна типа суправезикалне деривације урина. То су хетеротопна (инконтинетна или континетна) и ортотопска (континетна) деривација урина, добро познате и примењивање у нашој средини.

Напомињемо да неоађувантна хемиотерапија није дала очекиване резултате у подлегу преживљавања пацијената, али и не утиче на евент. одлагање операције.

Neoadjuvantna hemoterapija

- Režimi bazirani na cisplatinu
- Preživljavanje poboljšano za 5%
- Nema neželjenih dejstava koja bi odložila hirurgiju

Winqvist E. J Urol 2004

N+ na imagingu

- 1. linija terapije - hemoterapija
- 2. linija - hirurgija ako je CR/PR
 - radikalna cistektomija
 - proširena karlična limfadenektomija
 - za selektirane slučajeve

HW Herr, J Urol 2004

pN+ bolest

- 5. godišnje preživljavanje 35%
- pT2 -44% vs. pT3 - 35%
- broj uklonjenih Igll⁺ 15 - 36% vs. 15 - 25%
- broj + Igll: <8 - 40% vs. > 8 - 10%

Studer U et al. J Clin Oncol 2003

Zincke H et al. J Urol 2003

Herr HW, J Urol 2004

M+ na imagingu visceralne i kostne metastaze

- 1. linija terapije - hemoterapija
- trajna CR - 0%
- PR retke i kratkotrajne
- resekcija metastaza - slabi rezultati

Swanson D et al. J Urol 2004

M+ nakon radikalne terapije

- dijagnostika zahteva pažljiv follow-up
- pitanja - onkološko - hemioterapija?
 - urološko
 - lečenje simptoma opstrukcije gornjeg urotrakta
 - lečenje m. bešike nakon poštudnih tretmana

Standardna hemoterapija

- **MVAC**
(metotrexate + vinblastine + adriamycin+ cisplatin)
- toksičnost - mucositis i mijelosupresija (GCSF)
- efikasnost 6 ciklusa - CR + PR : 40-70%
- median preživljavanja 12 meseci
- 3.7% bez bolesti nakon 6 godina

Sternberg C. Curr Opin Urol 2002

ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ ЗА МЕТАСТАТСКЕ ТУМОРЕ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ

Уколико су верификоване дисеминоване метастатске лезије у регионалне или дистантне лимфне жлезде, као и у друге паренхимске органе, модалитет лечења је у првом реду хемиотерапија и друга линија, уколико је досло до паерцијаног одговора, ресекција лимфних жлезда, истина за веома селективне случајеве. сл. 70 и 71 дат је табеларни приказ преживљавања преко 5 година пацијената са инволвираним лимфним жлездама, као и са верификованим метастатским променама на висцералним органима или скелету.

Опције за T2/T3 болест

- радикална цистектомија
- парцијална цистектомија
- орган и "nerve sparing" цистектомија
- TUR + ирадијација
- TUR + хемотерапија

Парцијална цистектомија

- PCx подразумева ресекцију дела зида мокрачне бешике са локалрегионалном лимфаденектомијом.
- Uslovi: solitarni tumor <5cm, Tis 0, pN0, negativne margine resekcije, eventualno tumor u divertikulumu
- Приступи:
 - ✓ отворена хирургија - трансперитонеални
 - extraperitonealni

Радикална цистектомија

- RCx подразумева уклањање мокрачне бешике са простатом и семеним кесicama у мушкарца, односно аднекса, uterusа и дела vagine у жена са локалрегионалном лимфаденектомијом.
- обавезна суправезикална деривација урина
 - heterotopska (inkontinentna, kontinentna)
 - ortotopska (kontinentna)


Уколико је дошло до појаве метастаза након радикалне терапије (цистектомије, радиотерапије) неопходан је веома стриктни follow-up, те евентуално даље онколошко лечење – додатна хемиотерапије или уролошка терапија лечења симптома насталих или због опструкције горњег уротракта, инфекције, реналне инсуфицијенције, или од стране мокраћне бешике. сл. 72 дате је приказ стандардних протокола хемиотерапије M-VAC.

Novi lekovi

- Gemcitabin + Cisplatin vs MVAC
- slične CR i PR
- smanjena toksičnost
- smrt usled tretmana 1% vs 3%

Tanock IF, Lancet 2002

TREND U POSLEDNJIH 25 GODINA



REZOVJ
INSTRUMENTACIJA
ANESTEZIJA
BOL

Put da se oni izbegnu još je dugačak...



MOŽDA JE GENSKA TERAPIJA KRAJ
TOG PUTA

Постоје данас бројна саопштења и примене неких новијих лекова – дат приказ. У закључку желимо да напоменемо да нова сазнања у области молекуларне биологије туморске ћелије, микроанализе распореда DNA нижа, као и бројна друга сазнања добијају све већи значај у дијагностици тумора мокраћне бешике. Најсавременија дијагностичка средства у морфолошкој верификацији тумора, његове егзактне визуелизације и одређивања степена одмаклости као и стадијума дедиференцијације (ултразвук, СТ, MRI, PET, PDD цистоскопија, имунохистохемијска експертица, одређивање молекуларних и серумских маркера доприносе правовременој дијагностици тумора, а тиме и лечењу. Нови тренд у хирургији који је условљен развојем лапароскопске хирургије омогућује данас веома прецизну, орган и нерве спаринг хирургију. На тај начин се постиже ефикасно лечење, мања хируршка траума, брз послеоперативни опоравак, мањи ризик од облонгираних анестезија и др. сл. 74 показује савремене трендове у последњих 25 година. и сл. 75 – можда је генска терапија крај дугог пута борбе против малигних уролошких обољења.