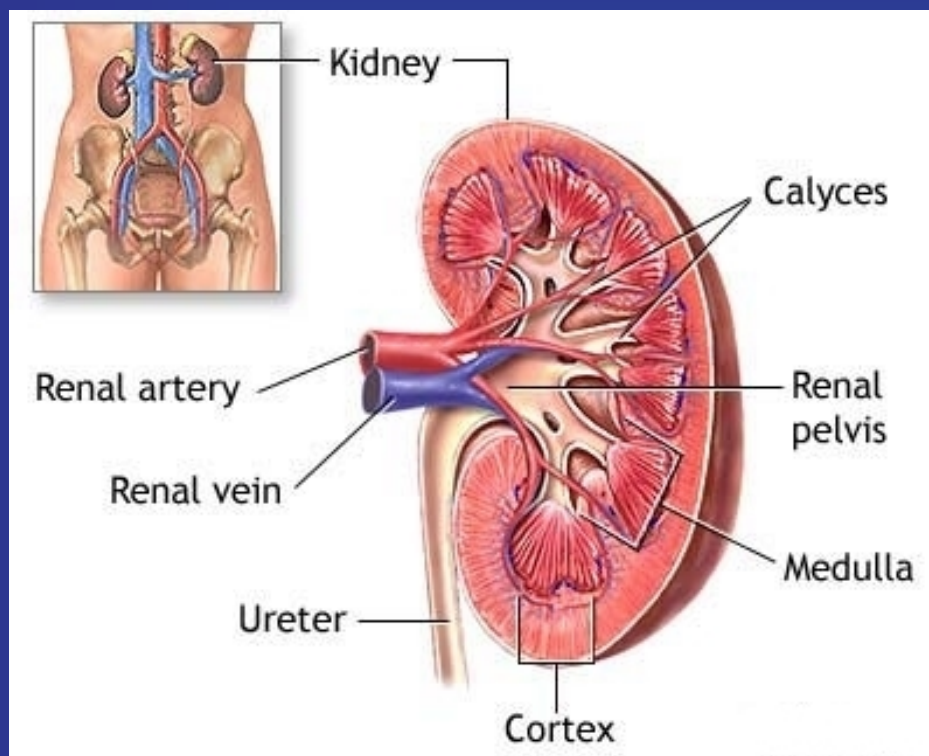




KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



B. Pajović





KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



KBC (RCC) karakteriše se porastom incidenci poslije 50-e godine života, predominacijom muškaraca koji je češće oboljevaju u odnosu na žene, i porastom učestalosti sa godinama tako da je najveća incidenca javljanja u šestoj i sedmoj deceniji.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



SIMPTOMATOLOGIJA RCC

- hematurija**
- perzistentni bol u donjoj polovini leđa**
- tumorska masa u abdomenu**
- zamor**
- gubitak u težini**
- pojava temperature koja nije vezana za infekciju**
- pojava otoka potkoljenice**

Najčešće se otkriva pri abdominalnom ultrazvučnom pregledu kada je pretraga učinjena iz nekih drugih razloga a nije indikovana zbog sumnje na bolest urinarnog trakta.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



STANDARDNE RADIOLOŠKE PROCEDURE

- **Abdominalni CT-scan sa i bez kontrastnog mediuma**

Kontrastni medijum je značajan jer nam daje informaciju o funkcionalnosti i morfologiji kontralateralnog bubrega



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



DOPUNSKE DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

- **MRI**
- **Angiografija – tankom iglom za biopsiju, ima vrlo limitiranu ulogu, primjenjuje se u strogo selekcioniranim slučajevima.**

U slučaju pojave hematurije isključiti druge tumore genitourinarnog trakta



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LABORATORIJSKI PARAMETRI KOJI SU NEOPHODNI

- **SE, Er, Hg – prognostički faktor**
- **kreatinin – procjena globalne funkcije bubrega**
- **alkalne fosfataze – zbog procijenjene pojave metastaze u jetri, kostima**
- **Ca u serumu – prije i poslije operacije zbog praćenja.**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



TMN CLASIFFICATION (UICC, 2002)

T – primarni tumor

Tx – nije moguća procjena primarnog tumora

T0 – nema znakova primarnog tumora

T1 – tumor do 7 cm i manji, limitiran (ograničen) na:

T1a – tumor bubrega do 4 cm i manji,

T1b – tumor veći od 4 cm a manji od 7 cm



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



TMN CLASIFFICATION (UICC, 2002)

T2 – tumor veći od 7 cm u najdužem dijelu, limitiran na bubreg

T3 – tumor se pruža u glavnu venu ili zahvata nadbubrežnu žlijezdu ili perirenalno masno tkivo, ali Gerotova fascija nije probijena.

T3a – tumor zahvata nadbubrežnu žlijezdu, perinefritično masno tkivo ali ne i Gerotovu fasciju.

T3b – tumor se pruža u bubrežnu venu i venu cavu ispod diafragme.

T3c – tumor se pruža u venu cavi iznad diafragme



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



REGIONALNE LIMFNE ŽLIJEZDE (N)

N_x – regionalne limfne žlijezde nisu povećane

N_0 – nema metastaza u regionalnim žlijezdama

N_1 – metastaze u jednoj regionalnoj limfnoj žlijezdi

N_2 – metastaze u više od jedne regionalne limfne žlijezde



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



UDALJENE METASTAZE (M)

M_x – nije bilo moguće procijeniti udaljene metastaze

M_0 – nema udaljenih metastaza

M_1 – udaljene metastaze



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



ROBSONOVA KLASIFIKACIJA (1969) I NJENA POVEZANOST SA TNM KLASIFIKACIJOM IZ 2002-e

- **Robson's stage I = T₁ - 2**
- **Robson's stage II = T_{3a}**
- **Robson's stage IIIa = T_{3b} - c**
- **Robson's stage IVa = T₄**
- **Robson's stage IIIb = N₁ - 2**
- **Robson's stage IVb = M₁**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



NOVA MORFOLOŠKA, CITOGENETSKA I MOLEKULARNA PODJELA RCC

- **Clear – cell: 60 – 85%**
- **Chromophilic: 7 – 14%**
- **Chromophobic: 4 – 10%**
- **Oncocytic: 2 – 5%**
- **Collecting duct: 1 – 2%**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA SE ŠIRI

- **direktnom ekstenzijom**
- **linfogeno širenje – regionalne limfne žlijezde, paraartalne limfne žlijezde, Cysterna chyli i d. thoracicus – dolaze u gornju šuplju venu**
- **hematogeno – venskom drenažom bubrega “tumorski trombus” duž glavne bubrežne vene, donje šuplje vene, ponekad do srca.**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



METASTAZE SU NAJČEŠĆE

- **plućima (55%)**
- **limfnim žlijezdama (34%)**
- **jetri (33%)**
- **kostima (33%)**
- **česte su metastaze u nadbubrežnim žlijezdama, suprotnog bubrega, mozgu, koži**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



Bolesnici sa metastazama RCC imaju, po pravilu, veći stepen maligniteta (high grade), nego onih bez metastaza.

Prisustvo metastaza u vrijeme nefrektomije je najvažniji pojedinačni prognostički faktor koji determiniše preživljavanje bolesnika.

Radikalna nefrektomia je metoda izbora za liječenje lokalizovanog karcinoma bubrežnih ćelija, zato što daje duže preživljavanje u poređenju sa običnom nefrektomijom.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



Standardna operativna procedura radikalne nefrektomije podrazumjeva odstranjivanje svih struktura unutar Gerotove kapsule, zajedno sa njom, te odstranjivanje nadburežne žlijezde sa oficirane strane.

Indikacije za parcijalnu nefrektomiju je lokalizacija tumora na polovima te dimenzija ne većih od 4 cm.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



TERAPIJA

- **Chemioterapija – koja se primjenjuje kod Wilm's tumora dok je RCC rezistentan na terapiju**
- **Radioterapija – primjenjuje se za liječenje metastaza u kostima i mozgu.**
- **Imunoterapija – još uvijek se istražuje ali izgleda dosta obećavajuća.**
- **Eksperimentalni rad.**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEČENJE

Mogućnosti liječenja karcinoma bubrežnih ćelija uključuju hirurški zahvat, zračenje i lijekove kao što je imunoterapija i hemoterapija.

Hirurški zahvat s namjerom izlječenja može biti radikalni ili parcijalan.

Kod radikalnog zahvata odstranjuje se cijeli bolesni bubreg, a njegovu funkciju preuzima suprotni bubreg.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEČENJE

Okolni limfni čvorovi i nadbubrežna žlijezda mogu se takođe odstraniti ovim zahvatom, a isto tako i dijelovi okolnih organa zahvaćenih karcinomom.

Ako pacijenti imaju manji karcinom, koji to dozvoljava, može se obaviti parcijalno (djelomično) odstranjenje bubrega klasičnim hirurškim zahvatom ili laparoskopski.

Svrha ovog zahvata je odstranjenje karcinoma i očuvanje djelomične funkcije tog bubrega.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEČENJE

Pacijentima s uznapredovanim stepenom karcinoma bubrežnih ćelija zahvat se može uraditi u kombinaciji s drugim oblicima liječenja.

Kod tih bolesnika odgovor na imunoterapiju može biti bolji nakon odstranjenja karcinoma.

Hirurški zahvati kojima se odstranjuju metastaze nemaju svrhu izliječiti bolesnika već mu ublažiti simptome i poboljšati kvalitetu života.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEČENJE

Budući karcinom bubrežnih ćelija često ne daje simptome sve dok se bolest ne raširi i dospije u kasnom stadijumu kad liječenje nema realnu mogućnost.

Lijekovi se preporučuju pacijentima u kasnim stadijima bolesti te nakon povratka simptoma karcinoma nakon hirurškog liječenja.

***Imunoterapija* je trenutno najučinkovitiji oblik liječenja lijekovima za karcinom bubrega.**



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEKOVI

Imunološki sistem obuhvaća niz složenih mehanizama koji pomažu organizmu u borbi protiv štetnih uticaja.

Karcinom bubrega se prepoznaje kao strano tijelo u organizmu i zbog toga je osjetljiv na imunoterapiju.

Neki od ovih lijekova potiču opšti rad imunološkog sistema, a drugi su selektivniji i ciljaju karcinomske ćelije.

Prije početka imunoterapije nekim je pacijentima korisno uraditi hirurški zahvat smanjenja tumorske mase jer to poboljšava vjerojatnoća dobrog odgovora na ovaj tip lijekova.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEKOVI

Interleukin-2 (IL-2) je najaktivniji imunoterapijski lijek za liječenje karcinoma bubrežnih ćelija.

Može se primijeniti iniciranjem pod kožu (niskodozna terapija) ili u venu (visokodozna terapija), povremeno ili odjednom kao bolus injekcija.

Visokodozni bolus IL-2 trenutno se smatra standardnim oblikom liječenja.

Nuspojave IL-2 mogu biti ozbiljne i pacijenti se moraju stalno pratiti tokom ovog oblika liječenja. Nuspojave uključuju simptome nalik gripi, mučninu, povraćanje, nizak krvni pritisak, zbunjenost, osip na koži i smanjenje broja trombocita.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEKOVI

Transplantacija koštane srži - intravenska infuzija koštane srži od osobe s podudarnim tkivom je drugi oblik imunoterapije koji može pomoći odabranim pacijentima.

Tijelo pacijenta prepoznaje tu koštanu srž kao strano tijelo i pokreće imunološku reakciju za odbranu.

Ista imunološka reakcija može pomoći u uništenju karcinomskih ćelija bubrega.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEKOVI

Hemoterapija je naziv za lijekove protiv tumora. Karcinom bubrežnih ćelija se smatra otpornim na hemoterapiju.

Određene novije kombinacije lijekova pokazale su se djelomično uspješne za metastatsku bolest, ali je odgovor uglavnom bio kratak, a prosječno preživljenje godinu dana.

Talidomid je imunomodulatorni lijek koji ima aktivnost u spreječavanju rasta krvnih žila (antiangiogeni učinak).

Dosadašnjim istraživanjima je ustanovljen zadovoljavajući ishod, postignut u 6% pacijenata.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEKOVI

Drugi antiangiogeni lijek je *bevacizumab*, monoklonsko protitijelo usmjereno protiv uzročnika rasta krvnih endotelih ćelija (VEGF - vascular endothelial growth factor).

Djelimičan odgovor primjećen je kod 8% bolesnika.

Iako ovim terapijskim pokušajima nije često zabilježeno povlačenje karcinoma, ti lijekovi predstavljaju potencijalnu ciljanu terapiju za dugotrajnu stabilizaciju bolesti.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEKOVI

Potencijalno aktivan lijek za liječenje karcinoma s novim mehanizmom djelovanja je **CCI-779**, esterski analog imunosupresivnog lijeka rapamicina.

I rapamicin i CCI-779 sprječavaju djelovanje kinaze mTOR (mammalian target of rapamycin), enzima uključenog u regulaciju brojnih proteina važnih za regulaciju umnožavanja ćelija.

Blokiranje ovog enzima rapamicinom ili s CCI-779 zaustavlja rast karcinomih ćelija u pretkliničkim modelima bolesti.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



TERAPIJSKA EMBOLIZACIJA

Embolizacija je postupak kojim se zatvaraju neke od karcinomijskih krvnih žila i može se uraditi kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom.

Tokom ovog zahvata u izabrane krvne sudove se ubacuje masa nalik gelu koja blokira krvni protok.

Embolizacija se koristi i za smanjenje rizika od krvarenja tokom hirurškog odstranjenja bubrega kod pacijenata s velikim karcinomom.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



LIJEČENJE SIMPTOMA

Osim liječenja osnovne bolesti, velika pažnja posvećuje se ublažavanju simptoma kako bi se poboljšao kvalitet života bolesnika.

Bolovi se liječe analgeticima.

Krvni ugrušci se ponekad razviju u mokraćnom sistemu i uzrokuju grčevite bolove što se olakšava uzimanjem tekućine i pomagala (stent) koja drže mokraćne puteve prohodnima i olakšavaju prolaz ugrušcima.



KARCINOM BUBREŽNIH ĆELIJA



Arguments for and against nephrectomy in metastatic RCC

<i>For</i>	<i>Against</i>
Treatment/prevention of tumor complications (haematuria, bleeding, flank pain)	Treatment alternatives available (embolization/irradiation)
Spontaneous regression of metastases	Useless (waste of time)
Remove source of new metastases	Dangerous (perioperative morbidity/mortality)
Reduction of tumor burden	No survival benefit ever confirmed
Removes trap for “trafficking” lymphocytes	May compromise immune system
Psychology/quality of life???	Psychology/quality of life???



Design by *Mihael Đuričić*

Seljanovo b.b.
85320 Tivat
MONTENEGRO

tel: 082-673-527
069-343-123

e-mail: mdjuricic@cg.yu