

KARCINOM MOKRACNE BESIKE

SINONIMI:Karcinom urotela

INCIDENCA: najcesca lokalizacija karcinoma urinarnog trakta
90% svih karcinoma su tranziciocelularni karcinomi TCC

STAROSNA GRUPA: 69-70 GOD.

ODNOS M:Z 2,5:1 (UK) tabela

ETIOLOGIJA:

- Dob (tabela)
- Pusenje 50% svih slucajeva kod muskaraca,31% zene
- Profesionalno izlaganje benzidinu,B-naftilaminu,4-aminobifenilu
- Hronicne infekcije
- Sistozomijaza (cesce planocelularni karcinom)
- Radioterapija male karlice
- Prekomjerna upotreba analgetika,narocito fenacetina
- Citotoksicni agensi,npr ciklofosfamid
- Manipulacije,kamenci,trauma urotela,stalni kateter(FAKTORI RIZIKA ZA PLANOCELULARNI KARCINOM)

GENETIKA KARCINOMA MOKRACNE BESIKE

Stupnjevita karcinogeneza -delecija hromozoma 9p-najcesce u superfcijalnim Ca
-delecija hromozoma 17q-u 60% invazivnih Ca
-delecija hromozoma 11p;prekomjerna ekspresija c-Ha-ras onkogeni i njegovog produkta p21- u 40% invazivnih Ca(ras i p21ubrzavaju G1-S dio ciklusa prelaznog epitela)
-mutacija p53(gubitak programirane celijske smrti)
~papilarni Ca:10-15% progredira
~invazivni Ca:80% bez podataka prethodnog oboljenja

PATOLOGIJA

1. TCC	90% svih karcinoma mokracne besike
2. Adenokarcinomi	2%
3. Planocelularni Ca	3-7%
4. Sarkomi	2%
5. Mjasoviti karcinomi	3-6%

MANIFESTACIJA >70% oboljelih hematurija

DIJAGNOSTIKA trostepeni pristup povećava specifičnost i senzitivnost

1. CITOLOGIJA URINA

- Senzitivnija kod visoko graduisanih Tu/carcinoma in situ
- prosjecno 20% nalaza je lazno negativno
- 1-12% nalaza je lazno pozitivno
- idealna za analizu prva jutarnja mokraca
- artefakti uslijed manipulacija u mokracnoj besici, stalnog katetera, zracenja, intravezikalne imuno- ili hemoterapije

2. IVU-niska specifičnost ukoliko je tumor <0,5 cm

3. CISTOSKOPIJA

TNM KLASIFIKACIJA(1997)

T-Primarni tumor

TX	primarni tumor se ne može procijenjivati
T0	odsustvo primarnog tumora
Ta	neinvazivni papilarni karcinom
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor invadira laminu propriju
T1a	povrsna submukozalna invazija
T1b	duboka submukozalna invazija
T2	tumor invadira laminu muscularis
T2a	povrsna afekcija misica
T2b	duboka afekcija misica
T3	tumor invadira perivezikalno masno tkivo
T3a	mikroskopska perivezikalna invazija
T3b	makroskopska perivazikalna invazija
T4	tumor invadira neke od sledecih struktura: prostatu, vaginu, uterus, karlicni zid, abdominalni zid
T4a	tumor invadira prostatu, uterus ili vaginu
T4b	tumor invadira karlicni zid ili abdominalni zid

N-Regionalni limfni cvorovi

NX	nemogućnost procjene metastaza u limfnim cvorovima
N0	odsustvo metastaza u regionalnim limfnim cvorovima
N1	metastaze u jednom limfnom cvoru <2 cm
N2	metastaze u jednom limfnom cvoru 2-5 cm, ili multiple metastaze < 5 cm
N3	metastaze u limfnim cvorovima >5 cm

M-Udaljene metastaze

MX	nemogućnost procjene prisustva udaljenih metastaza
M0	odsustvo udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze

Dodatni indeksi

Sufiks	definicija
M	sinhroni multipli tumori u mokraćnoj bešici
IS	asocirano sa Ca in situ
Y	klasifikovano tokom hirurškog tretmana
r	rekurencija hirurški tretiranog tumora
R	rezidualni tumor nakon tretmana (R1-makro; R2-mikroskopski)

C-faktor kategorije-porijeklo evidentnosti tumora

C1	standardna dijagnostika-klinicka prezentacija
C2	specijalna dijagnostika-CT,MRI
C3	hirurska eksploracija
C4	patohistoloska analiza terapijski resećiranog uzorka
C5	autopsija

Gradus

Gradus I	dobro diferentovan Tu
Gradus II	srednje diferentovan Tu
Gradus III	slabo diferentovan Tu

Tabele 1,2,3,4,5,6,7

TRETMAN

1. **HIRURGIJA** transuretralna resekcija tumora mokracne besike
2. **LASER** korisna za papilarne i dobrodiferentovane tu
korisna kod pacijenata sa dobrodiferentovanim i
niskostepenim tu
3. **INTRAVESIKALNA TERAPIJE – 3 CILJA**
 - Smanjiti rizik rekurencije-smanjiti ucestalost cistoskopskog pracenja
 - Smanjiti rizik rekurencije kod multifokalne bolesti
 - Prevencija progrediranja misicne invazije

Tabela Intravezikalni agensi

Tabela Stopa odgovora na intravezikalne agense kod superficijalnih Ca

A/rekurentna superficijalna bolest

vrijeme prve rekurencije znacajno je prolongirano upotrebom
DOXORUBICINA

(godisnja stopa rekurencije 0,3) u poredjenju sa transuretralnom
resekcijom(0,68)

B/progresija u invanzivnu bolest dodatnim tretmanom

~za stadij Ta,T1-20% smanjen rizik rekurencije superficijalnog oboljenja uz
dodatnu hemoterapiju

~ne postoji dugorocna korist kod razvijene misicne invazije

C/vrijeme adjuvantnog tretmana

~jednokratna aplikacija epirubicina 80mg,<6h nakon transuretralne resekcije
prolongira vrijeme prve rekurencije(RR=0,16) u poredjenju sa TUR(RR=0,4)
~ova studija demonstrira 12% redukciju rekurencije tumora

4.INTRAVEZIKALNA IMUNOTERAPIJA

- BCG ziva,atenuirana vakcina

-lijek prvog izbora u th carcinoma in situ i T1G3 tu

dva zahtjeva za efikasnost BCG vaccine: direktan kontakt sa tumorom
ocuvana funkcija celularnog imuniteta

kontraindikacija za BCG vakcinu : imunokompromitovani bolesnici(HIV pozitivni)
imunosupresivna terapija
leukemija
Hodgkinov limfom
Trudnoca I laktacija

Neželjena dejstva:- rizik 5% za nastanak ozbiljnih poremećaja,uključujući sestomjesečnu

- sistemska antituberkuloznu terapiju
- 3% febrilnost(najčešća reakcija)
- BCG cystitis(tretirati izoniazidom)
- artralgija
- opstrukcija uretera(tretirati hirurskom reimplantacijom)

Indikacije za BCG vakcinu:

A/profilaksa superficijalnih Ca

- Poredjenje TUR sa TUR+BCG
- RR 75% za TUR; RR 44% TUR+BCG
- 44% ukupna dobit za BCG

B/tretman superficijalnih karcinoma

- nije alternativa za resektabilne tu
- stopa optimalnog odgovora 58%;čekati najmanje 2 sedmice nakon TUR(3-4 sedmice) prije aplikacije BCG vaccine

C/tretman Carcinoma in situ

1. th prvog izbora
2. 30% ne odgovara na jednokratnu th
3. 30% nakon inicijalnog odgovora relapsira
4. 31% potpuno izlječene nakon 10 god
5. 53% odgovara na drugi pokušaj th BCG-om,nakon prvog neuspjelog

AKTUELNI VODIC U INTRAVEZIKALNOM TRETMANU SUPERFICIJANIH TUMORA MOKRACNE BESIKE

1. pacijenti niskog rizika -primarni,mali,solitarni I dobro diferentovani Tu
-nizak rizik progrediranja
-intravezikalni tretman nije indikovano
2. nizak rizik progrediranja -visok rizik rekurencije
-jedna doza epirubicina 80mg,6h nakon TUR
-jedna jedna doza mitomicina C,40mg,odmah nakon
3. visok rizik progrediranja -G3 i/ili T1/multifokalna rekurentnost ili pacijent sa difuznim Ca IN SITU

TUR

BCG

-TUR sa adjuvantnim intravezikalnim tretmanom sa

-neusalasenost oko trajanja BCG tretmana

PREDLOZI

- trajanje tretmana 6 sedmica
- cistoskopija I biopsija 6 sedmica po zavrsetku tretmana

CARCINOMA IN SITU

- tretman u trajanju od 2 godine
- tretman neefikasan-cistektomija

CISTOSKOPSKO PRACENJE

- kontrola nakon 3 mjeseca ako nije G3/Ca in situ
- kontrola nakon 6 sedmica ako je T1b

OD TOG PERIODA

- pratiti prema klinickim potrebama
- nizak rizik-godisnja kontrola
- srednji rizik-kontrola na 6 mjeseci u 2 god,zatim godisnje
- visok rizik-kontrola na 3 mjeseca u mirovanju,zatim kao u prethodnom

TRETMAN INVAZIVNOG Ca MOKRACNE BESIKE

Stopa 3-god prezivljavanja 5%,netretiran

1.Radikala transuretralna resekcija

- stupnjevanje tumora
- pracenje funkcije mokracne besike
- opravdana iz razloga sto kod 10-15% prisutne patoloske promjene,postoperativno verifikovane nakon cistektomije I TUR
- striktno uz nadzor

indikacije: -mali tu sa površnom muskularnom invazijom T2
-odsustvo Ca in situ
-nemogucnost izvodjenja cistektomije

tabela

2.Parcijalna cistektomija

- ocuvanje funkcije mokracne besike

- manji morbiditet u poredjenju sa cistektomijom

indikacije: -solitarni tu
 -odsustvo Ca in situ
 -eksciziona ivica 2 cm udaljena od ivice tu
 -bez promjena na vratu I bazi mokracne besike,prostati
 -bez prethodnih urotelnih maligniteta drugih dijelova urinarnog trakta

ishod: -stopa 5-god.prezivljavanja za T2 tu – 30-60
 -visoka stopa lokalne rekurencije;38-78% mpze zahtjevati radikalnu cistektomiju

3.Radikalna cistektomija

- **muskarci** uklanjanje mokracne besike,prostata,sjemenih kesica, okolnog masnog tkiva,karlicnog peritoneuma,ostataka urahusa
- **zene** uklanjanje mokracne besike,uretre,prednjeg zida vagine,jajnika, jajovoda,uterusa,karlicnog peritoneuma,ostataka urahusa

tabela

uretrektomija -najbitnija kod zahvatanja prostaticnog dijela uretre
 -odsustvo rekurencije <15%
 -sa zahvatanjem prostate,stopa rekurencije 37%

4.Terapija zracenjem DXT samo

- ne postoje kontrolisane studije koje upoređuju efikasnost hirurgije+DXT
- tendencija nastanka rasprostranjenih oboljenja

tabela

ZAKLJUČAK 18-20% sa T2-T4 mogucnost primjene terapije zracenjem

Tabela 1,2

5.Primarno radioterapija + naknadna cistektomija

ciljevi : -tretman mikroskopski lokalnog oboljenja I nodalnih mikrometastatskih depozita

- primarni tumor u regresiji**
- lako operabilna lezija**
- pracenje lokalne bolesti**

~samo 8-15% oboljelih podesno za cistektomiju(starija uzrasna dob,zdravstveno stanje,metastatska bolest)

-**smanjuje ukupan uticaj na strategiju preživljavanja**

tabela

ZAKLJUČAK: mala korist preoperativne radioterapije zaCa sa misicnom invazijom

6.Preoperativna DXT+cistektomija naspram DXT

Tabela

ZAKLJUČAK: dvije randomizirane studije predlazu cistektomiju radi poboljsanja lokalne kontrole I prezivljanja,u poredjenju sa izolovanom radioterapijom

7.Preoperativna DXT+cistektomija naspram cistektomije

Tabela

ZAKLJUČAK:tri prospektivne randomizirane studije ne potvrđuju korist rutinske preoperativne radioterapije

8.Postoperativna radioterapija DXT

-78oboljelih izloženo preoperativnom I postoperativnom zracenju
tabela

*incidenca crijevne opstrukcije 37% kod postoperativnog zracenja
8% bez postoperativnog zracenja*

*ZAKLJUČAK: -neprihvatljivo visok morbiditet
-odsustvo jasnog doprinosa postoperativne radoterapije*

9.Inicijalna hemoterapija nakon radioterapije (ChT+DXT)

tabela

ZAKLJUČAK:iako CISPLATIN moze biti efikasan,dvije masle studije pokazuju da hemoterapija sa vise agenasa je obecavajuca

10.Inicijalna radioterapija nakon hemoterapije (DXT+ChT)

tabela

ZAKLJUČAK:na osnovu podataka nema efikasnosti naknadne hemoterapije

11.Istovremena ChT+DXT
tabela

ZAKLJUČAK:istovremena hemo- i radioterapija je efikasnija u odnosu na samu radioterapiju za rani odgovor i stopu prezivljavanja; cisplatin je bolji od 5-FU, zbog visoke toksicnosti ako se primjenjuju zajedno.

12.Monokomponentna sistemska hemoterapija
-veliki broj agenasa ispoljava dejstvo TCC
tabela

13.Kombinacija sistemske hemoterapije
indikacije :pacijenti sa neresektabilnim karcinomima
pacijenti sa metastatskim depozitima

KOMBINACIJE

M-VAC	~metotreksat,vinblastin,doksorubicin,cisplatin
CMV	~cisplatin,metotreksat,vinblastin
CM	~cisplatin,metotreksat
CISCA/CAP	~ciklofosamid,doksorubicin,cisplatin

Tabela

ZAKLJUČAK

- *M-VAC efikasnija od monokomponentene terapije u kombinaciji sa CISCA*
- *M-VAC obezbjedjuje najaktivniji rezim*

14.Neoadjuvantna hemoterapija
tabela

ZAKLJUČAK:

- *kombinovana hemoterapija omoducava dugorocno prezivljavanje samo u 15-20%*
- *nejasni podaci o efikasnosti neoadjuvantne hemoterapije prema cistektomiji*
- *efikasnost adjuvantne hemoterapije kod T3b,N+ iT4*

BUDUCA USMJERENJA NEOADJUVANTNE HEMOTERAPIJE

- 1. agresivni tretman sa cisplatinom,5-FU,visokim dozama zracenja u cilju selektivnog ocuvanja mokracne besike**
- 2. pokusaj tretmana kod pacijenata sa T2-T4,NX,M0**
- 3. stopa optimalne efikasnosti 67%**
- 4. stopa 3-god.prezivljavanja 66%**

***Prof. dr sci Bogdan S. Pajović, Prim.
urolog, sub.androlog***