

ONKO-UROLOOGILISED RAVIJUHISED

EESTI UROLOOGIDE SELTS EESTI ONKOLOOGIDE SELTS

Töögrupp:

Toomas Tamm, uroloog, töögrupi juht

Helis Pokker, onkoloog

Indrek Oro, onkoloog

Ülo Zirel, uroloog

Käesolevad Eesti Onko-uroloogilised ravijuhised on koostatud uroloogide ja onkoloogide töögrupi Toomas Tamm (töögrupi juht), Helis Pokker, Indrek Oro, Ülo Zirel poolt. Ravijuhiste koostamise aluseks on võetud Euroopa Uroloogide Seltsi (*European Association of Urology*) vastavad juhendid, mis on tõlgitud ja millele on lisatud Eesti epidemioloogilised andmed. Euroopa juhendite kasutamiseks on saadud kirjalik nõusolek (20.02.2007) tingimusel, et käesolevaid juhendeid ei kasutata kommertslikel eesmärkidel.

2007

SISUKORD

1	NEERURAKULISE VÄHI RAVIJUHIS	7
1.1	Taust	7
1.2	Klassifikatsioon	8
1.2.1	RHK-10 järgi kood C64	8
1.2.2	TNM klassifikatsioon	8
1.3	Diagnoos	9
1.4	Ravi	9
1.5	Jälgimine	10
1.5.1	Printsiibid	10
1.5.2	Jälgimisplaan	10
1.6	Kirjandus	12
1.7	Tekstis kasutatud lühendid	13
2	NEERUVAAGNA- JA UREETERIVÄHI RAVIJUHIS	14
2.1	Ülevaade	14
2.1.1	Morfoloogiline klassifikatsioon	14
2.1.2	TNM klassifikatsioon	14
2.1.3	Diagnostika	15
2.2	Ravi	16
2.3	Järelkontroll	16
2.4	Kirjandus	16
3	KUSEPÕIEVÄHI RAVIJUHIS	17
3.1	TAUST	17
3.2	EPIDEMIOLOOGIA EESTIS	17
3.3	KLIINIK	17
3.4	RAHVUSVAHELINE HAIGUSTE KLASSIFIKATSIOON (RHK-10, 1996.a.)	17
3.5	KLASSIFIKATSIOON	18
3.6	PATOMORFOLOOGIA	18
3.7	DIFERENTSEERUMISASTMED	19
3.8	RISKIFAKTORID	19
3.9	DIAGNOOSIMINE	19
3.9.1	Anamnees ja kliiniline uurimine	19
3.9.2	Uriinitsütoloogia	19
3.9.3	Uued testid tsütoloogia asemel	19
3.9.4	Tsüstoskoopia koos põie biopsiaga	20
3.9.5	Radioloogilised uuringud	20
3.9.6	Diagnostika kokkuvõte	20
3.9.7	KIRJANDUS	21
3.10	RAVI	22
3.10.1	PINDMISE KUSEPÕIEVÄHI RAVI	23
3.10.2	INFILTRATIIVSE KUSEPÕIEVÄHI RAVI	26
3.10.3	VÄLISKIIRITUSRABI	28

3.10.4	SÜSTEEMNE KEEMIA RAVI.....	29
3.11	JÄLGIMINE.....	32
3.11.1	JÄLGIMINE PINDMISE KUSEPÕIEVÄHI KORRAL.....	32
3.11.2	JÄLGIMINE RADIKAALSE TSÜSTEKTOOMIA JÄRGSELT.....	34
3.11.3	JÄLGIMINE URIINIDERIVATSIOONI ASPEKTIST.....	35
3.12	LÜHENDID TEKSTIS.....	39
4	EESNÄÄRMEVÄHI RAVIJUHIS.....	40
4.1	TAUST.....	40
4.1.1	KIRJANDUS.....	40
4.2	KLASSIFIKATSIOON.....	40
4.2.1	Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon (RHK-10, 1996.a.).....	40
4.3	PATOMORFOLOOGIA.....	41
4.4	DIFERENTSEERUMISASTMED.....	42
4.4.1	KIRJANDUS.....	42
4.5	RISKIFAKTORID.....	42
4.5.1	KIRJANDUS.....	42
4.6	KLIINIK.....	43
4.7	DIAGNOOS.....	43
4.7.1	Digitaalne rektaalne palpatsioon (DRE).....	43
4.7.2	Prostata-spetsiifiline antigen (PSA).....	43
4.7.3	Transrektaalne ultraheli-uuring (TRUS).....	44
4.7.4	DRE, PSA ja TRUS seos eesnäärmevähiga.....	44
4.7.5	Eesnäärme biopsia.....	44
4.7.6	KIRJANDUS.....	45
4.8	STAAADIUMI HINDAMINE.....	48
4.8.1	T – staadiumi hindamine.....	48
4.8.2	N- staadiumi hindamine.....	49
4.8.3	M-staadiumi hindamine.....	49
4.8.4	KOKKUVÕTE.....	49
4.8.5	Kirjandus.....	50
4.9	RAVI: EDASILÜKATUD RAVI („oota ja vaata“, aktiivne jälgimine).....	52
4.9.1	Definitsioon.....	52
4.9.2	Lokaliseerunud CaP (T1-T2, Nx-N0, M0) edasilükatud ravi.....	53
4.9.3	Edasilükatud ravi lokaalselt kaugelearenenud CaP korral (T3-T4, Nx-N0, M0)	54
4.9.4	Edasilükatuid ravi metastaatilise CaP korral (M1).....	54
4.9.5	KOKKUVÕTE.....	54
4.9.6	KIRJANDUS.....	54
4.10	RAVI: RADIKAALNE PROSTATEKTOOMIA.....	56
4.10.1	Tutvustus.....	56
4.10.2	T1a-T1b CaP staadium.....	56
4.10.3	T1c CaP staadium.....	57
4.10.4	T2 CaP staadium.....	57
4.10.5	T3 CaP staadium.....	57
4.10.6	Regionaalsed lümfimetastaasid.....	58
4.10.7	Radikaalse prostatektoomia tulemused.....	58
4.10.8	Neoadjuvantne hormoonravi (NHR) ja radikaalne prostatektoomia.....	58
4.10.9	Tüsistused ja funktsionaalne tulemus.....	59
4.10.10	Kokkuvõte radikaalsest prostatektoomiast.....	59
4.10.11	KIRJANDUS.....	60

4.11	RAVI: RADIKAALNE KIIRITUSRAVI.....	64
4.11.1	Sissejuhatus.....	64
4.11.2	Lokaliseerunud CaP VKR (T1-2c N0, M0).....	64
4.11.3	Transperineaalne brahhüteraapia	64
4.11.4	Hilistüsistused	64
4.11.5	Kohene postoperatiivne VKR pT3 N0, M0 kasvaja korral	65
4.11.6	Lokaalselt levinud CaP: T4 N0, M0, T1-4 N1, M0	65
4.11.7	Kokkuvõtte kiiritusravist	65
4.11.8	KIRJANDUS	66
4.12	RAVI: HORMOONRAVI.....	68
4.12.1	Sissejuhatus.....	68
4.12.2	Eesnäärme hormonaalse kontrolli alused	68
4.12.3	Hormoonravi erinevad tüübid	68
4.12.4	Hormoonravi näidustused (Tabel 9).....	72
4.12.5	Erinevate hormoonravide vastunäidustused (Tabel 10)	72
4.12.6	Lõpptulemus	72
4.12.7	Kõrvaltoimed	73
4.12.8	Kokkuvõtte hormoonravist	73
4.12.9	KIRJANDUS	73
4.13	EESNÄÄRMEVÄHI ESMASE RAVI KOKKUVÕTE.....	78
4.14	JÄLGIMINE PEALE RADIKAALSET RAVI.....	79
4.14.1	Miks jälgida?.....	79
4.14.2	Kuidas jälgida?.....	79
4.14.3	Millal jälgida?	81
4.14.4	Kokkuvõtte jälgimisest peale radikaalset ravi	81
4.14.5	KIRJANDUS	81
4.15	JÄLGIMINE PÄRAST HORMOONRAVI.....	82
4.15.1	Miks jälgida?.....	82
4.15.2	Kuidas jälgida?.....	83
4.15.3	Millal jälgida?	84
4.15.4	Kokkuvõtte jälgimisest HR korral.....	84
4.15.5	KIRJANDUS	84
4.16	PEALE RADIKAALSET RAVI TEKKINUD BIOKEEMILISE RETSIDIIVI RAVI 85	
4.16.1	Lokaalne või generaliseerunud retsidiiv.....	85
4.16.2	Diagnostilised uuringud PSA retsidiiviga patsiendil	86
4.16.3	PSA retsidiivi ravi	87
4.16.4	PSA retsidiivi käsitus peale radikaalset kiiritusravi.....	87
4.16.5	Kokkuvõtte teise rea ravist peale radikaalset ravi.....	88
4.16.6	KIRJANDUS	88
4.17	HORMOON-REFRAKTAARNE EESNÄÄRMEVÄHK (HRCaP).....	92
4.17.1	Teise rea hormoonravi	92
4.17.2	Antiandrogeen-ravi katkestamise sündroom	93
4.17.3	Alternatiivsed ravimeetodid peale esmast HR.....	93
4.17.4	CaP keemiaravi	93
4.17.5	Palliativne ravi	94
4.17.6	Kokkuvõtte hormoonravi järgsest tegevusest	94
4.17.7	Kokkuvõtte HRCaP keemiaravist	94
4.17.8	Kokkuvõtte HRCaP palliativsest ravist	95
4.17.9	KIRJANDUS	95

4.18	TEKSTIS KASUTATUD LÜHENDID	99
5	MUNANDIVÄHI RAVIJUHIS	101
5.1	TAUST	101
5.2	EPIDEMIOLOOGIA EESTIS	101
5.3	PATOLOOGIA JA HAIGUSE KULG	101
5.4	RAHVUSVAHELINE HAIGUSTE KLASSIFIKATSIOON (RKH-10, 1996.a.)	101
5.5	KLASSIFIKATSIOON	102
5.5.1	Munandivähi morfoloogiline klassifikatsioon (vastab WHO 2004 aasta klassifikatsioonile) (15):	102
5.6	DIAGNOOS	103
5.6.1	Kliiniline uurimine:	103
5.6.2	Testise uurimine:	103
5.6.3	Seerumi tuumormarkerid:	103
5.6.4	Ingvinaalpiirkonna uurimine ja orhifuniikulektoomia	104
5.6.5	Organit säilitav ravi:	104
5.6.6	Testise histoloogiline uurimine:	104
5.6.7	Carcinoma in situ (Tis) diagnoos ja ravi:	104
5.7	STAADIUMID	105
5.7.1	Diagnostika meetodid:	105
5.7.2	Seerumi tuumormarkerid:	105
5.7.3	Kõhuõõne-, mediastinaalsed ja supraklavikulaarsed lümfisõlmed ning elundid: 105	
5.7.4	Stadiumi määramine ja prognostiline klassifikatsioon	105
5.8	Mõju fertiilsusele	108
5.9	Testise vähi diagnoosimise ja stadiumi määramise juhised (kokkuvõte):	108
5.10	Kirjandus	109
5.11	TESTISE KASVAJATE RAVI	112
5.11.1	I stadiumi seminoom	112
5.11.2	I stadiumi mitte-seminoomi ravitaktika	113
5.11.3	Kliiniline stadium I S – püsivalt kõrgeenenud seerumi kasvaja markerid	113
5.11.4	Kirjandus	114
5.12	Metastaatilise sugurakulise kasvaja ravi	116
5.12.1	Esmane keemiaravi	116
5.12.2	Jääktuumori ravi	117
5.12.3	Konsolidatsioon-keemiaravi pärast teisest kirurgilist ravi	117
5.12.4	Refraktaarse ja retsiveerunud haiguse täiendravi	117
5.12.5	Kirjandus	118
5.13	JÄLGIMINE PEALE KURATIIVSET (Tervistavat) RAVI	122
5.13.1	I stadiumi mitte-seminoomi jälgimistaktika	122
5.13.2	I stadiumi seminoomi jälgimistaktika	123
5.13.3	II stadiumi ja metastaatilise protsessi jälgimistaktika	124
5.13.4	Kliinilise ja patoloogilise II stadiumi mitte-seminoomi jälgimistaktika	125
5.13.5	Kliiniliselt II stadiumi seminoomi jälgimistaktika	126
5.13.6	Kliiniliselt IIC ja III stadiumi seminoomi ja mitte-seminoomi jälgimistaktika	126
5.13.7	Kirjandus	126
6	PEENISEVÄHI RAVIJUHIS	131
6.1	Taust	131
6.2	Patoloogia	131
6.3	TNM klassifikatsioon (UICC 2002)	132

6.4	Diagnostika.....	133
6.4.1	Algkolle.....	133
6.4.2	Regionaalsed sõlmed.....	133
6.4.3	Kaugmetastaasid.....	133
6.5	Juhised PK diagnoosimiseks.....	133
6.6	Ravi.....	134
6.6.1	Algkolle.....	134
6.6.2	Regionaalsed sõlmed.....	134
6.7	Juhised PK raviks.....	135
6.7.1	Algkolde ravi.....	135
6.7.2	Regionaalsete mittepalpeeritavate kubemesõlmede ravi.....	135
6.7.3	Palpeeritavate või histoloogiliselt positiivsete kubemesõlmede ravi.....	135
6.7.4	Integreeritud ravi.....	135
6.7.5	Elukvaliteet.....	136
6.7.6	Tehnilised aspektid.....	136
6.7.7	Kemoteraapia (KT).....	136
6.7.8	Radioteraapia (RT).....	136
6.7.9	Jälgimine.....	136
6.7.10	PK jälgimise juhised.....	137

1 NEERURAKULISE VÄHI RAVIJUHI

Kasutatud alusmaterjal:

G. Mickisch, J. Carballido, S. Hellsten, H. Schulze, H. Mensink
Guidelines on renal cell cancer, European Association of Urology, 2002

Eesmärk: EAU poolt soovitatud neerurakulise vähi diagnoosi-, ravi-, ja jälgimise juhend. Soovituste kriteeriumid on tõendus põhised ning sisaldavad meditsiini ökonoomika ja kliiniliste võimaluste aspekte.

Meetod: Süstemaatilised kirjanduse ülevaated, kasutades Medline andmebaasi. Arvamused on arutlusel olnud neerurakulise vähi ekspertide paneelil.

Tulemused: Iseloomulik on neerurakulise vähijuhtumite püsiv kasv viimase 50 aasta jooksul. Meestel on esinemissagedus suurem kui naistel ning kõige enam esineb seda vähivormi 6 ja 7 elu dekaadil. Kindlaid riskifaktoreid ei ole leitud. Staadiumite määramisel on kasutusel käesolev TNM süsteem (UICC 1997).

Neerurakulise vähi kliinilised tunnused ja sümptomid esinevad üha harvem, enamus avastamistest toimub nn. "juhuleiuna".

Diagnoos püstitatakse ultraheli ja rindkere ning kõhukoopa CT uuringul. Lisauuringud võivad vajalikud olla erijuhtumitel. Neerurakulise vähi ravivalikmeetodiks on kirurgiline ravi. Radikaalset tuumorinefreetoomiat peetakse standardraviks.

Organit säilitava operatsiooni, lümfadenektoomia, ipsilateraalse adrenalektoomia näidustatus valitud juhtudel on jätkuvalt kliiniliste uuringute faasis. Metastaatilise protsessi puhul tuumorinefreetoomia peaks tulema arvesse vaid koos kaasaegse süsteemse immuunraviga.

Regulaarne jälgimine on soovitatav, sest kui tekib kasvaja retsidiiv, on võimalik rakendada kirurgilist ravi ja/või immuunravi.

Kokkuvõtteks: Neerukasvajate esinemissageduse tõus, paranenud diagnostika, ravivõimaluste mitmekesisus tõstatavad ratsionaalsete ravijuhiste vajalikkust nimetatud tõsise väljakutsega kasvaja jaoks.

1.1 Taust

Neerurakuline vähk esineb umbes 2% kõikidest kasvajatest, ülemaailmne kasvutendents aastast on 1,5-5,9% (1,2). Patsientide keskmine vanus on diagnoosimise hetkel umbes 70 aastat ja esinemissagedus on suurem meestel kui naistel, vastavalt 1.5-3.1. Suremus neerurakulisse vähki kasvab paralleelselt esinemissageduse tõusuga. (2).

Ülemaailmne suremus on suurenenud 54,000 surmajuhtumilt 1985 aastal 102,000 surmajuhtumini 2000 aastal. See arv võib ületada mõningates regioonides suremuse põievähki.

Suurenenud neerurakulise vähi haigusjuhtude arv on esmalt seotud paranenud pildidiagnostika võimalustega kasvaja avastamisel nagu ultraheli ja kompuuter-tomograafia (2). Käesoleval hetkel 20-40% kliiniliselt diagnoositud neeruvähkidest on leitud "juhuleiuna". 25-30%-l kõikidest

neerukasvajaga patsientidest on avastamise hetkel metastaasid ning lisaks piisav hulk patsiente omab subkliinilisi metastaase, millega on seletatavad ravi ebarahuldavad tulemused (3,4).

Kerge või mõõdukas elulemuse paranemine on täheldatav enamuses maades. Elulemus on tihedalt seotud kasvaja algse staadiumiga; 5-aastane elulemus on lokaalse vähi puhul 50-90%, vähenedes metastaatilise protsessi puhul 0-13%-ni. (3).

Eesti Vähiregistri andmetel esines neeru ja neeruvaagna vähi (C64-C65) esmajuhte 2000a. Meestel 149 ja naistel 100. (33) Eesti Uroloogide Seltsi andmetel esineb neeruvaagna ja ureeteri vähi (RHK-10 kood C65) keskmiselt 5-7 esmajuhtu aastas.

1.2 Klassifikatsioon

1.2.1 RHK-10 järgi kood C64

Neerurakuline vähk on peamine vähivorm neerus esinevatest vähkidest (80-90%). Ülejäänud vormidest esinevad transitoorakulised kartsinoomid, mitte-epiteliaalsed neerutuumorid ja Wilms`tuumorid (5,6). Soovitatav on kasutada TMN 97 klassifikatsiooni.

1.2.2 TNM klassifikatsioon:

Primaarne tuumor

Tx	primaarne tuumor pole hinnatav
T0	primaarne tuumor pole leitav
T1	tuumori suurim mõõde on kuni 7 cm, piirneb neeruga
T1a	tuumori mõõt kuni 4 cm, piirneb neeruga
T1b	tuumori mõõt 4 kuni 7 cm, piirneb neeruga
T2	Tuumori mõõt üle 7 cm, piirneb neeruga
T3	tuumor ulatub neeru veeni või neerupealisesse või pararenaalsesse rasvkoesse, kuid mitte väljaspoole Gerota fastsiat.
T3a	tuumor on sissekasvanud neerupealisesse või perirenaalsesse ja/või neeru siinuse rasvkoesse, kuid mitte väljaspoole Gerota fastsiat
T3b	tuumori laialdane kasv neeru veeni või alumisse õõnesveeni allpool diafragmat
T3c	tuumori ulatuslik kasv alumisse õõnesveeni ülalpool diafragmat või kasv õõnesveeni seinas
T4	Tuumori kasv väljaspoole Gerota fastsiat

Regionaalsed lümfisõlmed

Regionaalseteks lümfisõlmedeks on neeru siinuse-, abdominaalsed paraaortaalsed ja -parakavaalsed lümfisõlmed.*

Nx	regionaalsed lümfisõlmed pole hinnatavad
N0	regionaalsetes lümfisõlmedes metastaasid puuduvad
N1	metastaas ühes lümfisõlmes
N2	metastaasid rohkem kui ühes lümfisõlmes

*lateraalsus ei mõjuta N klassifikatsiooni

*patohistoloogiline uuring peab hõlmama vähemalt kaheksat regionaalset lümfisõlme

Kaugmetastaasid

Mx	kaugmetastaasid pole määratletavad
M0	kaugmetastaase ei esine
M1	kaugmetastaasid

Robsoni klassifikatsioon (1969) on samuti üldlevinud ja seos TNM süsteemiga on alljärgnev:

- Robson I staadium = T1-2
- Robson II staadium = T3a
- Robson IIIa staadium = T3b-c
- Robson IVa staadium = T4

- Robson IIIb staadium = N1-2
- Robson IVb staadium = M1 (6-8)

Neerurakulist vähki klassifitseeritakse traditsiooniliselt vastavalt rakutuuma (7-9) või raku morfoloogiale (10). Uued morfoloogilised, tsütogeneetilised ja molekulaarsed uuringud on teinud võimalikuks eristada kartsinoomi 5 tüüpi.:

- helerakuline: 60- 85%
- kromofiilne: 7- 14%
- kromofobne: 4-10%
- onkotsüütiline. 2-5%
- kogumisjuhake: 1-2%

Molekulaarse klassifikatsiooni tegemine on käesoleval ajal väljatöötamisel (11).

Neerurakulise vähi puhul ei ole leitud üldiselt aktsepteeritavaid riski faktoreid. Mõned epidemioloogilised andmed viitavad, et suitsetamine, rasvumine või mõnede raskemetallidega kokkupuutumine nagu kaadmiumiga, võivad soodustada neerurakulise vähi arengut.

1.3 Diagnoos

Neerurakulise vähi kliinilised sümptomid nagu hematuuria, palpeeritav tuumor ja nimme piirkonna valu on muutunud harvemaks. Üha sagedamini diagnoositakse asümptomaatilisi tuumoreid (12). Kliinilis-füsikaalne uurimine on ebaoluline neerurakulise vähi diagnostikas, kuid uurimine on oluline kaasnevate haiguste hindamisel (12). Hematuuria puhul tuleb välja lülitada teised kuse-suguteede kasvaja (13). Kõige sagedamini hinnatavad laboratoorsed parameetrid on järgmised:

- hemoglobiin ja erütrotsüütide settekiirus- prognoosi hindamiseks
- kreatiniin- neerude funktsiooni üldnäitaja
- aluseline fosfataas- maksa metastaasid, luu metastaasid
- Preoperatiivsetest analüüsides teostatakse sageli ka kaltsiumi määramist, sest ta on seotud paraneoplastiliste protsessidega, mis võivad mõjutada haiguse kliinilist kulgu (14)

Enamus kasvajatest diagnoositakse mitmesugustel põhjustel teostatud kõhuõõne ultraheli uuringul. Standardne radioloogiline uuring on kõhuõõne kompuutertomograafia. See uuring tõestab neerurakulise vähi olemasolu ja annab informatsiooni kontralateraalse neeru morfoloogiast ning funktsioonist (15).

Lisauuringud nagu MRI, angiograafia või peen-nõela biopsia, omavad väga piiratud rolli, kuid tulevad arvesse erijuhtudel (16).

Kasvaja leviku määramine

Kõhuõõne CT annab ülevaate kasvaja levikust, suurusest, veenidesse sissekasvust, metastaatilise levikust regionaalsesse lümfisõlmedesse, neerupealistesse, kontralateraalsesse neeru, maksa jne (15)

Kopsude metastaaside olemasolu hindamiseks teostatakse rindkere CT uuring. Kliiniliste tunnuste ja sümptomite alusel võib vaja olla teostada lisauuringuid nagu luude stsintigraafia, aju CT (12).

1.4 Ravi

Radikaalne kirurgiline ravi on ainus efektiivne ravimeetod neerurakulise vähi puhul.(17). Kirurgilise ravi järgne tervenemine sõltub esmajärjekorras haiguse staadiumist ja kasvaja diferentseerumis astmest (näit. TMN klassifikatsiooni järgi) (18). Standard operatsioon on radikaalne nefrektoomia koos Gerota fastsia eemaldamisega (19). Ei ole tõendeid teiste kirurgiliste meetodite eelistest. Erijuhtudel: väikeste (<4cm) perifeersete kollete puhul võib rakendada organit säilitavat kirurgilist ravi. Onkoloogilise efektiivsuse lõplik hinnang on üheselt määratlemata (20,21).

Adrenalektoomia on üldiselt soovitatav. Sama poole neerupealise säilitamine väikeste neeru alapooluse tuumorite puhul on käesoleval hetkel käimasolevate uuringute objektiks (22). Tavaline lümfisõlmede eemaldamine annab väärtuslikku informatsiooni staadiumi määratlemiseks, kuigi viimase raviefektiivsus on tõestamata (23).

Kui operatsiooniga ei saa täielikult kasvajat eemaldada, siis tuumornefrectomia jääb palliatiivseks raviks ja sellel juhul peaks mõtlema kombineeritud ravi rakendamisele (näit. koos immuunoteraapia või eksperimentaalse raviga) (24, 25).

Metastaatilise neeruvähi puhul on näidustatud neoadjuvantne või adjuvantne immuunravi.

Bilateraalsete tuumorite, ainsa neeru tuumori, multifokaalsete tuumorite, neeru puudulikkuse või palliatiivsel juhul võib vajalikuks osutada individuaalne raviotsus, mis ei kajastu üldistest ravijuhistes.

1.5 Jälgimine

Neerurakulise vähiga patsientide kirurgiline ravijärgne jälgimine on vajalik, et avastada lokaalseid retsidiive ja kaugmetastaase nii vara kui võimalik, et saaks rakendada lisaravi, kui see on näidustatud ja võimalik. Lisaravi võib sisaldada kopsu resektsiooni kopsu metastaaside puhul, kirurgilist lokaalse retsidiivi eemaldamist; mõningatel juhtudel võib leida kandidaate immuunomoduleerivaks raviks. Kui arvestada nimetatud tausta, siis regulaarne jälgimine on vajalik (26,27,28)

1.5.1 Printsübid

Jälgimise režiimi otsustamisel on oluline silmas pidada prognostilisi faktoreid ja teostatud kirurgilise ravi spetsiifikat (radikaalne vs osaline või neeru säilitav operatsioon). Ainus kindlaks tehtud prognostiline faktor on tuumori staadium vastavalt TNM süsteemile (28) Peale neeru säilitavat operatsiooni, lokaalse retsidiivi tõenäosus varieerub 0 kuni 10%-ni (20, 27). Väike osa patsientidest, kellel on geneetiline eelsoodumus, võivad vajada individuaalset jälgimis plaani (29,30).

1.5.2 Jälgimisplaan

Esimene visiit toimub 4-6 nädalal ja sisaldab:

- füsikaalne uuring kirurgiliste komplikatsioonide väljalülitamiseks
- S-kreatiniin, et hinnata allesjäänud neeru funktsiooni
- hemoglobiin, et hinnata perioperatiivsest verekaotusest taastumist

Kui nimetatud väärtused on normaalsed, korduvad analüüsid pole vajalikud. Uriini analüüsi pole vajalik teostada rutiinsel jälgimisel.

Kui aluseline fosfataas ei ole normis, tuleb analüüsi korrata, sest peale kirurgilist ravi aluselise fosfataasi retsidiiveeruv või püsiv tõus viitab kaugmetastaasidele või residuaalkasvajale (31, 32) Aluselise fosfataasi (AP) tõus koos luuvaluga on kahtlane luu metastaasidele. AP tõus võib viidata ka maksa metastaasidele või paraneoplastilise manifestatsioonile.

Rindkere CT on soovitatav teostada kopsu metastaaside avastamiseks, mis tekivad kõige sagedamini 3 aasta jooksul peale kirurgilist ravi.

Kontralateraalse neeru pildidiagnostika on näidustatud suurenenud riskiga patsientidel nagu perekondlik papillaarne neerurakuline vähk või VHL (von Hippel-Lindau tõbi). Kõhuõõne CT või ultraheli uuring on näidustatud ainult peale neeru säilitavat operatsiooni või peale radikaalset operatsiooni lokaalselt levinud protsessi korral (klassifikatsiooni järgi T3, T4.)

Soovitatav jälgimis-skeem on toodud tabelis nr 1.

Tabel 1: Soovitatav jälgimis-skeem neerurakulise vähi puhul.

Stadium	Visiit	Uuring	Valikulised testid	Eesmärk
Kõik T	4-6 nädalat peale kirurgilist ravi	Füsiikaalne uuring	AP ¹	Välja lülitada kirurgilise ravi komplikatsioone

		Kreatiniin Hemoglobiin		Hinnata allesjäänud neeru funktsiooni ² Määrata perioperatiivsest verekaotusest paranemist
T1, T2	*Iga 6 kuu järel kuni 3 aastat *Alates 3-st või 5-st aastast 1 kord aastas ³	*Füsikaalne uuring *Rindkere CT	AP ² Neeru pildidiagnostika	Välja lülitada kirurgilise ravi komplikatsioone, LR ja LN metastaase Välja lülitada kopsu metastaase ja LR peale neeru reseksiooni
T3, T4	*Iga 6 kuu järel kuni 3 aastat *Alates 3-st või 10-st aastast 1 kord aastas	*Füsikaalne uuring *Rindkere CT *Retroperitoneaalne pildidiagnostika		Välja lülitada kirurgilise ravi komplikatsioone, LR ja LN metastaase Välja lülitada kopsu metastaase ja LR peale neeru reseksiooni Avastada LR, kontralateraalsied metastaase või uute kollete tekkimist

AP=alkaalne fosfataas; LR=lokaalne retsidiiv; LN= lümfisõlmed

- 1 Kui kõrgenenud preoperatiivselt (retsidiveeruv või püsiv kõrgenemine viitab kaugmetastaasidele või residuaal tuumorile) ja kui esineb luu valu, kahtlus luude või maksa metastaasidele
- 2 Kui postoperatiivne tase on ebanormaalne, tuleb seda korrata regulaarsetel visiitidel
- 3 Esineb vähene, kuid pidev risk retsidiivide või metastaaside tekkeks 5-st kuni 15 aastani.

1.6 Kirjandus

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.

Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.

2. McCredie M.

Bladder and kidney cancers. *Cancer Surv* 1994; 19: 343-368.

3. Motzer RJ, Matzumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM.

Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1928-1935.

4. Johnsen JA, Hellsten S.

Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. *J Urol* 1997; 157: 450-453.

5. Gelb AB.

Renal cell carcinoma. Current prognosis factors. *Cancer* 1997; 80: 981 – 986.

6. Motzer RJ, Bancer NH, Nanus DM.

Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 355: 865-875.

7. Dobin LH, Wittekind CH.

TNM Classification of Malignant Tumour, 5e ed. Wiley: New York, 1997, pp. 296-302.

8. Guinan PD, Vogelang NJ, Fremgen AM, et al.

Renal cell carcinoma: tumour size, stage and survival. *J Urol* 1995; 159: 901-903.

9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.

Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663.

10. Störkel S, Enle E, Adlanka K, Amin M, Bostowick D, et al.

Classification of renal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 987-989.

11. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MC.

Histopathology and molecular genetics of Renal tumours: Toward unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246-1258.

12. Belldegrun A, de Kernion JB.

Renal tumours; in: *Campbell's Urology*, Ed. Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. W.B. Saunders, Philadelphia 1998: 2283-2326.

13. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE and Wehbie JM.

The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987; 137: 919-922.

14. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP.

Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989; 7: 158-171.

15. Bechtold RE, Zagoria RJ.

Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1997; 24: 507.

16. Newhouse JH.

The radiologic evaluation of the patient with renal cancer. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 231-246.

17. Godley PA, Stinchcombe TE.

Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 213-217.

18. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G.

Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: Long-term results and Prognostic Factors on a Series of 328 Cases. *Eur Urol* 1997; 31: 40-48.

19. Marshall FF, Steinberg GD, Pound CR, Partin AW.

Radical Surgery for Renal-cell Carcinoma: Caval Neoplastic Excision, Adrenalectomy, Lymphadenectomy, Adjacent Organ Resection. *World J Urol* 1995; 13: 159-162.

20. Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L.

Partial Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma can achieve Long-term Tumor Control. *J Urol* 1998; 160:

674-678.

21. Novick AC.

Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Br J Urol* 1998; 82: 321-324.

22. Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O et al.

Real Indications for Adrenalectomy in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 1999; 35: 272-276.

23. Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM.

Lymph node Involvement in Renal cell Carcinoma and Survival Chance by Systematic Lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1999; 19: 1573-1578.

24. Figlin RA.

Renal Cell Carcinoma: Management of Advanced Disease.
J Urol 1999 Feb; 161 (2): 381-386; discussion 386-387.

25. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R.

Radical nephrectomy plus interferon-alpha based immunotherapy compared with interferon-alpha alone

in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. Lancet 2001; 358: 966-970.

26. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI.

A new protocol for the follow up of renal cell carcinoma based on pathological stage.

J Urol 1995; 154: 28-31.

27. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC.

Patterns of tumour recurrence and guidelines for follow up after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol 1997; 157: 2067-2070.

28. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP.

Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal carcinoma.

J Urol 1998; 159: 1163-1167.

29. Störkel S, van den Berg E.

Morphological classification of renal cancer. World J Urol 1995; 13: 153:158.

30. Kovacs G.

The value of molecular genetic analysis in the diagnosis. World J Urol 1994; 12: 64-68.

31. Bos SD et al.

Routine bone scan and serum alkaline phosphatase for staging in patients with RCC is not cost-

UPDATE FEBRUARY 2002 7

effective. Eur J Cancer 1995; 31A: 2422.

32. Atlas I, Kwam D, Stone N.

Value of serum alkaline phosphatase and radionuclide bone scans in patients with renal cell carcinoma. Urology 1991; 38: 220-222.

33. T. Aareleid, M. Mägi, Eesti Vähiregister

Vähihaigestumus Eestis 2000. Tallinn 2003

1.7 Tekstis kasutatud lühendid

CT	kompuutertomograafia
TNM	tuumor, nodulus, metastaas
VHL	van Hippel Lindau

2 NEERUVAAGNA- JA UREETERIVÄHI RAVIJUHHIS

2.1 Ülevaade

Neeruvaagnavähi esinemissagedus on vaid 7 % kõikidest neeru kasvajatest.

Neeruvaagna- ja ureeterivähk esineb üleminekurakuliste vähipaikmete hulgas 4%.

EUS andmetel esineb Eestis aastas keskmiselt 4-7 esmajuhtu. Eesti Vähiregistri andmetel esines perioodil 1983-93 a aastas keskmiselt 2-10 juhtu.

Kui vähk on pindmine ja piirneb ainult neeruvaagna või ureeteriga, siis tervistumise protsent on üle 90% . Invasiivse, kuid ureeteri/neeruvaagnaga piirneva vähi puhul on tervistumise tõenäosus 10-15%. Vähi puhul, mis kasvab läbi uroteeli seinast või kui esineb kaugmetastaase, siis käesoleva ajani tervistavat ravi ei esine.

Ülemiste kuseteede vähi peamiseks prognoostiliseks faktoriks diagnoosimise hetkel on vähi läbikasvu sügavus urotrakti seinas. Vaatamata ureteroskoopia ja nefroskoopia kasutusele, on sageli raske määratleda täpset penetratsiooni sügavust. Seetõttu on primaaravutamise saavutamiseks vajalik eemaldada täielikult ureeter koos kusepõie nurgaga, neeruvaagen ja neer (nefro-ureeterektoomia).

Pindmised kasvajad on tavaliselt kõrgelt diferentseerunud, kuid infiltratiivsed vähid seevastu madala diferentseerumisastmega.

Kontralateraalse vähi esinemissagedus ülemistes kuseteedes on 2-4%. Kusepõievähi esinemissagedus ülemiste kuseteede vähi korral on 30-50% (1). Kui vähk on difuusne, s.t haarab samaaegselt nii neeruvaagnat kui ka ureeterit, siis kusepõievähi tekkimise tõenäosus on kuni 75%. DNA ploidsus ei lisa olulist prognoostilist informatsiooni, võrreldes staadiumi ja rakkude diferentseerumise astmega.(2)

2.1.1 Morfoloogiline klassifikatsioon

Histoloogiliselt on enamuse ülemiste kuseteede vähke transitoorakulised. Neeruvaagna skvamoosrakulist vähki esineb alla 15% neeruvaagna pahaloomulistest kasvajatest ning on peamiselt seotud krooniliste infektsioonide ja neerukivitõvega.

Transitoorakulise vähi gradatsioon on järgmine: G1-2 e. kõrgelt diferentseerunud vähk, esineb tavaliselt pindmiste kasvajate korral. G3-4 e. madalalt diferentseerunud vähk, esineb tavaliselt infiltratiivsete vähkide puhul. Viimased on prognoostiliselt halvemad.

2.1.2 TNM klassifikatsioon

Primaarne tuumor (T)

- TX: Algkolle pole hinnatav
- T0: Algkolle ei ole tõestatav
 - Ta: Papillaarne mitteinvasiivne vähk
- Tis: *Carcinoma in situ*
- T1: Kasvaja haarab subepiteliaalset sidekudet
- T2: Kasvaja haarab lihaskesta
- T3: (ainult neeruvaagen) Kasvaja ulatub lihaskestast väljapoole peripelvikaalsesse rasvkoesse või neeru parenhüümi
- T3: (ainult ureeter) Kasvaja ulatub lihaskestast väljapoole periureteraalsesse rasv- koesse
- T4: Kasvaja ulatub naaberorganitesse või kasvab läbi neerukoe ümbritsevasse koesse

Regionaalsed lümfisõlmed (N)*

- NX: Regionaalsed lümfisõlmed ei ole hinnatavad.
- N0: Regionaalsetes lümfisõlmedes metastaase ei esine.

- N1: Üksik lümfisõlme metastaas, mille suurim mõõde on alla 2 cm
- N2: Üksik lümfisõlme metastaas, mille suurim mõõde on üle 2 cm, kuid mitte üle 5 cm; või hulgitastaasid lümfisõlmedes, millede suurim mõõde on alla 5 cm
- N3: Metastaasid lümfisõlmedes, millede suurim mõõde on üle 5 cm

* Lateraalsus ei mõjuta N klassifikatsiooni .

Kaugmetastaasid (M)

- MX: Kaugmetastaasid ei ole hinnatavad
- M0: Kaugmetastaase ei esine
- M1: Kaugmetastaasid

Leviku alusel võib kasvajat jaotada lokaalseks -, regionaalseks ja metastaseerunud haiguseks.

Lokaalne levik

Lokaalse levikuga vähi alusel jaotatakse patsiendid kolme gruppi:

- 1 kõrgelt diferentseerunud tuumor, piirneb roteeliga, ei ulatu lamina propriaesse („papilloom“ G1 transitoorakuline vähk)
- 2 G 1-3 vähk ilma subepiteliaalse invasioonita või fokaalse mikroskoopilise invasiooniga või papillaarne kartsinoom koos *carcinoma in situ*-ga ja/või *carcinoma in situ* mujal roteelisel
- 3 kõrgelt diferentseerunud (G1) vähk, mis infiltrerib neeruvaagna seina või neeru parenhüümi või mõlemat struktuuri, kuid piirneb ainult neeruga. Ülemiste kuseteede lihaskihi infiltratsioon ei ole niivõrd seotud kaugmetastaaside tekke riskiga kui kusepõievähi tekke kõrgenenud riskiga.

Regionaalne levik.

Tuumor on läbikasvanud neeruvaagnast või neeru parenhüümist ning haarab peripelvikaalset ja perirenaalset rasvkudet, lümfisõlmi, neeruvärati veresoone ja ümbritsevad kudesid.

Metastaatiline levik

Tuumori levik teistesse organitesse (kaugmetastaasid)

Multilokulaarsus väljendab kasvaja leviku ulatust ja on halvema prognoosiga.

Ülaltoodud jaotusel on prognostiline tähtsus, kuid täpse määratluse saab teha vaid peale nefroureterektomia, mis on selle vähivormi valikravi. Eriti oluline on eemaldada ka distaalne ureeter koos selle kusepõiesuistiku osaga, sest retsidiivide tekkimine on sage just ureeteri intramuraalses osas, kui see on jäänud eemaldamata.

Nii TNM klassifikatsioonil kui ka kasvaja diferentseerumise astmel on oluline osa prognoosi hindamisel. Keskmine elulemus on subepiteliaalse koe haaratuse korral 91.1 kuud ja lihaskihi või sellest sügavamate kihtide haaratuse puhul vaid 12.9 kuud. Madalalt diferentseerunud kasvajate retsidiivide sagedus on kõrgem kui kõrgelt diferentseerunud vähivormidel. (3)

2.1.3 Diagnostika

Sümptomatoloogia on mittespetsiifiline. 75% patsientidel esineb mikro- või makrohematuuria, 30% tuima iseloomuga küljevalu, mis on seotud kogumissüsteemi osalise obstruktsiooni või dilatatsiooniga.

2.1.3.1 Uuringud:

1. Uriinialüüs

2. Uriini tsütoloogiline uuring . Preparaadid tsütoloogiliseks uuringuks tuleb valmistada värskest (mitte öisest) tsentrifuugitud uriinist või kusepõie loputusvedelikust. Loputuseks kasutatakse 50-100 ml steriilset 0,9% Na Cl lahust.

3. Ureetrotsüstoskoopia. Kusepõie vaatlus on oluline, sest sageli kaasneb vähikollete samaaegne esinemine kusepõies. Makrohematuuria ajal teostatud tsüstoskoopial on võimalik näha, kummalt poolt eritub verd.

4. I/v urograafia

5. Retrograadne püelograafia koos ureeterist/neeruvaagnast võetud materjaliga tsütoloogiliseks uuringuks. Soovitatav kasutada mitte-ioonseid kontrastaineid, sest need ei mõjuta materjali rakulisi elemente nagu hüperosmolaarsed kontrastained. Võimalusel retrograadne hari-tsitoloogiline uuring.
6. Ultraheli-uuring. Aitab eristada röntgen-negatiivseid kive uroteeli tuumoritest.
7. Kompuutertomograafiline uuring.
8. Vajadusel diagnostiline ureetero-renoskoopia koos biopsiaga.

2.2 Ravi

Standardravi on neeru eemaldamine koos ureeteri ja selle kusepöiesuistikuga, nn nefro-ureeterektoomia. Väga üksikudel juhtudel, kui vähi lokalisatsioon on täpselt määratletav ja tegemist on pindmise hästidiferentseerunud transitoorakulise vähiga, võib teostada ureeteri resektsiooni, vajadusel koos ümberistutusega kusepöide.

Ravi erinevates staadiumites:

1. Tis, T1, N0 M0 G 1- 2

1.1. Nefro-ureeterektoomia

1.2. Ureeteri resektsioon koos ümberistutamise ja kusepöide (ainult ureeteri alumise kolmandiku pindmise vähi puhul)

2. Tis, T1-3, N0-3, M0 G 1-3

2.1. Nefroureterektomia

2.2. Kui haige ei ole opereeritav, siis palliatiivsed kusetee drenaažid

2.3 Süsteemne keemiaravi (nagu transitoorakulise kusepöie vähi puhul)

3. T4, N1-3, M1

3.1 Palliatiivsed kusetee drenaažid

3.2 Süsteemne keemia ravi (nagu transitoorakulise kusepöie vähi puhul)

3.3 Üksikute kollete palliatiivne kiiritusravi (valikuline)

2.3 Järelkontroll

Vt kusepöie pindmiste kasvaja järelkontroll.

2.4 Kirjandus

1. Krogh J, Kvist E, Rye B: Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol 67 (1): 32-6, 1991.
2. Corrado F, Ferri C, Mannini D, et al.: Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: evaluation of prognostic factors by histopathology and flow cytometric analysis. J Urol 145 (6): 1159-63, 1991.
3. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP: Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 62 (9): 2016-20, 1988.
4. Uro-Onkoloogilised Haigused. Tallinn-Tartu, 1995, Riigi Ravimiamet.

3 KUSEPÕIEVÄHI RAVIJUHI

Kasutatud alusmaterjal:

1. W. Oosterlinck, B. Lobel, G. Jakse, P.-U. Malmström, M. Stöckle, C. Sternberg. Guidelines on bladder cancer. European Association of Urology, 2001.
2. G. Jakse, F. Algaba, S. Fossa, A. Stenzl, C. Sternberg. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology, 2004.

3.1 TAUST

Kusepõievähi esinemissagedus maailmas kasvab. 1996.a. diagnoositi USA –s 53 000 (1), Prantsusmaal 9000 (2), Rootsis 2000 (3), Hispaanias 8000 (4) uut juhtu. 75 – 85 % haigetel piirneb kasvaja limaskestaga (Ta – Tis) või submukoosaga (T1).

Ülejäänutel 15 – 25 % -l esineb avastamise hetkel kasvaja lihasesse invasioon või positiivsed lümfisõlmed (T2 – T4, N+) (1). Pindmise kusepõievähi (Ta – T1) käsitletus on muutunud kompleksemaks, erinedes nii esialgsete uuringute, ravi ja jälgimise osas infiltratiivsest põievähist.

3.2 EPIDEMIOLOOGIA EESTIS

Tabel 1: Eesit Vähiregistri poolt registreeritud esmased kusepõievähi juhud aastas (Eesti Vähiregister, 2003).

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Mehed	92	128	93	113	123	127	122	157	137	148
Naised	32	38	46	42	58	57	49	47	56	57
kokku	124	166	139	155	181	184	171	204	193	205

Pindmist kusepõievähki (Tis – Ta – T1) on Eesti Vähiregistri andmetel Eestis aastatel 1995 – 99 diagnoositud kokku 295 esmasjuhtu 688 –st, s.o. 42,9%. Infiltratiivset kasvajat T2 staadiumis - 186, T3 - 111 ja T4 – 4 esmast juhtu samal perioodil kokku (Eesti Vähiregister). Tundub, et suur osa T2 staadiumist on ülehinnatud ja kuulub pindmise kusepõievähi hulka.

Kui ajavahemikus 1985–89 diagnoositud kusepõievähiga haigete tegelik 5 aasta elulemus Eestis moodustas meestel 38% ja naistel 34%, siis 1994–98 diagnoositud haigetel on see tõusnud 58%-ni (5). Euroopas keskmiselt oli 1985-89 aastatel diagnoositud kusepõievähiga haigete tegelik 5 aasta elulemus meestel 65% ja naistel 60% (6)

3.3 KLIINIK

Kõige sagedasem sümptoom kusepõievähi korral on hematuuria (~ 85% juhtudel). Hematuuria aste ei korreleeru kasvaja suurusega. Mõnikord võivad esineda ka põieärritusnähud.

3.4 RAHVUSVAHELINE HAIGUSTE KLASSIFIKATSIOON (RHK-10, 1996.a.)

C67 Kusepõie pahaloomulised kasvajakud

C67.0	Kusepõie-kolmnurk
C67.1	Kusepõietipp
C67.2	Kusepõie külgsein
C67.3	Kusepõie eessein
C67.4	Kusepõie tagasein
C67.5	Kusepõiekael
C67.6	Kusejuhasuu
C67.7	Loote-kusejuha
C67.8	Kusepõie osalt kattuvate paikmete pahaloomulised kasvadjad
C67.9	Täpsustamata kusepõis

3.5 KLASSIFIKATSIOON

Praegu on kasutusel TNM 2002. aasta klassifikatsioon (7), mis erineb 1992. aasta klassifikatsioonist selle poolest, et T2 staadiumi on koondatud kõik põie lihaskihi haaratuse astmed. Põievähi TNM klassifikatsioon on toodud tabelis 1.

Primaarne kasvaja	
Ta	papillaarne mitteinvasiivne
Tis	intraepiteliaalne
T1	subepiteliaalset sidekude haarav
T2	lihaskihti haarav
T2a	seesmist lihaskihti haarav
T2b	välimist lihaskihti haarav
T3	läbi lihaskihi kasvav
T3a	mikroskoopilised kolded perivesikaalsel
T3b	perivesikaalne mass
T4	naaberorganeid haarav
T4a	eesnäärmesse, emakasse, tuppe kasvav
T4b	vaagna- või/ja kõhuseina kasvav
Regionaalsed lümfisõlmed	
N1	üksik lümfisõlm < 2cm
N2	üksik > 2 – 5 cm, mitu = 5 cm
N3	> 5 cm
Kaugmetastaasid	
M1	kaugmetastaasid lümfisõlmedes aordi bifurkatsioonist kõrgemal (LYM) või teistes organites (PUL, BRA, PER, HEP, MAR, OSS, SKI, OTH)
Sufiks "m" (multilokulaarne) tuleb lisada T-staadiumile mitmikkolde esinemisel	

Kusepõievähk jaotatakse pindmiseks (Tis, Ta, T1) ja infiltratiivseks (T2, T3, T4) vastavalt tsüstoskoopia, transuretraalse resektsooni (TUR), radioloogilise diagnostika ja histopatoloogilisele leiule.

3.6 PATOMORFOLOOGIA

üleminekurakk-kartsinoom	90 – 97 %
lamerakk-kartsinoom	1 – 7 %
adenokartsinoom (<i>urachuse</i>)	< 2 %

3.7 DIFERENTSEERUMISASTMED

Enamik maailma riike kasutab ÜTO 1998. aasta histopatoloogilist klassifikatsiooni (7):

Gx	diferentseerumisaste ei ole määratav
G1	kõrgelt diferentseerunud kasvaja
G2	mõõdukalt diferentseerunud kasvaja
G3 – 4	madalalt diferentseerunud, anaplastiline kasvaja

3.8 RISKIFAKTORID

Uroteliaalse vähi peamisteks riskifaktoriteks on suitsetamine (4) ja aromaatsete amiinidega kokkupuude tööstuses. Riskigrupi kuuluvad trükitehased, maalrid, rauavalu- ja alumiiniumitehase töölised, gaasitöölised (15).

3.9 DIAGNOOSIMINE

3.9.1 Anamnees ja kliiniline uurimine

Kuna hematuuria on kusepõievähi kõige sagedasem ja varasem sümptom, tuleb selle esinemisel kahtlustada põievähki, kui neeruvähk on ultrahelidiagnostikal väljalülitatud. Hematuuria aste ei korreleeru kasvaja suurusega. Väike üksik kolle kusepõies võib põhjustada hüüvetega makrohematuuria ja vastupidi.

Põievähk võib põhjustada ka iritatiivseid sümptome. Kuigi düsuuria ja sagenenud urineerimine on enam iseloomulik bakteriaalsele tsüstiidile, tuleks negatiivse uriinikülvi ja püsivate kaebuste korral mõelda kasvaja võimalusele.

Asümptomaatilise mikrohematuuriaga haigete käsitlus on seni ebaselge, v.a. > 50 aastased patsiendid, kes tuleb suunata täpsustavateks uuringuteks uroloogi vastuvõtule (22,23). Üle 50 aastasel asümptomaatilise mikrohematuuriaga patsientidel leitakse põievähki 5% juhtudel (24).

Skriinimist asümptomaatilise mikrohematuuria korral ei soovitata, kuna selle positiivne ennustatav väärtus on liiga madal – 0,5% (23,25,26). Kantserogeenidega kokkupuutuva populatsiooni ja suitsetajate skriinimine asümptomaatilise mikrohematuuria suhtes on soovituslik.

Rektaalne palpatsioon ja bimanuaalne vaagna palpatsioon annavad reeglina vähe informatsiooni kuna enamus põievähki on pindmine (~ 85%). Kui kasvaja mass on palpeeritav, tuleb eristada, kas see on fikseerunud vaagnasse või liigutatav.

3.9.2 Uriinitsütoloogia

Põieloputusvedeliku uurimine kasvajarakkude suhes on sensitiivsem madalalt diferentseerunud vähi või Tis korral (35,36). Kõrgelt diferentseerunud kasvaja korral on uriinitsütoloogia sageli negatiivne. Peab meele pidama, et kasvaja rakud positiivse uriinitsütoloogia korral võivad pärineda alates neerukarika papillist kuni ureetrani, hoolimata ka eelnevatest negatiivsetest radioloogilistest leidudest. Teiselt poolt ei välista negatiivne uriinitsütoloogia vastus põievähi olemasolu (36). Kuna uriinitsütoloogia meetodi tundlikkus ja spetsiifilisus on madal (37), sunnib see otsima uusi uriiniteste põievähi diagnoosimiseks.

3.9.3 Uued testid tsütoloogia asemel

Viimaste aastate uuringud on olnud fokuseeritud tuumormarkerite väljatöötamisele uriinis. Praeguseks on saadaval põietuumori antigeeni (BTA), NMP22 (Nuclear Matrix Protein), Quanticyt ja Immunocyt testid. Nende testide sensitiivsus on parem kui uriinitsütoloogial, kuid spetsiifilisus on madalam. Vale-positiivsed tulemused võivad põhjustada ebavajalike radioloogiliste uuringute ja kusepõie biopsiate tegemise. F.M. Brown on testide kasutamist

kommenteerinud: " Seni kuni silmnähtavat võitjat põievähi markerite leidmise võidujooksus välja ei kuulutata, jääb uriinitsütoloogia ikkagi kuldseks standardiks " (39).

3.9.4 Tsüstoskoopia koos põie biopsiaga

Nimetatud protseduur on seni "kuldne standard" kusepõievähi diagnostikas. Nähtava papillaarse kasvaja korral võetakse biopsia tuumorist ja kahtlastest limaskestast piirkondadest, et avastada kaasuvat Tis. Põievähi lihasinvasiooni kahtlusel on obligatoorne teha spinaalanesteesia kusepõie transuretraalne resektioon (TURB) kasvaja T staadiumi määramiseks (41). TURB –i ajal peab vältima ekstensiivset elektro-koagulatsiooni, et säilitada maksimaalselt eemaldatava koe morfoloogilisi detaile ja vältida artefakte. Resektseeritud põiesena põhjust võetakse tangidega eraldi biopsiad.

Pistelise põiebiopsia on näidustatud visuaalselt normaalse limaskestast, kuid positiivse uriinitsütoloogia puhul või mittepapillaarse kasvaja esinemisel põies. Üksiku papillaarse kasvajakolde esinemisel on pisteline biopsia tervest limaskestast vastunäidustatud kuna lisainformatsiooni sellega ei saa ning ähvardab oht implantatsioon-tuumori tekkeks vigastatud limaskestast piirkonda (42,43).

Prostaatilise ureetra biopsia teostatakse Tis kahtlusel põies, kuna see haarab sageli prostaatilist ureetrat (44).

3.9.5 Radioloogilised uuringud

Eeskätt on näidustatud kõhukoopa ultraheli-uuring. Esmasel ultraheli-uuringul on võimalik visualiseerida võimalikku neerutuumorit kui konkureerivat hematuuria põhjust, tuumorit põievalendikus ja hüdronefroosi.

Vajadusel, infiltratiivse põievähi kahtlusel või lümfi- ja kaudmetastaaside otsimiseks, on vajalik teostada kompuuter-tomograafiline uuring (CT) kas ainult vaagna piirkonnast, kogu kõhukoopast ja rindkerest. CT uuringu peamine eesmärk on vaagna lümfisõlmede suurenemise ning maksa- ja kopsumetastaaside diagnoosimine (33). CT ei võimalda korrektselt eristada organiga piirnevat kasvajat ekstravesikaalsest levikust (45,46). CT leid ja kasvaja levik tsüstektomia preparaadis korreleeruvad 65-80% juhtudel.

Sarnaselt CT –ga ei võimalda ka MRT avastada kasvaja mikroskoopilist invasiooni perivesikaalsesse rasva ning staadiumi määramise viga on 30 % (47,48).

I/V urografia ei ole soovitatud vähese saadava informatsiooni tõttu (30,31).

Rutiinne skeleti stsintigraafia infiltratiivse põievähi korral ei ole näidustatud, v.a. juhtudel, kui alkaalne fosfataas seerumis on tõusnud või patsiendil esinevad luuvalud (34).

3.9.6 Diagnostika kokkuvõte

Obligatoorsed uuringud:

- Füsikaalne uurimine, k.a. digitaalne rektaalne ja bimanuaalne palpatsioon
- Kõhukoopa ultraheli-uuring
- Ureetro-tsüstoskoopia
- Uriinianalüüs
- Uriinitsütoloogia
- TURB koos
 - põhjabiopsiaga
 - pistelise biopsiaga positiivse tsütoloogia, laialdase või mittepapillaarse tuumori puhul
 - prostaatilise ureetra biopsiaga, kui on kahtlus Tis –le selles

Kui kasvaja on infiltratiivne ja näidustatud on tsüstektomia, siis obligatoorsed lisauuringud on:

- Rindkere, ülakõhu ja vaagna CT
- Skeleti stsintigraafia sümptomite olemasolul või alkaalse fosfataasi tõusul

3.9.7 KIRJANDUS

1. Waters WB. Invasive bladder cancer - where do we go from here? Editorial. *J Urol* 1996; 155: 1910-1911.
2. Rischmann P, Bittard H, Bouchot O et al. Résultats et efficacité d'un cycle d'instillation endovésicale de BCG dans les tumeurs urothéliales pT1G3 près résection transurétrale complète. *Progrès en Urologie* 1996; 6: 42-48.
3. Mansson A. The patient with bladder cancer. Thesis, Lund University, Sweden, 1997.
4. Villaviano MH. Protocolos de grupo uro-oncologica de la Asociacion Espanola de Urologia 1997.
5. Aareleid T, Brenner H. Trends in cancer survival in Estonia 1969-1998. *Int J Cancer* 2002; 102: 45-50
6. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J (ed). Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study. IARC Scientific Publications: Lyon 1999; 151
7. Epstein J, Amin M, Reuter V, Motofi F and the bladder consensus conference committee. The World Health Organisation/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Path* 1998; 22: 1435-1448.
8. Hermanek P, Sabin LH. Classification of Malignant Tumours, 4th edn. Springer-Verlag: Berlin, 1992. (access date Jan 29.2004)
9. Sobin DH, Witteking CH. Classification of Malignant Tumours, 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.
10. Soloway MS. The management of superficial bladder cancer. *Cancer* 1980; 45: 1856-1865.
11. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762-765
12. Cookson MS, Herr H, Zhang W, Soloway S, Sogani P, Fair W. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62-67.
13. Tosini I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Knonagel H, Alund G, Bannwart F, Mihatsch MJ, Gasser TC, Maurer R. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; 85: 48-53.
14. Abel PD, Henderson D, Burnett MK, Hall RR, Williams G. Differing interpretations by pathologists of pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. *Br J Urol* 1988; 62: 339-342.
15. Sharkey FE, Sarosdy MF. The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol* 1997; 157: 68-71.
16. Billerey C, Boccon-Gibod L. Etudes des variations inter pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. *Progrès en Urologie* 1996; 6: 49-57.
17. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991; 46: 6-15.
18. McCahy PJ, Harris CA, Neal E. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997; 79: 91-93.
19. Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TLJ. Impact of tumour grade, stage number and size, and smoking and sex on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1995; 76: 470-474.
20. Chingwundoh FI, Kaisary AV. Polymorphism and smoking in bladder carcinogenesis. *Br J Urol* 1996; 77: 672-675.
21. Guilliford MC, Petrukevitch A, Burney PGJ. Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *BMJ* 1991; 303: 437-440.
22. Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-365.
23. Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 455-465.
24. Mariani AJ, Mariani MC, Machhioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult haematuria: 1,000 haematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1988; 141: 350-355.

25. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LI. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. JAMA 1986; 256: 224-229.
26. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. JAMA 1986; 256: 224-229.
27. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. Br J Urol 1996; 78: 691-698.
28. Canadian task force on the period health examination: the period health examination. Can Med Assoc J 1984; 130: 1278-1285.
29. American Cancer Society. Guidelines for the cancer related check-up: recommendations and rationale. American Cancer Society: 2003.
30. Strabane R, Walsh A. Bladder cancer. UICC Technical Report Series, vol. 60. Workshop on the Biology of Human Cancer. Report no. 13. UICC: Geneva.
31. Dershaw DD, Panicek DM. Imaging of invasive bladder cancer. Semin Oncol 1990; 17: 544-550.
32. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. Urol Clin North Am 1992; 19: 663-683.
33. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol 1997; 157: 480-481.
34. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. J Urol 1998; 160: 45-48.
35. Husband JE. Staging bladder cancer. Clin Radiol 1992; 46: 153-159.
36. Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A. Staging of bladder carcinoma by computer tomography - guided trans-mural core biopsy. Scand J Urol Nephrol 1993; 27: 193-198.
37. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. Clin Radiol 1985; 36: 77-79.
38. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melaned MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. Semin Urol 1988; 6: 22-30.
39. Tribukait B, El-Bedeiwy A, Shaaban AA, Ghoneim MA. Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. J Urol 1990; 144: 884-887.
40. Ro JY, Staerke GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19: 435-453.
41. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 2000; 38: 419-425.
42. Brown FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening ? Urol Clin North Am 2000; 27: 25-37.
43. Fossa S, Ous S, Berner A. Clinical significance of a palpable mass in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after preoperative radiotherapy. Br J Urol 1991; 67: 54-60.
44. Soloway M, Murphy W, Rao M, Cox C. Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer. J Urol 1978; 120: 57-59.
45. Kiemeny L, Witjes JA, Heijbroek R, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-operative Urological Group. Br J Urol 1994; 73: 164-171.
46. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Sylvester R, Hammond B, members of the EORTC GU Group. A plea for cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with Epirubicin in small superficial bladder tumors. Eur Urol 1993; 23: 457-459.
47. Solsona E, Iborra I, Ricos J, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. Urology 1997; 49: 347-352.

3.10 RAVI

Pindmise (Tis – Ta – T1) ja infiltratiivse (T2 – T3 – T4) kusepõievähi ravi ja jälgimine on erinev:

- Ta-T1 on pindmised kusepõievähid. Nende ravi peab olema suunatud retsidiveerumise ja progressiooni ärahoidmisele
- T1 G3 kasvaja tendents progressiooniks on väga kõrge. Varase tsüstektomia näidustatus sel puhul on senini vaidlusküsimuseks.
- Tis on potentsiaalselt kõrg-maliigne kasvaja, mille raviks kasutatakse enamikul juhtudel *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaktsiini intravesikaalseid instillatsioone. Kui Tis ravi ebaõnnestub kahe 6-8 nädalase instillatsiooni tsükli järel, on näidustatud varane tsüstektomia.
- T2-T3-T4 infiltratiivsete tuumorite korral on näidustatud tsüstektomia. Põit säilitavad operatsioonid on lubatud vaid erandjuhtudel.
- N+ ja/või metastaatiline haigus vajab lisaravi

3.10.1 PINDMISE KUSEPÕIEVÄHI RAVI

85% põievähkidest on pindmised ja 80% neist retsidiveerub peale esmast ravi (1,2). Infiltratiivseks vormiks ülemineku risk on enamikul juhtudel madal, vaid T1G3 kasvaja korral ulatub progressiooni risk 50 %-ni (2,3).

Retsidiveerumise ja progressiooni riski hinnatakse järgmiste prognostiliste faktorite alusel (tähtsuse järjekorras), (7):

1. Kasvaja anaplastilisus (diferentseerumisaste)
2. Kasvaja suurus: mida suurem, seda kõrgem risk
3. Retsidiveerumise sagedus eelneval perioodil; retsidiiv esimese 3 kuu jooksul.
4. Kasvaja kollete arv diagnoosi hetkel.

Prognostiliste faktorite kombineerimise alusel jagatakse pindmine kusepõievähk 3 riskigrupi:

Madala riski grupp:	üksik, Ta G1, < 3 cm suurune	~ 50 % pindmisest vähist
Kõrge riski grupp:	T1 G3, Tis, kiiresti retsidiveeruv	~ 15 %
Keskmise riski grupp:	kõik ülejäänud, Ta-T1 G1-2, multif.	~ 35 %

Vastavalt riskigruppidele on pindmise kusepõievähi ravi erinev.

Madala ja keskmise riski grupi kasvaja korral teostatakse transuretraalne kusepõie resektsioon (TURB) koos kohese postoperatiivse intravesikaalse kemoterapiaga, et vältida kasvajarakkude implantatsiooni. Soovitavalt kasutatakse epirubitsiini või mitomütsiin C kuni 6 tunni jooksul peale TURB –i. Ei ole leitud vahet ühe- ja mitmekordse põie instillatsiooni vahel madala riski grupis (8). Vahetu intravesikaalne kemoterapia peale TURB –i vähendab retsidiivide sagedust 50%, kuid ei paranda haigus-spetsiifilist elulemust (8). Madala riskiga kasvajaga patsiendid ei vaja edasist ravi kuna retsidiivide sagedus selles grupis on väga väike. **Keskmise riski grupis** on näidustatud 4 – 8 nädalane intravesikaalse kemoterapia kuur 1 kord nädalas, millele järgnevad instillatsioonid 1 kord kuus. Ravikuur katkestatakse või pikendatakse tugevate põieärritussümptomite korral, mis võivad viia põie kontraktuurini. Intravesikaalse kemoterapia kõrvaltoimed on otseses sõltuvuses ravirežiimi intensiivsusest.

3.10.1.1 Säilitus-keemiaravi

Korduvate põieinstillatsioonide kasulikkus kemoterapeutikumidega ei ole täpselt teada. Kusepõie sisest keemiaravi soovitatakse siiski jätkata 1 kord kuus peale esmast instillatsiooni TURB -i järgselt kiiresti retsidiveeruvate ja kõrge progressiooniriskiga kasvajate puhul. Enam kui 6 kuuline säilitusravi ei vähenda edaspidi kasvaja retsidiivide sagedust ja progressiooni keskmise riski grupis (12). Ei ole kindlaid tõendeid, et üle 6 kuu kestev säilitusravi hoiaks ka edaspidi ära retsidiivi teket, kui seda pole senini juhtunud. Intravesikaalne keemiaravi on efektiivne ikkagi ravi algaasis.

3.10.1.2 Kasvaja retsidiivide ravi

Retsidiivi tekkel alustatakse instillatsioone vastavalt skeemile peale TURB –i uuesti. Kiiresti retsidiveeruva või multilokulaarse retsidiivi korral soovitatakse üle minna BCG ravile, mis on sellisel juhul oma paremust tõestanud. T1 põievähi progressioon tähendab juba lihase infiltratsiooni ning peab olema käsitletud vastavalt.

3.10.1.3 Kusepõie instillatsioonideks kasutatavad kemoterapeutikumid

Paljud kemoterapeutikumid tekitavad kemoreseptsiooni efekti pindmise kusepõievähi korral. Ei ole leitud, et mingi keemiaravim oleks teistest efektiivsem. Sagedamini kasutatakse mitomütsiini C, epirubitsiini ja doksorubitsiini.

Keemiaravim lahustatakse 30-50 ml steriilses füsioloogilises lahuses või vees ja viiakse kateetri kaudu põide, hoides seda seal 1-2 tundi. Üldiselt soovitatavad doosid mitomütsiini C jaoks on 2-40 mg, epirubitsiini 50-80 mg ja doksorubitsiini 50 mg, kuid doosi- ravivastuse uuringud on puudulikud. Patsiendil palutakse mitte juua enne instillatsiooni, et vältida ravimi kontsentratsiooni lahjenemist põies.

Keemilise tsüstiidi teke sõltub otseselt raviskeemi intensiivsusest, s.o. ravimi kontsentratsioonist ja instillatsioonide sagedusest, kuid mitte kasutatavast ravimist. Keemiline tsüstiit paraneb iseenesest, kui ravi peatatakse. Mõnel juhul võib siiski tekkida mikrotsüstit. Mitomütsiini C puhul on harva täheldatud allergilist nahareaktsiooni kätel ja genitaalidel. Patsientide tähelepanu tuleb juhtida käte ja genitaalpiirkonna pesule peale urineerimist.

3.10.1.4 BCG intravesikaalne ravi

Kõrge riskiga kasvaja korral on näidustatud TURB-i järgne intravesikaalne BCG ravi. Kui kahe instillatsiooni tsükli järgselt ei ole saavutatud paranemist või on tekkinud ravi foonil varane retsidiiv, on näidustatud tsüstektomia. BCG intravesikaalne ravi ei ole näidustatud madala riski grupis ja ei ole soovitatud keskmise riski grupis raskete kõrvaltoimete ohu tõttu. Paljudes keskustes soovatakse T1 G3 vähi puhul kohest tsüstektomiat väga heade kaugtulemustega elulemuse suhtes. Teiselt poolt – 50% T1 G3 kasvajaga haigetel oleks võimalus BCG raviga põit säilitada (13-17), kuid seni pole selge, kellel peaks tegema kohese tsüstektomia ja keda saaks ravida konservatiivselt. Mõnede märkide järgi on siiski võimalik otsustada: kas soliidse või papillarse tuumori esinemine, kiire retsidiiveerumine esialgse konservatiivse ravi foonil, multilokulaarsus ja kaasuva Tis esinemine.

Ainult Tis esinemisel põies koosneb standardravi BCG 6 nädalasest kuurist. Täielik remissioon saavutatakse 70% juhtudel. Kui tsütoloogia või biopsiad jäävad positiivseks, võib teine ravitsükkel tõsta täielikku remissiooni veel 15% võrra. Säilitusravina soovatakse lisatsükleid 3, 6, 12, 18, 24, 30 ja 36 kuul hoidmaks ära selle kõrgmaliigse kasvaja retsidiiveerumist. Kui 2 esimese BCG tsükli järel paranemist ei saavutata või tekib varane retsidiiv on näidustatud tsüstektomia koos uretrektoomiaga.

70% Tis juhtudest on siiski võimalik põis BCG raviga säilitada.

BCG toimemehhanism ei ole teada, kuid enamik tõendeid viitavad, et tegemist on immuunravi ühe vormiga. On leitud, et BCG toimib kõige efektiivsemalt kõrge riskiga pindmise kusepõievähi puhul. Praeguseks on üldiselt aktsepteeritud, et BCG hoiab ära haiguse progressiooni (15,17), kuid mõnedes uuringutes pole see kinnitust leidnud (14). Immunoloogilise vastuse saamiseks on vaja alustada 6 nädalase induktsioon-instillatsioonidega ning seejärel jätkata 3 lisatsükliga hea reaktsiooni tagamiseks.

Ühegi BCG tüve kasutamises ei ole tõestatud paremust.

Madalaim retsidiivide sagedus esineb uuringute andmeil pikaajalise, kuni 3 aastat kestva säilitusravi korral. BCG lisatsükliid tehakse 3, 6, 12, 18, 24, 30 ja 36 kuul (17). Kas sellist karmi ravi vajavad kõik kõrge riski grupi patsiendid ei ole veel teada.

Kemoterapeutikumide ja BCG järjestikune raviskeem on veel uurimisjärgus ja selle efektiivsus ei ole tõestatud.

BCG ravi tüsistustena esineb kõige sagedamini lokaalset põieärritust, kuid võib esineda ka üldiseid gripi-laadseid vaevusi ning BCG-sepsist, -prostatiiti, -orhiiti ja -hepatiiti (16). Seetõttu ei tohi BCG-d kasutada haavandite korral põies või uretras ning kui patsiendil esineb makrohematuria. Soovitatav on oodata 2 nädalat peale TURB-i enne, kui alustada BCG ravi. Samal põhjusel pole BCG ravi soovitatud madala ja keskmise riskiga pindmise kusepõievähi gruppides, kus loodetav kasu ei kaalu üles tüsistuste ohtu.

3.10.1.5 SOOVITUSED

- Ta – T1 pindmise kusepõievähi ravi peab olema suunatud retsidiivide sageduse ja progressiooni pidurdamisele.

- T1 G3 kasvaja on väga tugev tendents progressiooniks, paljud soovivad varast tsüstektoomiat.
- Tis on potentsiaalselt kõrge maliigsusega kasvaja, mida enamasti ravitakse intravesikaalsete BCG instillatsioonidega. Kui tervenemine ei ole saavutatud kahe 6-nädalase instillatsiooni tsükliga, tuleb teha tsüstektoomia.

3.10.1.6 KIRJANDUS

1. Pawinsky A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffloux C, van der Meijden A, Parmar MK, Bijnens L. A combined analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934-1941.
2. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani P, Fair W. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62-67.
3. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 162-765.
4. Kurth KH, Denis L, Bouffloux C, Sylvester R, Debuyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995; 31A(11): 1840-1846.
5. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989; 142: 284-288.
6. Witjes JA, Kiemeny LM, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 89-97.
7. Kurth KH, Ten Kate FJW, Sylvester R. Prognostic factors in superficial bladder tumors. *Problems in Urology* 1992; 6: 471-483.
8. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81: 692-698.
9. Fuji Y, Fukui I, Kihara K, Tsuji T, Ischizaka K, Kageyama Y, Kawakami S, Oshima H. Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 464-468.
10. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Grigor KM, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Willic JL, Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996; 155: 1233-1238.
11. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752.
12. Bouffloux CH, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 934-941.
13. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanicic TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205-1209.
14. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1124-1127.
15. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD, Malamed MR, Whitmore WF Jr. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1450-1455.

16. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19: 573-580.
17. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crisman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimers JT, Crawford ED. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. J Urol 2000; 163: 1124-1129.
18. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995; 27(Suppl 1): 19-21.
19. Martinez-Pineiro JA, Solsona E, Flores N, Isorna S Cooperative Group CUETO. Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995; 27(Suppl 1): 13-18.
20. Mack D, Frick J. Low-dose BCG therapy in superficial high risk bladder cancer : a phase II study with the BCG strain Connaught Canada, Br J Urol 1995; 75: 185-187.

3.10.2 INFILTRATIIVSE KUSEPÕIEVÄHI RAVI

3.10.2.1 Radikaalne tsüstektomia uriini derivatsiooniga

Radikaalne tsüstektomia koos uriiniderivatsiooniga on infiltratiivse kusepõievähi (T2 – T3 – T4) standardravi. Meestel eemaldatakse kusepõis koos eesnäärme ja seemnepõiekestega, naistel koos emaka, adnekside ja tupe eesmise võlviga. Ureetra tuleb eemaldada, kui kasvaja on levinud meestel prostaatiliselle ureetrasse, naistel põiekaela. Ei ole kontrollitud andmeid radikaalse lümfadenektoomia mõjust elulemusele, kuid lümfadenektoomia omab prognostilist tähendust (10,11). Regionaalsete lümfimetastaaside sagedus sõltub T- staadiumist, varieerudes 10% -st T1 korral kuni 33% -ni T3-T4 staadiumi kasvajate puhul.

Tõsiste kaasuvate haiguste ja kõrge ea tõttu võib olla näidustatud kusepõie resektsioon adjuvantse või neoadjuvantse kemo- ja/või radioteraapiaga.

Uriini derivatsiooni meetoditena on tänapäeval aktsepteeritud peensoolejuha urostoom Brickeri j., kateteriseeritav uriinireservuaar soolest ja kusepõie substitutsioon soolest. Ureeterosigmostoomia ei ole enam oma rohkete tüsistuste tõttu populaarne ja kasutatakse vaid üksikutes keskustes.

Kontinentse reservuaari ja põie substitutsiooni operatsioonimeetodeid on palju ning nende rajamiseks võib kasutada erinevaid seedetrakti osasid, v.a. jejunum (ileum, ileotsökaal-segment, sigmasool, magu). Arvestades nende nn. suurte rekonstruktsioonide keerukust ja postoperatiivsete tüsistuste suurt riski soovitatakse taolise operatsioonid kontsentreerida keskustesse, kus sellega tegeldakse regulaarselt.

Uriiniderivatsioon tsüstektomiata on näidustatud halva üldseisundiga patsientidele või/ja T4b (fikseerunud kasvaja) staadiumi protsessi korral.

Tsüstektomia ja uriiniderivatsiooni järgne 5-aasta elulemus on erinevates Euroopa maades 40 – 60% ning pole viimasel ajal oluliselt paranenud. Preoperatiivne kemo- ja radioteraapia ei ole elulemust parandanud (21). Viidatud uuringus on leitud 5-aasta elulemus preoperatiivse ravita pT1 puhul 75%, pT2 – 63%, pT3 – 31% ja pT4 puhul 21% (21).

3.10.2.2 SOOVITUSED

- Radikaalne tsüstektomia on näidustatud T2 – T4a, N0 – NX, M0, T1 G3 ja Tis korral.
- Preoperatiivne kiiritusravi ei ole näidustatud.
- Ureetra võib säilitada, kui lõikepiirid on puhtad.
- Radikaalse tsüstektomia ja uriiniderivatsiooni operatsioonid on soovitatav koondada suurtesse keskustesse, kus on olemas kõigi peamiste derivatsiooni tüüpide tegemise kogemus ning kus sellega tegeldakse regulaarselt.
- Patsient, kellel on näidustatud tsüstektomia, peab olema informeeritud kõigist ravivõimalustest ning lõplik otsus tehakse patsiendi-kirurgi konsensuse alusel.

3.10.2.3 KIRJANDUS

1. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998; 16: 1298-1301.
2. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. Ann Med 2000; 32: 34-42.

3. Bower M, Ma R, Savage P, Abel P, Waxman J. British urological surgery practice: 2. Renal, bladder and testis cancer. *Br J Urol* 1998; 81: 513-517
4. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997; 158: 389-392.
5. Herr HW, Bajorin D, Scher H, Cordon-Cardo C, Reuter VE. Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? *J Urol* 1999; 161: 20-22.
6. Toktas G, Turkeri LN, Unluer E, Atug F, Murat C, Ozveren B, Caliskan M, Akdas A. Prognostic significance of p53 protein accumulation in stage pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 437-441.
7. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993; 71: 3993-4001.
8. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, El-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997; 158: 393-399.
9. Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K, Sakamoto M. Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. *J Urol* 1994; 152: 1438-1442.
10. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology* 1998; 51: 951-955.
11. Leuret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne AM, Barbageletta M, Botto H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol* 1998; 33: 170-174.
12. Mundy AR, Nurse DE, Dick JA, Murray KH. Continence and potency preserving cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1986; 58: 664-668.
13. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, Skinner E, Nichols P, Hopwood B. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149: 758-765.
14. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160: 2015-2020.
15. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000; 85: 817-823.
16. EORTC-GU Group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-540.
17. Hellsten S, Rintala E, Wahlqvist R, Malmstrom PU. Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 4): 35-38.
18. Johnson DE, Lamy SM. Complications of a single stage radical cystectomy and ileal conduit diversion: review of 214 cases. *J Urol* 1977; 117: 171-173.
19. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. *J Urol* 1992; 148: 1401-1405.
20. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Sexological problems after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire study of male patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 187-193.
21. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani N, Garbeglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 145: 45-50.
22. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer. *J Urol* 1994; 152: 393-396.
23. Waehre H, Ous S, Klevmark B, Kvarstein B, Urnes T, Ogreid P, Johanson TE, Fossa SD. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 1993; 72: 3044-3051.

24. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *Urology* 1999; 161: 1494-1497.
25. Bernardini S, Adessi GL, Billery C, Chezy E, Carbillet JP, Bittard H. Immunohistochemical detection of p53 protein overexpression versus gene sequencing in urinary bladder carcinomas. *J Urol* 1999; 62: 1496-1501.
26. Gao JP, Uchida T, Wang C, Jiang SX, Matsumoto K, Satoh T, Minei S, Soh S, Kameya T, Baba S. Relationship between p53 gene mutation and protein expression: clinical significance in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Oncol* 2000; 16: 469-475.

3.10.3 VÄLISKIIRITUSRAVI

Väliskiiritusravi (VKR) põit säilitava tervistava ravina T1- T4 N0 M0 kasvajate korral kasutatakse vaid üksikutes keskustes ning kuigi 5 aasta elulemus on aktsepteeritav, tekib ~ 50% patsientidest lokaalne retsidiiv (5). Puuduvad küllaldase statistilise jõuga randomiseeritud uuringud, mis võrdleksid VKR-i tsüstektomiaga. Patsientidel, kes on sobilikud VKR-iks peab olema küllaldane põie maht ning normaalne põie funktsioon ning ei tohi esineda uroinfektsiooni. Vaagna elundite põletikud anamneesis või armistumine eelnevast operatsioonist vaagna piirkonnas on kiiritusravi vastunäidusteks.

VKR jaotatakse 30 – 40 fraktsiooniks summaarse doosiga kuni 68 Gy (4,5). Mitme fraktsiooni kasutamine päevas võib anda parema ravivastuse, kuid need raviskeemid on veel uuringute staadiumis (6-8). Sama peab ütlema ka simultaanselt süsteemse kemo- ja radioterapia kasutamise kohta. Tsisplatiini lisamine kiiritusravile annab T2 – T3 kasvajate puhul kuni 80% ravivastuse (9-12). Siiski jääb ebaselgeks, kas see parem raviefekt peegeldub ka kõrgemas 5-aasta elulemuses. Randomiseeritud uuringuid, mis võrdlevad konventsionaalset kiiritusravi simultaanses kemoterapiaga on vähe (3). Tavaliselt kasutatakse VKR-i kaugelearenenud vähi puhul põieverejooksude ja valude palliatsiooniks.

Kiiritusravi tüsistustena võib esineda radiotsüstiiti 5%, proktiiti 5% ja soolesulgust 3% juhtudel (3,5,11,14). Ereksioonihäireid täheldatakse 2/3 ravitud meestel (15). Naiste seksuaalfunktsiooni häireid ei täheldata (16).

5-aasta elulemus peale VKR-i on kirjanduse andmeil 60-80%; 26-59%; 20-38% ja 0% vastavalt T1, T2, T3 ja T4 staadiumi põievähi korral (3-5,8,11,17). Soodsateks prognostilisteks faktoriteks on seejuures väiksem T, üksik tuumori kolle, ülemiste kuseteede laienemise puudumine ja võimalikult täielikum kasvaja transuretraalne reseksioon enne kiiritusravi. 50% juhtudel tekib ravi järgselt siiski lokaalne retsidiiv (5). 12-40% neist patsientidest on täiendava tsüstektomiaga võimalik saavutada soodne raviefekt (3,11).

Kuigi T1 staadiumi põievähi raviks kasutatakse ka väliskiiritust, saavutatakse parimad tulemused ikkagi kusepõie transuretraalse reseksiooni ja adjuvantse intravesikaalse kemo-/immunoterapia või kohese tsüstektomiaga (4).

3.10.3.1 KIRJANDUS

1. Bentzen S, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 68-80.
2. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 1993; 15: 3036-3042.
3. Shipley WU, Van der Schueren E, Kitagawa T, Gospodarowicz MK, Frommhold H, Magno L, Mochizuki S, Van den Bogaert W, Van der Werf-Messing B. Guidelines for radiation therapy in clinical research in bladder cancer. In: *Developments in Bladder Cancer*. Shipley WU (ed). Alan R Liss: New York, 1986; 109-121.
4. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; 7: 299-310.
5. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett MA, Thomas GM, Herman JG, Garnett G, Chua T, Duncar W. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989; 142: 1448-1454.

6. Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994; 33: 397-402.
7. Plataniotis G, Michalopoulos E, Kouvaris J, Vlahos L, Papavasiliou C. A feasibility study of partially accelerated radiotherapy for invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 1994; 33: 84-87.
8. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 86-95.
9. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Casson J, Pater J, Sullivan LD. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2901-2907.
10. Jakse G, Frommhold H. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol* 1985; 14(Suppl1): 45.
11. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in the bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 687-69
12. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 121-127.
13. Moonen LM, van Horenblas S, Van der Voet JC, Nuyten MJ, Bartelink H. Bladder conservation in selected T1G3 and muscle-invasive T2-T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation. *Br J Urol* 1994; 74: 322-327.
14. Smaaland R, Akslen L, Tonder B, Mehus A, Lote K, Albrektsen G. Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61-69.
15. Little FA, Howard GCW. Sexual function following radical radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1998; 49: 157-161
16. Kachnic LA, Shipley WU, Griffin PP, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Combined modality treatment with selective bladder conservation for invasive bladder cancer: long-term tolerance in the female patient. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 79-84.
17. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990; 65: 908-912.
18. Quilty PM, Duncan W. Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: An analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 853-860.

3.10.4 SÜSTEEMNE KEEMIAARAVI

Tsisplatiini sisaldav kombineeritud skeem (M-VAC) on näidustatud adjuvantsena peale tsüstektoomiat N+ korral või metastaatilise protsessi raviks ning neo-adjuvantsena või adjuvantsena lokaalselt levinud kasvaja korral. Ravivastus M-VAC (metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin) skeemi kasutades on 40-70%.

Lihhas-invasiooniga põievähi puhul tekivad tsüstektoomia järgselt kaugmetastaasid kuni 50% haigetest. See juhtub kõige sagedamini 2 aasta jooksul peale operatsiooni (1). Enamikul patsientidel tekivad kaugmetastaasid ja veerandil areneb looži retsiidiiv.

3.10.4.1 Neo-adjuvantne keemiaravi

Randomiseerimata uuringud on kindlalt kinnitanud neo-adjuvantse KT sobivust ja ohutust. Enamikus uuringutes esineb ravivastus 60-70% ja paranemine ca 30% patsientidel (2). Need uuringud näitavad, et neo-adjuvantne KT võib põhjustada kasvaja vähenemise ning mitteopereeritavad juhud muutuvad opereeritavateks (3,4).

Randomiseeritud uuringud ei ole siiski veel kinnitanud elulemuse paranemist neo-adjuvantse KT –ga (4). Siiski on leitud, et ravivastus KT –le on oluline elulemuse ennustaja. Patsientidel, kelle KT –ga on esmane tuumor vähenenud pindmiseks vähiks või T0 staadiumiks, on 5-aasta elulemus 75%; patsientidel, kellel esineb residuaalne lihas-invasioon (>T2), on 5-aasta elulemus vaid 20% (5,6).

3.10.4.2 Adjuvantne keemiaravi

Mitmed uuringud näitavad adjuvantse KT paremust võrreldes mitteraviga tsüstektomia järgselt N+ kasvaja puhul (15-19), kuid tulemused on siiski vastukäivad (20). On vaja suurt multitsentrilist uuringut veenva tõestuse saamiseks.

Uuringud ei ole kindlalt näidanud adjuvantse KT eelist T2 protsessi puhul, kuid T3, T4 protsessi ja/või pN+ korral valitseb üldine arvamus, et adjuvantne KT parandab elulemust (2). Väga vajalikud oleksid randomiseeritud uuringud selle tähtsa probleemi lahendamiseks.

Metastaatilise põievähi puhul on 2 prospektiivset randomiseeritud uuringut selgelt näidanud M-VAC kombineeritud skeemi paremust ühe ravimiga ravi üle (21,22). Kahjuks on ravi väga toksiline ja pikendab eluiga vaid 15 – 20% patsientidel. Keskmine eluiga on vaid 13 kuud. Selgelt esineb vajadus uute ravimite ja raviskeemide järele. Hiljuti avaldatud andmete põhjal on metastaatilise kusepõievähi ravis kasutatav tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioon sama tõhus kui M-VAC skeem, kuid oluliselt parema tüsistuste profiiliga ning seetõttu sageli ka vähem kulukas (31). Uued väljatöötatud kemoterapeutikumid gemtsitabiin ja taksaanid on küllaltki lootustandvad (24,25). Gemtsitabiini ja taksooli kombinatsiooni kasutamine patsientidel, kelle M-VAC tulemust ei andnud oli väga hea raviefektiga (27). Samuti, kui tsisplatiini, gemtsitabiini ja taksooli anda eelnevalt ravimata patsientidele, saavutati väga hea ravivastus (28).

KT halva ravivastuse prognostilisteks faktoriteks on kõrgeenenud alkaalse fosfataasi tase, vanus >60 aasta ja halb üldseisund (29). Kemosenstiivsuse ennustamise ja ravi optimeerimise eesmärgil võivad kasulikuks osutada molekulaarsed markerid nagu p53, Rb ja p21 (30).

3.10.4.3 SOOVITUSED

- Tsisplatiini sisaldav kombineeritud süsteemne KT annab täieliku remissiooni 40-70% juhtudel
- Neo-adjuvantne KT enne tsüstektomiat ei paranda elulemust
- pN+ ja metastaatilise protsessi puhul on näidustatud adjuvantne kemoteraapia. Metastaatilise vähi ravis on M-VAC praegu kuldne standard, kuid uuemad preparaadid – gemtsitabiin ja taksaanid võivad peagi seda skeemi asendada
- Lokaalselt levinud T4 protsessi puhul on näidustatud adjuvantne või neo-adjuvantne KT
- KT efektiivsuse headeks prognostilisteks faktoriteks on madal alkaalse fosfataasi tase, vanus < 60 aasta, hea füüsis ja kehakaalu säilumine

3.10.4.4 KIRJANDUS

1. Sternberg CN. The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 113-126.
2. Sternberg CN, Raghavan D, Ohi Y., Bajorin D, Herr H, Kato T, Kuroda M, Logothetis CH, Scher H, Splinter TA. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced disease: what are the effects on survival and prognosis? *Int J Urol* 1995; 2: 76-88.
3. Donat SM, Herr HW, Bajorin DF, Fair WR, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Scher I. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 368-371.
4. International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-540.
5. Splinter TA, Scher HI, Denis L, Bulkowski R, Simon S, Klimberg I, Soloway M, Vogelzang NJ, Van Tinteren H, Herr H. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1992; 147: 606-608.
6. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Marini L, van Rijn A, Carli PD, Giannarelli D, Platania A, Rossetti A. Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Oncol* 1999; 10: 1301-1305.

7. Sternberg CN, Pansadoro V, Lauretti S et al. Neo-adjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) chemotherapy and bladder preservation for muscle infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 1995; 1: 127-133.
8. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1298-1301.
9. Kachni LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, Shipley WU. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-1029.
10. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, True L, Shipley W. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-126.
11. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, Martz K, Venner P, Hammond E. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783.
12. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R et al. Muscle Invasive Bladder Cancer: Transurethral Resection and Radiochemotherapy as an Organ-Sparing Treatment Option. In: *Carcinoma of the Bladder*. Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds). Springer-Verlag: Berlin, 1998, 205-214.
13. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, Franzone P, Giudici S, Martorana G, Boccardo F, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 173-178.
14. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester W, Donnelly BV, Venner PM, Perez CA, Murray KI, Doggett RS, True LD. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-383.
15. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Ogden S, von Eschenbach A, Ayala A. Adjuvant chemotherapy of bladder cancer: a preliminary report. *J Urol* 1988; 139: 1207-1211.
16. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, Smith T, Swanson DA, Babaian RJ, Wishknow KI et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1590-1596.
17. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern N, Sakamoto J, Krailo M, Grosher S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-464.
18. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148: 302-307.
19. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495-499.
20. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer. What we do not know and why. *Ann Oncol* 2000; 11: 851-856.
21. Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055.
22. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-1073.
23. Sternberg CN, De Mulder PH, Schornagel JH et al. Randomized phase III Trial in Advanced Urothelial Tract Tumors of High Dose Intensive M-VAC Chemotherapy and G-CSF versus Classic M-VAC. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 32a.
24. Sternberg CN. Gemcitabine in bladder cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 31-39.
25. Sternberg C, Marini L, Calabró F, Scavina P. Systemic chemotherapy of bladder cancer. In: *Bladder Cancer: Biology and Management*. Skinner DG, Syrigos KN (eds). Oxford University Press: New York, 1999; 299-315.
26. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez-Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury

- DF, Tomlin I, Visseren-Cruij CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-3077.
27. Sternberg CN, Sella A, Calabró F, Pizzocaro G, Marini L. Second -line chemotherapy with every 2-week gemcitabine and paclitaxel in previously treated patients with transitional cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 236.
 28. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, Saenz A, Lopez-Brea M, Font A, Nogue M, Bastus R, Climent MA, de la Cruz JJ, Albanell J, Banus JM, Gallardo E, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J. A phase I-II study of Paclitaxel, Cisplatin and Gemcitabine in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3247-3255.
 29. Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D, Scher H, Yagoda A. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1991; 67: 1525-1531.
 30. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, Skinner DG, Cote RJ. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 645-659.
 31. van der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliatti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 21: 4602-4608.

3.11 JÄLGIMINE

3.11.1 JÄLGIMINE PINDMISE KUSEPÕIEVÄHI KORRAL

3.11.1.1 Tsüstoskoopia

Tsüstoskoopia on kuldne standard patsientide jälgimiseks peale TURB –i. Soovitav on kasutada fleksiibel-tsüstoskoopi, mis on patsientidele oluliselt mugavam.

Esimene tsüstoskoopia tuleb teha 3 kuu möödudes TURB –ist kõigil juhtudel. Kiire retsidiivi teke 3 kuu jooksul peale TURB –i võib olla põhjustatud mittetäielikust resektsioonist, kasvaja implantatsioonist vigastatud limaskestas kohtades või epiteeliale vähi kiirest kasvust (1). T1 G2 – G3 puhul on soovitav teha teine TURB eelneva resektsiooni kohast enne 3 kuu möödumist (14). Selle tüüpi kasvujate puhul saadakse 35% patsientidest positiivseid biopsiaid korduva TURB –i käigus, mis on tehtud 4-6 nädalat peale esmast operatsiooni (2,3).

Hilisemate tsüstoskoopiate sagedus. Sageduse määravad konkreetse pindmise kasvaja prognostilised faktorid (4). Kõigis pindmist kusepõievähi puudutavates töodes märgitakse, et kõrgeim retsidiivide tekke oht on esimesel 2 jälgimisaastal.

Madala riskiga kasvaja korral tehakse tsüstoskoopia 3 kuud peale TURB-i ning kui see on negatiivne, siis üks kord aastas 5 aasta jooksul, kuna retsidiivi oht on väga väike (5). Retsidiivi puhul on 95% juhtudel morfoloogiline leid sama, mis esimesel korral.

Kõrge riski grupis tuleb 2 esimese aasta vältel tsüstoskoopia teha iga 3 kuu järel. Kolmandal aastal iga 4 kuu järel, neljandal-viiendal aastal 2 korda aastas. Alates kuuest aastast 1 kord aastas.

Mööduka riski grupis jääb jälgimise skeem kahe eelneva vahepeale.

Iga retsidiivi järel tuleb jälgimise skeemi alustada otsast peale. Kui retsidiivi ei esine, tuleb madala ja keskmise riskiga kasvajaga patsiente jälgida 10-12 aastat (5-7), kõrge riskiga eluaegselt (6,7).

3.11.1.2 Ultraheli-uuring

Tsüstoskoopiast hoidumiseks kasutatakse mõnedes keskustes pindmise kusepõievähi jälgimiseks ultraheli-uuringut (8). Kuigi ultraheliga võib diagnoosida ka mõne millimeetrist tuumorit põies, pole selle meetodi kasutamine jälgimiseks võrreldes tsüstoskoopiaga piisavalt põhjendatud.

3.11.1.3 Uriini tsütoloogia

Tsütoloogiline uuring ei ole enamasti tundlik meetod kõrgema diferentseerumisastmega G1, G2 pindmise kusepõievähi diagnostikas (9). Negatiivne uriini tsütoloogia tulemus ei välista papillaarse tuumori olemasolu põies ning seetõttu ei kõlba kõrge diferentseerumisastmega vähi jälgimiseks. Tsütoloogilise uuringu peamine eesmärk on agressiivse pindmise vähi nagu Tis avastamine või jälgimine. Uute kasvaja markerite kasutamine ei ole veel juurdunud pindmise põievähi jälgimisel (10).

3.11.1.4 I/V urografia

Kasvaja teke ülemistesse kuseteedesse pindmise kusepõievähiga haigetel on väga harva esinev, mistõttu rutiinset IVU ei soovitata (6,11). IVU on näidustatud jälgimise ajal suitsetajatel, tööstustöölistel, kõrge riskiga pindmise vähi korral ja neil, kellel esineb vesiko-ureteraalne refluks.. Kõige rohkem esineb ülemiste kuseteede haaratust Tis puhul. Seetõttu peab tegema kindlasti ka IVU, kui jälgimisperioodis uriini tsütoloogia jääb positiivseks (12).

3.11.1.5 Pisteline kusepõie limaskesta biopsia

Normaalse välimusega põie limaskesta pisteline biopsia on küsitava väärtusega ning soodustab kasvajarakkude implantatsiooni vigastatud uroepiteelis (13). Piisab, kui võtta biopsiad visuaalselt moondunud limaskesta kohtadest (14). Pisteline biopsia on Tis avastamiseks siiski näidustatud juhul, kui visuaalselt normaalse põie limaskesta puhul uriini tsütoloogia on positiivne. Sellisel juhul on vajalik teostada ka TUR-biopsia prostaatilisest uretrast ning vajadusel ka esnäärme biopsia (15).

3.11.1.6 KIRJANDUS

1. Kurth KH, Denis L, Bouffieux Ch, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A(11): 1840-1846.
2. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumours discovered in routine recurred transurethral resection in patients with stage 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 316-318.
3. Kohrmann KU, Woeste M, Kappes J, Rassweiler J, Alken P. Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Akt Urol* 1994; 25: 208-213.
4. Abel PD. Follow-up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *Br J Urol* 1993; 72: 135-142.
5. Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, Woodhouse CRJ. Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? *Br J Urol* 1995; 75: 193-196.
6. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL, Walzer Y, Soloway MS. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1, transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153: 1823-1827.
7. Thompson RA Jr, Campbell EW, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 149: 10-14.
8. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non invasive bladder tumours: a randomized controlled trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172: 33-36.
9. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752.
10. Serratta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP22 in Surveillance after TUR of Recurrent Superficial Transitional Cell Carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 419-425.
11. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160: 45-48.

12. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ: its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-352.
13. Oosterlinck W, Kurth K, Schroder F, Sylvester R, Hammond B, members of the EORTC GU Group. A plea for cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with epirubicin in small superficial bladder tumours. *Eur Urol* 1993; 23: 457-459.
14. Witjes JA, Kiemeny LAL, Verbeek ALM, Heijbroek RP, Debruyne FMJ, members of the Dutch South East Cooperative Urological Group. Random bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer. A prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 1992; 10: 231-236.
15. Solsona E, Iborra IV, Mouros JL, Casanova JL, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 1995; 154: 1740-1743.

3.11.2 JÄLGININE RADIKAALSE TSÜSTEKTOOMIA JÄRGSILT

Peale radikaalset tsüstektomiat sõltub kasvaja progressiooni risk otseselt T-staadiumist ja diferentseerumisastmest. Kasvaja progressiooni risk tõuseb järk-järgult – 5% -st pT1 G3 tuumori korral (1,2) kuni 100% -ni pN2 haiguse puhul (3,4).

Progressiooni risk on kõrgeim esimese 24 kuu jooksul operatsiooni järgselt ning suhteliselt väike peale 36 kuud (3). Kasvaja progressioon võib väljenduda kas looži retsidiivis, regionaalsete või jukstaregionaalsete lümfisõlmede metastaseerumises või kaugmetastaaside tekkes. Lokaalset retsidiivi täheldatakse pT2a, pT2b ja pT3 puhul vastavalt 6, 18 ja 51% (5). Intraluminaarset retsidiivi ureetrasse, juhul kui see on eemaldamata, täheldatakse 5 – 13% ning kasvaja tekke risk aja möödudes ei vähene (5-7).

Täiendravi osas kasvaja progressiooni korral peale tsüstektomiat puuduvad prospektiivsed uuringud. Haigusjuhtude esitlustest on aga teada, et teisene operatsioon looži retsidiivi korral adjuvantse kemo- või radioteraapiaga või ilma selleta pikendab haigusvaba eluiga väga vähestel patsientidel. Sama kehtib ka süsteemse KT kohta kaugmetastaaside korral (8-10).

Patsiente on soovitatav esimese kahe aasta jooksul jälgida iga 3 kuu järel ning seejärel üks kord aastas. Igakordsed obligatoorsed uuringud on kliiniline läbivaatus, kõhukoopa ultraheli ja vereanalüüs. Soovitatavalt CT, rindkere röntgen-ülesvõtte ja ureetroskoopia 1 kord aastas.

3.11.2.1 SOOVITUSED

- Patoloogiline kasvaja staadium määrab ära haiguse progressiooni riski: lokaalselt levinud kasvaja ja eeskätt lümfimetastaaside esinemine ennustab kõrget progressiooni riski. Mida kõrgem on kasvaja progressiooni risk, seda suurem on potentsiaalne kasu regulaarsest jälgimisest.
- Patsientidel, kes on haigusvabad 36 peale tsüstektomiat, on edaspidi suhteliselt väike kasvaja progressiooni risk. Seega tuleb patsiente regulaarselt ja sageli kontrollida esimese 24 kuu jooksul peale tsüstektomiat.
- Täiendravi efektiivsus: teisene operatsioon ja tavapärane KT ei ole enamasti efektiivne. Järjest enam koguneb tõendusmaterjali uute KT preparaatide kohta, mis tõstavad süsteemse KT tervistavat potentsiaali.
- Jälgimisel kasutatavad uuringud on suunatud kasvaja progressiooni varajaseks avastamiseks. Uuringuid korraldatakse vastavalt patsiendi individuaalsele kasvaja progressiooni riskile.

3.11.2.2 KIRJANDUS

1. Herr H, Jakse G. pT1 bladder cancer. *Eur Urol* 1991; 20: 1-8.
2. Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy often too late? *Eur Urol* 1987; 13: 361-367.
3. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneighini A, Artibani W, Garboglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with

- an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991; 14: 45-50.
4. Stöckle M, Weltek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. Urology 1996; 48: 868-875.
 5. Beahrs JR, Fleming TR, Zincke H. Risk of local urethral recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984; 131: 264-266.
 6. Stöckle M, Gökcebay E, Riedmiller H, Hohenfellner R. Urethral tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? J Urol 1990; 143: 41-43.
 7. Zabbo A, Montie JE. Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984; 131: 267-268.
 8. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuarts-Harris R, Sorosdy MF, Lowe BA. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992; 10: 1066-1073.
 9. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985; 133: 403-407.
 10. Stoter G, Splinter TA, Child JA, Fossa SD, Denis L, van Oosterom AT, de Pauw M, Sylvester R. Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of the bladder. J Urol 1987; 137: 663-667.
 11. Sengelov L, Nielsen OS, Kamby C, von der Maase H. Platinum analogue combination chemotherapy, carboplatin, and methotrexate in patients with metastatic urothelial tract tumors. A phase II trial with evaluation of prognostic factors. Cancer 1995; 76: 1797-1803.
 12. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. Urol North Am 1994; 21: 645-651.
 13. Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL. Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? Br J Urol 1991; 67: 29-31.

3.11.3 JÄLGMINE URIINIDERIVATSIOONI ASPEKTIST

Tsüstektomia järgsest uriiniderivatsioonist tekkida võivad probleeme tuleb vaadelda eraldi: kirurgilisest tehnikast endast tekkivad tüsistused, metaboolsed häired, mis sõltuvad kasutatavast soole osast ja segmendi pikkusest ning uriini hoidmisega sooles, infektsioon ja teisese vähi teke soole segmendis.

3.11.3.1 Kirurgilised tüsistused

Kõige sagedasemateks kirurgilis-tehnilisteks probleemideks, sõltumata uriiniderivatsiooni tüübist on refluks ja ureeteri anastomoosi striktuur (1-9) (tabel 3). Tähtsaks aspektiks sel puhul on ureeterite kvaliteet ja muidugi antirefluks-tehnika (10-12). Refluks või striktuur võivad tekkida koheselt peale operatsiooni või ka hiljem.

Peensoolejuha spetsiifilisteks probleemideks on stoomi stenoos ja naha infektsioon (13-16). Erinevate kontinentsi mehhanismidega uriinireservuaaride puhul on tüüpiliseks probleemiks nende konstruktsioonide häired sõltuvalt kasutatud meetodist. Hea kirurgilise kogemuse korral vajab stoomi revisiooni 10% juhtudest. Kivide teke reservuaaris sõltub õmblusmaterjali tüübi ja staplerite kasutamisest, metaboolsetest häiretest ja infektsioonist (17).

Kusepõie substitutsiooni korral on kriitiliseks kohaks soolpõie anastomoos ureetraga, kus striktuuri võimalus on kirjanduse andmeil 7-15%. Samuti esineb inkontinentsi 5-20% ja uriinipeetust naistel 30% (4,18-20). Vaid õise inkontinentsiga tüsistunud juhte on 30% (4,20).

Tabel 3: Uriiniderivatsiooniga seotud refluksi ja ureeteri anastomoosi striktuuri tekke sagedus.

	Refluks (%)	Ureeteri striktuur (%)
Peensoolejuha urostoom	100	10
Jämesoolejuha urostoom	5	8

Ureeterosigmotoomia	5	5
Uriinireservuaar		
iileum	0	2
iileum/jämesool segatüüpi	0-7	8
Kusepõie substitutsioon		
peensoolest	0-3	25

3.11.3.2 Derivatsiooniks kasutatud soolesegmentidist sõltuvad metaboolsed häired

Soole erinevatel osadel on spetsiifilised funktsioonid (20,21). Terminaalse iileumi eraldamisel seedetraktist võib pikas perspektiivis (3-5 aastat) tekkida vitamiin B12 defitsiit, mis omakorda põhjustab aneemiat ja pöördumatut perifeerset neuropaatiat (19,22,23). Defitsiidi tekke algus sõltub vit. B12 eelnevatest varudest organismis.

Enam, kui 50-60 cm pikkuse peensoole osa utiliseerimisel võivad tekkida sapi ja rasva ainevahetusehäired. Suureneb sapikivide tekke risk (24). Väljaheide muutub rasvaseks. Patsientidel, kellel on derivatsiooniks kasutatud ileo-tsökaalset segmenti, esineb diarröad kaks korda sagedamini võrreldes nendega, kelle on kasutatud iileumi (25).

3.11.3.3 Uriini kogunemisest soolpõide johtuvad metaboolsed häired

Uriini elektrolüütide reabsorptsioon kontinentse uriiniderivatsiooni korral on hästi teada (10,13,18). Sellist reabsorptsiooni saab tasakaalustada vaid küllaldase neerufunktsiooni olemasolul. Neerud vastavad tõusnud elektrolüütide reabsorptsioonile rohkema vedeliku eritamisega. Naatriumi reabsorptsioon toimub enamasti iileumi osas, kloriidide tagasiimendumine jämesooles (26,27). Hüperkloreemiline atsidoos on iseloomulik just ureeterosigmotoomia ja uriinireservuaaride puhul, kus on selleks kasutatud tsöökumit (28-32). Iileumist soolpõite korral esineb kerget/mõõdukat atsidoosi 50% juhtudel, mis on põhjustatud lämmastiku reabsorptsioonist (33). Hüperkloreemilise atsidoosi ja kaasuva rekurrentse infektsiooni tõttu võivad sageli tekkida kusekivid (2,33,35). Kõigi kontinentse uriiniderivatsiooni tüüpidega kaasneb kaltsiumi, magneesiumi ja fosfaatide kaotus. Hoolimata kaltsiumi ainevahetuse häiretest ei ole siiski täheldatud olulisi luude mineralisatsiooni defekte (36,37).

3.11.3.4 Urotrakti infektsioon (UTI)

Baktereid leitakse alati peensoolejuha uriinis (6,38). Väga vähe on andmeid UTI sagedusest kontinentse uriinireservuaari ja substituudiga patsientidel. Pole teada ka soolpõie bakteriaalse kolonisatsiooni olulisus (39,40). Seosed on leitud vaid kivide tekke ja püelonefriidi arenguga (2). Kusekivide tekke sagedus kontinentsetes uriinireservuaarides on 34% 5 aasta möödumisel ning on põhjustatud infektsioonist ja metaboolsetest häiretest (41,42).

3.11.3.5 Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Teisesed kasvaja võivad areneda kas ülemistes kuseteedes või ureetras, kuid ka teadmata põhjustel selles soole osas, mida on kasutatud uriiniderivatsiooniks. Sagedamini tekivad kasvaja ureeterite anastomoosi kohtades soolega (17,45-47). Keskmise latentsaeg tuumori arenguni soolesegmentis on 25 aastat, kuid on avastatud ka juba 5 aastat peale operatsiooni (35). Kasvaja tekke risk on 400 korda suurem võrreldes normaalse populatsiooniga. Jämesoolest soolpõie korral on kasvajarisk kõrgem kui peensoole kasutuse puhul (45,48-52).

3.11.3.6 SOOVITUSED

1. Ultraheli-uuring ja ülevaatefilm neerudest on vajalik ülemiste kuseteede laienemise ja kivide diagnoosimiseks.
2. Korduva UTI –ga patsiente peab uurima refluksi ja jääkuriini (substituut) suhtes.
3. Vit. B12 baastaseme määramine enne operatsiooni; jälgimisaegsed tulemused sõltuvad algtasemest.

4. Regulaarselt peab kontrollima neerude funktsiooni, elektrolüütide taset ja happe-leelistasakaalu.

Tabel 4: Jälgimise skeem peale uriiniderivatsiooni.

- 1.aasta: 3-kuu järgi
- Ultraheli-uuring
 - Elektrolüütide ja kreatiini taseme määramine
 - Happe-leelistasakaalu määramine
- 2.-3. aasta: 6-kuu järgi
- Ultraheli-uuring
 - Ülevaatefilm neerudest
 - Elektrolüütide ja kreatiini taseme määramine
 - Happe-leelistasakaalu määramine
4. aasta: 1 kord aastas
- Ultraheli-uuring
 - Ülevaatefilm neerudest
 - Elektrolüütide ja kreatiini taseme määramine
 - Happe-leelistasakaalu määramine
 - Vit. B12 tase
5. aastast alates: 1 kord aastas
- Ultraheli-uuring
 - Ülevaatefilm neerudest
 - Elektrolüütide ja kreatiini taseme määramine
 - Happe-leelistasakaalu määramine
 - Vit. B12 tase
 - Koloskoopia ureeterosigmoidostoomiaga patsientidel

3.11.3.7 KIRJANDUS

1. Altwein JE, Jonas U, Hohenfellner R. Long term follow-up of children with colon conduit urinary diversion and ureterosigmoidostomy. J Urol 1977; 118: 832-836.
2. Assimos DG. Editorial: nephrolithiasis in patient with urinary diversion. J Urol 1996; 155: 69-70.
3. Goodwin WE, Harris AP, Kaufmann JJ, Beal JM. Open transcolonic ureterointestinal anastomosis: a new approach. Surg Gynecol Obstet 1957; 97: 282-295.
4. Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. J Urol 1993; 150: 40-45.
5. Rowland RG, Mitchell ME, Bihle R, Kahnoski RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. J Urol 1987; 137: 1136-1139.
6. Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later; analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. J Urol 1975; 114: 289-295.
7. Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD. Continent urinary diversion. J Urol 1989; 141: 1323-1327.
8. Thüroff JW, Alken P, Riedmiller H, Jacobie GH, Hohenfellner R. 100 cases of Mainz pouch: continuing experience and evolution. J Urol 1988; 140: 283-288.
9. Wammack R, Fisch M, Byrger R, Riedmiller H, Hohenfellner R. The appendix as a continence mechanism. In: Continent Urinary Diversion. Hohenfellner R, Wammack R (eds), 1991; 183-194.

10. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Further clinical experience with the ileal W-neobladder and a serous-lined extramural tunnel for orthotopic substitution. *Br J Urol* 1995; 76: 558-564.
11. Flohr P, Hefty R, Paiss T, Hautmann R. The ileal neobladder - updated experience with 306 patients. *World J Urol* 1996; 14: 22-26.
12. Reddy PK, Lange PH, Fraley EE. Total bladder replacement using detubularized sigmoid colon: technique and results. *J Urol* 1991; 145: 51-55.
13. Knapp PM Jr, Konnak JW, McGuire EJ, Savastano JA. Urodynamic evaluation of ileal conduit function. *J Urol* 1987; 137: 929-932.
14. Neal DE. Urodynamic investigation of the ileal conduit: upper tract dilatation and the effects of revision of the conduit. *J Urol* 1989; 142: 97-100.
15. Redman JF. Techniques to enhance the ileal conduit. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 125-129.
16. Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF Jr. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases. *J Urol* 1980; 124: 797-801.
17. Moorecraft J, DuBoulay CEH, Isaacson P, Atwell JD. Changes in the mucosa of colon conduits with particular reference to the risk of malignant change. *Br J Urol* 1983; 55: 185-188.
18. Hautmann RE, Paiss T, de Petriconi R. The ileal neobladder in women: 9 years of experience with 18 patients. *J Urol* 1996; 155: 76-81.
19. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol* 1995; 154: 1329-1333.
20. Studer UE, Gerber E, Springer J, Zingg EJ. Bladder reconstruction with bowel after radical cystectomy. *World J Urol* 1992; 10: 11-19.
21. Andersson H, Filipsson S, Hulten L. Determination of the fecal excretion of labelled bile salts after i.v. administration of ¹⁴C-cholic acid. An evaluation of the bile salt malabsorption before and after surgery in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 249-255.
22. Davidsson T, Lindergård B, Mansson W. Long-term metabolic and nutritional effects of urinary diversion. *Urology* 1995; 46: 804-809.
23. Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urol* 1993; 149: 255-257.
24. Steiner MS, Morton RA. Nutritional and gastrointestinal complications of the use of bowel segments in the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 743-754.
25. Roth S, Semjonow A, Waldner M, Hertle L. Risk of bowel dysfunction with diarrhoea after continent urinary diversion with ileal and ileocecal segments. *J Urol* 1995; 154: 1696-1699.
26. Fordtran JS, Rector FC, Carter NW. The mechanism of sodium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 1968; 47: 884-900.
27. Philips SF, Summerskill WHJ. Water and electrolyte transport during maintenance of isotonicity in human jejunum and ileum. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 686-698.
28. Diamond DA, Bliight A, Samuell CT, Ransley PG. Ammonia levels in paediatric ureterosigmoidostomy patients: a screen for hyperammonaemia? *Br J Urol* 1991; 67: 541-544.
29. Ferris DO, Odel HM. Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *JAMA* 1950; 142: 634-639.
30. Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery* 1985; 98: 561-570.
31. Koch MO, Gurevitch E, Hill DE, McDougal WS. Urinary solute transport by intestinal segments: a comparative study of ileum and colon in rats. *J Urol* 1990; 143: 1275-1279.
32. Stamey TA. The pathogenesis and implications of the electrolyte balance in ureterosigmoidostomy. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 103: 736-743.
33. Edin-Liljegren A, Grnabo L, Hedelin H, Johnsson O, Åkerlund S, Petterson S. Concrement formation and urease induced crystallization in urine from patients with continent ileal reservoirs. *Br J Urol* 1996; 78: 57-63.
34. Kristiansson A, Wallin L, Mannson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. 1. Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. *Br J Urol* 1995; 76: 539-545.
35. Harzmann R. Harnableitungskarzinom Fiktion oder Realität? *Akt Urol* 1989; 20: 179-185.
36. Cunningham J, Bikle DD, Avioli LV. Acute but not chronic metabolic acidosis disturbs 25-hydroxy vitamin D3 metabolism. *Kidney Int* 1984; 25: 47-52.
37. Whiting SJ, Draper HH. Effects of a chronic acid load as sulfate or sulfur amino acids on bone metabolism in adults rats. *J Nutr* 1981; 111: 1721-1726.

38. Chan RCY, Reid G, Bruce AW, Costerton JW. Microbial colonization of human ileal conduits. *Appl Environ Microbiol* 1984; 48: 1159-1165.
39. Akerland S, Campanello M, Kaijser B, Johnsson O. Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment. *Br J Urol* 1994; 74: 177-181.
40. Arai Y, Kawakita M, Terachi T, Oishi K, Okada Y, Takeuchi H, Yoshida O. Long-term follow-up of the Kock and Indiana pouch procedures. *J Urol* 1993; 150: 51-55.
41. Terai A, Ueda T, Kakehi Y, Terachi T, Arai Y, Okada Y, Yoshida O. Urinary calculi as a later complication of the indiana continent urinary diversion: comparison with the Kock pouch procedure. *J Urol* 1996; 155: 66-68.
42. Wilson TG, Moreno JG, Weinberg A, Ahlering TE. Late complications of the modified Indiana pouch. *J Urol* 1994; 151: 331-334.
43. Brauers A, Baron J, Jung P, Winkeltau G, Fürezi L, Merk H, Jakse G. Expression of cytochrome P-450E1 messenger RNA in adenocarcinoma at ureterosigmoidostomy site following exstrophy of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 979-980.
44. Nurse DE, Mundy AR. Metabolic complication of cystoplasty. *Br J Urol* 1989; 63: 165-170.
45. Goldstein MJ, Melamed MR, Grabstald H, Sherlock P. Progressive villous atrophy of the ileum used as a urinary conduit. *Gastroenterology* 1967; 52: 859-864.
46. Gosling J. The structure of the bladder and urethra in relation to function. *Urol Clin North Am* 1979; 6: 31-38.
47. Sohn M, Fuzesi L, Deutz F, Lagrange W, Kirkpatrick JC, Braun JC. Signet ring cell carcinoma in adenomatous polyp at site of ureterosigmoidostomy 16 years after conversion to ileal conduit. *J Urol* 1990; 143: 805-807.
48. Carlen B, Willen R, Mansson W. Mucosal ultrastructure of continent cecal reservoir for urine and 1st ileal nipple valve 2-9 years after construction. *J Urol* 1990; 143: 372-376.
49. Mansson W, Willen R. Mucosal morphology and histochemistry of the continent cecal reservoir for urine. *J Urol* 1988; 139: 1199-1201.
50. Philipson BM, Kock NG, Hockenstrom T, Norlen LJ, Ahren C, Hansson HA. Ultrastructural and histochemical changes in ileal reservoir mucosa after long term exposure to urine. A study in patients with continent urostomy (Kock pouch). *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 1235-1244.
51. Strachan JR, Rees HC, Williams G. Histochemical changes after ureterosigmoidostomies and colonic diversions. *Br J Urol* 1985; 57: 700-702.
52. Treiger BFG, Marshall FF. Carcinogenesis and the use of intestinal segments in the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 737-742.

3.12 LÜHENDID TEKSTIS

BCG	<i>bacillus</i> Calmette-Guerin
CT	kompuuter-tomograafia
GC	gemtsitabiin ja tsisplatiin
IVU	intravenoosne urograafia
KT	keemiaravi
MRT	magnetresonants-tomograafia
M-VAC	metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin
Tis	tuumor <i>in situ</i>
TNM	tuumor, noodulus, metastaas
TURB	kusepõie transuretraalne reseksioon
UTI	urotrakti infektsioon
VKR	väliskiiritusravi
ÜTO	Ülemaailmne Tervishoiu Organisatsioon

4 EESNÄÄRMEVÄHI RAVIJUHI

Kasutatud alusmaterjal:

G. Aus, C.C. Abbou, M. Bolla, A. Heidenreich, H. van Poppel, H-P. Schmid, J.M. Wolff, F. Zattoni
Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2005.

4.1 TAUST

Eesnäärmevähk (CaP) on kaasajal üks olulisemaid meditsiinilisi probleeme meeselanikkonna hulgas. Euroopas hinnatakse eesnäärmevähki esmajuhtude arvuks 2,6 milj. aastas, mis moodustab 11% kõigist vähkkasvajatest meestel (1). Suremus eesnäärmevähki Euroopa Liidus moodustab 9% kõigist meeste vähisurma põhjustest, (2). Kuna meeste keskmine eluiga tõuseb, siis nii haigestumus kui suremus eesnäärmevähki kasvab.

Diagnoosimise hetkel on vaid 55% eesnäärme kasvajatest kliiniliselt lokaalsed (4). Kuid värskemates uuringutes on leitud, et 30 – 45% kliiniliselt lokaalse levikuga kasvajatest ilmneb patoloogilisel uurimisel ekstrakapsulaarne levik (5,6).

Eesti Vähiregistris registreeriti aastatel 1995-2000 vastavalt 269, 338, 363, 324, 318 ja 367 esmast haigusjuhtu, milledest vaid ~50% olid organiga piirduvad. 1987-89 moodustas Eestis eesnäärmevähiga haigete tegelik 5 aasta elulemus 43%, Euroopa keskmine sellel perioodil oli 59% (7). 1994-98 perioodil diagnoositud eesnäärmevähki haigete tegelik 5 aasta elulemus Eestis on tõusnud 60 %-ni (7).

4.1.1 KIRJANDUS

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.
3. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjöld K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population based national cancer register. *South-East Region Prostate Cancer Group. Cancer* 2000;88:1445-1453.
4. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:74-78.
5. Amling CL, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.
6. Post PN, Damhuis RAM, van der Meyden APM and the EUROCORE Working Group: Variation in survival of patients with prostate cancer in Europe since 1978. *Eur J Cancer* 1998; 14: 2226-2231.
7. Aareleid T, Brenner H: Trends in cancer patient survival in Estonia 1969-1998. *Int J Cancer* 2002;102:45-50.

4.2 KLASSIFIKATSIOON

4.2.1 Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon (RHK-10, 1996.a.)

Tabel 1: 2002.a. TNM eesnäärmevähki klassifikatsioon (1)

T	Primaarne kasvaja
---	-------------------

Tx	Primaarset kasvajat ei ole võimalik määratleda
T0	Primaarset kasvajat ei ole
T1	Kliiniliselt mittemääratav kasvaja: ei ole palpeeritav ega nähtav pilt-diagnostikal
T1a	Juhuslik histoloogiline leid, kus kasvajat resektsioonimaterjalis on alla 5%
T1b	Juhuslik histoloogiline leid, kus kasvajat resektsioonimaterjalis on üle 5%
T1c	Kasvaja leid biopsial (teostatud kõrgenenud PSA tõttu)
T2	Kasvaja piirdub eesnäärmelega ¹
T2a	Kasvaja haarab ühte sagarat
T2b	Kasvaja haarab mõlemat sagarat
T3	Kasvaja on levinud väljaspoole eesnäärme kapslit ²
T3a	Ekstrakapsulaarne kasv (ühe-või kahepoolne)
T3b	Kasvaja haarab ühte või mõlemat seemnepõiekest
T4	Läbikasv kõrvalasuvatesse organitesse (väljaarvatud seemnepõiekesed): põiekael, väline sfinkter, pärasool, m.levator ani ja/või vaagna sein
N	Regionaalsed lümfisõlmed ³
Nx	Regionaalseid lümfisõlmi ei ole võimalik määratleda
N0	Regionaalsetes lümfisõlmedes ei ole metastaase
N1	Regionaalsete lümfisõlmede metastaasid
M	Kaugmetastaasid ⁴
Mx	Kaugmetastaase ei ole võimalik määratleda
M0	Kaugmetastaase ei ole
M1	Kaugmetastaasid
M1a	Metastaasid mitte-regionaalsetes lümfisõlmedes
M1b	Luu(de)s
M1c	Teis(t)es paikme(te)s (pul, bra, ple, hep, per, ski)

¹ Biopsial leitud kasvaja ühes või mõlemas sagaras, mis ei ole palpeeritav ega nähtav CT/MRI uuringul, klassifitseeritakse kui T1c.

² Eesnäärme tipu haaratust või sissekasvu eesnäärme kapslisse (mitte läbi kapsli), ei klassifitseerita kui T3, vaid T2.

³ Regionaalsed lümfisõlmed on väikevaagna lümfisõlmed allpool ühisniudearterite hargnemist

⁴ Kui on rohkem kui ühe paikme metastaasid, siis tuleb kasutada rohkeima metastaseerumisega paikme kategooriat

4.3 PATOMORFOLOOGIA

Adenokartsinoom	~95%
Muud (üleminekurakk-, lamerakk-kartsinoom)	< 5%

4.4 DIFERENTSEERUMISASTMED

Kaasajal kasutatakse eesnäärmevähi diferentseerumise hindamiseks Gleasoni astmestikku, kus skaala on 2 – 10 punkti (2). 2 p. on kõige vähem ja 10 p. kõige enam agressiivne kasvaja. Gleasoni skoor on kahe kõige tüüpilisema koemustri (diff. astmed 1-5) summa, mis morfoloogilisel uuringul leitakse. Kvalifitseerumiseks peab sama mustrit olema koetükis vähemalt 5%.

Gleasoni diferentseerumisastmed:

Ühtlased, tihedalt pakitud, kuid eraldiasetsevad näärmed
Näärmestruktuurid suhteliselt eraldatud, suhteliselt ühtlased ja korrapärased
Eripärased, eraldunud näärmed erineva suuruse ja kujuga
Laatuvad näärmestruktuurid, osaliselt infiltreeriva kasvuvuüisiga
Irregulaarne, infiltreeriv anaplastiline vähk

4.4.1 KIRJANDUS

1. Sobin LH and Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.
2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.
3. US Department of Health and Human services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research 1992, pp 115-127.

4.5 RISKIFAKTORID

Eesnäärmevähi riskifaktorid ei ole täiesti selged, kindlaks on tehtud vaid mõned. Kõige olulisemaks näib olevat pärilikkuse faktor. Kui 1 lähisugulastest (isa või vend) põeb eesnäärmevähki, siis konkreetse indiviidi haigestumisrisk on kahekordne. Kui kahel või enamal lähisugulasel on diagnoositud eesnäärmevähk, siis haigestumisrisk suureneb 5-11 korda (1,2). Tõelise päriliku eesnäärmevähiga on tegemist ligikaudu 9%-l haigetest, milleks loetakse juhte, kui kasvaja esineb kolmel ja enamal sugulasel või kui kaks lähisugulast on haigestunud noores eas (enne 55 eluaastat) (3).

Autopsial leitud vähijuhtude sagedus on maailma eri piirkondades enam-vähem sarnane (4). Samas aga kliiniliselt avaldunud eesnäärmevähi sagedus varieerub suures ulatuses erinevate geograafiliste piirkondade vahel, olles kõrge USA-s ja Põhja-Euroopas ning madal Kagu-Aasias (5,6). Kui jaapani mehed asuvad elama Jaapanist Havaile, siis nende eesnäärmevähki haigestumise risk suureneb ning kui nad liiguvad edasi Kaliforniasse, siis risk tõuseb ameerika meestega samale tasemele (7). See annab tunnistust välistegurite mõjust latentse eesnäärmevähkide progresseerumisel kliiniliseks haiguseks. Vaidlusaluseks on küsimus, missugused välised faktorid haigestumust mõjutavad. On kindlaks tehtud, et üks eesnäärmevähi arengut soodustav tegur võib olla suur loomsete rasvade osakaal dieedis ning samuti ka vähene E-vitamiini, kiudainete ja iso-flavonoidide sisaldus toidus (8,9).

Kokkuvõtteks on pärilikkus kliiniliselt avaldunud eesnäärmevähi tekke oluline riskifaktor, kuid kasvaja arengut mõjutavad ka välistegurid. Küsimus on selles, kas kaasaja teadmiste taseme juures peaks soovitava välisfaktorite riski vähendamiseks elustiili muutmist või mitte, s.t. kas vähendada loomsete rasvade tarvitamist, suurendada soja, puu-, juur- ja teraviljade ning punase veini osakaalu toidus (11). Väliste riskifaktorite toime ei ole veel piisavalt tõendatud, mistõttu antud informatsiooni peaks andma neile patsientidele või nende omastele, kes selle vastu huvi tunnevad.

4.5.1 KIRJANDUS

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337-347.
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer 1996;77:138-143.
3. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:3367-3371.

4. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20:680-688.
5. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987;59:493-502.
6. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742-746.
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33:223-230.
8. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10:245-251.
9. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-387.
10. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-2869.
11. Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61.

4.6 KLIINIK

Haiguse algus on asümptomaatiline. Võivad esineda urineerimishäired, hematuuria, hematospermia, ülemiste kuseteede obstruktsiooni nähud ja/või neuroloogilised sümptomid metastaatilisest protsessist.

4.7 DIAGNOOS

Põhilisteks CaP diagnostilisteks vahenditeks on digitaalne rektaalne palpatsioon (DRE), prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) määramine seerumis ja transrektaalne ultrasonograafia (TRUS) (1). Diagnoosi püstitamiseks on vajalik kasvajarakkude leid eesnäärme biopsial või aspiratsioonnõela tsütoloogias.

Histopatoloogiline uuring võimaldab ka kasvaja gradatsiooni. Süstemaatilised rektaalse ultraheli anduri abil võetud biopsiad on kindlam meetod vähi diagnoosimiseks, kui sõrme kontrollii all biopsia või biopsia ultraheli kontrolli all hüpoehogeensetest tsoonidest (2,3).

4.7.1 Digitaalne rektaalne palpatsioon (DRE)

Põhiline osa CaP-st lokaliseeruvad enamasti eesnäärme perifeerses tsoonis ja neid saab kindlaks teha DRE-l, kui kasvaja maht on vähemalt 0,2 ml või suurem. DRE leid sõltub suurel määral diagnoosija kogemusest ja PSA väärtusest (4-6):

PSA ng/ml	PEV * eesnäärmevähi suhtes (%)
0 – 1	2,8 – 5
1 – 2,5	10,5 – 14
2,5 – 4	22 – 30
4 – 10	41
>10	69

* PEV – positiivne ennustatav väärtus.

4.7.2 Prostata-spetsiifiline antigeen (PSA)

PSA määramine on olnud revolutsiooniks CaP diagnostikas (7). PSA on kallikreiini-sarnane seriinproteaaas, mida produtseeritakse vaid eesnäärme epiteelialakkude poolt. PSA on organspetsiifiline, kuid ei ole vähi-spetsiifiline ning selle väärtused seerumis võivad tõusta ka healoomulise eesnäärme hüperplaasia, prostatiidi ja teiste healoomuliste haiguste korral. PSA kui sõltumatu muutuja on parem vähi ennustaja kui DRE või TRUS (6).

Praegu on saadaval erinevaid PSA testimise komplekte, kuid ei ole olemas üldist rahvusvahelist standardit (8). CaP diagnoosimisel ei anna lisaks PSA-le tehtud teised tuumor-markerid, nagu eesnäärme happeline fosfataas (PAP) mingit lisainformatsiooni (9). Tuleb veel kindlaks määrata, milline on PSA algväärtus, mis osutab kõrgele CaP riskile. (10). PSA positiivne ennustuväärtus on ligikaudu 25-35%, kui PSA on 4 – 10 ng/ml (kasutades monoklonaalset antikeha analüüsimeetodit) ja 50 –80% siis, kui väärtused on üle 10 ng/ml, sõltuvalt DRE leiust (11).

Seni siiski pole universaalselt kokkulepitud PSA väärtuse alumist piiri biopsiate võtmise alustamiseks CaP kahtlusel, kuigi 4 ng/ml on selleks piiriks olnud paljudes uuringutes. Samas noorematel meestel, vanuses 50 –66 aastat, leiti 13,2 %-l CaP PSA tasemel 3-4 ng/ml; enamikel nendest oli kliiniliselt oluline eesnäärme kartsinoom (12).

Peamine on, et PSA patoloogilise algväärtuse allapoole toomisel tuleks vältida kliiniliselt ebaoluliste kartsinoomide diagnoosimist, mille loomulik kulg ei ole eluohustav (15).

PSA patoloogilise lähteväärtuse soovitamiseks mitte-palpeeritava CaP diagnoosimiseks puuduvad pikaajased uuringud.

Alljärgnevad PSA modifikatsioonid võivad parandada PSA spetsiifilisust varase CaP kindlakstegemisel:

- PSA tihedus (16)
- PSA tihedus ülemineku tsoonis (17)
- Vanusespetsiifilised referentsväärtused (18)
- PSA molekulaarsed vormid (19-21)
- PSA tõusu kiirus (22)
- PSA kahekordistumise aeg (23)

Kõik need PSA modifikatsioonid aitavad eristada CaP-d ja healoomulist eesnäärme hüperplaasiat, eriti PSA "halli tsooni" (4-10 ng/ml) korral. Ei ole aga jõutud konsensusele, kuidas kasutada seda igapäeva praktikas.

Laialdasem PSA kasutamine varase CaP diagnostikas on viinud uue staadiumi kirjeldamisele klassifikatsioonis (T1c). See kirjeldab biopsiatel leitud kasvajat, mil biopsia teostati PSA kõrgenenud väärtuse tõttu, kui DRE ja TRUS leid oli samal ajal normaalne. Uuring kliiniliselt olulise CaP ja kasvaja pT staadiumi korrelatsiooni kohta näitas, et 11- 26% juhtudest on mitte-olulised, kuid 18—49% on lokaalselt kaugleareneud kartsinoomid (24).

4.7.3 Transrektaalne ultraheli-uuring (TRUS)

Erinevad eesnäärmevähid on TRUS-il erineva ehogeensusega. Klassikalist pilti hüpoehogeensest piirkonnast eesnäärme perifeerses tsoonis ei ole alati näha (25). Peab veelkord rõhutama, et paljud kartsinoomid eesnäärmes on isoehogeensed ja avastatavad vaid süsteemsel hulgi biopsial. Ellis jt. märkasid, et 37,6% nende poolt leitud CaP -st olid pärit eesnäärme isoehogeensetest tsoonidest (3).

TRUS-il on kaks olulist rolli CaP diagnoosimisel:

1. Teha kindlaks arvatavad maliigsed kahjustused
2. Parandada eesnäärme biopsia võtmiskoha täpsust

On ilmnenu, et omal algatusel arstile pöördunud patsientidest leitakse TRUS-i abil 50% rohkem CaP, kui füsioloogilisel vaatlusel (DRE) (26,27). Siiski, CaP ultraheli-uuringul saadud pilt on varieeruv ning tundub, et väga väike hulk kasvajaid avastatakse, kui DRE ja PSA on normaalsed (3,27,28). Värv Doppler- ultraheliuuringu väärtus on ikka veel selgitamisel ja selle rutiinne kasutamine ei ole näidanud paremaid tulemusi vähi diagnoosimisel ega staadiumi määramisel.

4.7.4 DRE, PSA ja TRUS seos eesnäärmevähiga

Positiivne ennustav väärtus erinevate diagnostiliste protseduuride kombineerimisel ja rahvastiku skriinimisel kõigub väärtuses 20-80% (3,27,28). Kui kasvõi ühel neist kolmest uuringuist ilmneb patoloogiline leid, siis biopsia väärtus on 6-25%; kui kahel neist uuringuist, siis 18-60%: kui kolmel, siis 56-72%.

4.7.5 Eesnäärme biopsia

Sõrme kontrolli all võetud peen-nõela aspiratsioonbiopsia võimaldab diagnoosida väga minimaalse komplikatsiooniriskiga ja võimaldab ka kasvaja tsütoloogilist gradatsiooni (29). See meetod aga nõuab spetsiaalselt koolitatud tsütoloogi, et saavutada usaldusväärseid tulemusi ning seetõttu ei ole leidnud väga laialdast kasutamist mujal, kui Skandinaaviamaaes.

Ultraheli- juhitud transrektaalne 18G nõelbiopsia on standardmeetod materjali saamiseks histopatoloogilise uuringu jaoks. Materjali võib võtta mitu korda ilma anesteesiata ja ka tüsistuste risk on madal, kui samal ajal kasutada antibakteriaalset profülaktikat (30,31).

Kasvajakolde biopsiat võib kasutada palpeeritava sõlme korral ning kui PSA tase on suurem kui 10 ng/ml. Siiski, kui patsient on tervistava ravi kandidaat, puudub palpeeritav kolle või PSA on alla 10 ng/ml, siis süsteemne hulgi biopsia on parim meetod (33). Sellistel juhtudel kasutatakse sekstant-biopsiat, mida on kirjeldanud Hodge jt. (2). Hiljem on tavapärane sekstant-biopsia asendatud lateraalsele juhitud sekstant-biopsiaga, et parandada CaP diagnoosimistaset (34,35). Sel teel saadud biopsiad hõlmavad ka perifeerse tsooni postero-lateraalse osa, kus varane CaP lokaliseerub kõige sagedamini. Ühel seansil võetavate biopsiate arv ei ole veel täpselt määratletud. Eskew jt. uuring näitas, et 13-18 biopsiat eesnäärme 5 regioonist ühel seansil suurendab CaP avastamissagedust 35% võrreldes standardse sekstant-biopsiaga (36).

Kui esimese biopsiaseansi leid on negatiivne, siis soovitakse kordusbiopsiaid. Teise sarja biopsiate diagnostiline väärtus on nõ "persisteeriva näidustuse" ja negatiivse esimese sarja biopsiate korral 10-35% (39-41). Juhtudel, kus morfoloogilisel uuringul leitakse prostata intraepiteliaalse neoplaasiaga (PIN), esineb 50-100%-l juhtudel eesnäärmes kaasuvana kartsinoom ja näidustatud on kohene re-biopsia (42,43).

4.7.6 KIRJANDUS

1. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:329-335.
2. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-74, discussion 75.
3. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520-1525.
4. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.
5. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and aprostate-specific antigen between 0 and 4 ng/ml. *Urology* 1999;54:708-713.
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
7. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where are we going. *J Urol* 1999;162:293-306.
8. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
9. Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 1992;22:27-32.
10. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
11. Aus G, Becker C, Franzén S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004;45:160-165.
12. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/mL. Prostate specific antigen. *J Urol* 1998;159:899-903.
13. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000;36:1322-1355.
14. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among

- men with a prostate-specific antigen level $<$ or ≥ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
15. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933-938.
 16. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.
 17. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997;157:1315-1321.
 18. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-864.
 19. Catalona WC, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-1220.
 20. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002;167:2017-2023, discussion 2023-2024.
 21. Huber PR, Schmid H-P, Mattarelli G, Strittmatter B, van Steenbrugge GJ, Maurer A. Serum free prostate specific antigen: isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate* 1995;27:212-219.
 22. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
 23. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71:2031-2040.
 24. Elgamel AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable, invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. *J Urol* 1997;157:244-250.
 25. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170:609-615.
 26. Gustavsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol* 1992;148:1827-1831.
 27. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77:150-159.
 28. Jones WT, Resnick MI. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. *Probl Urol* 1990;4:343-357.
 29. Esposti PL, Elman A, Norlen H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1975;9:208-213.
 30. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate - risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77:851-855.
 31. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies - true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71:460-463.
 32. Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H, Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167:1648-1652.
 33. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:541-544.
 34. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12.
 35. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 2001;139:655-660, discussion 661.

36. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systemic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-202, discussion 202-203.
37. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999;35:294-297.
38. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997;157:204-206.
39. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168:500-503.
40. Roehrborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996;47:347-352.
41. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1,2,3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679-1683.
42. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:249-255.
43. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158:12-22.
44. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004;22:7-10.
45. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol* 2001;166:1343-1345.
46. Stirling BN, Shockley KF, Carothers GG, Maatman TJ. Pain perception during transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: an objective analysis of local anesthesia use. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:209-211.
47. Lynn NN, Collins GN, Brown SC, O'Reilly PH. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU Int* 2002;90:424-426.
48. Rodriguez A, Kyriakou G, Leray E, Lobel B, Guille F. Prospective study comparing two methods of anesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. *Eur Urol* 2003;44:195-200.
49. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. *World J Urol.* 2004;281-284.
50. Matlaga BR, Lovato JF, Hall MC. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology* 2003;61:972-976.
51. Pareek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Urol* 2001;166:894-897.
52. Seymour H, Perry MJ, Lee-Elliot C, Dundas D, Patel U. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anesthesia. *BJU Int* 2001;88:540-544.
53. Leibovici D, Zisman A, Siegel YI, Sella A, Kleinmann J, Lindner A. Local anesthesia for prostate biopsy by periprostatic lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 2002;167:563-565.
54. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anesthesia nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy. A prospective randomized trial. *Eur Urol* 2002;41:508-514.
55. Jones JS, Ulchaker JC, Nelson D, Kursch ED, Kitay R, Angie S, Horvat M, Klein EA, Zippe CD. Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:53-55.
56. Addla SK, Adeyoju AA, Wemyss-holden GD, Neilson D. Local anesthesia for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2003;43:441-443.
57. Berger AP, Frausher F, Halpern EJ, Spranger R, Steiner H, Bartsch G, Horninger W. Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2003;61:585-588.
58. Walker AE, Schelvan C, Rockall AG, Rickards D, Kellett MJ. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU Int* 2002;90:883-886.

59. Vaidya A, Soloway MS. Periprostatic local anesthesia before ultrasound-guided prostate biopsy: an update of the Miami experience. *Eur Urol* 2001;40:135-138.
60. Bulbul MA, Haddad MC, Khauli RB, Hemady K, Shaar A, Khouzami R, Wazzan W. Periprostatic infiltration with local anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is safe, simple and effective: a pilot study. *Clin Imaging* 2002;26:129-132.
61. Taverna G, Maffezzini M, Benetti A, Seveso M, Giusti G, Graziotti P. A single injection of local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 2002;167:222-223.
62. Ozveri H, Cevik I, Dillioglugil O, Akdas A. Transrectal periprostatic lidocaine injection anesthesia for transrectal prostate biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:311-314.
63. Kaver I, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy. *Urology* 2002;59:405-408.
64. Inal G, Yazici S, Adsan O, Ozturk B, Kosan M, Cetinkaya M. Effect of periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: a randomized placebo controlled study. *Int J Urol* 2004;11:148-151.
65. Walsh K, O'Brien T, Salemi A, Popert R. A randomized trial of periprostatic local anaesthetic for transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:242-244.
66. Bozlu M, Atici S, Ulusoy E, Campolat B, Akbay E, Schelhammer PF, Oral U. Periprostatic lidocaine injection and/or synthetic opioid (mepiridine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study comparing different methods. *Urol Int* 2004;72:308-311.
67. Wu CL, Carter HB, Naqibuddin M, Fleischer L. Effect of local anesthetics on patient recovery after transrectal biopsy. *Urology* 2001;57:925-929.

4.8 STAADIUMI HINDAMINE

Esmaseks eesnäärmevähi ulatuse hindamiseks kasutatakse DRE, PSA ning skeleti stsintigraafiat, millele olenevalt olukorras lisanduvad kompuutertomograafia (CT)/magnet- resonants uuring (MRT) ja rindkere röntgenülesvõtte.

4.8.1 T – staadiumi hindamine

Esimesena hinnatakse kasvaja staadium. Ravi seisukohalt on reeglina oluline eristada intrakapsulaarset (T1-T2) ja ekstrakapsulaarset (T3-T4) haigust. DRE-l leitud kasvaja levik on sageli väiksem kui tegelikult. Uuringutes on leitud, et positiivne korrelatsioon DRE ja patoloogilise kasvaja staadiumi vahel on <50% (1). Laialdasemaid uuringuid täpsemaks T-staadiumi määramiseks soovitatakse siiski vaid juhtudel, kui täpsem määrang mõjutab otseselt raviotsust, st kui kavas on tervistav ravi.

Seerumi PSA tase tõuseb kasvaja staadiumi suurenemisega. Siiski on üksikul patsiendil mõõdetud PSA ennustusväärtus patoloogilise staadiumi hindamiseks piiratud. Kuna PSA-d toodetakse eesnäärmes nii hea-, kui pahaloomuliste rakkude poolt, siis puudub otsene korrelatsioon seerumi PSA kontsentratsiooni ning kliinilise ja patoloogilise kasvaja staadiumi vahel (2-4). Kombinatsioon: PSA tase, eesnäärme biopsial leitud Gleason skoor ja cT staadium – on osutunud usaldusväärseimaks meetodiks pT staadiumi ennustamiseks erinevatel patsientidel (5).

Kõige enam kasutatav meetod eesnäärme visualiseerimiseks on TRUS, kuid ainult kuni 60% kasvajatest on ultraheli-uuringul nähtavad. Ülejäänud pole diagnoositavad nende isoehhogeensuse tõttu. TRUS võib esile tuua ekstrakapsulaarse invasiooni, kuid ei määra kasvaja levikut piisavalt korrektselt selleks, et soovitada seda rutiinseks staadiumi määramiseks. Ligikaudu 60% pT3 kasvajatest ei ole suudetud diagnoosida pre-operatiivselt TRUS abil (7). Lisaks on TRUS väga subjektiivne uuring ning sõltub suurest uuringu teostaja kogemusest. T2 ja T3 staadiumi kasvajate eristamist ei tohi teha toetudes ainult TRUS leiule (8,9).

Seemnepõiekeste biopsiat võib kasutada pre-operatiivselt kasvaja staadiumi täpsustamiseks (12). Seda ei soovitata kui esimese rea uuringut, küll aga neile patsientidele, kellel on kahtlus seemnepõiekeste invasiooniks ning kelle positiivne seemnepõiekeste biopsia võib muuta raviotsust. Tasub märkida, et negatiivne seemnepõiekeste biopsia ei välista mikroinvasiooni. Nendel patsientidel, kellel kasvaja kliiniline staadium on suurem kui cT2a ja PSA on >10 ng/ml, on soovitatav teha seemnepõiekeste biopsia (13,14). Neil patsientidel, kellel eesnäärme baasi piirkonna biopsia on positiivne, on tõenäoliselt ka seemnepõiekeste biopsia positiivne (15).

Kindlasti on vaja parandada CaP staadiumi hindamist pre-operatiivselt. Prostata biopsiate detailsem analüüs (kasvajakollete arv, diferentseerumisaste, levik, kapsli perforatsiooni esinemine) võiks edaspidi olla abiks kliinilise staadiumi täpsemal määramisel (16-19).

Hoolimata CT ja MRT kõrgetest tehnilistest standarditest kaasajal ei ole kumbki meetod piisavalt usaldusväärne hindamaks kasvaja lokaalset levikut (21-23). Dünaamiline kontrast – endorektaalne MRT võimaldab saada suure eristusega kujutist eesnäärrest ja periprostaatilisest kasvaja infiltratsioonist ning võib seega olla parem kui TRUS. Määramistäpsus endorektaalsel meetodil võrreldes kogu keha MRT -ga paranes 16% (24). Eesnäärme uurimine endorektaalse spiraal-MRT abil paistab olevat kõige täpsem mitte-invasiivne meetod, millega on võimalik täpsustada lokaalselt levinud kasvajat ja eriti seemnepõiekeste haaratust (24). Selle rutiinne kasutamine CaP ravieelseks staadiumi määramiseks jääb seni siiski vaieldavaks kalli hinna tõttu. Samuti ei ole endorektaalne MRT alati kättesaadav. Kiiritusravi planeerimiseks on kõige sobilikum CT.

4.8.2 N- staadiumi hindamine

N- staadiumi hinnatakse vaid juhul, kui sellest sõltub raviotsus. Tavaliselt toimub see juhul, kui patsienti on võimalik radikaalselt ravida.

Kõrged PSA väärtused, T2b-T3 staadiumi haigus, madal kasvaja diferentseerumisaste ja perineuraalne invasioon seostub sageli suurenenud riskiga lümfimetastaaside olemasolule (5,25,26). PSA määramisest üksi on vähe kasu lümfimetastaaside kindlakstegemiseks. Sama kehtib ka teiste pre-operatiivsete prognostiliste faktorite kohta. Lümfisõlmede haaratuse ennustamiseks kombineeritakse seerumi PSA näitajad, DRE leid (kliiniline T-st.) ja kasvaja diferentseerumisaste biopstaadis. Soovitav on kasutada nomogramme (Partini tabelit) patsientide selekteerimiseks, kellel lümfimetastaaside võimaliku esinemise risk on väike (<10%). Neil juhtudel, kus PSA on <20 ng/ml, kliiniline staadium kuni T2a (k.a.) ja Gleasoni skoor 6 punkti või vähem, ei ole N-staadiumi enne tervistavat ravi vaja määrata kuna lümfimetastaaside risk on väga väike (5).

Kuldne standard N-staadiumi hindamiseks on lümfadenektoomia kas lahtisel operatsioonil või laparoskoopiliselt. Nii CT kui MRT on piiratud võimalustega tänu madalale tundlikkusele, mis varieerub 0-70% (22,30,31). CT korrektsusaste suureneb, kui kasutada peennõela aspiratsioonbiopsiat kõigi virtuaalselt nähtavate ja asümmeetriliste lümfisõlmede uurimiseks (32). CT uuring on näidustatud neil patsientidel, kellel esineb kõrge lümfimetastaaside risk, sest positiivse skaneeringu spetsiifilisus on kõrge: 93-96%. Patsientidel, kel leitakse lümfimetastaasid CT-l või peennõela aspiratsioonbiopsial, võib lümfadenektoomia jätta tegemata (34).

Lümfisõlmede metastaaside diagnostika parandamiseks uuritakse praegu radio-immunostintigraafia ja positron emissioontomograafia võimalusi, kuid kumbagi meetodit ei saa veel soovitada rutiinseks kliiniliseks kasutamiseks (36-38).

4.8.3 M-staadiumi hindamine

85%-l patsientidest, kes surevad CaP tõttu, esinevad luumetastaasid (40). Luumetastaaside olemasolu peegeldab küllalt täpselt haiguse prognoosi. Alkaalse fosfataasi tõus seerumis osutab luumetastaaside olemasolule 70%-l patsientidest (41). Varane luumetastaaside diagnoosimine aitab paljudel juhtudel ära hoida luudestruktsiooniga seotud võimalikke tüsistusi. Skeleti stsintigraafia on kõige tundlikum meetod luumetastaaside kindlakstegemiseks ning on oluliselt parem kliinilisest vaatlusest, luustiku pilt-diagnostikast, seerumi alkaalse fosfataasi ja PAP määramisest (44,45). Tehneetsium difosfonaat on parim olemasolev radio-isotoop oma kõrge luu ja vähese pehme koe afiinsuse tõttu (46). Uuringutes on leitud oluline korrelatsioon skeleti stsintigraafial leitud haiguse ulatuse ja elulemuse vahel (47). Peale luustiku võib CaP metastaseeruda igasse organisse, kuid sagedamini tekivad siirded ekstraregionaalsetesse lümfisõlmedesse, kopsu, maksa, aiju ja nahka. Kliiniline uurimine, rindkere röntgenülesvõte, ultraheli, CT ja MRT on kõik sobivad meetodid, kui sümptomid osutavad pehmetkoe metastaaside võimalusele.

Ammu tuntakse vajadust usaldusväärsete seerum-markerite järele, et parandada CaP staadiumi määramist ravi eelselt. Praegu on valikmarkeriks PSA. Ravieelne PSA tase >100 ng/ml leiti olevat ainus kõige olulisem metastaatilise haiguse indikaator positiivse ennustava väärtusega 100% (48). Väga üksikutel juhtudel esineb madala PSA kontsentratsiooni korral luustikus kindlakstehtavad metastaasid. Uuringud on näidanud, et skeleti stsintigraafia on üleliigne, kui PSA väärtus on asümptomaatilistel patsientidel <20 ng/ml. Seerumi PSA negatiivne ennustav väärtus PSA väärtusel <20 ng/ml on ligikaudu 99% (54,55).

4.8.4 KOKKUVÕTE

- Patoloogiline leid DRE-l või kõrgenenud seerumi PSA võib osutada eesnäärmevähile
- CaP diagnoos sõltub histopatoloogilisest kinnitusest eesnäärme biopstaadis.
- CaP lokaalse leviku (T-stadium) hindamine baseerub DER -I ja radioloogilistel uuringutel. T-stadiumi hindamisel tuleb lisaks arvestada positiivsete biopsiate arvu ja kohta, diferentseerumisastet ja PSA väärtust.
- Regionaalsete lümfisõlmede (N-stadium) hindamine on oluline vaid siis, kui on plaanis radikaalne ravi. Täpne lümfimetastaaside diagnoosimine on võimalik vaid bilateraalsel vaagna lümfadenektoomial; CT/MRT uuringutel on piiratud väärtus madala tundlikkuse tõttu. Kõrge lümfimetastaaside riskiga patsientidel võib CT olla näidustatud suurenenud lümfisõlmede diagnoosimiseks ja juhtimaks aspiratsioonbiopsiat.
- Luumetastaase (M-stadium) saab kõige paremini diagnoosida skeleti stsintigraafiaal. Seda ei pruugi teha asümptomaatilistel patsientidel, kui seerumi PSA on <20 ng/ml.

4.8.5 Kirjandus

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986;136:1228-1230.
2. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011-1017.
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-879.
4. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-753.
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
6. Anfossi E, Rossi D, Grisoni V, Sauvan R, Bladou F, Serment G. What is the role of the correspondence of free PSA/total PSA in the staging of local prostate cancer? *Prog Urol* 1999;9:479-482.
7. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990;31:597-600.
8. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG. (eds). *Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management*. Springer Verlag: Berlin, 1996, pp. 65-96.
9. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994;73:65-69.
10. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902-906.
11. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eshenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999;85:1577-1585.
12. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000;51:114-120.
13. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995;154:1392-1396.
14. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995;154:1407-1411.
15. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997;32:160-165.
16. Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic lymph node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1845-1850.
17. Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging, and systematic-sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992;22:281-287.

18. Ravery V, Schmid HP, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1-T2 prostate cancer? *Cancer* 1996;78:1079-1084.
19. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percentage of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumour stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163:174-178.
20. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46:205-212.
21. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999;54:490-494.
22. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:66-69.
23. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? - A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215:445-451.
24. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:282-8.
25. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998;160:1722-1726.
26. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:33-39.
27. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:1016-1021.
28. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
29. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-518, discussion 518.
30. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981;18:305-508.
31. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987;162:331-336.
32. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostate carcinoma. *J Urol* 1994;151:1310-1314.
33. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. *Abdom Imaging* 1996;21:364-367.
34. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:993-999.
35. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999;53:367-371.
36. Bahaian RJ, Sayer J, Podoloff D, Steelhammer L, Bhadkamkar VA, Gulfo JV. Radioimmunoscintigraphy of pelvic lymph nodes with 111indium-labeled monoclonal antibody CYT-356. *J Urol* 1994;152:1952-1955.
37. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-998.
38. Sanz G, Robles SG, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berian JM. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;84:1028-1031.

39. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002;41:425-429.
40. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11:205-220.
41. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999;19:2653-2655.
42. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996;155:1348-1351.
43. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:625-632.
44. McGregor B, Tulloch AGS, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978;50:178-181.
45. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978;50:172-178.
46. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 1982;23:214-217.
47. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61:195-202.
48. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992;69:277-281.
49. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991;145:313-318.
50. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997;79:611-614.
51. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1443-1446.
52. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993;66:672-676.
53. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996;56:169-173.
54. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33:376-381.
55. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35:223-227.

4.9 RAVI: EDASILÜKATUD RAVI („oota ja vaata“, aktiivne jälgimine)

4.9.1 Definiitsioon

Edasilükatud ravi või „oota ja vaata“ (*watchful waiting* - *WW*) on termin, mida kasutatakse kirjeldamiseks ravistrateegiat, mille kohaselt oodatakse aktiivse ravi alustamisega kuni tekib selle järele vajadus. See tähendab, et hoidutakse palliatiivsest või hormonaalsest ravist kuniks algab lokaalne või süsteemne progressioon. Väga harva tohib seda lähenemist kasutada noorematel patsientidel, kellel on tegemist lokaalse haigusega ning nende potentsiaalselt radikaalne ravi lükatakse edasi kuni kasvaja aktiivsuse tõusuni (näiteks: PSA taseme tõus, korduvbiopsiates histoloogiliste faktorite halvenemine). Patsiente, kellele pakutakse edasilükatud ravi, tuleb hoolikalt ja üksikasjalikult edasi

jälgida. Teiselt poolt väärub ka mainimist, et patsientide ärevus ja rahulolematu ootamistaktikaga on märk, mis õigustab üleminekut aktiivsele ravile.

4.9.2 Lokaliseerunud CaP (T1-T2, Nx-N0, M0) edasilükatud ravi

Chodak jt. on teinud ühendatud analüüsi originaaluuringutest, mis hõlmavad kokku 828 edasilükatud ravi saanud patsienti (1). See töö põhineb kuuele mitterandomiseeritud uuringule (6-13). Tulemused näitavad 5 ja 10 aasta jälgimise vähispetsiifilist ja metastaasivaba elulemust (1). Ilmselge on kasvaja diferentseerumisastme olulisus ning seetõttu on G3 astme puhul elulemuse näitajad väga madalad. 10 aasta vähispetsiifiline elulemus on võrdväärselt hea (87%) nii G1 kui ka G2 kasvajate osas. G2 puhul esineb märkimisväärselt kõrgem progressiooni sagedus, kuivõrd 42% patsientidel tekkisid uuringu andmetel metastaasid (tabel 4).

Tabel 4: Edasilükatud ravi tulemused kasvaja diferentseerumisastmest sõltuvalt lokaliseerunud CaP puhul (1).

Patsiendid (%) (CI 95%)	5 aastat	10 aastat
Haigus-spetsiifiline elulemus		
G 1	98 (96-99)	87 (81-91)
G 2	97 (93-98)	87 (80-92)
G 3	67 (51-79)	34 (19-50)
Metastaasivaba elulemus		
G 1	93 (90-95)	81 (75-86)
G 2	84 (79-89)	58 (49-66)
G 3	51 (36-64)	26 (13-41)

Kasvaja diferentseerumise olulisust elulemusele edasilükatud ravi puhul kinnitab ka teine uuring, mis kasutas USA Rahvusliku Vähiinstituudi andmebaasi „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) (14). Patsientidel 1,2 ja 3 diferentseerumisastme kasvajaga oli 10 aasta vähispetsiifiline elulemus vastavalt 92%, 76% ja 43%, mis on kooskõlas ka Chodak'i jt. analüüsiga.

Chodak'i jt töö kirjeldas ka spetsiifiliselt T1a staadiumiga patsientide tulemusi, kus 10 aasta vähispetsiifiline elulemus leiti G1 ja G2 puhul vastavalt 96% ja 94% (1). Metastaasivaba elulemus oli G1 puhul 92%, kuid G2 puhul vaid 78%. Seega mõõdukalt diferentseerunud kasvajate korral on patsientidel kõrgem risk tuumori progressiooniks. See on vastavuses teiste uuringutega T1a eesnäärmevähi kohta (15, 16). Täpsema diferentseerumisastme ja lokaliseerunud kasvaja määramiseks propageeritakse korduvaid biopsiaid prostata veel säilinud koest ning PSA taseme hindamist eriti noorematel meestel, kellel on pikem oodatav eluiga.

Albertsen jt on oma töös (18) samuti hinnanud diferentseerumisastme mõju kasvaja progresiooniriskile ja lõppkokkuvõttes elulemusele CaP korral. Uuringus on kasutatud Gleasoni diferentseerumis-astmestikku ning on leitud, et risk surra CaP tagajärjel on väga kõrge Gleason 7-10 p. vähi korral, keskmine Gleason 6 p. ja madal Gleason 2-5 p. kasvajate korral (Tabel 5) (18). See töö osutas ka ühtlasi, et Gleason 6-10 p. kasvajad tähendavad pidevalt suurenevat riski, et edasilükatud CaP ravi korral lõpeb patsiendi elu 15 aasta jooksul.

Tabel 5: 55-74 a. vanuste ja lokaalse haigusega patsientide risk surra 15 aasta jooksul CaP tõttu sõltuvalt Gleasoni diferentseerumisastmest (17, 18)*.

Gleason'i aste	Risk surra vähki (%)	Vähi-spetsiifiline surevus (%)
2-4	4-7	8
5	6-11	14
6	18-30	44
7	42-70	76
8-10	60-87	93

* Vähisurma risk on erinev eri vanusgruppide vahel ja esindab tõelist riski uuritud populatsioonis (võttes aluseks tegeliku konkureeriva suremuse teistel põhjustel). Vähi-spetsiifiline suremus tasakaalustab erinevused konkureerivas suremuses ja näitab tulemust, mil patsient tegelikult elas 15 aastat.

Ülaltoodud tulemused osutavad kasvaja kõrgele progresseerumisriskile peale lokaliseerunud CaP edasilükatud ravi. Seda tulemust toetavad uuringud, kus patsientidel oodatava elueaga >10 aasta oli suremus eesnäärmevähki kõrgem, kui nad ei saanud radikaalset ravi (21-23).

Lokaliseerunud CaP patsientidel 15 aastase jälgimisperioodiga on edasilükatud ravi korral leitud siiski lühem vähispetsiifiline elulemus võrreldes kohest hormoonravi alustanutega (26).

4.9.3 Edasilükatud ravi lokaalselt kaugelearenenud CaP korral (T3-T4, Nx-N0, M0)

Kirjandusest leiab harva edasilükatud ravi lokaalselt kaugelearenenud kasvaja korral. Randomiseeritud uuringuid, mis võrdleksid seda agressiivsema raviga, nagu kiiritus- või kemoteraapia ei ole. Enamus patsiente, kellel lokaalselt kaugelearenenud CaP progresseerub peale edasilükatud ravi, on hormoonravi kandidaadid. Adolfssoni jt. Uuring näitas, et 5 ja 10 aasta vähispetsiifiline elulemus oli hormoonravi grupis vastavalt 90% ja 74% ja "oota ja vaata" grupis 40% ja 30% (31). Autorid järeldasid, et "oota ja vaata" taktika võib olla ravimeetod vaid valitud patsientide jaoks kõrgelt diferentseerunud T3 kasvajate ravis ja oodatava elueaga <10 aasta.

4.9.4 Edasilükatuid ravi metastaatilise CaP korral (M1)

Selle kohta väga vähe andmeid. Ainsad kandidaadid sellise ravi jaoks on asümptomaatilised patsiendid, kelle tõsiseks sooviks on vältida raviga kaasnevaid kõrvaltoimeid. Kuna keskmine elulemus on ligikaudu 2 aastat, siis ilma ravita periood (enne, kui sümptomid ilmuvad) on väga lühike. Uuringud on näidanud, et hilja alustatud hormoonravi ei vähenda sümptomite tekke riski (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon) ja isegi surma CaP tõttu (30,32).

Kui kaugelearenenud CaP korral valitakse edasilükatud ravi, peab olema võimalus patsienti väga tihti jälgida.

4.9.5 KOKKUVÕTE

Absoluutsed näidustused:	
Arvatavalt lokaliseerunud CaP (NX-0, M0):	
<ul style="list-style-type: none"> T1a staadium – kõrgelt ja mõõdukalt diferentseerunud kasvaja. Noorematel patsientidel oodatava elueaga >10 aasta pidev PSA jälgimine ja kordus biopsia eesnäärme jäägist T1b-T2b staadium – kõrgelt ja mõõdukalt diferentseerunud kasvaja, asümptomaatilised patsiendid oodatava elueaga <10 aasta 	
Suhtelised näidustused:	
Arvatavalt lokaliseerunud CaP (NX-N0, M0):	
<ul style="list-style-type: none"> T1b-T2b staadium – patsiendid oodatava elueaga 10-15 aastat, kellele on riske põhjalikult selgitatud ning kellele on tegemist kuni Gleason 4 p. kasvajaga. Kõik patsiendid, kes ei ole nõus aktiivravi kõrvalnähtudega Hästi informeeritud asümptomaatilised kõrge PSA tasemega patsiendid, kellel tervistav ravi ei ole võimalik 	
Lokaalselt levinud CaP (T3-T4 staadium)	
<ul style="list-style-type: none"> Asümptomaatilised, kõrgelt või mõõdukalt diferentseerunud kasvajaga patsiendid, kelle oodatav eluiga on lühike 	
Metastaatiline CaP (M1)	
<ul style="list-style-type: none"> Väga harva leidub sellise ulatusega haiguse korral patsiente, kelle poleks ühtegi kaebust ning reeglina ei ole võimalik korraldada ka tihedat jälgimist, mis on sel puhul vajalik 	

4.9.6 KIRJANDUS

- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med 1994;330:242-248.
- Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel

- Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995;154:2144-2148.
3. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43:41-46.
 4. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994;44(6A):47-52.
 5. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-1436.
 6. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993;72:310-322.
 7. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987;42:49-52.
 8. Goodman CM, Busuttill A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988;62:576-580.
 9. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):307-310.
 10. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 1991;67:1091-1096.
 11. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992;69:183-187.
 12. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803.
 13. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992;267:2191-2196.
 14. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349:906-910.
 15. Lowe BA. Management of stage T1a prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996;14:178-182.
 16. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999;70:49-53.
 17. Griebing TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996;14:156-164.
 18. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980.
 19. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:439-444.
 20. Schmid H-P, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001;40:488-494.
 21. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154:460-465.
 22. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995;154:2115-2117.
 23. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999;161:524-528.
 24. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-2719.
 25. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:781-789.
 26. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;153:1580-1586.
 27. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Result from the second analysis of the early prostate cancer programme at median follow-up of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-70.

28. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74:637-641.
29. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57:724-728.
30. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
31. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999;161:505-508.
32. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997;158:1623-1624.

4.10 RAVI: RADIKAALNE PROSTATEKTOOMIA

4.10.1 Tutvustus

Kirurgiline CaP ravi koosneb radikaalsest prostatektoomiast, mille korral eemaldatakse kogu eesnääre koos kapsliga ureetra ja põie vahelt ning mõlemad seemnepõiekesed. Operatsiooni juurdepääsuks valitakse kas retropuubiline või transperineaalne tee. Mõned keskused on omandanud laparaskoopilise radikaalse prostatektoomia kogemuse (1,2,3).

Radikaalset prostatovesikulektoomiat rakendati esmakordselt 20 sajandi alguses Young poolt (4), kes kasutas perineaalset juurdepääsu teed ning samaaegselt Memmelaar ja Millin teostasid esimest korda retropuubilise radikaalse prostatektoomia (5). 1982.a. kirjeldasid Walsh ja Donker dorsaalse venoosse kompleksi ja neurovaskulaarse kimbu anatoomiat. See viis märkimisväärse verekaotuse vähenemiseni operatsioonil ja paranesid näitajad kontinentsi ja potentsi osas (6).

Praegusel ajal on võrreldes konservatiivse raviga radikaalne prostatektoomia ainus ravi lokaliseeritud CaP puhul, mis on prospektiivse randomiseeritud uuringuga näidanud eeliseid vähispetsiifilises elulemuses (7). Kirurgiliste oskuste kasv on vähendanud tüsistuste sagedust ja parandanud vähist tervenemist (8). Kogenud uroloogi puhul seostatakse protseduuri minimaalse intraoperatiivse ja postoperatiivse suremusega (9-11).

Tavapärasem lähenemine on retropuubiline, kuivõrd see võimaldab teostada vaagna lümfisõlmede hindamist – eelis perineaalse juurdepääsu ees. Arvatakse, et perineaalse prostatektoomia korral esineb positiivseid löikepiire sagedamini, kui retropuubilise puhul (12), aga seda ei ole veel lõplikult kinnitada suudetud (13). Viimastel aastatel on mõningad Euroopa keskused omandanud märkimisväärseid kogemusi laparaskoopilise prostatektoomia alal. Kuigi kaugtulemused elulemuse ja komplikatsioonide kohta veel puuduvad, on seda meetodit üha enam hakatud aktsepteerima (14).

Puuduvad jäigad vanuselised piirid radikaalseks prostatektoomiaks ja patsiendile ei tohiks seda operatsiooni soovitamata jätta vaid tema eakuse tõttu (16). Siiski tuleb silmas pidada, et kaasuvad haigused koos vanuse suurenemisega vähendavad lõppkokkuvõttes >70 aastastel meestel tegelikku riski surra lokaliseerunud eesnäärmevähki.

4.10.2 T1a-T1b CaP staadium

T1a ja T1b staadiumi CaP tähendab, et kasvaja on avastatud juhuleiuna vastavalt <5% või >5% eesnäärme koe laastudes peale TURP –i.

Kuigi haiguse progressiooni risk ravimata T1a CaP korral viie aasta pärast on vaid 5%, siis 10-13 aasta jooksul võivad need kasvajakasvades progresseeruda ligi pooltel juhtudel (18). Seega, noorematel patsientidel kelle oodatav eluiga on 15 aastat või rohkem, on reaalne risk vähi progresiooniks ning seda eriti juhul, kui on tegemist madalalt diferentseerunud kasvajaga.

Kontrastina on enamikel T1b tuumoriga patsientidel oodata haiguse progressiooni ilminguid juba viie aasta möödudes ja seetõttu on õigustatud ka agressiivne ravi (18). T1b staadiumi korral on radikaalne prostatektoomia näidustatud, kui patsiendi oodatav eluiga ületab 10 aastat.

Prostatektoomia võib osutada tehniliselt väga keeruliseks pärast põhjalikku TURP protseduuri, kui eesnäärme kudet on väga vähe järgi jäänud (19). Sel puhul on väärtuslikuks alternatiivseks ravimooduseks radikaalne väliskiiritusravi.

4.10.3 T1c CaP staadium

Radikaalse prostatektoomia kontingendi hulgas on kõige sagedasem just see kliiniliselt mitteilmne kasvaja, mis on diagnoositud tänu kõrgele PSA taseme tõttu teostatud nõelbiopsiale. Kliiniliselt ebaolulist vähki on elu ohustavast raske diferentsida. Enamik uuringuid rõhutavad, et PSA abil avastatud tuumorid on enamasti olulised ja neid ei tohi jätta ravita, kuivõrd 30% T1c tuumoritest on lokaalselt levinud (20). Kliiniliselt ebaoluliste kasvajate esinemissagedus T1c staadiumi puhul varieerub vahemikus 11%-16%. (21, 22). Suurenev arv biopsiaid (kuus, kaheksa...) võib tuua endaga kaasa riski, et avastatakse enam ebaolulisi vähijuhte, kuid hiljutises uuringus on leitud, et biopsiate arvu suurendamine 12 -ni ei toonud endaga kaasa säärast tõusu ebaoluliste kasvajate osas (23).

PIN esinemist eesnäärme biopstaadis ei arvestata radikaalse ravi näidustusena, kuigi 30% -l neist patsientidest areneb adenokartsinoom 5 aasta ning 80% -l 10 aasta jooksul (24). Sellest hoolimata ei ole radikaalne prostatektoomia näidustatud ilma tõestuseta invasiivsest kartsinoomist kuivõrd PIN võib olla taanduv fenomen (26).

Peamine probleem on, kuidas prostata biopsial saadud andmetest tunda ära kasvajaid, mis ei vaja radikaalset prostatektoomiat, kuivõrd nad osutuvad lõplikul patoloogilisel uuringul ebaoluliseks. Oluliseks abiks lõpliku patoloogilise staadiumi ennustamisel on Partini tabel (uuendatud 2001) ning patsientide seleksioon, keda on vaja ravida kirurgilisel teel muutub täpsemaks (28).

Üldiselt tuleks siiski T1c staadiumi tuumoriga patsientidele soovitada radikaalset prostatektoomiat, kuivõrd suuremal osal neist leitakse patoloogilisel uuringul oluline vähk.

4.10.4 T2 CaP staadium

Radikaalne prostatektoomia on üks enim soovitatud standardravideest patsientidele, kellel on diagnoositud T2 staadiumi vähk ning kelle oodatav eluiga ületab 10 aastat (31). Prognoos on väga hea juhul, kui tuumor patoloogilise uuringu alusel piirdub eesnäärmeaga (32, 33). On tehtud ka ettepanek rakendada jälgimistaktikat T2 kasvajate puhul (35). Kui seda soovitatakse madala madala diferentseerumisastmega T2 vähkide korral, siis tuleks meeles pidada, et kasvaja staadiumi hindamine nõelbiopsia alusel osutub tihti ebausaldus-väärseks (36).

Positiivsete piiride madal esinemissagedus prostatektoomial suure kogemusega kirurgide juures viitab asjaolule, et täpselt ja hoolikalt teostatud operatsioon parandab kontrolli vähi üle (39).

4.10.5 T3 CaP staadium

T3a vähiks defineeritakse kapslisse penetratsioon ning T3b vähiks seemnepõiekestesse invasioon. Varem esines lokaalselt levinud kasvajat 40% kõigist diagnoositud CaP -st. Tänapäeval on see suhtarv väiksem, kuid ravipõhimõtted on jäänud vastuolulisteks. Ekstrakapsulaarse leviku korral tähendab prostatektoomia tihti mittetäielikku tuumori eemaldamist. Võrreldes organ-piirdunud vähiga esineb antud juhul suurem risk lokaalse retsidiivi tekkeks. Enamikel patsientidel progresseerub haigus lõppkokkuvõttes süsteemseks. Seega seatakse kahtluse alla, kas T3 CaP puhul on kirurgiline ravi näidustatud. Väga vähe on publitseeritud uuringuid ravitulemustest cT3 CaP kohta (40-47).

Üldiselt ei pooldata kliinilise T3 staadiumi CaP kirurgilist ravi. Seda peamiselt seetõttu, et neil patsientidel esineb suurem risk positiivse kirurgilise piiri ning lümfimetastaaside suhtes (49, 50). Kombineeritud hormoon- ja kiiritusravi on kogumas populaarsust cT3 ravis, kuigi ei ole tõestatud, et selline lähenemine oleks parem kirurgiast. Randomiseeritud uuring kiiritus+hormoonravist, mida võrreldi ainult kiiritusraviga, näitas selgelt kombineeritud ravi eelist, kuid ei esinenud paremust prostatektoomiast (51). Enamik uuringutest on osutanud, et ca 15% kliiniliselt T3 staadiumi kasvajatest on liialt kõrgeks hinnatud (cT3 - pT2) ning samas vaid 8% olid alahinnatud (cT3 - pT4) (41).

Seega, radikaalne prostatektoomia tuleb arvesse cT3a CaP patsientidel. Siiski jääb probleemiks, kuidas selekteerida patsiente enne operatsiooni, kellel ei esineks lümfisõlmede haaratust või seemnepõiekestesse invasiooni. Nomogramm, mis arvestavad PSA taset, staadiumi ja Gleason'i

skoori, võivad patoloogilise staadiumi ennustamisel abiks olla (28). cT3 protsessi korral on näidustatud CT vaagna lümfisõlmede ja MRT seemnepõiekestes seisundi hindamiseks või juhitud punktsioonbiopsia vaagna sõlmedest või seemnepõiekestest (52).

Radikaalne prostatektoomia kliinilise T3 staadiumi vähi puhul eeldab häid kirurgilisi oskusi, et vähendada intra- ja postoperatiivsete tüsistuste riski.

4.10.6 Regionaalsed lümfimetastaasid

Iga T staadiumi puhul võib morfoloogilisel uurimisel leida vaagna sõlmedes kasvajakasv, mis on kliiniliselt jäänud märkamata. Siiski on osutunud prostatektoomia ja sellele järgneva hormoonraviga võimalikuks saavutada vähispetsiifiline elulemus 80% (53). Küsitav on ainult, kas need tulemused ei oleks saavutatavad vaid hormoonraviga.

Enamik urolooge ei pea kliiniliselt N+ haiguse korral radikaalset prostatektoomiat näidustatuks või nad katkestavad lõikuse, kui operatsiooniaegne kiuruuring osutab lümfisõlmede haaratusele. Tuleb märkida, et lõplik patoloogiline uuring pärast radikaalset prostatektoomiat võib tuua välja mikrokoopilise lümfisõlmede haaratuse. Kasvaja progressiooni risk on väiksem patsientidel, kellel on vähem positiivseid lümfisõlmi ja nendel, kellel esineb vaid mikrokoopiline invasioon. cN+ patsientidel esineb tavaliselt selge sõlmede haaratus ja neile rakendatakse vaid hormoonravi. Patsientidele, kellel lümfisõlmed pärast prostatektoomiat osutuvad morfoloogilisel lõppuuringul siiski positiivseteks, tuleks kindlasti soovitada adjuvantset hormoonravi. Samas tuleks aga kaaluda, kas saadav kasu ületab kõrvalmõjusid, mis tekivad pikaajase hormoonravi käigus. Mõnedel juhtudel on PSA jälgimine ja edasilükatud hormoonravi rakendamine PSA tõusu korral aktsetpeeritav käitumisviis.

Hiljuti on propageeritud laiendatud lümfadenektoomiat, mis ei hõlmaks ainult obturatoorseid vaid ka väliste ja seesmise niudearterite lümfisõlmi koos presakraalsete sõlmedega (54, 55), aga seda ei ole analüüsitud prospektiivsel randomiseeritud viisil.

4.10.7 Radikaalse prostatektoomia tulemused

Tulemused, mis on võetud mitmetest uuringutest radikaalse prostatektoomia kohta, on toodud tabelis 6.

Tabel 6: Radikaalse prostatektoomia tulemused:

Uuring	Patsientide arv	Keskmine jälgimisaeg (kuudes)	PSA-vaba % 5 aasta pärast	PSA-vaba % 9 aasta pärast
Han, et al., 2001 (56)	2404*	75	84	74
Catalona&Smith, 1994 (57)	925	28	78	65
Hull, et al., 2002 (58)	1000	53	-	75
Trapasso, et al., 1994 (59)	601	34	69	47
Zincke, et al., 1994 (60)	3170	60	70	52

*15 aastat jälgimist: 66%

4.10.8 Neoadjuvantne hormoonravi (NHR) ja radikaalne prostatektoomia

Neoadjuvantset ravi defineeritakse kui lõpliku tervistava ravi eelset ravi (nt. enne kirurgilist või kiiritusravi). Kuivõrd CaP on androgeen-sõltuv kasvaja, siis NHR on küllaltki ahvatlev kontseptsioon. Püüded vähendada prostata mahtu enne radikaalset prostatektoomiat kajastati esimesena Valletti poolt 1994.a. (61).

Mitmetes uuringutes NHR kohta kliinilise staadiumi T2 ja T3 CaP puhul on toodud esile prostata mahu vähenemine ja seerumi PSA taseme alanemine hormonaalse manipulatsiooni järgselt (62, 63). Siiski ei olnud need uuringud randomiseeritud ja puudus standartne ravi protokoll ning NHR pikkus varieerus olulisel määral.

Viis prospektiivset, randomiseeritud uuringut on näidanud positiivsete kirurgiliste piiride vähenemist lühiajalise (6 nädalat kuni 4 kuud) NHR kuuri käigus (64-69). Samas ei ole see muutnud PSA-vaba näitajaid 3-5 aastase jälgimisperioodi ajal (70-73). Kuivõrd ükski nendest uuringutest ei olnud suunatud selgitamaks üleüldist elulemust, siis NHR mõju sellele on selgusetu.

Arvestades uuringute tulemusi, ei ole võimalik soovitada NHR -i kui rutiinset kliinilist praktikat radikaalse prostatektoomia eel. On vaja edasisi uuringuid NHR -i pikkusest, androgeen-ablatsiooni tüübist jne., et oleks võimalik defineerida NHR -i roll CaP ravis (76).

4.10.9 Tüsistused ja funktsionaalne tulemus

Radikaalse prostatektoomia postoperatiivsed tüsistused on toodud tabelis 7. Surevus jääb vahemikku 0-1,5% (77), uriinifistel esineb 1,2-4% (78) ja uriinipidamatus, mis kestab üle aasta 7,7% patsientidel (79).

Ereksioonihäired esinesid varem peaaegu kõigil patsientidel, kuid CaP varases staadiumis saab rakendada närve säästvat operatsioonimeetodit (83). Patsientidel, kellel teostatakse närve säästev radikaalne prostatektoomia on ühtlasi ka kõrgem risk lokaalseks retsidiiviks ja seetõttu tuleks neid hoolikalt valida. Patsiendid, kellel on diagnoositud madalalt diferentseerunud kasvaja, apikaalne tuumori ekstensioon ja/või intraoperatiivselt palpeeritav tuumor ei sobi närve säästvaks prostatektoomiaks (85-87). Samuti soovitatakse unilateraalseid närve säästvaid operatsioone, kui kasvaja lokaliseerub vaid ühes sagaras (88). *N. suralise* transplantaadi kasutamine pudendaalnärvi taastamiseks vajab veel edasist multitsentrilist uuringut (90).

Tabel 7: Radikaalse prostatektoomia tüsistused.

Tüsistus	Sagedus (%)
• Peri-operatiivne surevus	0,0-2,1
• Verejooks	1,0-11,5
• Rektumi vigastus	0,0-5,4
• Süvaveenide tromboos	0,0-8,3
• Kopsuarteri tromb-emboolia	0,8-7,7
• Lümfotseele	1,0-3,0
• Uriinileke, fistulid	0,3-15,4
• Kerge stress-inkontinents	4,0-50,0
• Raske stress-inkontinents	0,0-15,4
• Impotents	29,0-100
• Põiekaela striktuur	0,5-14,6
• Ureetra striktuur	2,0-9,0
• Ureeteri obstruktsioon	0,0-0,7

4.10.10 Kokkuvõtte radikaalsest prostatektoomiast

Absoluutsed näidustused:

- Patsiendid T1b-T2, NX-N0, M0 eesnäärmevähiga, oodatava elueaga >10 aasta

Suhtelised näidustused:

- Patsiendid T1a staadiumi korral pika oodatava elueaga
- Patsientidel T3a staadiumiga kui Gleason'i skoor on >8 p. ja PSA<20 ng/mL

Kommentaariid

- T1-T2 staadiumi CaP ravis ei ole soovitatav lühiaegne (kolm kuud) neoadjuvantne hormoonravi LHRH analoogidega.
- Närve säilitav operatsioon on näidustatud patsientidel, kellel preoperatiivselt potents on olemas ja risk ekstrakapsulaarseks haiguseks on madal (T1c, Gleason <7 ja PSA<10 ng/ml)
- Unilateraalne närve säilitav operatsioon on valikuvõimalus T2a staadiumiga kasvaja korral
- Veel ei ole konsensust radikaalse prostatektoomia osas kõrge progressiooniriskiga patsientidel (N1 staadiumi haigus) või kellel operatsioon on osa plaanitud multimodaalsest ravist (koos pikaajase adjuvantse hormoon- ja/või radioterapiaga)

4.10.11 KIRJANDUS

1. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, Acame W, Bellot J, Chopin DK. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 2000;55:630-634.
2. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001;166:2101-2108.
3. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol* 2002;167:51-56.
4. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-321.
5. Memmlaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62:340-348.
6. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492-497.
7. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson JE, Norlen BJ, for the Scandinavia Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-789.
8. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1906-1907.
9. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166:1729-1733.
10. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single centre between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43:113-118.
11. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61:982-986.
12. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998;160:1383-1385.
13. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995;153:1565-1569.
14. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169:1689-1693.
15. Huland H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2). In: *Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer*. Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT (eds). Scientific Communication International Ltd., Jersey, Channel Islands, 1997, pp. 227-257.
16. Corral DA, Bahnon RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994;151:1326-1329.
17. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980.
18. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140:1340-1344.
19. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:456-462.
20. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997;157:244-250.
21. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumours. *Urol Clin North Am* 1993;20:687-693.
22. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumours found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994;152:1721-1729.
23. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171:1089-1092.

24. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385.
25. Goeman L, Joniau S, Ponnelle D, Van der AA F, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. Is low grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2003; 6:305-310.
26. Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999;35:492-495.
27. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Non-palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160:2407-2411.
28. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
29. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:572-577.
30. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000;24:477-478.
31. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
32. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988;7:123-126.
33. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
34. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;152:1843-1849.
35. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991;30:221-223.
36. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumour grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumour. *Cancer* 1990;66:1927-1932.
37. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36:493-498.
38. Walsh, PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *New Engl J Med* 2002; 347(11): 839-840.
39. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170:2292-2295.
40. Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schroder FH. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994;151:646-651.
41. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995;154:1447-1452.
42. Di Silverio F, D'Eramo G, Buscarini M, Sciarra A, Casale P, Di Nicola S, Loreto A, Seccareccia F, De Vita R. Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease-free survival in C-D1 prostatic cancer patients submitted to radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 1996;30:316-321.
43. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32:385-390.
44. Theiss M, Langer W, Hofmockel G, Frohmuller H. [Radical prostatectomy as primary monotherapy in capsule penetrating prostatic carcinoma. 15 years outcome.] *Urologe A* 1997;36:343-347. [German]
45. Van den Ouden D, Hop W, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-1397.
46. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer.

- Eur Urol 2000;38:372-379.
47. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, Osswald MB, deVere White R, Thompson IM, Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year follow-up, Phase II SWOG study 9109. *J Urol* 2002;168:2016-2019.
 48. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3-12.
 49. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17:853-866.
 50. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Hoeltl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003; 57:187-194.
 51. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360:103-108.
 52. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;151:1310-1314.
 53. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223-1227, discussion 1277-1228.
 54. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-518.
 55. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
 56. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-565.
 57. Catalona WJ, Smith DJ. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837-1842.
 58. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-534.
 59. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825.
 60. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-1857.
 61. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19-20.
 62. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF Jr. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1031-1038.
 63. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumour. *J Urol* 1993;149:779-782.
 64. Labrie F, Cusan L, Gomez J-L, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Candas B. Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology Symposium* 1994;44(6A):29-37.
 65. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schain M, Pedersen K. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 1996;29:413-419.
 66. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;154:424-428.
 67. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ, Laplante S. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 1996;156:873-877.

68. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology* 1997;49(3A Suppl):65-69.
69. Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, Oyen R, Pittomviels G, Baert L. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol* 1995;154:429-434.
70. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy; a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:561-566.
71. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 2002;167:112-116.
72. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-T3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38:706-713.
73. Van Poppel H, Goethuys H, De Ridder D, Verleyen P, Ackaert K, Werbrouck P, De Coster M, Baert L and the Members of the BUOS. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: impact on progression free survival. *Uro-Oncology* 2001;1:301-307.
74. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Neo-adjuvant hormonotherapy does not facilitate radical prostatectomy. *Acta Urol Belg* 1992;60:73-82.
75. Gleave ME, Goldenbergh L, Chin JL, Warnes J, Saad F, Klotz L, Jewett M, Kassabian V, Chetner M, Dupont C. Randomized comparative study of 3 vs 8 months of neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: 3 year PSA recurrence rates. *J Urol* 2003; 169 (suppl), pp 179, Abstr. 690.
76. Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur Urol* 2001;39(Suppl 1):10-14.
77. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;29:168-173.
78. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;43:47-51.
79. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994;152:1817-1819.
80. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-1144.
81. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582-1592.
82. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M and members of the EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001;37:884-891.
83. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152:1831-1836.
84. Shah O, Robbins DA, Melamed J, Lepor H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;169:2147-2152.
85. Huland H, Hubner D, Henke RP. Systemic biopsies and digital rectal examination to identify the nervesparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994;44:211-214.
86. Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2002;42:118-124.
87. Sokoloff M, Brendler C. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 2001;28:535-543.
88. Van der AA F, Joniau S, De Ridder D, Van Poppel H. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2003;6:61-65.

89. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injection of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997;158:1408-1410.
90. Rabbani F, McKiernan JM, Disa JJ, Scardino PT. Sural nerve transplant. Preserving potency after radical prostatectomy. *Contemporary Urology* 2002;50-60.

4.11 RAVI: RADIKAALNE KIIRITUSRAVI

4.11.1 Sissejuhatus

Puuduvad randomiseeritud uuringuid, mis võrdleksid lokaliseerunud CaP puhul radikaalset prostatektoomiat väliskiiritusravi (VKR) või brahhüteraapiaga (BT), kuid seni püsib Rahvuslike Terviseinstituutide (National Institutes of Health) konsensus 1988. aastast (1): VKR pakub sama pikka elulemust, kui kirurgia ning ka vähemasti sama head elukvaliteeti (2). Pärast diagnoosi püstitamist protsessi leviku hindamist tuleb multidistsiplinaarelt lähenedes igale CaP patsiendile individuaalselt valida raviviis, võttes arvesse kasvaja staadiumi, Gleason'i skoori, PSA algnäitu, iga, kaaasuvad haigused, oodatava eluea pikkuse ja elukvaliteedi nõuded. Hiljuti avaldatud laiaulatuslikus ülevaates kajastuvad uusimad aspektid CaP kiiritusravi kohta (3).

4.11.2 Lokaliseerunud CaP VKR (T1-2c N0, M0)

4.11.2.1 T1a-T2a N0, M0 ning Gleason ≤ 6 ja PSA < 10 ng/mL (madala riski grupp)

Soovitatakse VKR kuni 70-72 Gy, kuivõrd see tagab sama head tulemused kui doosi eskalatsioon (4).

4.11.2.2 T2b või PSA 10-20ng/mL või Gleason 7 (keskmise riski grupp)

Mitmed uuringud on näidanud, et patsientidel cT1c-T3 CaP korral doosi eskaleerimine omab märkimisväärset mõju 5-aastasele elulemusele ilma, et tekiks biokeemilist retsidiivi (4-6). Kasutatakse doose vahemikus 76 – 81 Gy ilma, et tekiks 3 või 4 astme hilistüsistusi (RTOG skaala (14)). Vaatamata sellele, et ei ole veel konsensust doosi eskalatsiooni ulatuse suhtes, tundub igapäevases praktikas 78 Gy olevat hea kompromiss.

4.11.2.3 T2c või Gleason > 7 või PSA > 20 ng/mL (kõrge riski grupp)

VKR doosi eskalatsiooniga parandab 5-aastast biokeemilise retsidiivi vaba elulemust (7) kuid tundub olevat ebapiisav vaagnavälise retsidiivi riski suhtes. Mitmed uuringud, mis hindavad doosi eskalatsiooni kas koos hormoonraviga või ilma selleta, on pooleli (9-11).

4.11.2.4 Vaagna lümfisõlmede profülaktiline VKR keskmise- või kõrge riskiga lokaliseerunud CaP korral

Vaagna lümfisõlmede haaratus CaP korral on halb prognostiline näitaja (13). Randomiseeritud uuringud, mis viidi läbi 1970. ja 1980 –ndatel aastatel, ei olnud suutelised tõestama, et profülaktiline vaagnalümfisõlmede kiiritusravi oleks efektiivne keskmise ja kõrge riskiga CaP puhul (14,15).

4.11.3 Transperineaalne brahhüteraapia

Transperineaalne brahhüteraapia (BT) on turvaline ning tõhus CaP ravimeetod, mis vajab kuni 2 päevast hospitaliseerimist. Praegu kehtib BT näidustuste suhtes järgmine konsensus: cT1b-T2a N0, M0 staadiumi kasvaja, Gleason ≤ 6 , ravieelne PSA tase ≤ 10 ng/ml, eelnevalt opereerimata (TURP, lahtine adenomektoomia), eesnäärme maht ≤ 50 cm³ ning madal IPPS (*International Prostatic Symptom Score*) urineerimishäirete näitaja (21).

5 aasta jälgimistulemused on T1-2 N0, M0 kasvaja BT puhul võrreldavad kõrge doosiga (> 72 Gy) VKR -i, BT+VKR kombinatsiooni ja radikaalse prostatektoomiaga (27).

4.11.4 Hilistüsistused

Patsiente tuleb enne kiiritusravi informeerida võimalikest hilistüsistustest ning ühtlasi ka kiirituse mõjust erektsioonile. Patsientide retrospektiivsete uuringute alusel mõjutab kiiritusravi erektsiooni vähemal määral kui kirurgiline ravi (2). See Fowler'i jt. meta-analüüs näitas, et tõenäosus erektsiooni säilimiseks ühe aasta möödudes pärast BT -d oli 0.76, pärast BT+VKR -i 0.6, pärast VKR -i 0.55, pärast närvisäilitavat radikaalset prostatektoomiat 0.34 ning standardse radikaalse prostatektoomia järgselt 0.25.

Tabel 8: Hilistoksilisuse esinemissagedus (EORTC uuring 22863, 377 pt. (28)).

Tüsistused *	2. aste	3. aste	4. aste	Igatsugune toksilisus (≥2. astme)
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
Tsüstiit	18 (4.7)	2 (0.5)	0 (0)	20 (5.3)
Hematuuria	18 (4.7)	0	0	18 (4.7)
Striktuur	18 (4.7)	5 (1.3)	4 (1)	27 (7.1)
Uriinipidamatus	18 (4.7)	2 (0.5)	0 (0)	20 (5.3)
Kokku urotrakt	47 (12.4)	9 (2.3)	4 (1)	60 (15.9)
Proktiit	31 (8.2)	0	0	31 (8.2)
Krooniline diarröa	14 (3.7)	0	0	14 (3.7)
Soolesulgus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.5)
Kokku seedetr.	36 (9.5)	1 (0.2)	0	37 (9.8)
Jalaturse	6 (1.5)	0	0	6 (1.5)
Kõik kokku	72 (19)	10 (2.7)	4 (1)	86 (22.8)

* Märkus: Onkoloogilise Kiiritusravi Grupi (Radiation Therapy Oncology Group) hilistoksilisuse skaala.

4.11.5 Kohene postoperatiivne VKR pT3 N0, M0 kasvaja korral

Ekstrakapsulaarse invasiooniga (pT3) kasvaja puhul esineb 30% risk lokaalseks retsidiiviks (31). Vaid üks prospektiivne randomiseeritud uuring on hinnanud kohese postoperatiivse VKR olulisust (32): adjuvantne VKR on hästi talutav, väikese <3.5% riskiga hilistüsistuste suhtes. Ei täheldatud olulist tõusu ka inkontinentsi ja anastomoosi striktuuri tekke osas (33). Postoperatiivne VKR parandas oluliselt 5 aasta bioloogilist elulemust: 72.2% vs 51.8% p<0.0001 (34).

Seega patsientidele, kellel esineb prostataktoomia järgselt suur risk lokaalseks retsidiiviks kas operatsiooniaegse kapsli ruptuuri ning positiivsete piiride ja/või seemnepõiekeste invasiooni tõttu või persisteriva PSA tasemega >1 ng/ml üks kuu pärast operatsiooni, soovitatakse järgnevat:

- Kohene VKR pärast operatsioonist taastumist
- Aktiivne jälgimine, millele järgneb täiendav VKR, kui PSA ületab 0,5 ng/ml taseme (35); 1.0 ng/ml tundub olevat murdepunkt, millest üle väheneb lokaalse kontrolli saavutamise tõenäosus märkimisväärselt (36).

4.11.6 Lokaalselt levinud CaP: T4 N0, M0, T1-4 N1, M0

VKR tulemused monoravina on halvad (37). Seetõttu kombineeritakse VKR hormoonraviga (HR) ning seda 2 eesmärgil:

- Vähendada kaugmetastaaside tekke riski, steriliseerides mikrometastaase, mis potentsiaalselt on juba olemas diagnoosimise hetkel.
- Vähendada lokaalse retsidiivi tekke riski läbi radiatsioon-indutseeritud apoptoosi efekti (40, 41).

Kasutusel on erinevad skeemid - nii neoadjuvantne, samaaegne e. konkomitantne kui ka adjuvantne HR lisaks kiiritusravile (42, 44-47), mis annavad olulist paremust elulemuses.

4.11.7 Kokkuvõtte kiiritusravist

- Lokaliseerunud CaP (T1c-T2c N0, M0) korral soovitatakse VKR, sh. ka noortel patsientidel, kes keelduvad kirurgilisest ravist. Keskmise progressiooniriskiga CaP patsientidele on soovitatav radoosi eskaleerida. Kõrge riskiga patsientidele on näidustatud lühiaegne (2-3 kuud) neoadjuvantne või VKR aegne HR (maksimaalne androgeen-blokaad), millega on võimalik parandada elulemust.
- Kohene postoperatiivne VKR prostataktoomia järgselt patoloogilise kasvaja staadiumiga T3 N0, M0 pikendab patsientidel biokeemilist ja kliinilist haigusvaba elulemust. Alternatiiviks on teha VKR biokeemilise retsidiivi tekkel, aga enne, kui PSA ületab 1 ng/ml piiri.
- Lokaalselt levinud CaP puhul on võimalik elulemust parandada konkomitantse või adjuvantse HR -ga (kestvusega 2-3 aastat).

4.11.8 KIRJANDUS

1. Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel [no authors listed]. NCI Monogr 1988;7:3-6.
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996;14:2258-2265.
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43:316-381.
4. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MA. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:501-10.
5. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994;21:580-597.
6. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatraman ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41; 491-500.
7. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-11.
8. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. A randomized trial comparing conventional dose (70.2 GyE) and high-dose (79.2 GyE) conformal radiation in early stage adenocarcinoma of the prostate: results of an interim analysis of PROG 95-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:S131 (abstract 4).
9. MRC Radiotherapy Working Party [no authors listed]. RT01. A randomized trial of high dose therapy in localized cancer of the prostate using conformal radiotherapy techniques. Clinical protocol. January 1998.
10. Beckendorf V, Guérif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1056-1065.
11. Bolla M. Three Dimensional Conformal Radiotherapy alone vs Three Dimensional Conformal Therapy plus adjuvant hormonal therapy in localized T1b-c, T2a, N0, M0 prostatic carcinoma. A Phase III Randomized Study. EORTC protocol 22991. EORTC Data Centre Brussels 1999.
12. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-827.
13. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
14. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988;15:1307-1316.
15. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:133 (abstract 36).
16. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate -specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
17. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:33-37.
18. Rukstalis DB, Gerber GS, Vogelzang NJ, Haraf DJ, Straus FH 2nd, Chodack GW. Laparoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 103 consecutive cases. *J Urol* 1994;151:670-674.
19. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
20. Kupelian MD, Reddy MS, Carlson MD, Altzman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse free survival rates after short-course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:793-796.

21. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321.
22. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list>
- hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60:98-103.
24. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
25. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of neoadjuvant hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:444-452.
26. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81-90.
27. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. 44th Annual ASTRO Meeting New Orleans, October 6-10, 2002. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:s38-3. Abstract 61.
28. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40:1674-1681.
29. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1063-1068.
30. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr*;1988:75-84.
31. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1043-1052.
32. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh PJ et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl 2): S62. Abstract 103.
33. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:164-166.
34. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, et al. Does postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression free-survival in pT3N0 prostate cancer? Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2004;23:382. Abstract 4504.
35. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155.
36. Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, Earle JD, de Vere White R. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. *Am J Clin Oncol* 2000;23:176-180.
37. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;7:47-60.
38. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
39. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
40. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1067-1070.

41. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1071-1077.
42. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
43. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 ;360:103-108.
44. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, et al. Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. *Proc ASCO* 2003. *J Clin Oncol* 2003;22:381. Abstract 1530.
45. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH, Rotman M, Porter A, McGowan DG, DelRowe JD, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:931-939.
46. Warde P. Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0, M0 adenocarcinoma of the prostate. Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). National Cancer Institute of Canada. *Clinical Trials Group*. 1995.
47. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial of of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978.

4.12 RAVI: HORMOONRAVI

4.12.1 Sissejuhatus

1941. aastal märkasid C. Huggins ja C.V. Hodges kirurgilise kastratsiooni ja östrogeenide manustamise soodsat ravieffekti metastaatilise eesnäärmevähi suhtes. Nad tõestasid esmakordselt eesnäärmevähi tundlikkust androgeenide supressioonile. (1,2). Tänu nende pöördelistele avastustele muutus androgeen-supressioon kauglearenenud eesnäärmevähi peamiseks ravimeetodiks. Kuigi hormoonravi (HR) leevendab efektiivselt kasvaja sümptoome ei ole praeguseks siiski lõplikult tõestatud, et see pikendaks eluiga.

4.12.2 Eesnäärme hormonaalse kontrolli alused

Eesnäärme rakud on füsioloogiliselt sõltuvad androgeenide võimest stimuleerida nende kasvu, funktsiooni ja proliferatsiooni. Testosteroon, mis ise küll ei põhjusta eesnäärmevähki on esmavajalik selle arenguks. Androgeenide peamiseks allikaks on testised ning ainult 5 – 10% sünteesitakse neerupealistes (androstenedioon, dihüdro-epiandrosteron, ja dihüdro-epiandrosteron sulfaat).

Testosterooni sekretsiooni reguleeritakse hüpotaalamus – hüpofüüs – gonaadid telge mööda. Hüpotaalamusest pärinev luteiniseerivat hormooni vabastav hormoon (LHRH) stimuleerib eesmist hüpofüüsi vabastama luteiniseerivat (LH) ja folliikulit stimuleerivat hormooni (FSH). LH stimuleerib testistes Leydigi rakke, mis sünteesivad testosterooni. Eesnäärme rakkudes konverteeritakse testosteroon 5- α -reduktaasi abil 5- α -dihüdrotestosterooniks (DHT). DHT on ca 10 korda tugevam androgeenne stimulant kui testosteroon. Perifeerses veres tsirkuleeriv testosteroon aromatiseerub ja konverteeritakse östrogeebideks, mis koos tsirkuleerivate androgeenidega avaldavad negatiivset tagasisidet hüpotaalamusse kontrollimaks LH sekretsiooni.

Kui eesnäärme rakud on androgeensest stimulatsioonist ilma jäetud, tekib nende apoptoos (programmeeritud rakkude surm). Igasugust ravi, mis lõpptulemusena pärsib meessuguhormoonide aktiivsust loetakse antiandrogeenseks raviks.

4.12.3 Hormoonravi erinevad tüübid

Androgeen-deprivatsioon saavutatakse kas meessuguhormoonide sekretsiooni pärssimise või tsirkuleerivate androgeenide toime blokeerimisega eesnäärme rakkude vastavates retseptorites.

Androgeenide sekretsiooni pärssimiseks kasutatakse kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni. Retseptorid blokeeritakse konkureerivate ainetega, mida tuntakse antiandrogeenidena. Neid kahte ravivõimalust võib ka kombineerida ning seda nimetatakse täielikuks ehk maksimaalseks androgeenblokaadiks (MAB).

4.12.3.1 Testosterooni taset alndav ravi (kastratsioon)

4.12.3.1.1 Bilateraalne orhiektomia

Kirurgilist kastratsiooni peetakse seniajani kuldseks standardiks, millega võrreldakse kõiki teisi ravimeetodeid.

Testikulaarse androgeenide allika kõrvaldamine tekitab hüpogonadaalse seisundi väga madala testosterooni tasemega, mida tuntakse nn. kastratsiooni tasemena. Bilateraalsel orhiektoomial võib teostada kas subkapsulaarselt *tunica albuginea* seest testiste säisikoe eemaldamisega või munandite täieliku eemaldamisega.

Orhiektomia peamine negatiivne külg on, et see ei ole mõnele meeste psühholoogiliselt vastuvõetav.

4.12.3.1.2 Östrogeenid

Östrogeenide toimemehhanism on mitmetahuline – LHRH sekretsiooni alandamine, androgeenide inaktiveerimine, Leydigi rakkude funktsiooni otsene pärssimine ja tsütotoksilisus eesnäärme epiteeli rakkude suhtes (8).

Kõige enam kasutatud östrogeen on olnud dietüülstilböstrool (DES).Varastes uuringutes (9) on testitud DES 5 mg suukaudset doosi, millega kaasnesid tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused ja letaalsus östrogeeni maksas moodustuvate trombogeensete metaboliitide tõttu. Järgnevates uuringutes (10) on testitud madalamaid, 3 mg ja 1 mg DES doose. Mõlemate dooside terapeutiline efektiivsus oli võrreldav orhiektoomiaga, kuid kardiotoksilisus püsis ikkagi kõrge. Seetõttu ei ole DES kasutamine eesnäärmevähi HR -s praegusel ajal populaarne.

Praegusel ajal on siiski tekkinud uus huvi östrogeenide kasutamise vastu 3 põhjusel: esiteks ei tekita östrogeenid pikaajalisel kasutamisel osteoporoosi ega kognitiivseid häireid nagu LHRH analoogid ja antiandrogeenid (11); teiseks, östrogeenide kasutamine hormoon-refraktaarse prostatavähi korral annab 86% juhtudel hea ravivastuse ning kolmandaks on avastatud uus östrogeeni retseptor β (ER- b), mis tõenäoliselt osaleb eesnäärme tuumori geneesis (8).

Östrogeenide kardiotoksilisuse vähendamiseks kasutatakse kahte erinevat strateegiat. Esiteks kasutatakse östrogeenide parenteraalset annustamist, mis hoiab ära selle esmase imendumisjärgse metaboliseerumise maksas ning teiseks lisatakse ravile kardio-vaskulaarsüsteemi protektoreid (aspiriin, varfariin väikeses doosis).

Kokkuvõttes on DES üks klassikalisi ravimeid CaP hormoonravis. Kuigi DES –i efektiivsus on tõestatud juba palju aastaid tagasi ning praeguseks kinnitunud ka meta-analüüsides võrdluses bilateraalse orhiektoomiaga (16) jääb probleemiks siiski tema kardiotoksilisus, isegi väikeste annuste korral. Praegu ei saa DES –i soovitada kui esimese rea valikut CaP hormoonravis.

4.12.3.1.3 Luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonistid

Pikatoimelisi LHRH agoniste (busereliin, gosereliin, leuproliin ja triptoreliin) on kasutatud CaP hormoonravis juba enam kui 15 aastat (3,17). Need on LHRH sünteetilised analoogid, mida depopreparaatidena süstitakse iga 1-, 2- või 3-kuuliste intervallide järel. Nad stimuleerivad hüpofüüsis LHRH retseptoreid põhjustades ajutise LH ja FSH vabanemise tõusu ning seega ka testosterooni produktsiooni suurenemise, mis on tuntud kui testosterooni puhangu fenomen. Selline puhang algab 2-3 päeva peale esimest süsti ja kestab umbes 1 nädala (18). Jätkuv LHRH analoogide manustamine pidurdab aga LHRH retseptorid, mistõttu LH, FSH ja testosterooni produktsioon langeb. Testosterooni tase langeb kastratsioonitasemele tavaliselt 2-4 nädala möödudes (19,20). 10% patsientidest siiski ei teki LHRH agonistidega raviga kastratsioonitaset (21).

Meta-analüüsis kaugelearenenud CaP antiandrogeense monoravi kohta on tõestatud LHRH agonistide võrdne efektiivsus orhiektoomia ja DES –ga (16). Arenenud riikides on LHRH agonistide kasutamine CaP hormoonravis praeguseks kujunenud standardiks kuna sel puhul ei esine orhiektoomiaga kaasnevaid füüsilisi ja psühholoogilisi probleeme ning kardiotoksilisust nagu DES puhul. Suurimaks probleemiks LHRH agonistide kasutamisel on ravi alguses tekkiv testosterooni puhangu efekt, mis võib põhjustada kaugelearenenud CaP korral luuvalude ägenemist, uriinipeetust, seljaaju kompressiooni ja fataalset tromb-embooliat, põhjustatuna hüperkoagulatsioonist. LHRH agonistiga ravi alustamisel samaaegne suukaudse antiandrogeeni lisamine vähendab oluliselt neid

riske, kuid ei kõrvalda täielikult. Ravimi farmakokineetikast lähtuvalt tuleb antiandrogeeni hakata andma samal päeval LHRH agonisti esimese depoo-süstiga ning jätkata 2 nädalat.

4.12.3.1.4 LHRH antagonistid

Kontrastiks LHRH agonistidele seovad antagonistid koheselt ja täielikult LHRH retseptorid hüpofüüsis, mistõttu LH, FSH ja testosterooni tase langeb kiiresti ilma puhangu efektita. Selline LHRH antagonistide toimemehhanism muudab nad väga atraktiivseks, kuid praeguseks on nende kohta siiski veel väga vähe kliinilisi uuringuid. Samuti esineb paljudel neist eluohustavaid kõrvaltoimeid ning praeguseks pole veel saadaval ka ravimi depoo-vormi.

Momendil on USA FDA luba kliiniliseks kasutuseks olemas Abarelix' il, kuid seda vaid kaugelearenenud sümptomaatilistele patsientidele, kelle muud raviskeemid enam ei toimi.

4.12.3.2 Antiandrogeenid

Antiandrogeenid võistlevad testosterooni ja DHT –ga eesnäärme raku tuumas nende retseptorite pärast, millega vallandavad apoptoosi ja pidurdavad CaP kasvu (26). Antiandrogeenid on suukaudsed ravimid ja klassifitseeritakse nende keemilise struktuuri järgi 2 rühma: steroidsed (tsüproteroon-atsetaat (CPA), megestrool-atsetaat ja medroksüprogesteron-atsetaat) ja mitte-steroidsed antiandrogeenid (nilutamiid, flutamiid ja bikalutamiid). Steroidsetel antiandrogeenidel on erinevalt mitte-steroidsetest ka progestageensed omadused, pidurdades tsentraalselt hüpofüüsi. Oluline on, et mitte-steroidsed antiandrogeenid ei alanda testosterooni taset ning see jääb normaalseks või kergelt tõusnuks.

4.12.3.2.1 Steroidsed antiandrogeenid

Need ravimid on hüdrosüprogesterooni sünteetilised derivaadid. Lisaks androgeen-retseptorite perifeersele blokeerimisele omavad nad ka progestageenset efekti ning inhibeerivad ginadotropiini (LH ja FSH) vabanemise ja pidurdavad neerupealiste aktiivsust. Kuna steroidsed antiandrogeenid alandavad testosterooni taset, siis peamiseks kõrvaltoimeteks on libido kadu ja erektsioonihäired. Teisteks kõrvaltoimeteks on kardiotoksilisus (4-40% CPA kasutamisel) ja hepatotoksilisus. Günekomastiat esineb väga harva.

Tsüproteroon-atsetaat (CPA)

CPA on esimene litsentseeritud antiandrogeen ning praegu enim kasutatav. Kuna CPA optimaalse doosi leidmiseks ei ole korraldatud ühtegi uuringut, siis efektiivseim doos on praegu teadmata. CPA poolestusaeg on küllaltki pikk (30-40 tundi), mistõttu doseeritakse ravimit 100 mg kaupa 2-3 korda ööpäevas (30).

Megestrool-atsetaat ja medroksüprogesteron-atsetaat

Nende ravimite kohta on saadaval väga vähe informatsiooni. Olemasolevad uuringud näitavad üldist halba efektiivsust, mistõttu neid ei kasutata ei esimese ega ka teise rea preparaadidena CaP hormoonravis (32-36).

4.12.3.2.2 Mitte-steroidsed antiandrogeenid

Mitte-steroidseid antiandrogeene on monoterapiaplane propageeritud kui elukvaliteedi ravimeid: libido, üldine füüsiline habitus ja luude mineralisatsioon säilib (37). Farmakoloogiliste kõrvaltoimete osas (günekomastia, rindade valulikkus ja kuumad hood) ei ole ravimite osas erinevusi leitud. Mittefarmakoloogiliste efektide (diarröa, hepatotoksilisus, nägemishäired, alkoholi talumatus, iiveldus, interstitsiaalne pneumoniit) osas on uuringud näidanud bikalutamiidi paremat talumist patsientide poolt, kui nilutamiid ja flutamiid (38).

Nilutamiid

Nilutamiidi sobib kasutamiseks monoterapiaplane. Kogemus selle preparaadiga baseerub vaid üksikul uuringul, kus 26 patsienti metastaseerunud CaP –ga said raviks nilutamiidi 100 mg kolm korda päevas. Tulemused näitasid, et 38,5%-l patsientidest tekkis osaline ravivastus; keskmine progresseerumisvaba aeg oli 9 kuud, keskmine elulemus 23 kuud. Kõigist patsientidest 50% säilitasid potentsi (40).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on nägemishäired, alkoholi talumatus, iiveldus, interstitsiaalne pneumoniit ja maksa düsfunktsioon (42,43).

Flutamiid

Flutamiid oli esimene antiandrogeen, mis oli kliinilises praktikas kättesaadav ja uuritud üle 20 aasta kui monoteeraapia preparaati. Flutamiid on pro-ravim ja tema aktiivse metaboliidi poolestusaeg on 5-6 tundi, mistõttu peab seda võtma 3 korda päevas. Soovitav annus on 750 mg ööpäevas (30).

Varased, küllalt lühikesed II faasi monoteeraapia uuringud näitasid, et flutamiid on efektiivne lokaalselt levinud või metastaseerunud CaP korral, kuigi esitatud ravivastust on raske panna vastavusse praegu kasutatavate kriteeriumidega. Põhiline ravimi eelis, mis antud uuringuis avaldus, oli kahtlemata seksuaalfunktsiooni säilimine, mida nähti kuni 80%-l patsientidest, kes olid potentsed enne ravi (44-47).

Põhilised flutamiidi mitte-farmakoloogilised kõrvaltoimed on maksa düsfunktsioon ja kõhulahtisus.

Bikalutamiid

Bikalutamiid on hästi selektiivne, mitte-steroidne antiandrogeen ning tal on väga väike toime LH ja testosterooni sisaldusele. Bikalutamiidi toime annustes 50 mg, 100 mg ja 150 mg päevas on võrreldud medikamentoose ja kirurgilise kastratsiooniga mitmes uuringus. Üle 1000 patsiendi analüüs näitas, et kastratsioon on parem kui bikalutamiid 50 mg päevas, seda nii ajas progresseerumiseni ja keskmise elulemuse näitajates (50). Uuringud on näidanud, et bikalutamiid 150 mg päevas oli sama efektiivne kui kastratsioon nii M0, kui ka M1 patsientidel, kuid märkimisväärselt paremad näitajad olid seksuaalse huvi ja füüsilise võimekuse osas (51-57). Bikalutamiidil on vähe mitte-farmakoloogilisi kõrvaltoimeid. Kokkuvõtteks võib öelda, et bikalutamiid 150 mg p.d. on soovitatav alternatiiv kastratsioonile lokaalselt levinud (M0) ja hästi selekteeritud metastaatilise (M1) CaP patsientidele, kuid tuleks hoiduda ravimast lokaliseerunud CaP patsiente.

4.12.3.3 Kombineeritud raviskeemid

4.12.3.3.1 Maksimaalne androgeen-blokaad (MAB)

Kuigi kastratsiooni järel väheneb testosterooni tase organismis 95% jääb intrapros-taatiline androgeenne stimulatsioon siiski osaliselt alles tänu neerupealiste androgeenide konversioonile DHT –ks eesnäärme rakkudes. Adrenaalsete androgeenide toime saab blokeerida antiandrogeenide lisamisega raviskeemi peale kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni. Sellist ravi kombineerimist nimetatakse maksimaalseks ehk täielikuks ehk totaalseks androgeen-blokaadiks (MAB).

Viimastest süsteemsetest ülevaadetest ja meta-analüüsides nähtub, et MAB annab võrreldes monoteeraapiaga 5 aasta elulemusele vähe juurde – alla 5% (60-64). Seetõttu jääb vaieldavaks, kas selline väike edu on nii tähtis, et MAB –i rakendada igapäevases kliinilises töös.

4.12.3.3.2 Minimaalne androgeen-blokaad

Siin kasutatakse finasteriidi ja mitte-steroidse antiandrogeeni kombinatsiooni. Idee on selles, et finasteriid vähendab intraprostaatiliselt DHT taset, blokeerides 5- α -reduktaasi ning antiandrogeen täiendavalt seob residuaal- DHT oma retseptoris. Selle tulemusena testosterooni tase ei vähene ning elukvaliteet ja seksuaalfunktsioon säiluvad.

Kuigi selline raviskeem tundub olevat atraktiivne, puuduvad seni veel kindlad tõendid ravi efektiivsuse ja optimaalsete dooside osas. Taolist raviskeemi igapäevases kliinilises praktikas ei saa soovitada.

4.12.3.3.3 Vahelduv versus pidev androgeen-supressioon

Pikaajaline MAB, mis stimuleerib CaP rakkude apoptoosi, ei suuda siiski hävitada kogu kasvajakrakkude populatsiooni ning mingi perioodi järel (keskmiselt 24 kuu järel) tekib kasvaja androgeen-resistentsus. Sellise käitumise põhjus pole veel täpselt teada, kuid eksperimentaalsed uuringud näitavad, et hormoon-sõltumatute rakkude paljunemine algab varakult peale HR alustamist, langedes kokku androgeen-indutseeritud tüvirakkude diferentseerumise peatumisega (72). Teoreetiliselt on seega võimalik, et kui HR peatada enne androgeen-sõltumatute rakkude progresseerumist, siis edasine tuumori kasv toimub üksnes androgeen-sõltuvate tüvirakkude proliferatsiooni teel, mis on jällegi tundlikud androgeen-supressioonile. Sel moel võib tsükliiline HR edasi lükata hormoon-resistentsete kloonide esilekerkimise. Vahelduval HR –il oleks ka 2 teist paremust: elukvaliteedi säilumine HR-vabadel perioodidel ja ravi maksumuse vähenemine.

Kuid kahjuks on randomiseeritud ja kontrollitud uuringud veel lõpetamata ning seda raviskeemi ei saa soovitada igapäevasesse kliinilisse praktikas, kuigi seda kasutatakse praegu laialdaselt.

4.12.3.3.4 Kohene versus edasilükatud HR

Sobivaim aeg, millal alustada kaugelearenenud CaP hormoonravi, ei ole veel täpselt selge. Puuduvad randomiseeritud, kontrollitud uuringud selle temaatika kohta. Debatt käib just kaugelearenenud CaP patsientide osas, kes on asümptomaatilised ja esine kasvaja kliinilise progressiooni tunnuseid. Toetudes Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (ASCO) ravijuhistele, ei saa anda kindlaid soovitusi asümptomaatilise lokaalselt levinud või metastaatilise CaP korral HR alustamiseks, kuni vastavasisuliste uuringute põhjendatud tulemused muutuvad kättesaadavaks (78).

Kohene samaaegne HR on näidustatud asümptomaatilistele patsientidele, kes saavad VKR –i lokaalselt levinud või regionaalselt metastaseerunud CaP puhul. Siin on olemas mõned hästi kontrollitud ja tõendatud uuringud, mis näitavad olulist paremust elulemuses kohese HR alustamisega koos VKR –iga kui vaid VKR –i puhul üksi või adjuvantse HR rakendamisel peale VKR –i (79-82).

4.12.4 Hormoonravi näidustused (Tabel 9)

Kastratsioon	Näidustused
<ul style="list-style-type: none"> M1 sümptomaatiline 	Sümptoomide palliatsiooniks ja tõsiste tüsistuste tekke riski vähendamiseks (seljaaju kompressioon, patoloogilised murrud, ureeterite obstruktsioon ja ekstraskelaalsed metastaasid)
<ul style="list-style-type: none"> M1 asümptomaatiline 	Kohene kastratsioon sümptomite tekke edasilükkamiseks ja tõsiste tüsistuste ärahoidmiseks (75)
<ul style="list-style-type: none"> N+ 	Kohene kastratsioon pikendab progressiooni-vaba ja ka üldist elulemust (76,79,83)
<ul style="list-style-type: none"> Lokaalselt levinud, M0 	Kohene kastratsioon vähisptsüüfilise elulemuse parandamiseks (75)
<ul style="list-style-type: none"> Lokaalselt levinud, sümptoomidega 	Ref. 84
<ul style="list-style-type: none"> Lokaalselt levinud, asümptomaatiline, ei sobi lokaalseks radikaalseks raviks 	Ref.85
Antiandrogeenid	
<ul style="list-style-type: none"> Lühiaegne HR 	Testosterooni puhangu fenomeni ärahoidmiseks patsientidel, kellel alustatakse ravi LHRH agonistiga (86,87)
<ul style="list-style-type: none"> Mitte-steroidsed antiandrogeenid 	Esmane monoterapia alternatiivina kastratsioonile lokaalselt levinud kasvajaga patsientidel (55,88,89)

4.12.5 Erinevate hormoonravide vastunäidustused (Tabel 10)

Ravi	Vastunäidustused
<ul style="list-style-type: none"> Bilateraalne orhiektomia 	Psühholoogiline vastuseis kirurgilisele kastratsioonile
<ul style="list-style-type: none"> Östrogeenid 	Teadaolev kardiovaskulaarsüsteemi haigus
<ul style="list-style-type: none"> LHRH agonistid 	Metastaatilise kasvajaga patsiendid, kellel esineb kõrge risk lõkendusfenomeni kliiniliseks avaldumiseks
<ul style="list-style-type: none"> Antiandrogeenid 	Esmase ravina lokaliseerunud CaP puhul, teadaolev maksa düsfunktsioon

4.12.6 Lõpptulemus

Lõpptulemus sõltub haiguse staadiumist ja CaP diferentseerumisastmest diagnoosimise hetkel. Metastaseerunud CaP puhul on keskmine üldine eluiga 28-53 kuud (60) ning vaid 7% metastaatilise kasvajaga haigetel elab kirjanduse andmeil HR –ga 10 aastat või rohkem (90). Lokaalselt levinud, M0 kasvajaga patsientide eluiga ületab sageli 10 aastat (61).

4.12.7 Kõrvaltoimed

Pikaajase hormoonravi kõrvaltoimed on hästi teada paljude aastate jooksul (Tabel 11, kohandatud Higano jt. järgi (91)).

Ravi kõrvaltoimed	Ravi/profülaktika
Kastratsioon	
• Libido kaotus	Ei ole
• Ereksioonihäired	Fosfodiesteras-5-inhibiitorid, intrakavernoossed süstid, vaakum-abinõu
• Kuumahood	Dietüülstilboestrool (DES), tsüproteroon-atsetaat (CPA), klonidiin
• Günekomastia, rindade valulikkus	Kiiritusravi, mastektomia, tamoksifeen
• Rasvkoe suurenemine	Võimlemine
• Lihaste kärbumine	Võimlemine
• Aneemia (tõsine 13% MAB pt.-del)	Erütropoetiin
• Luutiheduse vähenemine	Võimlemine, kaltsium+vit.D, bifosfonaadid
• Kognitiivne nõrkus	Ei ole
Östrogeenid	
• Kardiotoksilisus	Parenteraalne manustamine, antikoagulandid
Antiandrogeenid	
Steroidsed	
• Farmakoloogilised kõrvaltoimed (libido kaotus, erektsioonihäired, harva günekomastia)	Vt. ülalpool
• Mitte-farmakoloogilised	Erinevad erinevatel ravimitel
Mitte-steroidsed	
• Farmakoloogilised (günekomastia, rindade valulikkus, kuumahood)	Vt. ülalpool

4.12.8 Kokkuvõte hormoonravist

- Kaugelearenenud CaP puhul HR lükkab edasi haiguse progressiooni, hoiab ära drastiliste tüsistuste teket ja leevendab efektiivselt sümptome, kuid ei pikenda eluiga.
- Kaugelearenenud CaP monoravis on kõik kastratsiooni vormid (kirurgiline või keemiline) võrdse efektiivsusega.
- Lokaalselt levinud CaP puhul on ravi mitte-steroidsete antiandrogeenidega (nt. bikalutamiid) efektiivseks alternatiiviks kastratsioonile.
- Kaugelearenenud CaP ravi MAB skeemi järgi annab küll väikse paremuse elulemuses võrreldes ainult kastratsiooniga, kuid sellega kaasnevad häirivad kõrvaltoimed, elukvaliteedi langus ja kõrge ravi maksumus.
- Vahelduv ja minimaalne antiandrogeenravi jäävad veel uuringute tasemele.
- Kohene HR alustamine kaugelearenenud CaP diagnoosimise hetkest vähendab oluliselt haiguse progressiooni ja tüsistuste riski võrreldes edasilükatud (sümptomide tekkel) alustatud raviga.

4.12.9 KIRJANDUS

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-297.
2. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209-223.

3. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(Suppl 2A):3-7.
4. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975;2:125-140.
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5- α -reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994;152:433-437.
6. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61:143-145.
7. Melton LJ 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001;76:1199-1203.
8. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:81-89.
9. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977;70:1411-1413.
10. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-1130.
11. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-1708.
12. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer - Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:405-413.
13. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
14. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000;85:1069-1073.
15. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO* 2000. *J Clin Oncol* 2000;349:1372A.
16. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-577.
17. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003;62:207-213.
18. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000;85:690-695.
19. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999;20:1247-1262.
20. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:709-720.
21. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164:726-729.
22. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(Suppl 2A):5-9.
23. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58:756-761.
24. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167:1670-1674.
25. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003.
26. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91:455-461.
27. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26-27.

28. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostal) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996;29:47-54.
29. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136:624-631.
30. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:405-417.
31. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven RF, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-464.
32. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975;7:9-15.
33. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978;12:537-541.
34. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossof A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985;12(Suppl 1):36-39.
35. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshittl H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66:655-658.
36. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer and Leukemia Group B Study 9181. *Cancer* 2000;88:825-834.
37. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60 (Suppl 3A):64-71.
38. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2:18-27.
39. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997;31:66-75.
40. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991;146:377-381.
41. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997;158:160-163.
42. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001;58:1016-1020.
43. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003;169:1742-1744.
44. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981;53:152-153.
45. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54:744-750.
46. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59:156-158.
47. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18(Suppl 6):13-18.
48. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. SIU 23rd Congress 1994:354A.
49. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayssse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32:391-395.
50. Tyrrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998;33:39-53.
51. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer.

Prostate 1999;39:47-53.

52. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-456.
53. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 1999;4:196-203.
54. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith K, Blackledge GR. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non-metastatic prostate cancer: results from two multicentre randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51:389-396.
55. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000;164:1579-1582.
56. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M, et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 1):88,349A.
57. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002;42:481-490.
58. See W, Wirth M, McLeod D, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DMA, Delaere KPJ, Vaage S, Tammela TLJ, Lukkariinen O, Persson B, Carroll K, Kolvenbag GJCM. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J Urol* 2002;168:429-435.
59. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-1870.
60. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment N0. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services: Rockville, MD, May 1999.
61. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355:1491-1498.
62. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:D001526.
63. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57:727-732.
64. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertson PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-376.
65. Collette L, Studer UE, Schröder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001;48:29-39.
66. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995;154:1645-1646.
67. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996;78:907-910.
68. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;48:901-905.
69. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997;49:913-920.
70. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schröder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999;40:105-114.

71. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003;62:99-104.
72. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-2282.
73. Pether M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93:258-261.
74. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1731-1739.
75. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
76. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
77. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003506.
78. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1-15.
79. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:2030-2034.
= 9598512
80. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-946.
81. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
82. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978.
83. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:2208-2215.
= 11696737
84. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Höftl W, Mottet N. Management of locally advanced prostate cancer. A European consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57:187-194.
85. Studer UE, Hauri D, Dietrich D. Immediate versus deferred hormonal therapy for prostate cancer patients not suitable for curative local treatment. *J Urol* 2002;167:303A.
86. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989;321:413-418.
87. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-424.
88. Tyrrell CJ, Blake GM, Iversen P, Kaisary AV, Melezinek I. The non-steroidal antiandrogen, bicalutamide ('Casodex'), may preserve bone mineral density as compared with castration: results of a preliminary study. *World J Urol* 2003;21:37-42.
89. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171:2272-2276.
90. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:41-45.
91. Higano CS. Side-effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003;61(Suppl 2A):32-38.

92. Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughan ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002;167:535-538.
93. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Einsenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1537-1544.
94. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743-1746.
95. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3750-3757.
96. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004;93:975-979.
97. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001;87:47-56.
98. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditunno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999;17:2027-2038.

4.13 EESNÄÄRMEVÄHI ESMASE RAVI KOKKUVÕTE

Stadium	Ravi	Kommentaar
T1a	Jälgimine RP, KR HR Kombinatsioon	Standardravi kõrge ja mõõduka dif.astmega kasvaja ja <10 a elulemusprognosisiga patsientidele. Näidustatud pika elulemusprognosisiga patsientidele, eriti kui on tegemist madalalt diferentseerunud vähiga. Kiiritusravil on TURP järgselt tüsistuste risk suurem. Ei ole näidustatud. Ei ole näidustatud.
T1b-T2b	Jälgimine RP KR HR Kombinatsioon	Asümptomaatilised patsiendid kõrgelt ja mõõdukalt diferentseerunud kasvajaga, oodatava elueaga <10 a ning patsiendid, kes ei aktsepteeri võimalikke ravitüsistusi. Patsiendid >10 a elulemusprognosisiga. Patsiendid >10 a elulemusprognosisiga, kes eelistavad kirurgiale kiiritusravi. Patsiendid, kellele on operatsioon vastunäidustatud. Patsiendid <10 a elulemusprognosisi, kuid madalalt dif. kasvajaga. Sümptomaatilised patsiendid, kellele ei sobi muud ravimeetodid. NHR + RP: ei ole paremust. NHR + KR: parem lokaalne kontroll, ei ole tõestatud paremust elulemuse suhtes. Hormoonravi + KR: parem, kui ainult kiiritusravi madalalt diferentseerunud kasvajate puhul .
T3-T4	Jälgimine RP KR HR Kombinatsioon	Näidustatud asümptomaatilistele patsientidele T3 kõrgelt ja mõõdukalt diferentseerunud kasvajaga, elulemusprognosisiga <10 a. Näidustatud patsientidele T3a kasvajaga, oodatav eluiga >10 a T3 kasvaja, elulemusprognosis 5-10 a. Doosi suurendamine >70 Gy näib andvat mõningast paremust. Kui see pole võimalik, siis on näidustatud kombineeritud KR+HR Sümptomaatilised patsiendid, laialdase lokaalse levikuga, kõrge PSA tasemega (>25 ng/ml), halva üldseisundiga. HR + KR näib olevat parem, kui kiiritusravi üksi. NHR+RP pole näidanud paremust.
N+, M0	Jälgimine	Asümptomaatilised patsiendid, teostatakse patsiendi otsustusel.

	RP KR HR Kombinatsioon	Ei ole standardmeetod. Ei ole standardmeetod. Standardravi. Ei ole standardravi, teostatakse patsiendi otsustusel.
M+	Jälgimine RP KR HR Kombinatsioon	Ei ole standardmeetod. Ei soovitata. Ei soovitata, teostatakse vaid palliatsiooniks üksikutele luumetastaasidele. Standardravi. Sümptomaatilistel patsientidel ei tohi raviga venitada. Ei soovitata.

Lühendid: RP = radikaalne prostatektoomia
KR = kiiritusravi
HR = hormoonravi
TURP = transuretraalne eesnäärme reseksioon;
NHR = neoadjuvantne hormoonravi

4.14 JÄLGIMINE PEALE RADIKAALSET RAVI

Tervistava toimega e. radikaalseks raviks loetakse radikaalset prostatektoomiat või kiiritusravi: väliskiiritus, transperineaalne brahhüteraapia või nende kahe kiiritusmeetodi kombinatsioon.

4.14.1 Miks jälgida?

Patsientide arv, kellel peale radikaalset prostatektoomiat tekib PSA tõus, varieerub publitseeritud andmetes. John Hopkinsi Kliiniku uurijate grupp leidis PSA tõusu 30%-l patsientidest 10 aasta jooksul (1). Samal ajal Cleveland'i Kliinikus leiti biokeemilist progressiooni 5 aasta jooksul 39%-l T1-T2 eesnäärmevähiga patsientidel (2). Sarnaseid andmeid on esitatud ka Euroopa keskuste poolt (3). Samuti on näidatud, et haiguse progresseerumisrisk kestab ka peale 5 aastat, mistõttu jälgimist tuleb jätkata pika ajaperioodi vältel (3,4). Sarnased tulemused on publitseeritud ka kiiritusravi järgselt. Märkimisväärsel osal patsientidest tekib PSA tõus või lokaalne retsidiiv isegi peale 15 aastast jälgimist (5-7).

Üldiselt tuleb radikaalset ravi saanud patsiente jälgida järgmistel põhjustel:

- Tuleb võtta vastutus patsiendi eest hooldamisel ja peale esmast ravi
- Võimalus rakendada radikaalse eesmärgiga teise rea ravi
- Võimalus alustada varast HR -i haiguse progresseerumisel
- Võimalus kasutada pikaajaseid tulemusi uuringute protokollides

4.14.2 Kuidas jälgida?

Milliseid uuringuid teostada patsiendile jälgimisperioodi külastustel, sõltub kliinilisest seisundist. Asümptomaatilistel patsientidel on PSA väärtus ja DRE ainsad rutiinsed testimismeetodid. Samuti tuleb koguda igal külastusel haigus-spetsiifiline anamnees ning see peab sisaldama ka psühholoogilisi aspekte, haiguse progressiooni võimalike tundemärkide ja eelneva raviga seotud tüsistuste küsitlust. Ravitüsistuste uurimine peab olema individuaalne ning siin neid ei käsitleta.

4.14.2.1 PSA jälgimine

PSA mõõtmine on jälgimise põhiline meetod. Kuigi radikaalse prostatektoomia ja kiiritusravi järgne PSA lubatav tase on erinev, siis PSA tõus viitab alati haiguse taastekkele mõlema ravimeetodi korral (1,5,8-10). Enne täiendravi alustamist on soovitatav PSA analüüsi korrata, et selle tõus kindlalt veenduda. Siinkohal tuleb rõhutada, et kui rakendada enne, ravi ajal või pärast radikaalset ravi HR -, võib see muuta PSA mitteusaldatavaks kasvaja- markeriks. On tõestatud, et 3 kuuline ravi LHRH analoogidega enne radikaalset prostatektoomiat lükkab PSA retsidiivi edasi ca 1 aasta võrra progressioonivaba elulemust mõjutamata (11).

4.14.2.2 PSA retsidiivi definitsioon

PSA tase, millest kõrgemate väärtuste puhul tuleb radikaalravi lugeda ebaõnnestunuks on prostatektoomia ja KR jaoks erinev. Rahvusvahelise konsensuse alusel defineeritakse PSA kahte

järjestikust väärtust 0,2 ng/ml või enam radikaalse prostatektoomia järgselt CaP retsidiiviks (14,15). Radikaalse KR –i järgselt loetakse biokeemiliseks retsidiiviks PSA pidevat tõusu kolmel järjestikusel mõõtmisel üle ravijärgse baastaseme (PSA nadiiri) (16).

4.14.2.3 PSA jälgimine peale radikaalset prostatektoomiat

PSA tase langeb nulli 3 nädala möödudes peale korralikku radikaalset prostatektoomiat (17). PSA näidu persisterimine näitab, et PSA-d produtseerivat kudet on jäänud organismi. Radikaalselt opereeritud patsientidel oletatakse sel juhul kasvaja mikrometastaaside (ei olnud varem määratletavad) või positiivsete kirurgiliste piiride esinemist.

Kiiresti tõusev PSA väärtus (lühike PSA kahekordistumise aeg) osutab kaugmetastaasidele; samal ajal, kui hiljem ja aeglaselt tõusev PSA on lokaalse retsidiivi tunnuseks. PSA taastekke aeg ja kasvaja diferentseerumisaste omavad samuti tähtsust lokaalse ja/või süsteemse haiguse etteennustamisel (18,19). Sellest järeldub, et suhteliselt hea prognoosiga patsientidel (< pT3, pN0, Gleason'i skoor < 8 p.) võib PSA määramine koos haigus-spetsiifilise anamneesiga olla ainsaks uurimismeetodiks prostatektoomia järgsel jälgimisperiodil. Soovitav PSA n.ö. murdepunkt peaks olema 0,2 ng/ml. On näidatud, et radikaalse prostatektoomia järgse PSA väärtusega 0,1 ja 0,2 ng/ml patsientidel ei esinenud kliinilist ega biokeemilist haiguse progressiooni (22). Lisaks ei ole PSA retsidiivi korral võimalikult vara alustatud täiendravi andnud soovitud tulemusi. Siiani ei ole PSA ülitundlik analüüs end rutiinse jälgimismeetodina peale radikaalset prostatektoomiat õigustanud. Kui käimasolevad randomiseeritud uuringud tõestavad varase adjuvantravi eeliseid elulemusele, tuleb antud seisukoht uuesti üle vaadata.

4.14.2.4 PSA jälgimine peale kiiritusravi

Võrreldes radikaalse prostatektoomiaga, alaneb PSA tase pärast kiiritusravi aeglasemalt. Optimaalne PSA nadiir pärast kiiritusravi on vaidlusalune küsimus. PSA nadiir alla 1 ng/ml taseme näib andvat soodse tulemuse vähemalt 3 - 5 aasta perspektiivis (23). Hiljuti on siiski soovitatud PSA nadiiriks < 0,5 ng/ml. Seda seetõttu, et vaid 4%-l patsientidest, kelle PSA oli ravi järgselt < 0,5 ng/ml, progresseerus haigus peale 40 kuulist jälgimisperiodi, võrreldes 26%-ga neil, kellel PSA nadiir oli 0,6-1,0 ng/ml (24). Ajaperiood, mille vältel saavutatakse PSA nadiir, võib olla väga pikk ja võtta mõnikord rohkem kui 3 aastat aega.

Üksmeelel ollakse ka selles suhtes, et varane PSA tõus on ravi ebaõnnestumise näitaja (7,19,31). Selle põhjal ongi ASTRO defineerinud KR –i ebaõnnestumise kriteeriumi: kolm järjestikust PSA tõusu vaatamata saavutatud nadiirtasemele ravi järgselt (16). Lokaalse retsidiivi korral on PSA tõus aeglasem ning selle väärtus kahekordistub keskmiselt 13 kuu jooksul võrreldes 3 kuuga patsientidel, kellel on tekkinud kasvaja generaliseerumine (7).

4.14.2.5 Digitaalne rektaalne palpatsioon (DRE)

Palpatsioonil hinnatakse lokaalse retsidiivi tekke võimalust. Väga raske on interpreteerida DRE leidu pärast radikaalset, eriti pärast kiiritusravi. Leitud sõlm võib viidata kasvaja retsidiivile. Edasised uuringud, s.h. biopsia on õigustatud, kui morfoloogiliselt kinnitunud lokaalne haiguse taastekke mõjutab ravimeetodi valikut.

Lokaalse retsidiivi teke on harvadel juhtudel võimalik ka ilma samaaegse PSA tõusuta (20,21). Siiski esineb see vaid patsientidel, kellel on tegemist anaplastilise kasvajaga. Seega - PSA määramine ja DRE on kõige optimaalsemad esialgsed uuringud pärast kiiritusravi ja radikaalset prostatektoomiat.

4.14.2.6 Rektaalne ultraheli-uuring (TRUS) ja biopsia

Lokaalse retsidiivi diagnoosimiseks ei piisa vaid TRUS -st, vaid see tuleb kombineerida biopsiaga. Biopsia on õigustatud vaid juhtudel, kui see võiks mõjutada raviotsust. Uuringut koos biopsiaga soovitatakse diagnoosi kinnitamiseks enne teise rea täiendravi teostamist.

Prostatektoomia järgselt võib biopsiat võtta nähtavatest kollektidest või ureetro-vesikaalse anastomoosi kõrguselt. Negatiivne biopsia ei välista kasvaja retsidiivi. Samas tuleb silmas pidada, et adjuvantne kuratiivne VKR on kõige efektiivsem, kui seda teostada varakult, enne kui PSA tase jõuab 1 ng/ml -ni.

4.14.2.7 Skeleti stsintigraafia

Skeleti stsintigraafia ei ole soovitatav asümptomaatiliste patsientide rutiinseks uuringuks, kuid võib teha neile, kellel PSA tase on tõusnud ning kui see võib mõjutada raviotsust. Kui patsiendil tekivad valud, on näidustatud skeleti stsintigraafia, kuna metastaatiline protsess võib esineda ka ilma PSA tõusuta (20,21). Konsensus puudub selles osas, millise PSA taseme juures tuleks skeleti

stsintigraafiat kasutada. Uuring on ikkagi soovitatav neile patsientidele, kellel planeeritakse teise rea tervendavat ravi vaatamata PSA väärtusele.

4.14.2.8 CT/MRT

CT ja MRT ei ole näidustatud rutiinseks kasutamiseks asümptomaatiliste patsientide jälgimiseks. Valitud juhtudel võib kasutada raviotsuse tegemise abistamiseks PSA retsidiivi korral.

4.14.3 Millal jälgida?

Enamikel patsientidel, kellel radikaalravi on ebaõnnestunud ja seda reeglina varakult, väljendub see kliiniliselt alles aastate pärast (1-7). Seetõttu tuleb patsienti jälgida esimeste aastate jooksul sageli, sest siis on retsidiivi risk suurim. PSA määramist, anamneesi kogumist ja DRE on soovitatav teha järgmise intervalliga: 3, 6, ja 12 kuud peale radikaalset ravi. Edasi iga 6 kuu järel 3 aasta vältel ning seejärel üks kord aastas. Esimese visiidi eesmärk on selgitada välja raviga seotud tüsistused ja aidata patsiendil kohaneda uue olukorraga. Seda ajakava võib muuta vastavalt kasvaja või patsiendi konkreetsetele iseärasustele. Näiteks madala diferentseerumisastmega ja lokaalselt kaugelearenenud või positiivsete kirurgiliste piiridega kasvajaga patsiente tuleb jälgida sagedamini kui kõrgelt diferentseerunud ja intrakapsulaarseid kasvajaid. Muidugi võib kõrge ea või kaasuvate haiguste tõttu asümptomaatiliste patsientide pikemaajaline jälgimine osutuda üleliigseks.

4.14.4 Kokkuvõtte jälgimisest peale radikaalset ravi

- Asümptomaatiliste patsientide rutiinseks jälgimiseks on soovitatav koguda haigus-spetsiifiline anamnees, määrata PSA ja teha DRE. Seda tuleb teostada 3, 6, ja 12 kuud pärast radikaalravi, seejärel iga 6 kuu järel 3 aasta vältel ning edasi 1 kord aastas.
- Seerumi PSA tase üle 0,2 ng/ml pärast radikaalset prostatektoomiat seostub enamasti residuaalkasvajaga.
- Peale kiiritusravi on olulisema tähendusega mitte PSA väärtus ise, vaid pidevalt tõusev PSA, mis viitab allesjäänud või taastekinud haigusele.
- Palpeeritav sõlm esinäärme loosis (peale RP –d) või prostatas (peale KR –i) ja tõusev PSA on lokaalse retsidiivi ilminguks.
- TRUS ja biopsia on näidustatud lokaalse retsidiivi täpsustamiseks vaid siis, kui plaanis on teise rea tervistav ravi.
- Vaagna CT/MRT või skeleti stsintigraafia võimaldab diagnoosida metastaase. Asümptomaatilistel patsientidel võib need uuringud edasi lükata, kuni PSA tõuseb vastavalt kas 4 ng/ml või 20 ng/ml.
- Kui patsiendil tekivad luuvalud, tuleks skeleti stsintigraafia teostada hoolimata PSA tasemest.

4.14.5 KIRJANDUS

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-565.
2. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48:249-260.
3. Van den Ouden D, Hop WCJ, Kranse R, Schröder FH. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997;79:203-211.
4. Amling CI, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2001;164:101-105.
5. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002;168:536-541.
6. Catton C, Gosporadowicz M, Mui J, Panzarella T, Milosevic M, McLean M, Catton P, Warde P. Clinical and biochemical outcome after conventional dose radiotherapy for localized prostate cancer. *Can J Urol* 2002;9:1444-1452, discussion 1453.

7. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154:1412-1417.
8. Morgan WR, Zincke H, Rainwater LM, Myers RP, Klee GG. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991;145:319-323.
9. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993;149:519-522.
10. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* 1993;149:516-518.
11. Aus G, Abrahamsson PAS, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998;159:2013-2016, discussion 2016-2017.
12. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:297-300.
13. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable-prognosis carcinoma of prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-1021.
14. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
15. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.
16. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.
17. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076-1083.
18. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-659.
19. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825.
20. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995;154:2128-2131.
21. Leibman BD, Dilliougugil Ö, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995;76:2530-2534.
22. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. *Urology* 1996;47:878-881.
23. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996;156:450-453.
24. Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997;79:328-336.

4.15 JÄLGIMINE PÄRAST HORMOONRAVI

Enamikul HR –i saavatest patsientidest esinevad diagnoosimise hetkel kaugmetastaasid ja/või lokaalselt levinud CaP. See mõjutab ka jälgimise taktikat, kuna biokeemilise retsidiivi tekkele järgneb kiiresti kliiniline progressioon.

4.15.1 Miks jälgida?

Peamised põhjused nende patsientide jälgimiseks on:

- ravivastuse jälgimine
- veenduda ravi sobivuses ja talutavuses konkreetse patsiendi puhul
- selgitada välja kaasuvad endokriinravi tüsistused
- selgitada palliatiivse ravi võimalusi hormoonresistentsuse tekkel

Praeguste teadmiste taseme juures puuduvad kindlad juhised HR aegse ja järgse jälgimise kohta ning igale patsiendile tuleb läheneda individuaalselt sõltuvalt CaP kliinilisest kulust ja tüsistuste tekkest. Erinevates haigusstaadiumites teostatavate lisauuringute vajalikkus tuleb iga konkreetse patsiendi puhul läbi mõelda, et vältida asjatuid uuringuid ja kulutusi.

4.15.2 Kuidas jälgida?

4.15.2.1 PSA jälgimine

PSA on hea marker metastaatilise CaP arengu jälgimiseks ning on usaldusväärsem kui PAP. Paljud autorid on uurinud PSA prognostilist väärtust (endokriinravi efektiivsuse kestvuse ennustamiseks), tuginedes kas ravieelsele PSA väärtusele või PSA alanemisele 3-6 kuu vältel peale ravi alustamist (1,2). Algne PSA väärtus väljendab metastaatilise protsessi ulatust, kuigi mõned madalalt diferentseerunud kasvaja ei sekreteeri PSA-d. Ravieelse PSA prognostilist väärtust on kirjanduse põhjal igakülgset uuritud ning järeldusena ei tohiks seda kasutada ravivastuse kestvuse hindamiseks (3).

Ravi efektiivsust võib hinnata PSA muutuse järgi pärast hormoonravi alustamist. PSA alanemist saab hinnata selle taseme järgi 3-ndal ja 6-ndal kuul (2,4,5). PSA väärtus 3-ndal ja 6-ndal HR -i kuul näib korreleeruvat prognoosiga (3,5-7). Neil patsientidel, kellel PSA on 3-ndaks ja 6-ndaks kuuks langenud normi, on suurim tõenäosus, et endokriinravi tulemuslikkus on kauakestev.

Peale algset endokriinravi vastust tuleb patsiente edasi jälgida, et avastada HR -i tüsistusi ja võimaliku resistentsuse kujunemist. Kliiniline progressioon tekib metastaatilise CaP puhul keskmiselt 12 –18 kuulise ravi jooksul. Regulaarne PSA kontroll asümptomaatilistel patsientidel võimaldab varasemat biokeemilise retsidiivi avastamist. PSA taseme tõusule järgneb tavaliselt kliinilise sümptomaatika ilmumine pärast mõnda kuud (1,9,10). Tuleb rõhutada, et PSA ei ole täielikult usaldusväärne marker, kuna kliiniline progressioon tekib 15-34%-l juhtudel ka normaalse PSA väärtuse juures (9,11). Kaks mehhanismi selgitavad kasvaja progresseerumist normaalse PSA taseme juures androgeene pärssiva ravi korral. Esiteks, antiandrogeenne aktiivsus ja PSA väärtuse langus HR korral ei ole alati proportsionaalne kasvaja mahu vähenemisega. (10,12-16). Teiseks, kasvaja madalalt diferentseerunud rakkude hulk, mis sekreteerib vähe PSA-d, tõuseb HR vältel (17-20).

4.15.2.2 Kreatiniin, hemoglobiin ja maksafunktsiooni uuringud

Mõningane väärtus on kreatiniini määramisel, kuna selle abil võib diagnoosida ülemiste kuseteede obstruktsiooni. Obstruktsiooni on võimalik lahendada kas perkutaanse nefrostoomi rajamise või ureeteri(te) stentimise abil.

Hemoglobiin ja maksafunktsiooni testid annavad märku CaP progressioonist ja/või HR toksilisusest. Viimase puhul tuleb HR katkestada, eelkõige mitte-steroidsete antiandrogeenide kasutamisel. Arvestama peab fakti, et HR ise võib hemoglobiini alandada kuni 20% (21).

Alkaalne fosfataas ja selle luu-spetsiifilisi isoensüüme võib kasutada M1b staadiumi haigete jälgimiseks. Nende markerite eeliseks on see, et nad ei ole otseselt sõltuvuses hormoonravist, nagu seda on PSA.

4.15.2.3 Prostata happeline fosfataas (PAP), skeleti stsintigraafia, ultraheli-uuring ja röntgenülesvõtte rindkerest

Pärast seda, kui avastati PSA, ei ole PAP väärtuse määramisel enam mingit väärtust (9). Normaalse PSA tasemega asümptomaatilistel patsientidel ei peaks rutiinselt teostama luu skaneerimist, kuna haiguse progresseerumise usaldusväärsem näitaja on PSA, mis on ühtlasi ka odavam meetod (21-23). Seda enam, et skeleti stsintigraafiat on vahel raske interpreteerida ning uue lesiooni ilmumine või varasemate kahjustuste suurenemine ei muuda ravialast lähenemist. Neil juhtudel, kui kliiniliselt või laboratoorsete näitajate alusel tekib kahtlus CaP progressioonile, võib teha rindkere röntgen- ja kõhukoopa ultraheliuuringu. Need uuringud ei ole siiski näidustatud

asümptomaatiliste patsientide rutiinseks uurimiseks. Hormoon-refraktaarse CaP korral tuleb jälgimismeetodeid kohandada vastavalt patsiendile eesmärgiga säilitada tema elukvaliteet.

4.15.3 Millal jälgida?

Peale HR alustamist on soovitatav patsiente jälgida 3-ndal ja 6-ndal kuul.

4.15.3.1 M0 staadiumiga haiged

Kui saavutatakse hea ravivastus, s.o. sümptomide taandumine, hea psühholoogiline seisund ja hea ravi taluvus ning seerumi PSA < 4 ng/ml, siis järgneb jälgimine iga 6 kuu järel.

4.15.3.2 M1 staadiumiga patsiendid

Kui saavutatakse hea ravivastus, s.o. sümptomide taandumine, hea psühholoogiline seisund ja hea ravi taluvus ning seerumi PSA < 4 ng/ml, siis järgneb jälgimine iga 3 - 6 kuu järel. Antiandrogeenravil olevad patsiendid võivad vajada sagedasemat jälgimist, kuna haiguse progresseerumisel tuleb neil see raviskeem katkestada.

4.15.3.3 Hormoon-refraktaarne CaP

Neil patsientidel, kellel haigus progresseerub või kellel ravivastust ei saavutata ülalmainitud kriteeriumite kohaselt, tuleb jälgimise skeem individualiseerida.

4.15.4 Kokkuvõtte jälgimisest HR korral

- Patsiente peab kindlasti jälgima 3. ja 6. kuul peale HR alustamist. Uuringutest peab siis tegema PSA analüüsi, DRE ja hoolikalt fikseerima sümptoomid, et määratleda ravivastust ja raviga kaasnevaid kõrvaltoimeid.
- Edasine jälgimine peab olema individualiseeritud vastavalt sümptomidele, prognostilistele faktoritele ja ravile.
- Hea ravivastusega M0 st. patsiente tuleb edaspidi jälgida 6 kuu järel. Visiit sisaldab endas haigus-spetsiifilist anamneesi, DRE ja PSA määramist.
- Hea ravivastusega M1 st. patsiente jälgitakse iga 3 – 6 kuu järel. Minimaalsed uuringud visiidi ajal on haigus-spetsiifiline anamnees, DRE ja PSA määramine. Sageli on vajalik hemoglobiini, kreatiniini ja alkaalse fosfataasi määramine.
- Jälgimise peab individualiseerima, kui CaP progresseerub või HR on ebaefektiivne.
- Rutiinne piltagnostika stabiilse patsiendi puhul ei ole vajalik.

4.15.5 KIRJANDUS

1. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol 1987;138:1181-1184.
2. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. J Tumour Marker Oncol 1989;4:323-328.
3. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. Urol Clin North Am 1993;20:749-756.
4. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. J Urol 1990;144:1415-1419.
5. Matzkin H, Eber P, Tood B, van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prognostic cancer. Cancer 1992;70:2302-2309.
6. Smith JA Jr, Lange PH, Janknegt RA, Abbou CC, deGery A. Serum markers as a predictor of response duration and patients survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 1997;157:1329-1334.
7. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment on adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. J Urol 1989;141:1088-1090.
8. Blackledge GR, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. Prostate Suppl 1994;5:34-38.

9. Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Thibeault MM, Tremblay M, Labrie F. Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146:1064-1067, discussion 1067-1068.
10. Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J Urol* 1991;145:802-806.
11. Fossa SD, Waehre H, Paus E. The prognostic significance of prostate cancer. *Br J Cancer* 1992;66:181-184.
12. Csapo Z, Brand K, Walther R, Fokas K. Comparative experimental study of the serum prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in serially transplantable human prostatic carcinoma lines in nude mice. *J Urol* 1988;140:1032-1038.
13. Gleave ME, Hsieh JT, Wu HC, von Eschenbach AC, Chung LW. Serum prostate specific antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumours are determined by tumour volume and endocrine and growth factors. *Cancer Res* 1992;52:1598-1605.
14. Grignon D, Troster M. Changes in immunohistochemical staining in prostatic adenocarcinoma following diethylstilbestrol therapy. *Prostate* 1985;7:195-202.
15. Henttu P, Liao S, Vihko P. Androgens up-regulate the acid human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. *Endocrinology* 1992;130:766-772.
16. Young CY, Montgomery BT, Andrews SPE, Qui SD, Bilhartz DL, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Res* 1991;51:3748-3752.
17. Keillor JS, Aterman K. The response of poorly differentiated prostatic tumours to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol* 1987;137:894-896.
18. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-752.
19. Stege R, Tribukait B, Lundh B, Carlstrom K, Pousette A, Hasenson M. Quantitative estimation of tissue prostate specific antigen, deoxyribonucleic acid ploidy and cytological grade in fine needle aspiration biopsies for prognosis of hormonally treated prostatic carcinoma. *J Urol* 1992;148:833-837.
20. Montgomery BT, Young CY, Bilhartz DL, Andrews PE, Prescott JL, Thompson NF, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA), glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line, LNCaP. *Prostate* 1992;21:63-73.
21. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997;79:933-941.
22. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):101-107.
23. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992;70:295-298.
24. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumour marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-923.
25. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992;65:861-864.

4.16 PEALE RADIKALSET RAVI TEKINUD BIOKEEMILISE RETSIDIIVI RAVI

Hoolimata kirurgilise tehnikaga ja KR arengust püsib siiski kõrge risk CaP retsidiiviks. Kirjanduse andmeil areneb 27 – 53% patsientidest 10 aasta jooksul peale radikaalravi lokaalne retsidiiv või kaugmetastaasid ning 16 – 35% patsientidest 5 aasta vältel peale teise rea täiendravi (1-5,7).

4.16.1 Lokaalne või generaliseerunud retsidiiv

Kui PSA tõus on tekkinud, on edasise käsitluse huvides olulise tähtsusega teada, kas tegemist on lokaalse retsidiivi või kaugmetastaasidega. Umbes pooltel patsientidest, kellel ravi on ebaõnnestunud, tekib peale radikaalset prostatektoomiat loozhi retsidiiv ning ülejäänutel kas ainult kaugmetastaasid või kaugmetastaasid koos loozhi retsidiiviga (10).

Lokaalse retsiidiivi ja kaugmetastaaside eristamiseks on välja toodud rida tähtsaid parameetreid (Tabel 12):

- PSA tõusu aeg peale radikaalset ravi
- PSA kahekordistumisaeg
- patoloogiline staadium
- diferentseerumisaste prostataktoomia preparaadis

PSA tõus, mis tekib 2 aasta jooksul peale ravi, assotseerub tavaliselt kaugmetastaaside arenguga (11). On ka näidatud, et keskmine PSA kahekordistumisaeg 4,3 kuud viitab kaugmetastaaside tekkele, kui keskmine PSA kahekordistumisaeg 11,7 kuud ennustab lokaalse retsiidiivi teket (12).

Tabel 12: Tähtsad kliinilised ja patomorfoloogilised parameetrid, mis ennustavad lokaalse või süsteemse retsiidiivi teket peale prostataktoomiat.

Parameeter	Lokaalne retsiidiiv	Kaugmetastaasid
Aeg PSA tõusuni		
≤1 aasta	7%	93%
1 – 2 aastat	10%	90%
>2 aasta	61%	39%
>3 aasta	74%	26%
PSA kahekordistumisaeg	11,7 kuud	4,3 kuud
Gleason'i skoor		
2 – 4	0%	0%
5 – 6	55%	45%
7	39%	61%
8 – 10	11%	89%
Patoloogiline staadium		
≤ pT2b	40%	60%
pT3a	54%	46%
pT3b	16%	84%
pN1	7%	93%

Radikaalse KR järgselt pidevalt tõusev PSA üle saavutatud nadiir-väärtuse viitab kas lokaalse retsiidiivi, kaugmetastaaside või mõlema tekkele (14-17). Hiline ja vähene PSA tõus on ainult lokaalse retsiidiivi tekke tunnuseks. Lokaalseks retsiidiiviks loetakse positiivset prostata biopsiat, võetuna 18 kuud või hiljem peale KR –i, millega kaasneb PSA tõus ning CT, MRT või skeleti stsintigraafial ei esine CaP generaliseerumise tunnuseid.

Kokkuvõttes võib lokaalse ja süsteemse retsiidiivi teket ennustada:

- Radikaalse prostataktoomia järgset lokaalset retsiidiivi saab 80% tõenäosusega ennustada, kui PSA tõuseb >3 aasta peale ravi, PSA kahekordistumisaeg on ≥11 kuud, Gleason'i skoor ≤6 ning staadium ≤pT3a pN0.
- Radikaalse prostataktoomia järgset kaugmetastaaside teket saab 80% tõenäosusega ennustada, kui PSA tõuseb enne 1 aasta möödumist ravist, PSA kahekordistumisaeg on 4 – 6 kuud, Gleason'i skoor on 8 – 10, staadium pT3b, pN1.
- Radikaalse KR järgset lokaalset retsiidiivi diagnoositakse positiivse prostata biopsia ja negatiivsete radioloogiliste uuringute alusel. Soovitav on biopsiat mitte võtta enne 18 kuu möödumist ravist.
- RT järgne prostata biopsia on näidustatud vaid juhul, kui täiendravina on plaanis prostataktoomia.

4.16.2 Diagnostilised uuringud PSA retsiidiiviga patsiendil

- Radikaalse prostataktoomia järgselt on CT vaagnast ja ülakõhust madala tundlikkuse ja spetsiifilisusega, kui PSA on < 20 ng/ml.
- Endorektaalse MRT ja PET-uuringuga on võimalik diagnoosida lokaalset retsiidiivi, kui PSA on 1 – 2 ng/ml, kuid need meetodid ei ole veel juurutatud rutiinsesse kliinilisse praktikasse.
- Kiiritusravi järgselt on lokaalset retsiidiivi võimalik dokumenteerida biopsia alusel, mis on võetud 18 kuud või enam peale ravi.

4.16.3 PSA retsidiivi ravi

Ainult PSA retsidiivi ravi alustamise aeg ja viis peale radikaalravi on seni vastuoluline küsimus. Peale radikaalset prostatektoomiat kasutatakse jälgimist, KR eesnäärme loozhile, MAB –i, vahelduvat antiandrogeenravi, antiandrogeeni kombineerimist 5 α -reduktaasi inhibiitoriga või kemo-hormonaalset ravi. Samu ravivõtteid kasutatakse ka KR järgselt, millele lisandub veel prostatektoomia, krüo- ja brahhüteraapia.

4.16.3.1 Kiiritusravi PSA retsidiivi puhul prostatektoomia järgselt

Erinevate uuringutega on kinnitunud, et KR-eelne PSA tase on kriitilise tähtsusega, mis määrab ära ravi tulemuse (38-46). Kui KR-eelseks PSA murdepunktiks võeti $\leq 2,5$ ng/ml, siis leidsid Wu jt. (38) ja Schild jt. (39) haigusvaba elulemuse vastavalt 53% ja 76%, võrreldes 8% ja 26% -ga neil, kellel PSA väärtus enne täiendravi oli $>2,5$ ng/ml. Nudell jt. (41) leidsid progressioonivaba elulemuse 58% ja 21% patsientidel, kelle KR-eelne PSA oli vastavalt alla või üle 1,0 ng/ml. Nende ja paljude teiste tööde tulemusi arvestades publitseeris ASTRO konsensusartikli, kus soovitatakse VKR 64 Gy eesnäärme loozhile, kui PSA on peale radikaalset prostatektoomiat $< 1,5$ ng/ml (34).

4.16.3.2 Hormoonravi

Patsientidele, kellel preoperatiivselt on PSA >20 ng/ml, postoperatiivne Gleason'i aste ≥ 7 , esineb positiivne löikepiir või ulatuslik ekstrakapsulaarne levik (pT3b, pN+) soovitatakse kohest HR alustamist (42-46). Varase HR mõju elulemuse pikkusele ei ole seni täpselt teada. Ühe retrospektiivse multitsentrilise uuringu (48) tulemustest selgus, et varane HR vähendas oluliselt metastaaside teket võrreldes edasilükatud raviga, kuid ei esinenud olulist paremust elulemuse suhtes. Wirth'i uuringus (55) on bikalutamiid 150 mg doosis oluliselt vähendanud CaP progressiooni riski postoperatiivse PSA retsidiiviga patsientidel.

Mittetraditsiooniliste HR liikide (vahelduv antiandrogeenravi, antiandrogeeni kombineerimine 5 α -reduktaasi inhibiitoriga, kemo-hormonaalne ravi) efektiivsus ei ole seni täpselt teada, mistõttu ei saa neid soovitada igapäevases kliinilises praktikas biokeemilise retsidiivi tekkel.

4.16.3.3 Jälgimine

Jälgimine kuni metastaaside tekkeni tuleb arvesse patsientidel, kellel CaP Gleason'i aste on madal (≤ 7 p.), biokeemilise retsidiivi teke enam kui 2 aasta möödumisel operatsioonist ja PSA kahekordistumisaeg pikem kui 10 kuud. Neil patsientidel on keskmine aktuuriaalne aeg metastaaside arenguni 8 aastat ja kaskmine aeg metastaaside tekkest surmani veel 5 aastat.

4.16.3.4 Kokkuvõte PSA retsidiivi käsitlest peale radikaalset prostatektoomiat

- Lokaalse retsidiivi parimaks raviks on VKR 62 – 64 Gy, kui PSA tase on veel $\leq 1,5$ ng/ml.
- PSA retsidiivi, mille puhul on tõenäoline CaP generaliseerumine, parimaks raviks on varane HR, mis vähendab oluliselt sümptomaatiliste metastaaside teke riski.
- Kui on näidustatud HR, siis tuleb kasutada korraga kastratsiooni (LHRH analoog või orhiektomia) koos antiandrogeeniga.

4.16.4 PSA retsidiivi käsitus peale radikaalset kiiritusravi

4.16.4.1 Täiendav radikaalne prostatektoomia

Täiendav radikaalne prostatektoomia kiiritusravi järgse biokeemilise retsidiivi tõttu ei ole saanud laialdast heakskiitu sageli esinevate tüsistuste tõttu: inkontinents, lokaalne retsidiiv ja rektumi vigastus. Täiendravi tuleks rakendada vaid valitud patsientidele, kellel on vähe kaasuvaid haigusi, oodatav eluiga on >10 aasta, eesnäärme piirduv kasvaja, Gleason'i aste <7 ning preoperatiivne PSA <10 ng/ml. Kuna CaP staadiumi pole KR järgselt kerge hinnata, siis kõigil muudel juhtudel võib tekkida probleeme eesnäärme eemaldamisega ning lõppeda eesmise või totaalse vaagna eksenteratsiooniga, samuti ka lühenenud haigus-spetsiifilise elulemusega.

4.16.4.2 Täiendav brahhüteraapia

Täiendava brahhüteraapia kogemus on väga väike ning ka publikatsioon selle kohta väga vähe (75-78). Grado jt. ravis 49 patsienti, mille tulemusel 3 ja 5 aasta haigusvaba elulemus oli vastavalt 48% ja 43% (77). Beyer jt. avaldas täiendravi 5 aasta biokeemilise retsidiivi vaba elulemuse 34% ning

lokaalse kasvaja kontrolli 98% patsientidest (78). Samas on tuisistuste arv küllaltki suur – 27% patsientidest tekkis inkontinents, 14% vajas palliatiivset TURP –i uriinipeetuse tõttu, 4% tekkisid rektumi haavandid ja 2% vajas kolostoomi.

4.16.4.3 Jälgimine

Ainult lokaalse retsidiivi tunnustega (madala riskiga patsiendid, kellel on retsidiiv tekkinud hilja ja PSA tõus on aeglane) patsientidele,kellele ei ole näidustatud teise rea kuratiivne ravi, on parem rakendada jälgimist. Uuringud ei ole näidanud HR eelist selles grupis võrreldes „oota ja vaata“ taktikaga (79).

4.16.4.4 Kokkuvõte PSA retsidiivist peale kiiritusravi

- Valitud patsientidel on näidustatud täiendav radikaalne prostatektoomia.
- Brahhüteraapia on alternatiivne eksperimentaalne ravimeetod patsientidele, kes ei sobi prostatektoomiaks.
- HR on näidustatud süsteemse leviku kahtlusega patsientidele.

4.16.5 Kokkuvõte teise rea ravist peale radikaalset ravi

Eeldatavalt lokaalne retsidiiv radikaalse prostatektoomia järgselt	Näidustatud täiendav KR doosiga 64 Gy ning eelistatult enne, kui PSA tõuseb >1,5 ng/ml. Alternatiiviks on aktiivne jälgimine hilisema HR –ga vajadusel.
Eeldatavalt lokaalne retsidiiv KR järgselt	Valitud juhtudel on näidustatud täiendav radikaalne prostatektoomia, kuid patsiente peab informeerima suhteliselt kõrge tuisistuste riskist. Alternatiiviks on aktiivne jälgimine hilisema HR –ga vajadusel.
Eeldatavalt kaugmetastaasid +/- lokaalne retsidiiv	Näidustatud on varane HR, mis pidurdab CaP progressiooni ja vähendab sümptomeid võrreldes edasilükatud raviga

4.16.6 KIRJANDUS

1. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. J Urol 1998;160:1398-1404.
2. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1996;88:166-173.
3. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). Urology 1993;42:622-629.
4. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology 1994;43:649-659.
5. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7:211–216.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-1597.
7. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. J Urol 1999;162:293-306.
8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000;163:1632-1642.
9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol 2001; 65:1146-1151.
10. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1035-1041.

11. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-1368.
12. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825.
13. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-879.
14. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1043.
15. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155-1163.
16. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1212-1219.
17. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/mL as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1287-1296.
18. Öbek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;162:762-764.
19. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1387-1391.
20. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-611.
21. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94:299-302.
22. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3:108-114.
23. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:279-385.
24. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1380-1384.
25. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998;83:739-747.
26. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998;51:978-984.
27. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998;159:2041-2046, discussion 2046-2047.
28. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;94:987-996.
29. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1995;149:1024-1028.
30. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:1011-1004.
31. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996;47:225-231.
32. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary prior to radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001;166:111-115.

33. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, Freschi M, Rigatti P. Multiple velico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and pathological stage. *Eur Urol* 2003;44:407-414.
34. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155.
35. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164:1998-2001.
36. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:545-553.
37. Eastham JA, DiBlasio CJ, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy for recurrence of prostate cancer radiation therapy. *Curr Urol Rep* 2003;4:211-215.
38. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:317-323.
39. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1725-1729.
40. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997;158:1436-1439, discussion 1439-1440.
41. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54:1049-1057.
42. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9-16.
43. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159:173-177, discussion 177-178.
44. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay. *Urology* 1995;45:1022-1027.
45. Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999;53:148-155.
46. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999;54:111-117.
47. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004;64:760-764.
48. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling CL, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1141-1147.
49. Heidenreich A. Multimodality treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol (Suppl 3)* 2004;51-57.
50. The MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
51. Messing E, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
52. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989;321:419-424.
53. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and EORTC Data Cancer. *Eur Urol* 1998;33:144-151.
54. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001;58:146-151.

55. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):17-23.
56. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchovsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999;3:287-292.
57. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48:800-804.
58. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30(Suppl 1):22-25, discussion 38-39.
59. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998;51:137-144.
60. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy - first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol (Suppl)* 2003;1:24, no. 86.
61. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:21-26.
62. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998;159(Suppl):130 (Abstract).
63. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999;161(Suppl):299 (Abstract).
64. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002;168:530-535.
65. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992;147:900-902.
66. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992;147:894-899.
67. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1103-1109.
68. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153:104-110.
69. Garzotto M, Wajsman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998;59:950-954, discussion 954-955.
70. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;51:789-795.
71. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164:1998-2001.
72. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172:2239-2243.
73. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157:921-925.
74. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997;157:237-240.
75. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990;144:704-706.
76. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998;49:103-110.
77. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10.
78. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999;54:880-883.
79. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97:1127-1133.

4.17 HORMOON-REFRAKTAARNE EESNÄÄRMEVÄHK (HRCaP)

CaP on heterogeenne haigus ja kaasaja teadmised selle androgeen-sõltuvusest on puudulikud (1-5). Androgeen-sõltumatu, kuid hormoontundlik CaP tuleb eristada tõelisest HRCaP –st, kuna esimene allub teise rea hormonaalsetele manipulatsioonidele nagu antiandrogeenide ärajätmine, östrogeenid ja kortikosteroidid, viimane on aga resistentne kõigile HR võtetele.

HRCaP –ga on tegu, kui:

- Testosterooni tase seerumis on kastratsiooni tasemel
- PSA tõus 3 järjestikusel mõõtmisel 2-nädalaste vaheaegadega 50% üle nadiiri
- Antiandrogeenide ärajätmine vähemalt 4 nädalat tagasi *
- PSA tõus hoolimata sekundaarsetest hormonaalsetest manipulatsioonidest
- Luude või pehmete kudede metastaaside progressioon

HRCaP on väga heterogeenne haigus erinevate patsientide gruppidega, kelle keskmine eluiga varieerub oluliselt (Tabel 13).

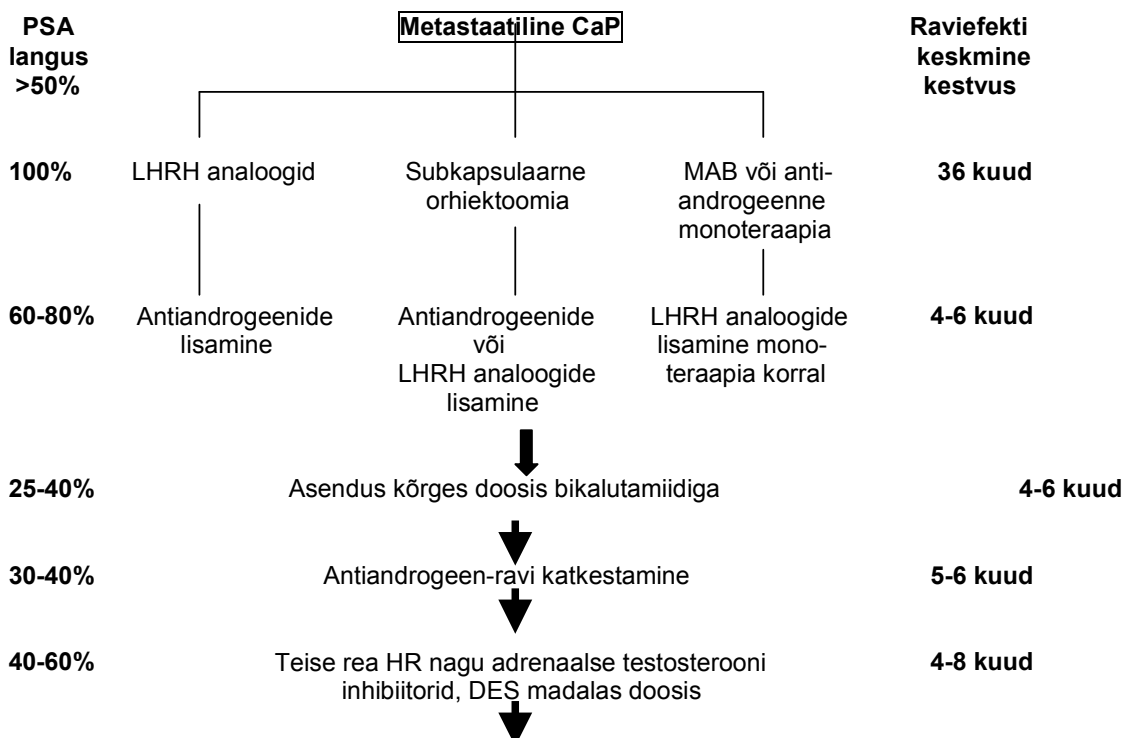
Tabel 13: Erineva kliinilise kuluga HRCaP patsientide kaalutud keskmine eluiga.

Patsientide grupid	Kaalutud keskmine eluiga
Asümptomaatiline PSA tõus	
• Pole metastaase	18 – 20 kuud
• Vähesed metastaasid	14 kuud
• Hulgimetastaasid	9 – 12 kuud
Sümptoomidega PSA tõus	
• Vähesed metastaasid	8 kuud
• Hulgimetastaasid	6 – 8 kuud

4.17.1 Teise rea hormoonravi

Joonisel 1 on toodud HRCaP ravi algoritm, mis võtab kokku erinevad ravivõimalused ja näitab ravivastuse oodatavat efektiivsust ja kestvust.

Joonis 1: Võimalikud ravivõimalused PSA tõusu korral peale algset HR.



4.17.2 Antiandrogeen-ravi katkestamise sündroom

1993.a. teatasid Kelly ja Scher (42) kliinilisest paremusest ja PSA langusest meestel, kelle antiandrogeenne ravi flutamiidiga oli CaP progressiooni tõttu lõpetatud. Antiandrogeen-ravi katkestamise sündroomi avastamine oli otsustava tähtsusega androgeen-sõltumatuse, kliiniliste uuringute tulemuste interpreteerimise ja patsientide ravi mõistmisel (42-46). Ligikaudu 1/3 patsientidel tekib vastus antiandrogeense ravi katkestamisele, mida näitab PSA \geq 50% langus kestvusega umbes 4 kuud (Tabel 14). Taolist antiandrogeense ravi katkestamise puhust vastust on täheldatud ka bikalutamiidi ja megestrool-atsetaadi kasutamisel (48-53).

Tabel 14: PSA languse sagedus ja kestvus peale antiandrogeense ravi katkestamist (42-45,48).

Antiandrogeen	N	\geq 50% PSA langusega	Efekti kestvus kuudes
Flutamiid	57	28%	4,0
Flutamiid	82	15%	3,5
Flutamiid	39	28%	3,7
Flutamiid	21	33%	3,7
Bikalutamiid	17	29%	5,0

4.17.3 Alternatiivsed ravimeetodid peale esmast HR

Ligikaudu 10% tsirkuleerivast androgeenist sekreteeritakse neerupealiste poolt. Androgeen-sõltumatuse korral võivad siiski mõned kasvajakarakud olla säilitanud tundlikkuse androgeenide suhtes, mistõttu tsirkuleeriva androgeeni alandamine kas bilateraalse adrenaalektoomiaga või adrenaalse steroidogeneesi inhibeerimine medikamentooselt võib anda kliinilise ravivastuse. Ravimid, mis otseselt toimivad neerupealistesse on aminoglutetimiid, ketokonasool ja kortikosterool, põhjustades ~25% patsientidest ca 4 kuud vältava PSA alanemise (58-62). Antiandrogeense ravi katkestamise järgselt alustatud ketokonasool-ravi põhjustab enamatel patsientidel PSA languse (32% vs. 11%) ning pikema ravivastuse (8,6 vs. 5,9 kuud) võrreldes ainult antiandrogeenravi lõpetamisega (62).

4.17.4 CaP keemiaravi

Mitmete prospektiivsete randomiseeritud III faasi kliiniliste uuringutega on kindlalt tõestatud mõningate kemoterapeutikumide efektiivsus metastaatilise HRCaP ravis (Tabel 15). Kahes värskeimas III faasi uuringus on tõestatud dotsetakseelil põhineva KR oluline paremus võrreldes mitoksantrooni ja prednisolooni kombinatsiooniga (69,70). Elulemus tõusis keskmiselt 2 kuu võrra ja vähenes valusündroomiga patsientide arv 9 – 13% võrra. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli mõlemates gruppides sama, kuid elukvaliteedi olulist paranemist täheldati dotsetakseel-ravi grupis.

Tabel 15: Suurtes prospektiivsetes randomiseeritud III faasi kliinilistes uuringutes esitatud objektiivsed näitajad, mis demonstreerivad KR efektiivsust HRCaP haigetel.

Uuring	n	PSA \downarrow \geq 50%	Valu \downarrow	Elulemus	Aeg progressioonini
Tax 327					
Mitoksantroon		32%	22%	16,5 kuud	--
Dotsetakseel 75mg/m ²		45% ¹	35% ³	18,9 kuud	--
Dotsetakseel 30mg/m ²		48% ¹	31%	17,4 kuud	--
SWOG 99-16					
Mitoksantroon	336	50% ¹	--	17,5 kuud ²	6,3 kuud ¹
Dotsetakseel/EMP	338	27%	--	15,6 kuud	3,2 kuud
CALGB 9182					
HC	123	38% ⁴	--	12,3 kuud	2,3 kuud
Mitoksantroon/HC	119	22%	--	12,6 kuud	3,7 kuud ⁴
Tannock jt.					
Prednisoloon	81	22%	12%	--	43 nädalat ¹
Mitoksantroon/Pred	80	33%	29% ²	--	18 nädalat

EMP = estramustiin; HC = hüdrokortisoon; Pred = prednisoloon
¹ p < 0,0001; ² p = 0,001; ³ p = 0,01; ⁴ p < 0,03

Hoolimata neist lootustandvatest tulemustest on jäänud KR alustamise aeg HRCaP patsientidele ebaselgeks. Kuigi tundub tõene, et KR on näidustatud metastaatilise HRCaP patsientidele, ei ole andmeid varase KR paremuse kohta, s.t. tsütotoksilise ravi alustamist vaid PSA tõusu korral. KR soovitatakse alustada, kui kahel järjestikusel määramisel esineb PSA pidev tõus üle eelneva taseme ning PSA väärtus peab ületama 5 ng/ml (15).

Randomiseeritud II faasi uuringus (71) on võrreldud dotsetakseeli ja thalidomiidi kombinatsiooni ainult dotsetakseeliga ning on leitud kombinatsioonravi statistiliselt oluline paremus keskmises progressioonivabas ja üldises elulemuses. Kombineeritud ravi puhul on puuduseks rohkeste kõrvaltoimete esinemine – 28% trombemboolilisi tüsistusi, kui dotsetakseeli grupis ei esinenud ühtegi.

Estramustiini kombineerimine teiste tsütotoksiliste preparaatidega on prospektiivsetes kliinilistes uuringutes andnud lootusrikkaid tulemusi (82). Enim uuritud on estramustiini ja vinblastiini kombinatsioon. Kuigi progressioonivaba periood leiti kombineeritud ravi grupis pikem, ei esinenud erinevust elulemuses võrreldes estramustiini monoterapiaga.

Paljudes uuringutes on katsetatud i/v tsüklofosfamiidi toimet HRCaP –le. Nüüdseks on huvi kaldunud suukaudse tsüklofosfamiidi toime uurimisele, mis on vähem toksiline kui parenteraalne ja tundub omavat suuremat aktiivsust (83,84). Ka kombineeritud ravi (tsüklofosfamiid + samuti suukaudne etoposiid) esmased tulemused 20 patsiendil on lootustandvad (83). Oluline efektiivsus madalalt diferentseerunud HRCaP suhtes on leitud estramustiini, etoposiidi ja tsisplatiini (või karboplatiini) kombineerimisel. Hiljuti avaldatud uuringus (77) on saadud hea ravivastus ka estramustiini, etoposiidi ja paklitakseeli kombineerimisel.

4.17.5 Palliatiivne ravi

Enamikel HRCaP patsientidel esinevad valulikumad luumetastaasid. Ravi radioisotoopide strontsium-89 ja samaarium-153 –ga võib saavutada valu vähenemise või kadumise 70% juhtudel. Kuid selle varane kasutamine võib muuta järgneva KR problemaatiliseks kaasuva müelosupressiooni tõttu (81,84).

Luuvalu järgi on sagedaseimaks tüsistuseks patoloogilised murrud, lülikehade kokkuvajumised ja seljaaju kompressioon alakeha halvatusena. Bifosfonaatide kasutamine, mis pärsivad luu demineraliseerumist, on näidanud HRCaP patsientidel kliiniliselt olulist efektiivsust skeleti tüsistuste ärahoidmisel ja valu vähendamisel (88). Kaasajal on luumetastaasidega HRCaP patsientide raviks soovitatud varakult kasutada bifosfonaate skeleti tüsistuste ärahoidmiseks. Ravivastus bifosfonaatide kasutamisel saadakse 70 – 80% juhtudel ning raviga kaasneb väga vähe kõrvaltoimeid. Seetõttu loetakse bifosfonaat-ravi praegusel ajal parimaks kaugelearenenud HRCaP palliatsiooniks (35,89).

HRCaP on invaliidistav haigus, mis tabab sageli vanemaid mehi, nõudes multidistsiplinaarset lähenemist onkoloogide, radioloogide, uroloogide, õdede ja sotsiaaltöötajate koostöös (90).

4.17.6 Kokkuvõtte hormoonravi järgsest tegevusest

- PSA tõusu korral on soovitatav antiandrogeen-ravi katkestada
- Antiandrogeen-ravi katkestamise efekt tekib 4 – 6 nädala möödudes peale flutamiidi või bikalutamidi ärajätmist.
- Praegusel ajal ei saa soovitada ühtegi efektiivset teise rea HR preparaati kuna randomiseeritud uuringute tulemusi napib.

4.17.7 Kokkuvõtte HRCaP keemiaravist

- KR soovitatakse alustada, kui kahel järjestikusel määramisel esineb PSA pidev tõus üle eelneva taseme ning PSA väärtus peab ületama 5 ng/ml, et saada hinnata korrektselt ravivastust.
- Igal konkreetsel juhul peab kaaluma KR potentsiaalset kasu vs. tekkida võivate tüsistustega.
- Ravi dotsetakseeliga 75 mg/m² iga 3 nädala järel on näidanud olulist paremust elulemuses metastaatilise HRCaP patsientidel
- Valulike luumetastaasidega HRCaP patsientidele on näidustatud dotsetakseel monoravina või mitoksantroon koos prednisolooni või hüdrokortisooniga.

4.17.8 Kokkuvõte HRCaP palliatiivsest ravist

- Süмптоomaatiliste ja ulatuslike luumetastaasidega HRCaP patsientide elu ei ole võimalik raviga pikendada.
- Nende patsientide ravi peab olema suunatud elukvaliteedi parandamisele peamiselt valu vähendamise kaudu.
- Luumetastaasidest tingitud tüsistuste vähendamiseks on soovitatav kasutada bifosfonaate.
- Palliatiivseid ravivõtteid (radioisotoobid, metastaaside VKR, analgeetikumid) valulike luumetastaaside korral on soovitatav kasutada varakult.

4.17.9 KIRJANDUS

1. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981;41:5070-5075.
2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983;43:1809-1818.
3. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1393-1398.
4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995;80:3494-3500.
5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinänen R, Tammela T, Isola J, Kalloniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A (Abstract 603).
6. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996;2:389-398.
7. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57:229-233.
8. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:1657-1669.
9. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997;3:1389-1397.
10. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156:1511-1516.
11. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158:131-137.
12. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8:11-19.
13. Kim IY, Ahn HJ, Zelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996;2:1255-1261.
14. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160:1220-1229.
15. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-3467.

16. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-130.
17. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997;11:1551-1560; discussion 1560-1563, 1567-1568.
18. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994;21:620-629.
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, von Oosterom AT, Christina MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
20. Figg WD, Ammerman K, Patronas N, Steinberg SM, Walls RG, Dawson N, Reed E, Sartor O. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1996;14:513-517.
21. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):254-268.
22. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson P, Sylvester R, Armitage TG. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostate cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. *Cancer* 1990;66:1009-1016.
23. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61:195-202.
24. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1623-1634.
25. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33:560-565.
26. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:607-615.
27. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:683-688.
28. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994;12:2005-2012.
29. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1754-1761.
30. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764.
31. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999;26:303-310, viii.
32. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormonerefractory disease. *J Clin Oncol* 1990;8:1830-1838.
33. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1835-1843.
34. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997;50:100-105.
35. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001;165:136-140.
36. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, Kattan MW, Roach M, Kanthoff P, Pienta KJ, Carducci MA, Agus D, Slovin SF, Heller G, Kelly WK, Lange PH, Petrylak D,

- Berg W, Higano C, Wilding G, Moul JW, Partin AN, Logothetis C, Soule HR. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004;22:537-556.
37. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 1981;17:49-50.
38. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1456-1466.
39. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
40. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.
41. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 6B): 87-94.
42. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149:607-609.
43. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572.
44. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43:408-410.
45. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995;153:1946-1947.
46. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15:382-388.
47. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994;5:34-38.
48. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2928-2938.
49. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bubley GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159:149-153.
50. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245. (Abstract.)
51. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:308-310.
52. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1576-1580.
53. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88:825-834.
54. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993;71:1046-1049.
55. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995;23:43-62.
56. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer [published erratum of serious dosage error appears in *Oncology (Huntingt)* 1993 Jun;7(6):2]. *Oncology* 1993;7:17-24, 27; discussion 27-29.
57. Fowler JE Jr., Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995; 154:448-453.
58. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of 'hormone refractory' prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:222-227.
59. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150:908-913.

60. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:319-322.
61. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1068-1073.
62. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang N. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033.
63. Horton J, Rosenbaum C, Cummings FJ. Tamoxifen in advanced prostate cancer: an ECOG pilot study. *Prostate* 1988;12:173-177.
64. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989;34:134-138.
65. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:908-917.
66. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-260.
67. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
68. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPEs and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3705-3712.
69. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
70. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
71. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2532-2539.
72. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28 (Suppl 15):67-70.
73. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):49-55.
74. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):56-61.
75. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-2513.
76. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001;19:2509-2516.
77. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2003;98:269-276.
78. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumour activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995;76:453-462.
79. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2208-2213.

80. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002;20:3369–3375.
81. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, Crook J, Gulenchyn KY, Hong KE, Wesolowski C, Yardlye J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:805-813.
82. Tu SM, Milikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliani S, Daliano D, Papandreou CN, Smith TL, Kim J, Podoloff DA, Logothetis C. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001;357:336–341.
83. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004;101:948–956.
84. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhard D, Ezzidin S, Joe A, Roedel R, Fimmers R, Knapp FF Jr., Guhlke S, Biersack HJ. Repeated bone-targeted therapy for hormonerefractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003;21:2869–2875.
85. Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, Sprandio J, Entmacher M, Dugan W, Ansari R, Monaco F, Hanna M, Roth B. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999;17:3160–3166.
86. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, Coorey GJ, Rogers J, Watt WH, Coates AS, McNeil E, Grygiel JJ. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993;72:625-628.
87. Meulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chrétien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996;77:1144-1148.
88. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458 -1468.
89. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:231–235.
90. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15 56-64.

4.18 TEKSTIS KASUTATUD LÜHENDID

ASTRO	Ameerika Terapeutilise Radioloogia ja Onkoloogia Ühing
BT	brahhüteraapia
CaP	eesnäärmevähk
CPA	tsüproteroon-atsetaat
CT	kompuutertomograafia
DES	dietüülstilböstrool
DHT	dihüdrotestosteroon
DRE	digitaalne rektaalne palpatsioon
FSH	folliikulit stimuleeriv hormoon
HR	hormoonravi
HRCaP	hormoonrefraktaarne eesnäärmevähk
IPSS	rahvusvaheline eesnäärme süntomite skoor
KR	kiiritusravi
LH	luteiniseeriv hormoon
LHRH	luteiniseerivat hormooni vabastav hormoon
MAB	maksimaalne androgeen-blokaad
MRT	magnetresonantsomograafia
NHR	neoadjuvantne hormoonravi

PAP	prostata happeline fosfataas
PET	positronemissioontomograafia
PSA	prostata-spetsiifiline antigeen
RP	radikaalne prostatektoomia
TNM	tuumor-nodulus-metastaas (klassifikatsioon)
TRUS	transrektaalne ultrasonograafia
TURP	transuretraalne eesnäärme resektsioon
VKR	väliskiiritusravi

5 MUNANDIVÄHI RAVIJUHIS

Kasutatud alusmaterjal:

M.P. Laguna, O. Klepp, A. Horwich, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Pizzocaro, G. Cohn-Cedemark, P. Albers. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology, 2004.

5.1 TAUST

Munandivähk moodustab 1-1.5% meeste pahaloomulistest kasvajatest ning 5% uroloogilise sfääri kasvajatest. Läänemaades on 100 000 mehe kohta 3-6 esmasjuhtu aastas (1,2). 1970-1980 täheldati munandi vähi esinemissageduse tõusu, eriti Põhjamaades, kuid hiljuti avaldatud trendid näitavad selgelt esinemissageduse tõusu ka kogu Põhja-Ameerikas, Euroopa ja Okeaanias (3).

Ainult 1-2 % munandivähi juhtudest on mõlemapoolsed. Histoloogilisi alatüüpe on mitmeid, kuigi selge ülekaal on mitte-semiinoomid (90-95%) (1). Munandi vähi etioloogilised riskifaktorid on: krüptorhism või laskumata testis, Klinefelteri sündroom, munandi vähi esinemine esimese liini sugulastel (vend/isa), infertiilsus ja Tis (testikulaarne intratubulaarne neoplaasia) (5-10). Enam haigusjuhte on täheldatud just väga pikkade meeste hulgas (>185 cm), kuid see seos vajab veel kinnitavaid uuringuid (11).

Munandivähi ravitulemused on väga head. Peamised ravitulemust mõjutavad faktorid on: täpne staadium diagnoosimisel, adekvaatne varane keemiaravi koos või ilma kirurgilise ja kiiritusraviga, väga täpne haigete jälgimine ning vajadusel täiendravi. Viimastel aastatel esineb arenenud maades järjest vähem hilinenud diagnoosi ja raviga haigusjuhtusid (12). Oluline on munandivähi diagnostika ja ravi koondada spetsialiseeritud keskustesse (13).

5.2 EPIDEMIOLOOGIA EESTIS

Eesti Vähiregistri andmetel esines aastal 2000 Eestis 12 esmasjuhtu. Vanuserühmas 15-29 aastat on munandivähk esinemissageduselt II kohal Hodgkini lümfoomi järgselt (4). EUROCORE 2 andmetel oli Eestis munandivähi haigetel 5-aasta elulemus 48%. Mujal Euroopa maades samal ajavahemikul haigete 5-aasta elulemus 90%. Aastatel 1990-1994 oli Euroopa maades munandivähi 5-aasta elulemusmäär 90%, jäädes Eestis 65% piirile (EUROCORE 3). EUROCORE 3 tulemused osutasid munandivähihaigete elulemuse paranemisele, kuid 5 aasta suhteline elulemusmäär on endiselt kõige väiksem Euroopas.

5.3 PATOLOOGIA JA HAIGUSE KULG

I staadiumi semiinomi puhul on prognostilisteks faktoriteks tuumori suurus ning invasioon munandi manustesse. Nii semiinomi kui mitte-semiinomi (mitte-teratoomi) puhul on kõige tähtsamateks morfoloogilisteks prognostilisteks faktoriteks vaskulaarne invasioon ja staadium ehk levik. Teratoomi kliinilises käitumises võib eristada kahte gruppi: prepuberteedi eas on munandi teratoom healoomuline haigus, postpuberteedis võib haigus anda metastaase 27-33% juhtudest.

5.4 RAHVUSVAHELINE HAIGUSTE KLASSIFIKATSIOON (RKH-10, 1996.a.)

C62 Munandi pahaloomulised kasvajad
C62.0 Laskumata munand

	Ektoopiline munand (kasvaja paikmena)
	Peetunud munand (kasvaja paikmena)
C62.1	Laskunud munand
	Skrotaalne munand
C62.9	Täpsustamata munand

5.5 KLASSIFIKATSIOON

Praegu on kasutusel TNM 2002 aasta klassifikatsioon (6 väljaanne) (14).

T – primaarne kasvaja

Tx	primaarset tuumorit ei saa hinnata
T0	histoloogilisel uuringul primaarset tuumorit ei diagnoositud
Tis	intratubulaarne neoplaasia (carcinoma in situ)
T1	tuumor piirdub munandi ja epididümisega ilma vaskulaarseja lümfaatilise invasioonita; tuumor võib haarata tunica albuginea, kuid mitte tunica vaginalis't
T2	tuumor piirneb munandi ja epididümisega koos vaskulaarse / lümfaatilise invasiooniga või tuumori levik nii tunica albuginea kui ka tunica vaginalis'es
T3	tuumor haarab seemnevääti koos või ilma vaskulaarse/ lümfaatilise invasioonita
T4	tuumor haarab skrootumit koos või ilma vaskulaarse/ lümfaatilise invasioonita

N – regionaalsed lümfisõlmed

Nx	regionaalseid lümfisõlmi ei saa hinnata
N0	regionaalsetes lümfisõlmedes metastaase ei esine
N1	lümfisõlmede metastaasid ≤ 2 cm suurimas mõõdus ning 5 või vähem suurenenud lümfisõlme mitte üle 2 cm läbimõõdus
N2	metastaatilised lümfisõlmed mõõtudes 2 kuni 5 cm (kaasa arvatud) või > 5 metastaatilise lümfisõlme, mis mõõtudes ≤ 5 cm või esineb ekstranodaalne kasv
N3	lümfisõlmede metastaasid suurimas mõõdus > 5 cm

M – kaugmetastaasid

Mx	kaugmetastaase ei saa hinnata
M0	kaugmetastaase ei esine
M1	esinevad kaugmetastaasid
	M1a – haaratud on mitte-regionaalsed lümfisõlmed või kops
	M1b – haaratud on teised paikmed

S –seerumi tuumormarkerid

Sx	tuumormarkereid pole võimalik määrata
S0	tuumormarkerid on normi väärtustes
	LDH hCG (mIU/ml) AFP (ng/ml)
S1	<1.5xN ja <5000 ja <1000
S2	1.5-10xN või 5000-50 000 või 1000-10 000
S3	>10xN või > 50 000 või >10 000

5.5.1 Munandivähi morfoloogiline klassifikatsioon (vastab WHO 2004 aasta klassifikatsioonile) (15):

1. Sugurakulised kasvajakasvaja
 - Intratubulaarne sugurakuline kasvaja
 - Seminoom (k.a. süntsüütiotrofoblastilis-rakulised)
 - Spermatotsüütne seminoom (tähelepanu, kui selles on sarkomatoosne komponent)
 - Embrüonaalne vähk
 - Rebukoti kasvaja
 - Retikulaarne, solitaarne ja polüvesikulaarne koemuster
 - Parietaalne , intestinaalne, hepatoidne ja mesenhümaalne diferentseeritus
 - Kooriokartsinoom

Kasvajad, milles on esindatud rohkem kui üks histoloogiline tüüp (täpsustada iga komponendi ulatuse %).

2. Suguväädi/ gonadaalsed stromaalsed tuumorid

Leydigi rakuline tuumor

Pahaloomuline Leydigi rakuline tuumor

Sertoli rakuline tuumor

- rasvarikas variant
- skleroseeruv
- suuretrakuline kaltsifitseerunud

Maliigne Sertoli rakuline tuumor

Granuloosrakuline tuumor

-täiskasvanute alatüüp

-juveniilne alatüüp

Tekoom/ fibroomi grupi tuumorid

Teised suguväädi/ gonadaal- stromaalsed tuumorid

- mitte-täielikult diferentseerunud
- segatuumorid

Tuumorid, mis sisaldavad sugurakulist ja suguväädi / gonadaal- stromaalseid komponente (gonadoblastoom)

3. Segarakulised mitte-spetsiifilised stromaalsed tuumorid

- ovariaalsed epiteliaalsed tuumorid
- kogumistorukeste ja munandimanuste tuumorid
- mitte-spetsiifilised strooma tuumorid (beniigsed ja maliigsed)

5.6 DIAGNOOS

5.6.1 Kliiniline uurimine:

Testise vähk on noorte meeste haigus, väljendudes kõige sagedamini kolmandas ja neljandas elukümnendis. Tavaliselt väljendub kasvaja valu intraskrotaalse massina. Umbes 20 % juhtudest on esimeseks sümptomiks valu skrootumis. Mõnikord võib testise tuumor avalduda pärast traumat skrootumi piirkonda. Günekomastia esineb umbes 7% juhtudest, enam mitte-seminoomsete kasvajate puhul. Selja- ja küljevalu esineb 11% haigetest. Osadel juhtudel eelneb kasvaja avaldumisele testise suuruse vähenemine (1,12,16,17).

Umbes 10% juhtudest võib testise tuumor sarnaneda orhioepidümiidile, mis raskendab õigeaegset diagnoosimist. Kahtlusalustel juhtudel võib kasu olla USG uuringust (1,2).

Haige läbivaatus peab hõlmama testise palpatsiooni, supraklavikulaarse regiooni ja kõhuõõne palpatsiooni ning günekomastia hindamist. Korrektne diagnoosimine peab hõlmama kõiki intraskrotaalse massiga patsiente, et välja lülitada pahaloomulise haiguse olemasolu (18).

5.6.2 Testise uurimine:

Lisamassi testises ning kontralateraalse testise seisukorda on võimalik uurida USG abil. Testise tuumori avastamise sensitiivsus USG-l on 100% ning meetod on oluline intra- või ekstratestikulaarse massi eristamisel(19). Testise USG tuleb teha kõikidele noortele meestele, kellel esinevad retroperitoneaalsed või vistseraalsed lisamassid või kõrgeenenud tuumormarkerite väärtused vereseerumis (AFP ja beeta-HCG) (20-23). USG on peamine kontralateraalse testise uurimismeetod ravijärgses jälgimise staadiumis (24).

MRT uuring omab kõrgemat sensitiivsust ja spetsiifilisust kui USG ning võimaldab diferentseerida seminoomsetest kasvajatest. MRI pakub 100% sensitiivsust ning 95-100% spetsiifilisust testise tuumorite diagnostikas, kuid uuringu kõrge hind on takistuseks MRI laialdasemal kasutamisel (25-28).

5.6.3 Seerumi tuumormarkerid:

Seerumi tuumormarkerid on olulised prognostilised faktorid ning toetavad nii diagnoosimist kui staadiumi määramist (29).

Määrata tuleb järgnevad markerid:

- AFP (toodetakse rebukoti rakkude poolt)
- Beeta-HCG (trofoblastide ekspressioonist)
- LDH (laktaatdehüdrogenaas)

Üldiselt on tuumormarkerid testise vähi puhul kõrgenenud 51% juhtudest. AFP kõrgeneb 50-70% ja beeta-hCG kõrgeneb 40-60% mitte-seminoomi diagnoosiga haigetel (12,16). Umbes 90% haigetest kõrgeneb üks või kaks tuumormarkerit.

Üle 30% -l seminoomi juhtudest esineb beeta-hCG kõrgenemine diagnoosimisel või hilisemas haiguse käigus. LDH on vähem spetsiifiline kui kaks eelnevat ning iseloomustab proportsionaalselt tuumori suurust. Selle väärtus võib olla tõusnud kuni 80% kaugelearenenud testise vähi juhtudest (30,31). Tuleb märkida, et normi piirides oleva tuumormarkeri väärtus ei välista diagnoosi. Teised määratavad markerid on neuro-spetsiifiline enolaas (NSE) ning platsenta alkaalne fosfataas (PLAP). NSE ja /või PLAP on limiteeritud väärtusega seminoomi monitoorimisel. Tsütogeneetilised ja molekulaarsed markerid on kasutatavad ainult spetsialiseeritud keskustes teadustöö raames. AFP, beeta-hCG ja LDH määramine testise vähi haigetel on kohustuslik, NSE ja PLAP soovitusliku isaloomuga.

5.6.4 Ingvinaalpiirkonna uurimine ja orhifuniikulektoomia

Iga patsient, kellel kahtlustatakse munandi tuumorit tuleb opereerida. Teostatakse nahalõige, avastatakse seemneväät ning eraldi ligeeritakse ja läbitakse seemnejuha ja veresooneid seesmise kubemeroõnga juures. Seejärel mobiliseeritakse testis kõigi kihtidega skrootumist ning preparaati saadetakse morfoloogilisele uuringule.

5.6.5 Organit säilitav ravi:

Organsäilitav ravi pole näidustatud, see võib tulla kõne alla ainult üksikjuhtudel kõikide ettevaatusabinõude rakendamisel (32,33,34).

5.6.6 Testise histoloogiline uurimine:

Pärast kirurgilist eemaldamist on näidustatud testise histopatoloogiline uurimine ning seerumi tuumormarkerite määramine (dünaamikas).

- Makroskoopiline uurimine: testise suurus, pool, tuumori suurus ja epididüümise, seemneväädi ning tunica vaginalis'e makroskoopiline kirjeldus.
- Mikroskoopiline uurimine: kasvaja histoloogiline tüüp (oluline on kirjeldada erinevaid komponente ning nende esinemise protsenti):
 - o Peri-tumoraalse vaskulaarse ja /või lümfaatilise invasiooni olemasolu või puudumine
 - o Seemneväädi, epididüümise, tunica albuginea ja tunica vaginalis'e haaratuse olemasolu või puudumine
 - o Tis (intratubulaarne sugurakuline neoplaasia) olemasolu või puudumine tuumorist mitte-haaratud parenhüümis.
- pT kategooria lähtudes 2002 aasta TNM-st
- Immuunhistokeemilised uuringud: seminoomi ja segarakulise kasvaja korral, AFP ja beeta-hCG
- Soovitavad immuunhistokeemilised markerid: seminoomi puhul tsütokeratiin (CAM 5.2) ja PLAP ; Intratubulaarse sugurakulise neoplaasia puhul PLAP. Teised soovitatavad markerid on kromogranin A (Cg A), Ki 1 ja NSE

5.6.7 Carcinoma in situ (Tis) diagnoos ja ravi:

Tis väljalülitamiseks on vajalik kontralateraalse testise biopsia (35). Osades maades on kontralateraalse testise biopsia rutiinseks tegevuseks, samas on Tis ja kontralateraalse testise vähi esinemus madal (2.5%) (17,36-39). Arvestades Tis ravi morbiidsust ning seda, et enamus kontralateraalsetest tuumoritest on avastamishetkel algsaadumise, on kontralateraalse testise rutiinse biopsia vajalikkus kõikidel patsientidel küsitav (39,40). Siiski tuleb kontralateraalse testise biopsia teha kõrge Tis riskiga haigetel: testise mahuga vähem kui 12 ml, krüptorhismi anamneesiga ja < 30 aastastel patsientidel (37).

Kui Tis on diagnoositud, siis ravimeetodiks on kiiritusravi 20 Gy (2 Gy fraktsioonis). Arvestades võimalikku infertiilsust, vajab patsient korralikku androloogi/uroloogi konsultatsiooni enne kiiritusravi läbiviimist. Lisaks võib kiiritusravi kahjustada pikemaks ajaks Laydigi rakkude funktsiooni ning testosterooni produktsiooni (37).

5.7 STAADIUMID

Täpselt määratud staadium on testise vähi õige raviplaan aluseks. Pärast diagnoosi püstitamist ning histoloogilise alatüübi selgumist, on staadiumi määramine kohustuslik kõigil patsientidel. Määrata tuleb metastaaside olemasolu/puudumine ning seerumi tuumormarkerite nivoo, arvestades markerite poolväärtusaega.

Kokkuvõttes:

- pärast orhiektoomiat määrata tuumormarkerite poolväärtus kineetika
- supraklavikulaarsete lümfisõlmede, retroperitoneaalsete lümfisõlmede ja maksakoe seisund
- kopsu ja mediastinaalsete lümfisõlmede metastaaside olemasolu/puudumine
- peaju ja skeleti staatus, kui kliiniliselt kahtlus metastaasidele

5.7.1 Diagnostika meetodid:

Kasutatavate meetodite hulka kuuluvad: vereanalüüsid, kõhuõõne – ja rindkere CT, kõhuõõne USG, MRT, PET ja teised meetodid, kui esineb kliiniliselt kahtlus metastaasidele.

5.7.2 Seerumi tuumormarkerid:

AFP keskmine poolväärtusaeg on 5-7 päeva ning beeta-hCG-I on ligilähedaselt 2-3 päeva (30). Tuumormarkerid tuleb uuesti määrata pärast orhifuniikulektoomiat, et jälgida poolväärtus kineetikat. Kui markerid püsivad kõrgemad 3 nädalat pärast operatsiooni, siis on suur kahtlus mikro- või makrometastaaside olemasolule, samas markerite normaliseerumine ei tähenda metastaaside puudumist. Keemiaraviaegne markerite dünaamika omab prognostilist tähendust.

5.7.3 Kõhuõõne-, mediastinaalsed ja supraklavikulaarsed lümfisõlmed ning elundid:

Kõhuõõne ja mediastiinumi lümfisõlmi on kõige parem uurida CT abil, supraklavikulaarsete lümfisõlmede staatust saab määrata palpatsiooni teel. CT uuring on 70-80% sensitiivsusega retroperitoneaalsete lümfisõlmede hindamise osas. Samas sõltub see lümfisõlmede suurusest. 25-30 % esineb I-II staadiumi alahindamist, isegi uue põlvkonna aparatuuri täiustumine pole sensitiivsust suurendanud (41-44). MRT uuring on sama tundlikkusega retroperitoneaalsete lümfisõlmede hindamisel kui CT uuring, kuid oluliselt kallim.

PET uuring on näidustatud lisauuringuna keemiaravi järgsete seminoomi jääkmasside hindamiseks, mille suurus jääb > 3 cm, et otsustada edasine ravitaktika (jälgimine või ravi jätkamine).

Teised uurimismeetodid nagu pea- ja seljaaju CT, luustiku stsintigraafia ja maksa USG tuleb teha kui esineb kahtlus metastaaside olemasolule nendes piirkondades.

5.7.4 Staadiumi määramine ja prognostiline klassifikatsioon

Kasutusel on mitmeid erinevaid klassifikatsioone. Euroopas enam kasutatavamad süsteemid on TNM ja Pechami klassifikatsioon. Hetkel soovitatakse kasutada 2002 aasta TNM süsteemi, mis põhineb UICC klassifikatsioonil. See sisaldab anatoomilise haiguse lokalisatsiooni, tuumormarkerite väärtuseid peale orhifuniikulektoomiat, regionaalsete lümfisõlmede suuruse hindamist (45).

Testise vähi TNM klassifikatsioon (UICC, 2002 VI väljaanne)

pT primaarne tuumor

pTx algkollet pole uuritud/sedastatud

pT0 puuduvad tõendid algkolde kohta (k.a. histoloogiliselt armkude testises)

pTis intratubulaarne sugurakuline neoplasia (carcinoma in situ)

pT1 kasvaja piirneb testisega ja epididüümisega, puudub lümfaatilise/vaskulaarne invasioon; tuumor võib haarata tunica albuginea'd, kuid mitte tunica vaginalist

pT2 kasvaja piirneb testisega koos lümfaatilise/vaskulaarse invasiooniga või tuumor on läbikasvanud tunica albuginea'st ning esineb tunica vaginalise haaratus

pT3 tuumor haarab seemneväädi koos või ilma lümfaatilise/vaskulaarse invasiooniga

pT4 tuumor haarab skrootumi koos või ilma lümfaatilise/vaskulaarse invasiooniga

N regionaalsed lümfisõlmed (kliiniliselt)

Nx regionaalseid lümfisõlmi pole uuritud

N0 regionaalsetes lümfisõlmedes pole metastaase

N1 metastaatilise lümfisõlm suurima läbimõõduga 2 cm ja vähem või 5 ja vähem haaratud

lümfisõlme, mille suurim läbimõõt ei ületa 2 cm
 N2 lümfisõlme metastaas läbimõõduga 2-5 cm suuremas diameetris või mitmed haaratud
 lõmfisõlmed, millede mõõtmed ei ületa 2-5 cm
 N3 metastaatilise lümfisõlmed suurimas läbimõõdus üle 5 cm

pN regionaalsed lümfisõlmed (patoloogiliselt uuritud)
 pNx regionaalseid lümfisõlmi pole uuritud
 pN0 regionaalste lümfisõlmede metastaase ei esine
 pN1 metastaatiline lümfisõlm suurima läbimõõduga 2 cm ja vähem või 5 ja vähem haaratud
 lümfisõlme, mille suurim läbimõõt ei ületa 2 cm
 pN2 lümfisõlme metastaas läbimõõduga 2-5 cm suuremas diameetris või mitmed haaratud
 lõmfisõlmed, millede mõõtmed ei ületa 2-5 cm
 pN3 metastaatilise lümfisõlmed suurimas läbimõõdus üle 5 cm

M –kaugmetastaasid
 Mx kaugmetastaase pole uuritud
 M0 kaugmetastaase ei esine
 M1 kaugmetastaasid
 M1a kaugmetastaasid mitte-regionaalsetes lümfisõlmedes või kopsus
 M1b kaugmetastaasid mujal organites

S – kasvaja markerid seerumis
 Sx seerumi markereid pole määratud või pole võimalik määrata
 S0 seerumi kasvaja markerid on normaalsetes väärtustes

LDH (U/L)	hCG(mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1<1.5xN ja	<5000 ja	<1000
S2 1.5-10xN või	5000-50000 või	1000-10000
S3> 10xN või	>50000 või	>10000

N tähendab LDH laborinormi ülemist piiri

2002 aasta TNM klassifikatsiooni järgi kuuluvad I staadiumi alla järgmised alastaadiumid:

Staadium IA	pT1	N0	M0	S0
Staadium IB	pT2, pT3 või pT4	N0	M0	S0
Staadium IS	iga pT/Tx	N0	M0	S1-3
Staadium IIA	pT1-4	N1	M0	S0/1
Staadium IIB	pT1-4	N2	M0	S0/1
Staadium IIC	pT1-4	N3	M0	S0/1
Staadium IIIA	pT1-4	NO-3	M1a	S0/1
Staadium IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
	pT1-4	N0-3	M1a	S2
Staadium IIIC	pT1-4	N0-3	M0	S3
	pT1-4	N0-3	M1a	S3
	pT1-4	N0-3	M1b	S0-3

Umbes 75-80% seminoomi patsientidest ja 55% mitte-seminoomi patsientidest on haigus diagnoosimise hetkel I staadiumis (46,47). Puhas I S staadium on ainult 5% juhtudest (peale orhifuniikulektoomia on tuumormarker püsivalt kõrgeks jäänud või kõrgeneb progresseeruvalt). Kui I S staadiumi patsientidele tehakse retroperitoneaalne lümfadenektoomia, siis peaaegu kõikidel patsientidel diagnoositakse II staadiumi haigus (pN+), mis seletab ka markeri kõrgenemise põhjust (1,2,46).

Metastaatilise testisevähi prognostilised grupid (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) (48)

Hea prognoosiga grupp:

Mitte-seminoom
 56% juhtudest

5-aasta haigusvaba elulemus 89%
5-aasta elulemus 92%

Kriteeriumid:

- algkolle testises või retroperitoneaalruumis,
 - ei esine kopsuväliseid vistseraalseid metastaase
 - AFP < 1000 ng/ml
 - Beeta-hCG < 5000 mIU/L (1000 ng/ml)
 - LDH < 1.5x N
- N – LDH laborinormi ülemine piir

Seminoom
90% juhtudest
5-aasta haigusvaba elulemus 82%
5-aasta elulemus 86%

Kriteeriumid:

- kõik algkolde lokaliseerimised
- ei esine kopsuväliseid vistseraalseid metastaase
- normaalväärtuses AFP
- iga β -hCG
- iga LDH

Keskmise prognoosiga grupp

Mitte-seminoom
28% juhtudest
5-aasta haigusvaba elulemus 75%
5-aasta elulemus 80%

Kriteeriumid:

- algkolle testises või retroperitoneaalruumis
 - ei esine kopsuväliseid vistseraalseid metastaase
 - AFP > 1000 ja < 10000 ng/ml või
 - B-hCG > 5000 ja < 50000 mIU/L või
 - LDH > 1.5 ja < 10x N
- N- LDH laborinormi ülemine piir

Seminoom
10% juhtudest
5-aasta haigusvaba elulemus 67%
5-aasta elulemus 72%

Kriteeriumid:

- kõik algkolde lokaliseerimised
- ei esine kopsuväliseid vistseraalseid metastaase
- normaalväärtustes AFP
- iga β -hCG
- iga LDH

Halva prognoosiga grupp

Mitte-seminoom
16% juhtudest
5-aasta haigusvaba elulemus 41%
5-aasta elulemus 48%

Kriteeriumid:

- mediastinaalne algkolle

- kopsuvälised vistseraalsed metastaasid
- AFP >10000 ng/ml või
- B-hCG >50000mIU/L (10000ng/ml) või
- LDH >10x N

N – LDH laborinormi ülemine piir

Seminoom

Ei klassifitseerita halva prognoosi gruppi.

Prognostilised riskifaktorid

Lähtuvalt retrospektiivsete uuringute kokkuvõtetest on I staadiumi seminoomi puhul retsidiivi tekke ennustajateks tuumori suurus (4 cm ja suurem) ning kasvaja rakkude invasioon rete testis'esse (9-13):

I staadiumi mitte-seminoomi puhul on metastaaside tekke olulisteks riskifaktoriteks algkoldes esinev vaskulaarne või lümfaatiline invasioon. Kui vaskulaarsele invasioonile lisandub veel embrüonaalne komponent kasvajakoes ja kõrgem proliferatsiooni aste, siis halveneb prognoos veelgi (49,50).

Prognostilised faktorid, mis on seotud kasvaja metastaseerumisega.

Patoloogilised: (I staadiumi korral)

- pato-histoloogiline alatüüp
- seminoomi puhul tuumori suurus ja invasioon rete testises
- mitte-seminoomi puhul vaskulaarne/lümfaatiline või peritumoraalne invasioon, proliferatsiooni aste >70% ja embrüonaalse vormi osakaal >50%.

Kliinilised: (metastaatiline haigus)

- algkolde lokalisatsioon
- tuumormarkerite väärtuse tõus
- kopsuvälise vistseraalsete metastaaside olemasolu (on ainukeseks metastaatilise seminoomi halva prognoosi faktoriks).

5.8 Mõju fertiilsusele

Sperma muutused on testise kasvajaga patsientidel küllalt sagedased. Samas võib keemiaravi veelgi olukorda halvendada. Fertiilses eas patsientidel tuleb enne ravi teha fertiilsust hindavad uuringud (testosterooni, luteiniseeriva hormooni ning FSH väärtused seerumis) ning soovitada sperma krüopreservatsiooni.

Krüopreservatsiooni võib teha nii enne kui pärast orhiektomiat, kuid kindlast enne keemiaravi (51).

Bilateraalse orhiektomia juhtudel ja madala testosterooni väärtuse puhul pärast Tis ravi on näidustatud pikaajane testosteroon-asendusravi (52).

5.9 Testise vähi diagnoosimise ja staadiumi määramise juhised (kokkuvõte):

1. Testise vähi avastamiseks võib piisata haige füsioloogilisest uurimisest
2. USG testisest on vajalik, kui kliiniliselt kahtlus vähile. Aitab eristada skrootumi healoomulisest patoloogiast.
3. Orhiektomia ja testise patoloogiline uurimine on vajalik diagnoosi kinnitamiseks ja pT kategoria määramiseks. Siiski võib alustada eelneva keemiaraviga erakorraliste kliiniliste situatsioonide puhul.
4. Seerumi tuumormarkerid tuleb määrata enne ja pärast orhiektomia (staadiumi ja prognoosi määramiseks).
5. Vajalik on hinnata haiguse võimalikku levikut mediastiinumis, retroperitoneaalruumis, supraklavikulaarsetes lümfisõlmedes ja vistseraalsetes organites. Seminoomi puhul ei ole

rindkere CT uuring absoluutselt vajalik kui ei esine retroperitoneaalsete lümfisõlmede haaratust.

5.10 Kirjandus

1. Richie JP. Neoplasms of the testis. In: Campbell's Urology. 7th ed. Walsh PC et al. (eds). WB Saunders Co.:Philadelphia, 1997, 2411-2452.
2. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980;112:232-246. EBM III.
3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, 2003;170(1):5-11. EBM III.
4. Tiiu Aareleid, Margit Mägi (Eesti Vähiregister/ SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla) Vähihaigestumus Eestis 2000 ; Tallinn 2003
5. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, Munck-Hansen J, Rassmussen LH. Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst*, 1991;83:1391-1395. EBM IIa.
6. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 1996;7:264-274. EBM IIa.
7. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer*, 1997;80:1954-1960. EBM IIb.
8. Forman D, Oliver RTD, Marsh SGE, et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and a HLA class 1 sib-pair analysis. *Brit J Cancer*, 1992;65:255-262. EBM IIb.
9. Weestergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer*, 1996;66:627-631. EBM IIb.
10. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumors and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*, 1993;71:340-345. EBM IIa.
11. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Is risk of testicular cancer related to the body size? *Eur Urol*, 2002;42(6):564-569. EBM III.
12. Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J cancer*, 1995;31A:2044-2048. EBM III.
13. Jones A, Fergus JN, Chapman J, Hough. Is surveillance for stage I germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *NJU Int* 1999;84:79-84. EBM III.
14. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors. Edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind Sixth Edition 2002
15. Mostofi FK, Sesterhenn IA. Histological typing of testis tumours. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, Springer, 1998.
16. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Alba E, Satre J, Aparicio J, Fernandez A, Barnadas A, Terrassa J, Saenz A, Almenar D, Lopez-Brea M, Climent MA, Sanchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Perez X; Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG).
Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002;42:553-562. EBM III.
17. Skakkebaek EN. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972; ii:516-517. EBM III.
18. Richie JP, Birnholz J, Gamick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:695-698. EBM III.

19. Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum. In: Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Raymond HW et al. (eds). WB Saunders Co.: New York, 1991, 131-156.
20. Friedrich M, Claussen CD, Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology. *Radiology* 1981;141:235-237.
21. Glazer HS, Lee JKT, Melson GL, McClennan BL. Sonographic detection of occult testicular neoplasm. *Am J Roentgenol* 1982;138:673-675.
22. Bockrath JM, Schaeffer AJ, Kiess MS, Nieman HL.
Ultrasound Identification of Impalpable testicle tumor. *J Urol* 1983;130:355-356.
23. Shawker TH, Javadpour N, O'Leary T, Shapiro E, Krudy AG.
Ultrasonographic detection of burned-out primary testicular germ cell tumors in clinically normal testes. *J Ultrasound Med* 1983;2:477-479.
24. Lenz S, Giwercman A, Skakkebaek NE, Bruun E, Frimodt-Moller C.
Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *Int J Androl* 1987;10:187-190. EBM III.
25. Thurnher S, Hricak H, Carroll PR, Pobielski RS, Filly RA.
Imaging the testis. Comparison between MR imaging and US. *Radiology* 1988;167:631-636.
26. Mattrey RF. Magnetic resonance imaging of the scrotum. *Semin Ultrasound CT MR* 1991;12:95-108.
27. Rholl KS, Lee JKT, Ling D, Heiken JP, Glazer HS. MR imaging of the scrotum with a high resolution surface coil. *Radiology*, 1987;163:99-103. EBM IIa.
28. Johnson HO, Mattrey RF, Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumors by MRI. *Am J Roentgenol* 1990;154:539-543.
29. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20:67-73.
30. Peyret C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. *Prog Urol* 1993;2:60-64.
31. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980;45:1755-1761.
32. Heidenreich A, Weissbach L, Holth W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, Dieckmann KP.
German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001;166:2161-2165. EBM IIb.
33. Heidenreich A, Holtl W, Albrecht W, Pont J, Engelmann UH. Testis preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumors. *Br J Urol* 1997;79:253-257. EBM IIb.
34. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol* 1995;153:90-93. EBM IIb.
35. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasm. *J Clin Oncol* 1996;14:3126-3132. EBM IIa-IIb.
36. Von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, Jacobsen GK, Berthelsen JG, Skakkebaek NE.
Carcinoma-in-situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *BMJ* 1986; 293:1398-1401. EBM IIa.
37. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, Roberts JT, Stenning SP.
Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group. *J Urol* 1998;160:1353-1357. EBM IIa.
38. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Muller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:998-1002. EBM IIb.
39. Taberner J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J, Villavicencio H, Leiva O, Cortes-Funes H. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol* 2004;171:164-167. EBM III.

40. Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol* 1997;158:1331-1334.
41. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995;154:1759-1763. EBM III.
42. Jing B, Wallace S, Zornoza J. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes: computed tomography and lymphangiography. *Radiol Clin North Am* 1985;20:511-530.
43. Husband JE, Barrett A, Peckham MJ. Evaluation of computed tomography in the management of testicular teratoma. *Br J Urol* 1981; 53:179-183. EBM III.
44. Swanson DA. Role of retroperitoneal lymphadenectomy (RLDN) when patients with nonseminomatous germ cell testicular tumors are at high risk of needing lymph node surgery plus chemotherapy. In: *Lymph Node Surgery in Urology*. International Society of Urology Reports. Donohue JP(ed.). Isis Medical Media:Oxford, 1995, 133-140.
45. Sobin LH, Wittekind Ch (eds). *UICC: TNM Classification of malignant tumours*. Sixth edition, 2002. Wiley-Liss, Inc.
46. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. In: *Testicular Cancer: Investigation and Management*. Horwich A (ed.): Chapman & Hall Medical: London, 1999, 99.
47. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, Fossa SD, Paus E. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and postorchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990; 1:281-288. EBM IIb.
48. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603. EBM Ia,IIa, IIb, III.
49. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of clinical stage I testicular cancer and a possible role for new biological prognostic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:575-584.
50. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Kregge S, Sparwasser C, Achulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1505-1512. EBM IIa-Ib.
51. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Rorth M. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998;25:224-233. EBM III.
52. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM eds. *Testosterone-Action, deficiency, substitution*. Berlin -Heidelberg-New York, Springer, 1999.pp: 92-114. EBM Ib-IV.

5.11 TESTISE KASVAJATE RAVI

5.11.1 I staadiumi seminoom

Umbes 15-20% juhtudest ei suuda kaasaegsed uurimismeetodid avastada subkliinilist metastaseerumist retroperitoneaalruumis, mis omakorda tingib hilisemate retsidiivide tekke (1).

5.11.1.1 Adjuvantne kiiritusravi

Seminoomirakud on äärmiselt radiosensitiivsed. Adjuvantne kiiritusravi paraaortalsetele või paraaortalsetele ja ipsilateraalsetele lümfisõlmede regioonidele vähendab retsidiivi tekke tõenäosust 1-3%-ni (2,3,4,5). Pärast kiiritusravi tekkivad retsidiivid on peaaegu kõik väljaspool kiiritusvälja – supradiafragmaalsetes lümfisõlmedes ja kopsukoos (2,5).

Adjuvantne kiiritusravi paraaortalsetele lümfisõlmedele on standardravi I staadiumi seminoomi korral, kui ei esine lümfiringe häirumist.

Paraaortalsete lümfisõlmede kiirituse järgselt on 18 kuu möödudes äge toksilisus ning sperma muutused vähem väljendunud kui traditsioonilise „koera-jala” kiiritusvälja puhul. Samas esines pärast paraaortalsete regiooni kiiritust umbes 2% retsidiive iliakaalsetes lümfisõlmedes (kõik paremal pool), pärast „koera-jala” väljaga kiiritust oli retsidiive 0%. Teine sagedasem retsidiivi tekke paik on vasaku neeru värat.

Kiiritusvälja valik tuleb teha lähtudes algkolde asukohast. Supradiafragmaalsete lümfisõlmede adjuvantne kiiritusravi ei ole I staadiumi seminoomi korral näidustatud.

Hiljuti lõppenud suur randomiseeritud uuring kiiritusravi dooside osas näitas, et ei ole vahet retsidiivide tekkes doosidel 20 Gy ja 30 Gy (2,3)

5.11.1.2 Jälgimine

4 suure uuringu meta-analüüs näitas, et 5-aasta retsidiivivaba elulemus on 82.3% rakendades ainult patsientide intensiivset jälgimist. Samad uuringud tõid eraldi välja, et algkolde suurus 4 cm ja enam ning kasvaja invasioon rete testisesse on olulised retsidiivi teket ennustavad faktorid (6). Tegelik retsidiivide tekke sagedus on 15-20% 5-aasta vältel ning peamiseks regiooniks on infra-diafragmaalsed lümfisõlmed (1,6,7,8,9).

Peamine intensiivse jälgimise vastuväide on vajadus sagedaste uuringute järele 5-aasta jooksul peale orhifuniikulektoomiat, et teha kindlaks retroperitoneaalruumi seisukord (8). Sellele vastukaaluks on väga väike retsidiivi risk pärast adjuvantset kiiritusravi.

5.11.1.3 Adjuvantne keemiaravi

Keemiaravi on väga efektiivne ravimeetod metastaatilise seminoomi raviks ning võib olla alternatiiviks kiiritusravile I staadiumi protsessi korral (8,9). 1-2 ravikuuri Carboplatiniga vähendab retsidiivide sagedust 1-3 %-ni (9,10,11). Hiljuti lõppes MRC ja EORTC uuring (MRC TE 19), mis võrdles 1 ravikuuri keemiaravi Carboplatiniga (AUC 7) adjuvantse kiiritusraviga. Carboplatini monoterapia osutus sama efektiivseks retsidiivide sageduse, retsidiivi tekke aja ja elulemuse suhtes pärast 4 aastast jälgimise perioodi kui kiiritusravi (2). Seega on adjuvantne keemiaravi Carboplatiniga alternatiiviks adjuvantsele kiiritusravile ja intensiivsele jälgimisele

5.11.1.4 Retroperitoneaalne lümfadenektoomia (RPLA)

Prospektiivne mitterandomiseeritud uuring, kus võrreldi adjuvantset kiiritusravi ning esmast RPLA, näitas retsidiivide esinemise trendi tõusu RPLA rühmas (9.5%). Seega pole I staadiumi seminoomi puhul RPLA adjuvantravina näidustatud (10).

Kokkuvõte I staadiumi seminoomi ravitaktikast

1. Näidustatud on adjuvantne kiiritusravi paraaortalsetele lümfisõlmedele või „koera-jala” väljaga paraaortalsetele ja ipsilateraalsetele iliakaalsetele lümfisõlmedele kogudoosis 20Gy
2. Jälgimine - kui on võimalik uuringuid piisava sagedusega korrata
3. Carboplatinil põhinev keemiaravi (1 ravikuur AUC 7) on alternatiiviks kiiritusravile ja jälgimisele.

5.11.2 I staadiumi mitte-semiinoomi ravitaktika

Umbes 30 % patsientidest, kellel on diagnoositud kliiniliselt I staadium (va I S), esinevad subkliinilised metastaasid, mis hiljem avalduvad retsidiivina.

5.11.2.1 RPLA

Pärast RPLAd diagnoositakse umbes 30 % retroperitoneaalsete lümfisõlmede metastaasid (11,12,13). Umbes 10% patsientidest, kellel metastaase ei diagnoositud (patoloogiline staadium I), tekivad siiski hiljem kaugmetastaasid (4,15,16,17). Retsidiivi tekke peamiseks riskiteguriks on vaskulaarne invasioon tuumoris. Kui vaskulaarset invasiooni ei esine (madal risk), siis võib jätta patsiendi pärast orhifuniikulektoomiat jälgimisele. I kliinilise staadiumi rühmas on ilma vaskulaarse invasioonita patsiente 50-70%, nendel patsientidel on retsidiivi risk 15-20% ilma RPLA-ta, samas kõrge riski grupis on see 50%. Kui kliiniliselt diagnoositud I staadiumi haigus osutub pärast RPLA-d II staadiumi protsessiks ja patsient jätta ainult jälgimisele, siis retsidiivide sagedus tõuseb 30%-ni (16,18,19,20). Kui lisada 2 tsisplatiinil põhinevat keemiaravi kuuri, langeb retsidiivi risk alla 2% (k.a. teratoomi retsidiivid) (15). Laparoskoopiline RPLA ei ole käesoleval hetkel standardravi, vaid alternatiiv (21,22).

5.11.2.2 Intensiivne jälgimine

80% retsidiividest tekivad esimese 12 kuu vältel, 12% teisel aastal, 6% kolmandal aastal ning 1% neljandal-viendal aastal. 35% patsientidest on retsidiivi tekkel tuumormarkerid normi väärtustes. 60% tekivad retsidiivid retroperitoneaalruumis ning vaatamata intensiivsele jälgimistaktikale on 11% retsidiivtuumoreid avastamishetkel suuremõõtmelised (23,24).

5.11.2.3 Tsütostaatiline ravi

Kõrge riskiga patsientidel, kelle on retsidiivide tekke sagedus 50%, vähendab 2 ravikuuri PEB skeemi järgi adjuvantset keemiaravi retsidiivi sagedust 2.7 %-le. Samas ei mõjuta 2 tsisplatiinil põhinevat ravikuuri oluliselt fertiilsust ning seksuaalset aktiivsust (25).

Oluline on silmas pidada aeglaselt kasvavate retroperitoneaalsete teratoomide riski ning kemoresistentsete kasvujate retsidiive.

5.11.2.4 Ravi vastavalt riskile

Peamiseks faktoriks on vaskulaarne invasioon ning ravimeetodi valik lähtub retsidiivi riski suuruselt. Vaskulaarse invasiooniga patsiendid peavad läbima 2 adjuvantset keemiaravi kuuri, samas ilma invasioonita haiged võib jätta jälgimisele.

5.11.3 Kliiniline staadium I S – püsivalt kõrgenenud seerumi kasvajakasvaja markerid

Seerumi tuumormarkereid tuleb määrata sageli, et jälgida AFP ja β -hCG taseme langust vastavalt nende poolväärtusajale. Kui markeri väärtus pärast orhifuniikulektoomiat tõuseb, siis on tegemist residuaaltuumoriga. Kõrgenenud markeritega patsientidel selgub 87%-l retroperitoneaalsete lümfisõlmede haaratus pärast RPLA -d (27). Kui markerite väärtused püsivad kõrgenenud, siis tuleb kontrollida USG-s ka kontralateraalse testise olukord, kui seda pole tehtud varem.

Tõelise I S kliinilise staadiumi patsientide ravi on siiani vastuoluline. Neid patsiente võib ravida 3 keemiaravi kuuriga PEB skeemi järgi koos hilisema keemiaravijärgse jälgimise skeemiga (nagu kõrge riskiga kliiniline staadium I B). Kui esineb veel vaskulaarne invasioon, siis keemiaravi on absoluutselt näidustatud, sest vaskulaarse invasiooniga I S staadiumiga haiged vajavad keemiaravi varem või hiljem (26,28).

Kokkuvõte mitte-semiinoomi I staadiumi ravitaktikast

Staadium I A, ilma vaskulaarse invasioonita, madal risk

1. Kui patsient on suuteline ja nõus läbima sagedast ravijärgset kontrolli (vähemalt 5 aastat), võib need haiged jätta pärast orhifuniikulektoomiat jälgimisele.
2. Adjuvantne keemiaravi või RPLA on ravivalik nendele madala riskiga haigetele, kes ei soovi sagedast ja pikaajast kontrolli läbida. Kui pärast RPLA-d diagnoositakse patoloogiline staadium II (lümfisõlmede haaratus), siis peab järgnema 2 ravikuuri

keemiaravi PEB skeemi järgi.

Stadium I B (pT2-pT4; kõrge risk)

1.Orhifuniikulektoomia järgne keemiaravi 2 kuuri PEB skeemi järgi

2. RPLA või jälgimine on kõrge riskiga patsientide jaoks alternatiiv, kui patsient keeldub keemiaravist. Kui pärast RPLA-d diagnoositakse metastaasid lümfisõlmedes, siis peab järgnema 2 keemiaravi kuuri PEB skeemi järgi.

5.11.4 Kirjandus

1. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am.* 1998 Aug;25(3):435-49. EBM IIb.
2. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:1146-1154. EBM
3. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Naylor S, Tenning SP. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *E J Cancer* 2001;37(1) abstract book: S 157, abstract 572. EBM Ib.
4. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001;21:2989-2993. EBM III.
5. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue PJ. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for followup. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 296-300. EBM III.
6. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2002; 20(22): 4448-4452. EBM IIa.
7. Chung P, Parker C, panzarella T, Gospodarowicz MK, Jewett S, Milosevic MF, Catton CN, Bayley AJ, Tew-George B, Moore M, Sturgeon JF, Warde P. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol* 2002;9(5):1637-1640. EBM III.
8. Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998;25: 425-433.
9. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sanchez M, Fernandez A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Guma J, Yuste AL, Germa JR; Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003,14:867-872.
10. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scan J Urol Nephrol* 1997;31:335-339. EBM III.
11. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, Lossin P, Weissbach L; German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003; 169(5):1710-1714. EBM III.
12. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ten Bokkel-Huinink WW, van de Vijver M, Witjes JA, Horenblas S. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002;59:923-929. EBM III.
13. Hendry WF, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP, Peckham MJ, Horwich A. Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000;86:89-93.

EBM III.

14. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1985;134:485-489. EBM III.
15. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, Aass N, Dahl O, Stenwig AE, Persson BE, Cavallin-Stahl E, Fossa SD, Wahlqvist L. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990;8:509-518. EBM IIa.
16. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:405-423.
17. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Achulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1505-1512. EBM IIa-Ib.
18. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J, Nilsson S, Daehlin L, Tornblom M, Smaland R, Starkhammar H, Abramsson L, Wist E, Raabe N, Edekling T, Cavallin-Stahl E. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997;33: 1038-1044. EBM IIa.
19. Kratzik C, Holtl W, Albrecht W et al. Risk adapted management for NSGCT stage I: long-term results of a multicenter study. *J Urol* 1996;155:547A. (Abstract).
20. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J, Mat'oska J, Belan V. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCT). *Neoplasma* 1996;43:195-197.
21. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson DF, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-1438. EBM Ib.
22. Bianci G, Beltrami P, Giusti G. Unilateral laparoscopic lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular neoplasm. *Eur Urol* 1998; 33:190-194. EBM III.
23. Rassweiler JJ, Frede T, Lenz E, Seemann O, Alken P. Long-term experience with laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of low-stage testis cancer. *Eur Urol* 2000;37:251-260. EBM III.
24. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-1768. EBM IIb.
25. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, Perez DJ, Dady PJ, Forgeson GV, Kennedy IC. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years experience in a national study in New Zealand. *B J Urol Int* 1999;83:76-82. EBM IIb.
26. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchietomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001;165:441-444. EBM III.
27. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. *Ann Surg Oncol* 1996;3:86-93.
28. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R. Marker positive clinical stage I non seminomatous germ cell tumors (NSGCT) of the testis: which primary therapy? *J Urol* 1996;155(Suppl):328A.
29. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchietomy. *J Urol* 1994;152:111-113. EBM III.

5.12 Metastaatilise sugurakulise kasvaja ravi

Ravitaktika sõltub:

- algkolde histoloogilisest tüübist
- IGCCCG klassifikatsiooni alusel määratavast riskigrupist, mis on koostatud 5202 mitte-seminoomi ja 660 seminoomi haigusjuhu alusel (1)

Vastavalt üldisele konsensusele alustatakse metastaatilise protsessi ravi keemiaraviga. Eranditeks võib olla väikesemõtmeline II staadium, mille puhul on alternatiivseteks ravimeetoditeks bilateraalne RPLA mitte-seminoomi korral (millele järgneb adjuvantne keemiaravi või intensiivne jälgimine) ja kiiritusravi puhta seminoomi korral (2,3). II A ja II B staadiumi mitte-seminoomi puhul on esmane keemiaravi ja esmane RPLA võrdväärsed võimalused, kuid kõrvaltoimete profiil on erinev (4).

II A/B staadiumi seminoomi korral on standardraviks kiiritusravi. Kiiritusravi doos on II A staadiumi puhul 30 Gy ja II B staadiumi puhul 36 Gy. Standard kiiritusväli haarab paraaortaalsed lümfisõlmed ja ipsilateraalsed iliakaalsed lümfisõlmed („koerajalg”).

II B staadiumi puhul peab kiiritusväli haarama metastaatilised sõlmed ja 1.0 -1.5 cm ohutuspiirist. Selline tehnika tagab retsidiivivaba elulemuse pärast 6 aastat II A staadiumis 95% ja II B staadiumis 89%. Üldine elulemus on peaaegu 100%.

II B staadiumis on 3 ravikuuri keemiaravi PEB skeemi järgi alternatiiviks neile, kes ei soovi kiiritusravi (2,3).

5.12.1 Esmane keemiaravi

Metastaatilise haiguse korral on esmane ravi valik 4 ravikuuri keemiaravi PEB skeemi järgi, mis tõestanud paremust PVB skeemi ees (5,6,7).

	PEB	PEB
Cisplatin	20 mg/m ² 1-5 päev	
Etoposid	120 mg/m ² 1,3,5 päev	100 mg/m ² 1-5 päev
Bleomycin	30 mg 2,9,16 päev	

Vastavalt IGCCCG prognoosigruppidele, võib hea prognoosiga kasvajate korral piirduda 3 PEB skeemi järgi keemiaravi kuuriga või kui esinevad patsiendipoolsed vastunäidustused Bleomütsiinile, siis piisab 4 kuurist PE skeemi järgi (Cisplatin+ Etoposid) (1,8,9,10,11). Ravi tuleb läbi viia ilma doose redutseerimata 22-päevaste intervallidega. Ravikuuri edasilükkamine on näidustatud ainult febrilise neutropeeniat korral. Hoiduda tuleb ka hemopoeetiliste kasvufaktorite kasutamisest profülaktilisel eesmärgil. (erandiks on febrilised neutropeeniat, mille esinemise järgselt on kasvufaktorite kasutamine lubatud ka profülaktiliselt) (10,11).

Keskmise prognoosi gruppi kuuluvatel patsientidel on oodatav 5-aasta elulemus 80% . Standardraviks on 4 ravikuuri keemiaravi PEB skeemi järgi (1, 13).

Halva prognoosi gruppi kuuluvate patsientide standardraviks on 4 ravikuuri keemiaravi PEB või PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) skeemi järgi. PEI ravikuur on sama efektiivne kuid enam toksiline (14,15). 5-aasta progressioonivaba elulemus jääb 45-50% vahele. Senini ei ole täpselt tõestatud, et kõrgdoosis keemiaravi parandaks elulemust. (16,17). Kuna osade uuringute esialgsed tulemused on näidanud paremat elulemust (18,19), siis täpsemate analüüsi tulemuste selgumiseni on soovitatav võimalusel lülitada need patsiendid kõrgdoosis keemiaravi kasutatavatesse kliinilistesse uuringutesse.

Pärast 2 keemiaravi kuuri on vajalik läbi viia uus haiguse leviku hindamine – nii tuumormarkerid kui radioloogilised uuringud. Tuumormarkeri languse ja kasvaja mõõtmete stabiliseerumise või vähenemise puhul jätkatakse keemiaraviga (kokku 3 või 4 ravikuuri) (1,20,21). Kui tuumormarkerid langevad, kuid kasvajamõõtmed suurenevad, siis on näidustatud tuumori kirurgiline eemaldamine (22). Kui tuumormarkerid kõrgenevad pärast 2 ravikuuri, siis on näidustatud ravi jätkamine uute keemiaravi preparaatidega (19,23). Patsiente, kellel ravi lõppedes jääb kasvajakasvaja vähesel määral kõrgenenuks, tuleb hoolega jälgida kuni markeri normaliseerumiseni. Kui tuumormarker kindlalt kõrgeneb, on vajalik rakendada täiendavat keemiaravi.

5.12.2 Jääktuumori ravi

Seminoomi jääktuumorit, hoolimata suuruselt, ei ole vaja kirurgiliselt eemaldada. Jälgimiseks korraldada radioloogilisi uuringuid ning kasvajakomponente (24-28). Progressiooni korral rakendatakse täiendavat keemiaravi koos või ilma kirurgilise ja kiiritusraviga (29-31).

Kui mitte-seminoomi puhul on keemiaraviga saavutatud täielik ravivastus, siis kirurgiline ravi (RPLA) ei ole näidustatud. Jääktuumori puhul, mis on suurem kui 1 cm, on kirurgiline ravi näidustatud (32-35). Üldiselt esineb PEB ravi järgselt jääktuumoris elusad kasvajakuded 10% juhtudest, 50% on tegemist kypse teratoomiga ja 40% sisaldab jääktuumor nekrootilist-fibrootilist kudet. Kuna ükski uurimismeetod ei suuda absoluutselt täpsustada jääkkasvaja iseloomu (ka PET), on kirurgiline eemaldamine näidustatud (33,34,35,37-39).

Kirurgilise ravi ulatus sõltub retsidiivi riski suuruselt, patsiendi individuaalsusest ja elukvaliteedi aspektidest. Võimaluse korral tuleb eemaldada kogu jääktuumori kude (40).

5.12.3 Konsolidatsioon-keemiaravi pärast teisest kirurgilist ravi

Kui tegemist on kypse teratoomi või nekroosiga, siis järelravi ei ole vajalik. Kui jääktuumor sisaldab elusa kasvaja rakke või mittekypset teratoomi, siis on näidustatud ravi jätkamine tsisplatiinile põhineva keemiaraviga (arvestades bleomütsiini kumulatiivset doosi). Oluliselt halvendab prognoosi elusa kasvajakoe leidmine pärast teise või kolmanda liini keemiaravi. Sellisel juhul ei ole postoperatiivne keemiaravi enam näidustatud, kuna ei ole võimalik prognoosi parandada (39). Suurte retrospektiivsete uuringute analüüsi alusel sõltub selliste patsientide prognoos kirurgilise resektsiooni täielikkusest ja elava kasvajakoe protsendist jääktuumoris (41). Hilisema retsidiivi korral peale RPLAd rakendatakse uuesti keemiaravi (42).

5.12.4 Refraktaarse ja retsidiiveerunud haiguse täiendravi

5.12.4.1 Seminoom

50% juhtudest saavutab pikaajase täisremissiooni tsisplatiinil põhineva keemiaraviga (43). Valikskeemideks on PEI/VIP või VeIP, mõlemal juhul 4 ravikuuri.

5.12.4.2 Mitte-seminoom

Standard täiendravi on 4 ravikuuri kas PEI/VIP või VeIP skeemi järgi. Sõltuvalt individuaalsetest riskifaktoritest, võib sellise raviga saavutada pikaajalise täisremissiooni 15-50% haigetel (44,45). Prognostilised indikaatorid on:

- 1 Alkolde asukoht ja histoloogia
- 2 Allumine esmasele ravile
- 3 Remissiooni pikkus
- 4 AFP ja β -HCG väärtus retsidiivi korral (44-47)

Enam kui 3 erineva tsütostaatikumi kasutamine skeemides ei paranda ravivastust, vaid suurendab toksilisust (48). Mõned II faasi uuringud on näidanud 10% elulemuse paranemist, kui kasutada täiendavaks kõrgdoosis keemiaravi. Teised uuringud samas ei ole seda tõestada suutnud (49,50,51). Refraktaarse haiguse korral on Paclitaxel ja Gemcitabin tõestanud oma efektiivsust, omades ka sünergistlikku toimet tsisplatiiniga (52,53,54).

	VIP(VeIP)
Tsisplatiin	20 mg/m ² 1-5 päeval
Etoposiid (Vinblastiin)	75 mg/m ² 1-5 päeval(0.11 mg/kg 1-2päeval)
Ifosfamiid	1.2g/m ² 1-5 päeval

5.12.4.3 Täiendav kirurgiline ravi

Peale täiendavat keemiaravi tuleb jääk-kasvaja kirurgiliselt eemaldada vähemalt 6 nädala pärast kui markerid on normaliseerunud või saavutanud stabiilse väärtuse. Kui markerid jätkuvalt kõrgenevad ning keemiaravi võimalused on ammendunud, tuleb võimalusel siiski jääktuumor täielikult eemaldada (25% on võimalik saavutada pikaajaline elulemus) (44,55).

5.12.4.4 Ajumetastaaside ravitaktika

Peamiselt tekivad ajumetastaasid süsteemse retsidiivi osana, harva esineb isoleeritud

ajumetastaase. Ajumetastaaside esinemine diagnoosimisel (ravimata haigel) halvendab oluliselt prognoosi – pikaajaline haigusvaba elulemus 30-40% haigetest. Väga halb on prognoos, kui ajumetastaasid ilmnevad keemiaravi ajal või järgselt (5-aasta elulemus on 2-5%) (56,57). Esmane ravivalik on keemiaravi, millele järgneb konsolideeriv kiiritusravi isegi täieliku ravivastuse korral keemiaravile (58). Kirurgilist ravi kasutatakse eemaldatava jääkkasvaja korral.

Metastaatilise sugurakulise kasvaja ravitaktika kokkuvõte

1. Väikesemõõtmelise II staadiumi mitte-semiinoomi raviks on kas RPLA (+ 2 ravikuuri adjuvantset keemiaravi või intensiivne jälgimine) või esmane keemiaravi
2. Hea prognoosiga metastaatilise mitte-semiinoomi ravi on 3 keemiaravi kuuri PEB skeemi järgi
3. Keskmise ja halva prognoosiga mitte-semiinoomi esmane ravi on 4 ravikuuri PEB skeemi järgi
4. Mitte-semiinoomi korral on peale esmast keemiaravi näidustatud jääkkasvaja kirurgiline eemaldamine kui jääk on >1cm ja tuumormarkerid on normaliseerunud või normaliseerumas
5. Metastaatilist semiinoomi, mis on väiksema levikuga kui N3M1 ravitakse esmaselt kiiritusraviga. Vajadusel lisatakse keemiaravi kui täiendravi.
6. Kaugelearenenud semiinoom (N3 või M1) ravitakse keemiaraviga samade põhimõtete järgi kui mitte-semiinoom.

5.12.5 Kirjandus

1. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603. EBM Ia,IIa, IIb, III.
2. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998;25:451-459.
3. Baniel J, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) nonseminomatous testicular tumors. *AUA Update Series* 1997;26:50-55.
4. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37:582-594.
5. Saxman S, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-06. EBM Ib.
6. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, Rea LA, Collette L, Sylvester R. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1837-1843. EBM Ib.
7. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review. *Cancer treatment reviews*, 2002;28:237-253. EBM Ia.
8. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852. EBM Ib.
9. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996;72:1-9. EBM IIa.
10. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, Cook P, de Pryck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule in good-prognosis Germ Cell cancer: a

- randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-1640. EBM Ib.
11. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J, Ferrara J, Bosl GJ, Motzer RJ. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15:2553-2558. EBM III.
 12. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Pryck L, Collette L, Sylvester R. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1998;78:828-832. EBM Ib.
 13. De Witt R, Louwerens M, de Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999;83:831-833. EBM III.
 14. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: and Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukaemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293. EBM Ib.
 15. Sonneveld D, Hoekstra HJ, Van der Graaf WTA, Sluiter WJ, Mulder NH, Willemse PH, Koops HS, Sleijfer DT. Improved long term survival of patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell carcinoma in relation to prognostic classification system during the cisplatin era. *Cancer* 2001;91: 1304-1315. EBM III.
 16. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:2546-2552. EBM IIb.
 17. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, Hartmann JT, Schmoll HJ, Einhorn L, Kanz L, Nichols C. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999;17:3450-3456. EBM IIb.
 18. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:2546-2552. EBM IIb.
 19. Gerl A, Clemm C, Lamerz R, Mann K, Wilmanns W. Prognostic implications of tumor marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 1993;29 A:961-965. EBM IIa.
 20. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Nisselbaum J, Bajorin D, Bosl GJ. Serum tumor markers decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994;73:2520-2526. EBM IIa.
 21. Andre F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhomme C, Terrier-Lacombe M, Theodore C. The growing teratoma syndrome : results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000;36:1389-1394. EBM III.
 22. De Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, van Oosterom AT, Boven E, Stoter G. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998;78:1350-1355. EBM IIb.
 23. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 1998;16:1294-1297. EBM III.
 24. Fossa SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5:1071-1077.

EBM III.

25. Herr HW, Bosl G. Residual mass after after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. *J Urol* 1987;137:1234-1235. EBM III.
26. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996;57:38-42. EBM III.
27. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongoankar HB, Ravi R. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992;51:65-67. EBM III.
28. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the SouthEastern Cancer Study Group Experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1212-1220. EBM III.
29. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Horwich A, Read G, Roberts IT, Rustin G, Cullen MH, Kaye SB, Harland SJ, Cook PA. Radiotherapy after Chemotherapy for metastatic seminoma -a diminishing role. *Eur J Cancer* 1997; 33: 829-835. EBM III.
30. Bamberg M, Classen J. Stellenwert der Strahlentherapie von residulatumoren nach Chemotherapie matastasierter Seminome. *Strahlenther Onkol* 1998;174: 442-443.
31. Puc H, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ, Mencil P, Motzer RJ. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454-460. EBM IV.
32. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (GCT). *Int J Cancer* 1999; 83:852-855. EBM III.
33. Fossa SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989;141:557-559. EBM IIb.
34. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, Motzer RJ, Scher HI, Herr HW, Morse MJ, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8:1683-1694. EBM IIb.
35. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, Steidle CP, Geier G, Ney KG, Einhorn L, Williams S, Loehrer P. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph nodedissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;137:1176-1179. EBM III.
36. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrlle R, Donohue JP. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995;153:976-980. EBM III.
37. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Koops H, Mulders PF, Messemer JE, Ney K, Donohue JP, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177-1187. EBM IIb.
38. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997;33:843-847. EBM III.
39. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, Mead GN, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Jones WG, Newlands ES, Oliver RT, Stenwig AE, Wilkinson PM. Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998;83:1409-1419. EBM III.
40. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Flechon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Theodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahe C. Viable malignant cells after primary

- chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647-2657. EBM III.
41. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Flechon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Theodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahe C. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy- results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001 19:2647-2657. EBM III.
 42. Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP. Decision analysis for avoiding post-chemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:1455-1464. EBM III.
 43. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-1431. EBM IIb.
 44. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJ, Cook PA. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80:1392-1399. EBM IIb.
 45. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvagetherapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. EBM IIb.
 46. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2001;19:90-93. EBM IIb.
 47. Schmoll HJ, Beyer J. Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25:174-185. EBM III.
 48. Kaye SB, Mead GM, Fossa SD, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, vanGroeningen C, Sylvester R, Collette L, Stenning S, de Pryck L, Lallemand E, de Mulder P. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor prognosis metastatic germ celltumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998; 16:692-701. EBM IIb.
 49. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as a first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2002;13:599-605. EBM IIb.
 50. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, Einhorn LH. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346-3351. EBM IIb.
 51. Rosti G, Pico JL, Wandt H et al. High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failling first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors (GCT): first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT-94 study. *Proc Ann Soc Clin Oncol*, 2002; 21: 180a, abstract 716. EBM Ib.
 52. Reinhorn LH, Rajhavan D, Kindlen H. A phase I trial of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory advanced germ cell tumors. *Proc. ASCO* 1999; 18: 207 A (abstract 796). EBM IIa.
 53. Motzer JR, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, Bajorin D, Bosl GJ. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413- 2418. EBM IIb.
 54. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, Harstrick A, Niederle N, Beyer J, Casper J, Schmoll HJ, Kanz L. Gemcitabine in patients with relapse or cisplatin refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:512-516. EBM IIa.

55. Albers P, Ganz A, Hanning E, Miersch WD, Muller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. J Urol, 2000;164:381-384. EBM III.
56. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, Germa-Luch JR, Pont J, Schmoll HJ, Tjulandin S. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer, 1999;85:988-997. EBM IIa.
57. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 1997; 15:1449-1454. EBM III.
58. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumor (GCT) origin. Proc Ann Soc Clin Oncol, 2003; 22:400 abstract 1607. EBM III.

5.13 JÄLGIMINE PEALE KURATIIVSET (TERVISTAVAT) RAVI

- 1 Tervistava ravi järgsed retsidiivid ilmnevad esimese kahe aasta jooksul. Seega peab jälgimisgraafik olema intensiivne just selle perioodi vältel (1).
- 2 Esineb ka hilisretsidiive (>5 aasta ravist), mistõttu on oluline jätkata kord aastas jälgimist ka hiljem (1).
- 3 RPLA järgselt on retroperitoneaalruumi retsidiivid väga harvad, peamine paige on rindkere.
- 4 Rindkere CT uuring on informatiivsem kui röntgenülesvõte.(2;3)
- 5 Retsidiivi ravi tulemuslikkus sõltub tuumori massist – sellest tulenevalt on vajalik ka asümpomaatiliste haigete kontroll.
- 6 Keemia-ja kiiritusravi järgselt esineb vähene sekundaarsete kasvajate tekke riski tõus.

Testise tuumorite ravijärgse jälgimise põhimõtted on:

- 1 Avastada retsidiiv nii vara kui võimalik.
- 2 Avastada asünkroonne, kontralateraalne testisevähk varajases arengufaasis.
- 3 Hoiduda I staadiumi haiguse üleravimisest

Olenemata haiguse esialgselt levikuulatusest, peab jälgimisprotseduur hõlmama (1;2;3)

1. Füsikaalse uurimise (lümfiõõlmed kaelal ja kõhuõõnes, günekostastia, kontralateraalne testis)
2. Seerumi tuumormarkerid (LDH, AFP, β -hCG)
3. Rindkere röntgen-ülesvõtte ja/või CT uuring rindkerest
4. Kõhuõõne ja vaagna CT uuring ja/või kõhuõõne sonograafia
5. Peaaju CT uuring, kui esinevad neuroloogilised sümptomid
6. Luuvalude esinemisel skeleti stsintigraafia

5.13.1 I staadiumi mitte-semiinoomi jälgimistaktika

Umbes 5% kliinilise I staadiumi mitte-semiinoomi patsientidel esinevad peale orhiektoomiat kõrgeenenud tuumormarkerid ning 25-30% haigetest retsidiiveeruvad esimese 2 aasta vältel (4-12). Jälgimise sagedus sõltub kasutatud raviviisist: jälgimine pärast orhifunikulektoomiat, RPLAd või keemiaravi.

5.13.1.1 Jälgimine pärast orhifunikulektoomiat

Orhifunikulektoomiajärgse jälgimise edukus sõltub pre-operatiivsest patsiendi hoolikast uurimisest (õige staadium) ning jälgimise täpsusest. Pooled retsidiividest ilmnevad esimese 6 kuu jooksul, kuid sageli esineb retsidiive ka 6 aastat pärast esmast operatsiooni. „Oota ja vaata” meetodi puhul retsidiiveeruvad 30% juhtudest. Nendest 80% tekivad esimese 12 kuu jooksul pärast orhiektoomiat ning 12% teise aasta jooksul. Keskmine retsidiiveerumise aeg on 6 kuud (vahemikus 1-62 kuud), kuid võimalikud on retsidiivid ka 3-5 ja enam aastaid hiljem (umbes 4%) (13,14)

20% retsidiividest tekivad retroperitoneaalruumis ning 10% mediastiinumis ja kopsudes (15). Vahel on ainsaks retsidiivile viitavaks tunnuseks tuumormarkerite väärtuste tõus.

Esimesed 6-12 kuud on hoolikas patsiendi jälgimine äärmiselt vajalik, seejärel võib intervall olla pikem. Minimaalne jälgimise aeg on 6 aastat, kuid ilmselt on mõtekas jätkata kord aastas jälgimist ka edaspidi (arvestades hiliste retsidiivide tekke võimalust).

Soovituslik jälgimisplaan on järgmine:

uuring	aasta			
	1	2	3-5	6-10
Füsikaalne uurimine	Iga kuu	4- 6 korda	2 korda aasta	1 kord/aastas
Tuumormarkerid	9-12 (esimesed 6 iga kuu)	korda4-6 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Rindkere röntgen	9-12 (esimesed 6 iga kuu)	korda4-6 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Kõhuõõne CT	3-4 korda	2 korda/aastas	1 kord aastas	vajadusel

5.13.1.2 Jälgimine pärast RPLAd

Retsidiivid retroperitoneaalruumis pärast RPLAd on äärmiselt harvad, seega pole ka vajadust korrata kõhuõõne ja vaagna CT uuringut. Peamiselt tekivad retsidiivid rindkeres, kaela lümfisõlmedes, operatsioonivälja piiril. Kopsumetastaasid ilmnevad 10-12% haigetest ning enam kui 90% nendest tekivad esimese 2 aasta vältel (16,17).

Soovituslik jälgimise plaan on järgmine:

Uuring	Aasta			
	1	2	3-5	5-10
Füsikaalne uurimine	6 korda	3 korda	2 korda/aasta	1 kord/aastas
Tuumormarkerid	6 korda	3 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Rindkere röntgen	6 korda	3 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Kõhuõõne CT	2 korda/aastas	1 kord/aastas	Vajadusel	Vajadusel
Kõhuõõne USG	2 korda/aastas	2 korda/aastas	2 korda/aastas	1 kord/aastas

Kõhuõõne USG on alternatiivne uuring CTle.

5.13.1.3 Jälgimine peale adjuvantset keemiaravi

Pärast I staadiumi protsessi puhul läbiviidud adjuvantset keemiaravi on retsidiivide esinemissagedus 3% (4,5,6,18). Jälgimise plaan on keemiaravi järgselt sama, mis RPLA järgselt (vt. eelnev tabel). Arvestades hilise aeglaselt kasvava teratoomi tekke riski olemasolu, on kõhuõõne sonograafiline ja/või CT uuring näidustatud 1 kord aastas 3-5 aasta jooksul.

5.13.2 I staadiumi seminoomi jälgimistaktika

I staadiumi haigus esineb diagnoosimisel 70-80% juhtudest (19). 15-20% esineb radioloogiliselt suurenenud lümfisõlmi retroperitoneaalruumis ning ainult 5% patsientidest esinevad kaugmetastaasid (19). Retsidiivide sagedus varieerub 1%-20% ning sõltub läbiviidud ravist. Kõrgenenud β -hCG esineb ainult 30% haigusjuhtudest ning seetõttu ei ole tuumormarkerite määramine enamustel juhtudel informatiivne (20). Orhifunikulektoomiajärgne ravitaktika võib olla retroperitoneaalu kiiritusravi, jälgimine või adjuvantne keemiaravi. Arvestades seminoomi äärmiselt kõrget tundlikkust nii keemia- kui kiiritusravile, on tervistumine võimalik peaaegu 100% juhtudest, isegi retsidiivi korral (21,22,23).

5.13.2.1 Jälgimine kiiritusravi järgselt

Retroperitoneaalu väikeses doosis (20-24 Gy) kiiritusravi saavutab 99% elulemuse 5-10

aastaks (24,25,26,27,28). Retsidiivide sagedus on 1-2% ning peamine tekkeae on 18 kuud ravist (22,25,29,30,31). Kuid siiski on täheldatud ka hilisretsidiive (32). Peamised retsidiivide paikmed on : supradiafragmaalsed lümfisõlmed, mediastiinum, kopsud ja luustik. Harva võib kasvaja retsidiiveeruda nii seesmistes kui välimistes kubeme lümfisõlmedes (19).

Soovituslik jälgimise plaan on järgmine:

Uuring	Aasta			
	1	2	3	4-5
Füsikaalne uurimine	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda/aastas
Rindkere röntgen	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda/aastas
Tuumormarkerid	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda/aastas
Kõhuõõne CT	1 kord/aastas	1 kord/aastas	Vajadusel	Vajadusel
Kõhuõõne USG	1 kord/aastas	1 kord/aastas	1 kord/aastas	Vajadusel

Kõhuõõne USG on alternatiiv CT uuringule.

5.13.2.2 Jälgimine pärast orhifunikulektoomiat

I staadiumi seminoomi haigetest saavad profülaktilise kiiritusravi järgselt mitte-vajalikku adjuvantset ravi umbes 80%.

I staadiumi seminoomi korral on 5 aasta retsidiivi tekke risk 15-20% (15). Keskmine retsidiivi tekkimise aeg on 12-18 kuud esmasest ravist, kuid 29% retsidiive võib tekkida ka hiljem (19). 82% retsidiividest tekivad paraaortalsetes lümfisõlmedes, samuti võivad olla haaratud vaagna lümfisõlmed ja kopsud (19). Arvestades hilisretsidiivide tekke võimalust, on jälgimine vajalik 5 aastat. Peamiseks orhiektomiajärgse jälgimise vastuväiteks on kõrge hind ning patsiendi poolne ebamugavus sagedasteks uuringuteks.

Soovituslik jälgimise plaan pärast orhiektoomiat:

Uuring	Aasta				
	1	2	3	4-5	6-10
Füsikaalne uurimine	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Tuumormarkerid	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Rindkere röntgen	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda/aastas	1 kord/aastas
Kõhuõõne CT	4 korda	4 korda	2 korda	1 kord/aastas	Vajadusel
Kõhuõõne USG	Pole vajadust	Pole vajadust	2 korda	1 kord/aastas	Vajadusel

Kõhuõõne USG on alternatiiv CT uuringule.

5.13.2.3 Jälgimine peale adjuvantset keemiaravi

1-2 adjuvantset Carboplatinile põhinevat keemiaravikuuri on efektiivne alternatiivravi I staadiumi seminoomi puhul. Uuringute tulemusena on retsidiivide sagedus umbes 2%. Ravi on hästi talutav, väheste ägedate ja keskmise toksilisusega kõrvaltoimetega (35;36).

Arvestades vähest retsidiivi tekke riski, on soovitatav jälgimisskeem analoogne adjuvantse kiiritusravi järgsele jälgimisele (vt. 9.3.1.)

5.13.3 II staadiumi ja metastaatilise protsessi jälgimistaktika

Mida laialdasemalt on haigus levinud lümfisüsteemis, seda suurem on retsidiivide tekke sagedus (37). II staadiumi mitte-seminoomse testisevähi suurepärase elulemus (97%), on saavutatav ainult retsidiivide võimalikult varase diagnoosimise ja raviga (39;40;41).

Metastaatilise kasvaja puhul on Cisplatinile põhineva keemiaravi ja kirurgia kombineerimisega (agressiivne multimodaalne ravi) võimalik saavutada tervistumine 65-85% juhtudest, sõltuvalt esialgsest haiguse leviku-ulatusest (38;42).

Täielik ravivastus on keemiaravi järgselt saavutatav 50-60% juhtudest, sellele lisandub 20-30% keemiaravi järgsest jääktuumori operatiivsest eemaldamisest (43).

Kaugelearenenud mitte-seminoomse testisevähi ravi ebaõnnestumise peamised põhjused on (38;44;45):

- 1 Suuremõõtmelise (bulky) kasvaja mittetäielik allumine keemiaravile
- 2 Keemiaravi järgne mitteresetseeritav jääkteratoom
- 3 Algselt esinenud või ravi vältel tekkinud mitte-sugurakk kemoresistentne komponent, mida võib esineda umbes 8.2% juhtudest

5.13.4 Kliinilise ja patoloogilise II staadiumi mitte-semiinoomi jälgimistaktika

5.13.4.1 Jälgimine pärast esmast retroperitoneaalset lümfadenektoomiat

Tekkida võib kaks erinevat situatsiooni:

1. umbes 23-28% kliiniliselt II staadiumi protsessi puhul esineb patoloogiline I staadium (operatsiooni järgselt) ning neid haigeid tuleb jälgida skeemi järgi, mis on toodud eelpool (vt. I staadiumi mitte-semiinoomi jälgimistaktika) (46;47)
2. 72-77% kliiniliselt II staadiumi protsessi korral kinnitub II staadium ka patoloogiliselt, kuid erinev retsidiivide sagedus sõltub ravitaktikast. Sõltumata valitud ravist, tekib enamus retsidiive kahe aasta vältel väljaspool operatsiooni piirkonda.

Pärast esmast RPLAd ja 2 keemiaravi kuuri on retsidiivide esinemissagedus 6% peamiselt 4 aasta vältel (37;42).

Pärast esmast RPLAd jälgimistaktikat rakendades on retsidiivide sagedus keskmiselt 35% (8-49%) peamiselt 4 aasta vältel (37;39;48). Retsidiivide sagedus sõltub patoloogilisest staadiumist: II A staadiumi korral esineb retsidiive vähem kui 50% ,samas II B staadiumi puhul on retsidiivi risk \geq 50% (37;39;42;49).

RPLA järselt võib kõhuõõne CT uuringu asendada USG uuringuga.

Protseduur	Aasta					Edasi
	1	2	3	4	5	
Füsikaalne uurimine	Üle 2 kuu	4 aastat	korda 2 aastat	korda 2 aastat	korda 2 aastat	korda 1 aastat
Tuumor Markerid	Üle 2 kuu	4 aastat	korda 2 aastat	korda 2 aastat	korda 2 aastat	korda 1 aastat
Rindkere Roentgen	Üle 2 kuu	4 aastat	korda 2 aastat	korda 2 aastat	korda 2 aastat	korda 1 aastat
Kõhuõõne CT	Algne vajadusel	edasi vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel
Kõhuõõne USG	2 aastat	korda 2 aastat	korda Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	vajadusel

a After RPLND, a baseline CT scan of the abdomen and pelvis is obtained, and repeated if clinically indicated thereafter.

b After primary chemotherapy, the retroperitoneum has to be monitored by means of CT scan at least twice during the first 2 years.

5.13.4.2 Esmase keemiaravi järgne retsidiiv

68-78% patsientidest (keskmiselt 75%) saavutab esialgse raviga täieliku ravivastuse (41;50;51). Retsidiivide sagedus on 5% ning ilmnevad peamiselt ajavahemikul 8 kuud kuni 2 aastat ravi lõppemisest. Siiski esineb ka hiliseid retsidiive 2-5% ning nende ilmumine on seotud osade prognostiliste faktoritega: algkolde histoloogia/ teratoomi elemendid ning metastaasi suurus $<$ 3 cm või $>$ 3 cm. Kõpsed teratoomid vajavad jälgimist 5-8 aastat (39). Kokkuvõtlikult on retsidiivide esinemissagedus 8% 5 aasta jooksul, progressioonivaba elulemus 92% ning üldine elulemus 97% (41).

Keemiaravi rakendamine ilma RPLA-ta nõuab laiendatud jälgimisskeemi. Üldjoontes kehtib sama skeem, mis RPLA + keemiaravi rakendamise järgselt, kuid kõhuõõne CT uuringut ei tohi ära jätta või asendada USG uuringuga (41;50;52). CT uuring on vajalik vähemalt kaks korda aastas esimesed 2 aastat

(vt. eelnev tabel).

5.13.5 Kliiniliselt II staadiumi seminoomi jälgimistaktika

Enamus kiiritusravi järgseid retsidiive tekivad esimese 2 aasta jooksul supraklavikulaarses piirkonnas või mediastiinumis. Kiiritusväljas esinevate retsidiivide sagedus on väga väike. Retsidiivi risk on 5-15% (42).

Protseduur	Aasta					
	1	2	3	4	5	> 5
Füsikaalne Uurimine	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda	2 korda	1 kord aastas
Tuumor markerid	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda	2 korda	1 kord/aastas
Rindkere Röntgen	6 korda	4 korda	3 korda	2 korda	2 korda	1 kord aastas
CT kõhuõõnest ja Vaagnast	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel
CT rindkerest	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel

5.13.6 Kliiniliselt IIC ja III staadiumi seminoomi ja mitte-seminoomi jälgimistaktika

Vastavalt IGCCG prognostilisele klassifikatsioonile, on üldine keskmine elulemus hea prognoosiga patsientidel 92%, keskmise prognoosiga grupil 80% ja halva prognoosi puhul 48% (52). IIC staadium grupeeritakse üldiselt hea prognoosi gruppi (39). Keemiaravi järgselt on vajalik hoolikas jälgimine, kui retroperitoneaalne metastaas vähenes vähemalt 90% ning algtuumoris ei esinenud teratoomi komponente. Siiski esineb vale-negatiivseid CT uuringuid vahemikus 8-37% (44). Mitte-seminoomi puhul on see 20% (44). Kaugelearenenud haiguse puhul on oluline rutiinne tuumor markerite määramine koos füsikaalse uurimisega. Teratoomi diagnoosimiseks on kõhuõõne CT uuring vajalik vähemalt kord aastas.

Protseduur	Aasta					
	1	2	3	4	5	>5
Füsikaalne Uurimine	Iga kuu	Üle 2 kuu	4 korda	3 korda	2 korda	1 kord aastas
Tuumor markerid	Iga kuu	Üle 2 kuu	4 korda	3 korda	2 korda	1 kord aastas
Rindkere röntgen	Iga kuu	Üle 2 kuu	4 korda	3 korda	2 korda	1kord aastas
Kõhuõõne CT	1 kord aastas	1 kord aastas	1 kord aastas	1 kord aastas	1korda aastas	1 kord aastas
Rindkere CT	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel
Peaaju CT	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel	Vajadusel

5.13.7 Kirjandus

1.Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D

The utility of Follow-up testing after curative cancer therapy. JGIM 1997;12:318-331.

2.Rathmell AJ, Brand IR, Carey BM, Jones WG.

Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993;5:34-38. EBM III.

3.Gietema JA, Meinardi MT, Sleifer DT, Hoekstra HJ, van der Graaf WT.

Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-

up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1616-1620. EBM III

-
4. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes
Short-course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council Report. *J Clin Oncol* 1996;14:1106-1113.
 5. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holtl W. EBM III.
Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441-448. EBM IIa.
 6. Bohlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE.
Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999;161:1148-1152. EBM III.
 7. Lashley DB, Lowe BA.
A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:405-423.
 8. Bosl GJ, Motzel RJ.
Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-253.
 9. Tjan-Heijnen VCG, Oosterhof GON, de Wit R, de Mulder PHM.
Treatment of germ cell tumours: state of the art. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:110-117.
 10. Baniel J, Donahue JP.
Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) non seminomatous testicular tumor. *AUA Update Series* 1997;16 (lesson 7):49-56.
 11. Lowe BA.
Surveillance versus nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy in stage I germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20:75-83. EBM IIb.
 12. Sternberg CN.
Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20:93-109. EBM IIb.
 13. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA.
Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-1768. EBM IIb.
 14. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, Perez DJ, Dady PJ, Forgeson GV, Kennedy IC.
Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumors: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *Br J Urol Int* 1999;83:76-82. EBM IIb.
 15. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HW, Molenaar WM, Freling NJ, Droste JH, Schraffordt Koops H.
Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol* 1995;13:1188-1194. EBM III
 16. Schmoll HJ, Weissbach L.
Diagnostik und Therapie von Hodentumoren, Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz, Halle (Saale), 1996. EBM IIa-IIb-III.
 17. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, Fossa SD, Paus E.
Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatoustestis cancer. Value of

- pre-and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990;1:281-288. EBM Ib.
18. Oliver RTD, Raja M-A, Ong J, Gallagher CJ.
Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. *J Urol* 1992;148:1453-1456. EBM Ib.
 19. Warde P, Jewett MA.
Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998;25:425
 20. McCaffrey JA, Bajorin DF, Motzer RJ.
Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:389-395.
 21. Buchholz TA, Walden TL, Prestidge BR.
Cost-effectiveness of post-treatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. *Cancer* 1998; 82:1126-1133. EBM III.
 22. Tana S, Cerrotta A, Gardani G, Palazzi M, Pizzocaro G.
Post surgical policy in stage I testicular seminoma: cost and benefit of prophylactic irradiation in a long-term experience. *Tumori* 1997;83:918-921. EBM III.
 23. Sharda NN, Kinsella TJ, Ritter MA.
Adjuvant radiation versus observation: a cost analysis of alternate management schemes in earlystage testicular seminoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2933-2939. EBM III.
 24. Sultanem K, Souhami L, Benk V, Bahary JP, Roman T, Shenouda G, Freeman C.
Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:455-459. EBM III.
 25. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reeds NS, Widmer B, Stenning SP.
Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:1146-1154. EBM Ib.
 26. Kiricuta IC, Sauer J, Bohndorf W.
Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: a study of postorchietomy paraaortic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:293-298. EBM Ib.
 27. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P.
Long term results and morbidity of paraortic compared with paraorticand iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001;21:2989-2993. EBM III.
 28. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Naylor S, Tenning SP.
A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MSC TE 18). *E J Cancer* 2001; 37 (1) abstract book : S 157. (Abstract 572). EBM Ib.
 29. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Goodman P, Jewett MA.
Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995;13:2255-2262. EBM III.
 30. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue PJ.
Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*2001;13:296-300.
 31. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O.
Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation

- morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:383-388. EBM III.
32. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP.
Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 1995;154:1370-1372. EBM III.
33. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, Rorth M, Schultz H.
Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;14:1931-1934. EBM III.
34. Allhoff EP, Liedke S, de Riese W, Stief C, Schneider B.
Stage I seminoma of the testis: adjuvant radiotherapy or surveillance? *Br J Urol* 1991;68:190-194. EBM IIb.
35. Krege S, Kalund G, Otto T, Goepel M, Rubben H.
Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol* 1997;31:405-407. EBM IIb.
36. Dieckmann KP, Krain J, Kuster J, Bruggeboes B.
Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:63-66. EBM IIb.
37. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson DF, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT.
Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-1438. EBM Ib.
38. Bukowski RM.
Management of advanced and extragonadal germ-cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20:153-160.
39. Frohlich MW, Small EJ.
Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998;25:451-459.
40. Baniel J, Donohue JP.
Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) nonseminomatous testicular tumors. *AUA Update Series* 1997;7:50-55.
41. Horwich A, Norman A, Fisher C, Hendry WF, Nicholls J, Dearnaley DP.
Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994;151:72-77. EBM III.
42. Fair W, Dalbagni G, Machele Donat S, Theodorescu D.
Evaluation and follow-up of patients with urologic cancer. *AUA Office of Education Publications* 9958 PG, 1999.
43. Pizzocaro G.
Non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT) of the testis: diagnosis and management, stage by stage. *European Urology Update Series* 1997;6:139-145.
44. Sheinfeld J, Bajorin DF, Solomon M.
Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 1997;3:18-23.
45. Little JS, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP.
Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1994;152:1144-1149. EBM III.
46. Aas N, Kaasa S, Lund E, Kaalhus O, Heier MS, Fossa SD.
Long-term somatic side-effects and morbidity in testicular cancer patients. *Br J Cancer*

- 1990;61:151-155. EBM III.
47. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrlle R, Rowland RG, Einhorn LH.
The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University Experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995;153:85-89. EBM III.
 48. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE, Donohue JP.
Risk of systemic metastases in clinical stage nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000;163:1721-1724. EBM III.
 49. Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R.
Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumor stage II. *Int J Androl* 1987;10:277-284.
 50. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F, Chong C, Ogden S, Ayala AG, von Eschenbach AC, Johnson DE, Samuels ML.
Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 1987;5:906-911. EBM IIb.
 51. Sternberg CN.
Role of primary chemotherapy in stage I and low volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20:93-109.
 52. Foster RS, Donohue JP.
Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am* 1998;25:479-484.

6 PEENISEVÄHI RAVIJUHHIS

Kasutatud alusmaterjal:

E. Solsona, F. Algaba, S. Horenblas, G. Pizzocaro, T. Windahl. Guidelines on penile cancer. European Association of Urology, 2004.

6.1 Taust

Peenise kartsinoom (PK) on harvaesinev pahaloomuline kasvaja esinemissagedusega 0,1-7,9 juhtu 100 000 mehe kohta – Euroopas 0,1-0,9 juhtu 100 000 mehe kohta, mõnedes Aasia, Aafrika ja Lõuna-Ameeriks piirkondades kuni 19 juhtu 100 000 mehe kohta. Eestis diagnoositi 1999. aastal 5 esmasjuhtu.

PK metastaseerub lümfogeenselt, põhiliselt emboliseerumismehhanismi teel. Kaugmetastaasid on harvad ja see toimub vaskulaarse leviku teel. Haigus levib järk-järgult esmalt kubemesõlmedesse, seejärel vaagnapiirkonna sõlmedesse ja seejärel toimub kaugmetastaseerumine. Seetõttu diagnoositakse harva kaugmetastaase või vaagnasõlmi ilma et kubemesõlmed oleks haaratud.

Primaarselt lähtub kasvaja 48% lukutiosast, 21% eesnahalt, 6% *sulcus coronaris*elt ja 2% juurepiirkonnast. Palpeeritavad kubemesõlmed on olemas pooltel esmaselt diagnoositud juhtudel, kuid 17-45% juhtudest on tegemist põletikulise suurenemisega algkolde infektsioonist. Rohke nahaaluse lümfidrenaazhi tõttu on küllalt sage bilateraalne kubemesõlmede haaratus. Umbes 20% mittepallpeeritavate sõlmede puhul on olemas mikrometastaasid. Metastaseerumise riskifaktorid on algkolde invasiooni sügavus, tuumori differentseerumise aste, lümfi- ja veresoonte ning kavernooskeha haaratus.

Üldine 5-aasta elulemus on PK puhul 52%, varieerudes 65%st negatiivsete sõlmede korral 27%ni positiivsete sõlmede puhul. Positiivsete vaagnasõlmede korral on see 0-38%. Kuna enamus patsiente on vanemad mehed, siis on haigusele iseloomulik aeglane kasv. Surmapõhjuseks on sagedamini infektsioon või haavandunud tuumori verejooks.

PK ravis on endiselt palju vastuolulist. Parema elukvaliteedi huvides on alkolde ravis prevaleeruv organit säilitavad raviviisid. Erimeelsused valitsevad lümfadenektoomia ulatuses N+ patsientide puhul. PK tekkes on olulised sotsiaal-kultuurilised tegurid kuivõrd 44-90% patsientidest esineb samaaegne fimooos. Samuti on näidatud põhjuslikku seost HPV (inimpapilloomiviiruse) ja PK vahel. Kuna heal sotsiaal-majanduslikul järjel olevates maades on PK haruldane haigus, puuduvad ulatuslikud randomiseeritud uuringud, mis pakuksid tõendus põhjust informatsiooni PK parimaks raviks.

6.2 Patoloogia

PK valdav (>95%) pahaloomuline haigus on lameakuline vähk (LRV), maligne melanoom ja basaarakuline vähk on vähemlevinud. Mesenhümaalsed tumorid (Kapposi sarkoom, angiosarkoom) on haruldased (<3%) ning peenis on ka väga haruldane metastaseerumispäik.

PK prekantseroosid.

- peenise nahasarv
- Bowen'i tõve papuloosne vorm
- intraepiteliaalne neoplaasia (*Ca in situ*, Queyrat erütroplaasia, Bowen'i tõbi)
- *balanitis xerotica obliterans*

LRV

- klassikaline
- basalioidne
- verrukoosne:
 - kondülomatoosne
 - verrukoosne
 - papillaarne
 - segavorm
- sarkomatoidne
- adenoskvamoosne

Anatoomilised paikmed:

1. Eesnähk (C60.0)
2. Sugutilukk (C60.1)
3. Sugutikeha (C60.2)

6.3 TNM klassifikatsioon (UICC 2002)

T primaarne tuumor

- TX primaarne tuumor ei ole diagnoositav
 T0 primaarset tuumorit ei ole
 Tis *Carcinoma in situ*
 Ta Mitteinvasiivne verrukoosne kartsinoom
 T1 Tuumor kasvab nahaalusesse sidekoesse
 T2 Tuumor kasvab korgas- või kavernooskehasse
 T3 Tuumor kasvab kuitisse või esnäärmesse
 T4 Tuumor kasvab üle naaberstruktuuridesse

N regionaalsed lümfisõlmed

- NX Regionaalseid lümfisõlmi ei saa hinnata
 N0 Regionaalsete lümfisõlmede haaratust ei esine
 N1 Metastaas üksikus pindmises kubemesõlmes
 N2 Hulgimetastaasid või bilateraalsed pindmised sõlmed
 N3 Metastaasid süvakubemesõlmedes või parailiikaalsetes lümfisõlmedes, ühe- või kahepoolselt

M kaugmetastaasid

- MX Kaugmetastaase ei saa hinnata
 M0 Kaugmetastaasid puuduvad
 M1 Kaugmetastaasid olemas

G histopatoloogiline differentseerumisaste

- GX differentseerumisastet ei saa hinnata
 G1 hästi differentseerunud
 G2 mõõdukalt differentseerunud
 G3-4 madalalt differentseerunud

Stadiumid

0 staadium	Tis, Ta	N0	M0
I staadium	T1	N0	M0
II staadium	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
III staadium	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
IV staadium	T4	iga N	M0

iga T	N3	M0
iga T	iga N	M1

PK riski- ja prognostilised faktorid

Fimoos ja krooniline ärritus koos halva hügieeniga on sageli seotud PKga, varane ümberlõikamine pakub head kaitset PK vastu. Tugev tõestus on olemas ka HPV tüve 16 ja 18 suhtes – seotud poolte juhtudega. *Ca in situ*, teravad kondüloomid ja basalioid on seotud 90% PK juhtudega.

Parimateks elulemuse prognostilisteks faktoriteks on lümfisõlmede haaratus ja ekstrakapsulaarne levik. Mõlemat tegurit tuleb arvestada järelravi määramisel peale lümfadenektoomiat.

Prognostilistest faktoritest on tähtsamad algkolde asetus, mõõtmed, differentseerumisaste, kavernooskeha invasioon ja mitme teguri koosinemine. Oluline on arvestada ka vaskulaarset ja lümfaatilist invasiooni ja invasiooni sügavust. Molekulaarseid markereid ei ole praegu kasutusel.

6.4 Diagnostika

6.4.1 Algkolle

Esmaseks algkolde diagnoosimiseks piisab sageli patsiendi ülduuringust, mille abil on võimalik määrata kahtlustatava ala suurim mõõde, asetus peenisel, kahjustuste suurus ja välimus (värvus ja kuju - lame, sõlmeline, papillaarne, haavanduv) ning suhe naaberstruktuuridega (ureetra, kavernoos- ja spongioskeha suhtes). Tsütoloogia või histoloogia on tingimata vajalik enne raviotsust, kusjuures väga oluline on ka differentseerumisaste. Morfoloogiliseks uuringuks sobivad intsisioonbiopsia, jäme- ja peennõelaspirtsatsioon ning haribiopsia. KT ja MRT võivad olla abiks tuumori invasiooni hindamisel. Peenise USG ei ole soovitatav väikesemõõdulise invasiooni hindamiseks.

6.4.2 Regionaalsed sõlmed

Mittepalpeeritavate kubemesõlmede korral ei ole tingimata vaja radioloogilist või histoloogilist uuringut. Vaid algkolde ebasoodsate prognostiliste faktorite olemasolul on näidustatud kubemesõlmede kirurgiline patoloogiline stadiierimine. Valvurlümfisõlme uuring Cabanas'i meetodil ei ole suure väärtusega tõttu näidustatud. On olemas värske tõendus 100% spetsiifilisuse ja 78-80% tundlikkusega dünaamilise piirivalvursõlme biopsiameetodi kohta, kus kasutatakse isosulfaan-sinist koos ⁹⁹Tc-kolloid sulfaadiga. Paraku puuduvad dünaamilise valvurlümfisõlme uuringu kohta randomiseeritud uuringud.

Palpeeritavate sõlmede puhul tule kirjeldada nende mõõdet, uni- või bilateraalselt asetsemist, nende hulka ja liikuvust, asetsust teiste struktuuride suhtes ning skrootumi või jalaturse olemasolu. Kui esmaselt diagnoositud sõlmedest pooled on põletikulised, siis jälgimisperiodil leitud sõlmedest peaaegu kõik on metastaatilised. Seetõttu tuleb sõlmi hinnata tingimata ka paar nädalat peale algkolde ravi. Sõlmede histoloogiliseks uuringuks sobib nii peennõel aspiratsioon, jämenõelbiopsia või avatud biopsia. Negatiivse vastuse kuid kahtlaste sõlmede püsimisel on pigem soovitatav biopsiat korrata kui toetuda radioloogilistele uuringutele (KT, MRT). Viimaste väärtus on suurem haiguse stadiierimisel. Postronemissionotomograafia (PETi) näidustus on uurimisel.

6.4.3 Kaugmetastaasid

Kaugmetastaaside uuringuid tuleks alustada vaid juhul kui on kinnitunud regionaalsete metastaaside olemasolu. Vaagna ja kõhuõõne KT on soovitatav positiivsete kubemesõlmede korral ja tuleb arvestada, et tegemist ei ole usaldusväärse uuringuga. Rindkere röntgen on vajalik regionaalsete sõlmede olemasolul ja skeleti stsintigraafia üksnes sümptomaatilistel juhtudel.

6.5 Juhised PK diagnoosimiseks

Algkolle

1. Patsiendi uurimine koos kahtlustuse üksikasjaliku kirjeldamisega on obligatoorne
2. Tsütoloogiline või histoloogiline uuring on nõutav
3. Kavernooskeha invasiooni hindamiseks võib kasutada peenise USG, vajadusel lisauuringuna MRT

Regionaalsed sõlmed

1. Patsiendi uuring on obligatoorne
2. Mittepalpeeritavate sõlmede puhul ei ole näidustatud radioloogilised ega histoloogilised uuringud; keskmise ja kõrge riski puhul on näidustatud dünaamiline valvurlümfisõlme uuring
3. Palpeeritavate sõlmede korral on obligatoorne üksikasjalik kahjustuse kirjeldus ja histoloogiline uuring

Kaugmetastaasid

1. Vaagana- ja kõhupiirkonna KT on soovitatav
2. Rindkere röntgen on soovitatav
3. Rutiinsed laboratoorse uuringud on lisavõimaluseks
4. Skeletistsintigraafia on näidustatud vaid sümptomaatiliste juhtude korral

6.6 Ravi

6.6.1 Alpkolle

- 1) Intraepiteliaalsete neoplaasiade korral peaks olema organ-säilitav ravi eelisvalik. Häid tulemusi on saadud laserravist, krüoteraapiast, fotodünaamilisest ravist, paiksest 5% imikvimoodist, 5-fluoruratsiil kreemist, paiksest ekstsisioonist ja Moh' operatsioonist.
- 2) Ta-1 G1-2 tuumori puhul, kui on olemas eelduseks regulaarseks järelkontrolliks, on orgn-säilitav ravi eelisvalikuks. Häid tulemusi on andnud laseravi, lokaalne ekstsisioon koos rekonstruktiivse kirurgiaga, kiiritusravi (sh lähiravi), glansektomia. Laser- ja kiiritusravi pakuvad organ-säilitavat võimalust 55-84%. Lokaalse retsidiiveerumise seisukohast ei ole nimetatud meetoditel olulist erinevust, küll on kirurgia korral on oluline löikepiiri patoloogiline uuring. Kuivõrd lokaalne retsidiiveerumine on antud juhul tähtsaim prognostiline faktor, tuleks eelistada tõenäoliselt ebaregulaarse järelkontrolli eeldusel peenise osalist amputatsiooni.
- 3) T1 G3 või T \geq 2 leviku korral on standardraviks peenise osaline või täielik amputatsioon
- 4) Lokaalse retsidiivi korral peale konservatiivset ravi on eelisvalikuks taas konservatiivne ravi, kui ei ole tegemist kavernooskeha invasiooniga. Kui on aga tegemist laialdase või sügava invasiivse retsidiiviga, tuleb eelistada peenise osalist või täielikku amputatsiooni.
- 5) Kiiritusravi (sh lähiravi) võib anda suurepärase tulemuse ka infiltratiivse alla 4 cm tuumori korral. Hilistüsistused (meetaalstennoos, nahanekroos) ei ole sagedased.

6.6.2 Regionaalsed sõlmed

PK ravi edukuse määrab lümfisõlmede seisund ja nende ravi. Lümfadenektoomia on tõhus kuid tüsusterohke (30-50%) raviviis positiivsete sõlmede korral.

1) **Mittepalpeeritavate sõlmede** puhul hinnatakse kolme riskigrupi retsidiiveerumise suhtes:

- madal riskigrupp (pTis, pTaG1-2 või pT1G1), kus mikrometastaseerumise tõenäosus on all 16%; ebaregulaarse järelkontrolli eeldusel on soovitatav teha "modifitseeritud" lümfadenektoomia,
- kekmissel riskigrupi (T1G2) kuuluvad patsiendid haiguse vaskulaarse või lümfogeense invasiooniga siin on tähtis regulatoorne järelkontroll. "Modifitseeritud" lümfadenektoomia vajalikkuse üle võib otsustada dünaamilise valvurlümfisõlme uuringu alusel. Selle võimaluse puudumisel tuleb eelistada lümfadenektoomiat;
- kõrge riskigrupp (T \geq G3), kus metastaseerumise tõenäosus on 68-73%, on radikaalne lümfadenektoomia obligatoorne.

2) **Palpeeritavate histoloogiliselt positiivsete** sõlmede korral on eelisvalikuks bilateraalne radikaalne ingvinaalne lümfadenektoomia. Erimeelsused valitsevad küsimuses millal teostada vaagnalümfisõlmede lümfadenektoomiat. Kui kaks või enam lümfisõlme on osutunud positiivseks, on vaagnasõlmede haaratuse tõenäosus 30% ja vaagna lümfadenektoomia on näidustatud.

Fikseerunud kubememassi või kliiniliselt positiivsete (KT või MRT) vaagnasõlmede korral annab induktsioonkemoterapia täieliku ravivastuse 21-60% juhtudest. Sellele peab järgnema radikaalne ilio-ingvinaalne lümfadenektoomia. Teine võimalus on kasutada preoperatiivset kiiritusravi, kuid sellel juhul tuleb arvestada suurenenud tüsistuste hulga lümfadenektoomia järgselt.

Palpeeritavate kubemesõlmede ilmnemisel jälgimisperioodil on kaks ravivalikut:

- Radikaalne bilateraalne ingvinaalne lümfadenektoomia samadel kriteeriumitel kui eeltoodud;
- Kahjustatud poole ingvinaalne lümfadenektoomia, kui on olnud pikk haigusvaba periood. Bilateraalne sõlmede haaratus tekib tavaliselt samaaegselt või väga lühikese aja jooksul.

Adjuvantne keemiaravi on näidustatud kui olemas kaks või enam positiivset sõlme patoloogilisel uuringul.

6.7 Juhised PK raviks

6.7.1 Alkolde ravi

6.7.1.1 Intraepiteliaalne neoplaasia

- Peenist-säilitav strateegia on valikmeetodiks

Ta-1G1-2

- Peenist-säilitav strateegia on valikmeetodiks

- ebaregulaarse järelkontrolli eeldusel kaaluda osalist amputatsiooni

T1G3, T≥2

- valikmeetodiks osaline või täielik amputatsioon või emaskulinisatsioon

- konservatiivne ravi selekteeritud patsientidel

- kemoterapia järgneva konservatiivse raviga peaks toimuma uuringurühmas

6.7.1.2 Lokaalne retsidiiv

- kui pole kavernooskeha infiltratsiooni on soovitatav säästlik ravi

- kui on tegemist infiltratiivse retsidiiviga on näidustatud osaline või täielik amputatsioon

6.7.2 Regionaalsete mittepalpeeritavate kubemesõlmede ravi

pTis, pTaG1-2, pT1G1 (madal metastaseerumisrisk)

- jälgimistaktika on soovitatav

- ebaregulaarse järelkontrolli eeldusel on soovitatav „modifitseeritud“ lümfadenektoomia

pT≥2 või G3 (kõrge metastaseerumisrisk)

- „modifitseeritud“ või radikaalne lümfadenektoomia on valikmeetodiks

pT1G2 (keskmine risk metastaseerumiseks)

- kui puudub vaskulaarne või lümfiteede invasioon või kasutada jälgimistaktikat

- kui vaskulaarne või lümfiteede invasioon on jälgitav tuleb eelistada „modifitseeritud“ lümfadenektoomiat

- dünaamilise piirivalvursõlme uuringu positiivse leiu korral tuleb eelistada „modifitseeritud“ või radikaalset lümfadenektoomiat

6.7.3 Palpeeritavate või histoloogiliselt positiivsete kubemesõlmede ravi

- standardravi on bilateraalne radikaalne lümfadenektoomia

- kui on olemas vähemalt kaks positiivset kubemesõlme või ekstrakapsulaarne invasioon on näidustatud vaagnasõlmede lümfadenektoomia

- kui kontralateraalset puuduvad palpeeritavad kubemesõlmed, siis tuleb kaaluda „modifitseeritud“ lümfadenektoomia võimalust

- fikseeritud kubemesõlmede või kliiniliselt positiivsete vaagnasõlmede korral on näidustatud induktsioonkemoterapia sellele järgneva radikaalse ilio-ingvinaalse lümfadenektoomiaga; teine valik oleks kasutada preoperatiivset kiiritusravi

- kui positiivsed kubemesõlmed ilmnevad jälgimisperiodil on kaks ravivalikut: bilateraalne radikaalne ingvinaalne lümfadenektoomia või kahjustatud poole ingvinaalne lümfadenektoomia, kui on olnud pikk haigusvaba periood. Adjuvantne keemiaravi on näidustatud kui olemas kaks või enam positiivset sõlme või ekstrakapsulaarne haaratus patoloogilisel uuringul; teine võimalus on adjuvantne kiiritusravi

6.7.4 Integreeritud ravi

Kui esmase diagnoosi ajal on tegemist lisaks algkoldele ka lümfogeensete metastaasidega, tuleks kogu probleem lahendada samaaegselt. Kui on tegemist esmaselt vaagna matestaasidega, tuleks alustada induktsioonkemoterapiaga ja hiljem vastavalt ravivastusele läbi viia kas radikaalne või palliatiivne kirurgia või siis kiiritusravi. Kemoterapiat metastaatilise haigusega patsientidel tuleks selle

suhteliselt vähese efektiivsuse tõttu rakendada vaid heas üldseisundis patsientidele vajadusel koos teiste palliatiivsete protseduuridega.

6.7.5 Elukvaliteet

Kuigi PK on suure tõenäosusega ravitav pahaloomuline haigus, tuleb arvestada ravitüsistuste rohkusega. Puudub konsensus osalise peenise aputatsiooni mõjust elukvaliteedile. Enam loetakse seda elukvaliteeti kahjustavaks Euroopas. Raviotsuseid tehes tuleb arvesse võtta nii patsientide iga, üldseisundit, sotsiaal-majanduslikku olukorda, geograafilist asukohta, seksuaalfunktsiooni, patsiendi motivatsiooni ja psühholoogilist seisundit.

6.7.6 Tehnilised aspektid

Tähtsaimad tegurid konservatiivse ravi määramisel on protseduuri lihtsus, tüsikkus ja arsti kvalifikatsioon. Tsirkumtsiisio on enne lähiravi obligatoorne.

Osalise amputatsiooni korral tuleb lõige teha 2 cm tuumori proksimaalsest servast, kuid kindlasti peab patoloog hindama lõikepiiri olukorda.

Radikaalse ingvinaalse lümfadenektoomia piirid on kubemeligament, *m.adductor*, *m.sartorius* koos reieveeni ja -arteriga.

„Modifitseeritud“ ingvinaalse lümfadenektoomia korral tuleb säästa v. *Saphena*'t ja piirduda 1-2 cm välimisest ja alumisest kubemekanali seinast. Sellisena on tegemist suhteliselt vähetüsiliku protseduuriga.

Lümfadenektoomia tüsistuste hulk on suhteliselt suur hoolimata paranenud kirurgilistest tehnikatest nagu paksem ja vähem ekstensiivne nahalapp nekroosiohu vähendamiseks, reieveeni katmine *m.sartorius*'ega, lümfiteede säästmine jalaturse vältimiseks, antikoagulatiivne ravi nii operatsiooni ajal kui selle järel süvaveeni- ja kopsutromboosi ennetamiseks.

Vaagnasõlmede lümfadenektoomia sisaldab välimise niude- ja ilio-obturatoorse lümfibasseini eemaldamise, piirideks on ülalt iliakaalbifurkatsioon, väljast ilio-ingvinaalne närv ja mediaalselt *n.obturatorius*.

6.7.7 Kemoteraapia (KT)

KT peaks läbi viima keemiaraviarst.

Adjuvantne KT koosneb kahest kuurist CIS ja 5FU skeemiga või VCR, MTX ja BLM kord nädalas 12 nädala jooksul ambulatoorse ravina. Selline skeem koos järgneva radikaalse lümfadenektoomiaga andis 82% patsientidest 5-aastase elulemuse, vaid 37% patsientidest said sama tulemuse ainult lümfadenektoomia korral.

Neoadjuvantse KT valik fikseeritud kubemesõlmed puhul on 3-4 kuuri CIS ja 5FU skeemiga. Pooled patsientidest muutusid selle skeemiga operaabelseks ja veerand tervistused operatsiooni järgselt. Kaugelearenenud PK puhul ei ole KT laialdaselt kasutausel.

6.7.8 Radioteraapia (RT)

Algolde ravis on saavutatud KR (sh lähiravi) abil täielik ravivastus 56-70% patsientidest. Jääktuumori (16-40%) korral aitab lokaalset kontrolli säilitada järelkirurgia. Peamised tüsistused RT korral on meatuse stenoos (15-30%) ureetra striktuur (20-30%) ning teleangiektasiasid (90%). Kaugtüsistusena tuleb arvesse nekroos, mida ei ole alati lihtne eristada retsidiivtuumorist.

Profülaktiline RT mittepallpeeritavate kubemesõlmede korral ei ole näidustatud, kuna see ei hoiä ära metastaaside hilisemat teket. Patoloogiliste sõlmede puhul ei parada RT 5 aasta elulemust ja eelistada tuleb kirurgilist ravi, mis annab poole parema tulemuse.

Preoperatiivne RT fikseeritud kubemesõlmede puhul võib suurendada operaabelsust, kuid viimastel andmetel tuleks taolistel juhtudel eelistada KT.

Adjuvantset RT võib kasutada lokaalsete retsidiivide vähendamiseks.

6.7.9 Jälgimine

PK on üks vähestest pahaloomulistest kasvajatest, kus lümfadenektoomia võib anda väga hea tulemuse isegi sõlmede haaratuse korral. Samas on see protseduur seotud küllalt kõrge

tüsistusteohuga. See seab arsti ette dilemma tasakaalustatud ravivalikutest – kas eelistada konservatiivsemaid raviviise või tüsistusterohkemaid. Seetõttu on jälgimine sageli määrava tähendusega ravitaktikate valikul. Enamus juhtudel tekivad retsidiivsed kasvaja kahe aasta jooksul. Kuivõrd PK on seotud sageli kehva sotsiaal-majandusliku olukorraga, siis on ka jälgimine sellistel patsientidel problemaatiline.

Algolde puhul sõltub retsidiiveerumine valitud raviviisist. Osalise või täieliku peenise reseksiooni korral taastekib haigus 0-7% juhtudest, konservatiivsemate raviviiside puhul võib retsidiiveerumise sagedus ulatuda 50%ni. Lokaalsete retsidiivide teke ei oma mõju üldelulemuse näitajatele. Vastuolulised on seisukohad mittepallpeeritavate kubemesõlmede käsitlemise osas – on näidatud sarnaseid elulemustulemusi nii lümfadenektomeeritute kui jälgitavate grupis (). Peamine jälgimisviis on patsiendi füüsikaline uuring. Kui esmastest kubemesõlmedest ligi pooled võivad olla infetsiooset päritolu, siis jälgimisperioodil tekkinud sõlmed on alati metastaatilise päritoluga. Vaagna- ja kopsu metastaaside uuringus on lisameetoditeks KT ja rixidone röntgen.

Jälgimise intervall ja strateegia sõltub otseselt esmasest raviviisist:

- kui algkolle oli ravitud konservatiivsel viisil (lokaalne reseksioon, laser- või lähiravi, Moh' protseduur), siis on Kuna haiguse retsidiiveerumiskaldumus on suur, siis pakub sage jälgimisintervall paremaid ravitulemusi. Peale osalist või täielikku penektoomiat on jälgimisintervall 4 kuud 2 aasta jooksul, järgneva aasta jooksul 6 kuud ning seejärel kord aastas
- peale lümfadenektomia peaks järelkontroll toimuma iga 4 kuu järel 2 aasta jooksul, järgneva aasta jooksul 6 kuu järel ning seejärel kord aastas.

6.7.10 PK jälgimise juhised

6.7.10.1 Alkolde ravi

- konservatiivse ravi korral on tagasikutsumise intervall järgneva 2 aasta jooksul 2 kuud ning järgneva aasta jooksul 3 kuu järel, hiljem 6-kuuline jälgimisintervall
- osalise või totaalset penektoomia korral on järelkontroll iga 4 kuu järel 2 aasta jooksul, järgneva aasta jooksul 6 kuu järel ning seejärel kord aastas

6.7.10.2 Regionaalsete- ja kaugmetastaaside ravi

- kui ingvinaalse lümfadenektomia järgselt pN0, siis vaatlus iga 4 kuu järel 2 aasta jooksul, järgneva aasta jooksul 6 kuu järel ning seejärel kord aastas
- kui ingvinaalse lümfadenektomia järgselt pN1-3, siis spetsiifilist jälgimist ei soovita, vaid uuringud vastavalt vajadusele
- luuskenneerimine ja teised uuringud vastavalt sümptomaatilistele vajadustele