

Revijalni članak

LEČENJE HRONIČNOG KANCERSKOG BOLA KOD UROLOŠKIH BOLESNIKA

Nebojša Lađević^{1,2}, Vesna Jovanović^{1,2}, Jelena Jovičić¹, Nikola Lađević³

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

³Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Rad je primljen 2.7.2019, revidiran 2.8.2019, prihvaćen 5.8.2019.

Sažetak

Hronični kancerski bol predstavlja značajan klinički problem u celom svetu. Njegovi uzroci su multifaktorijalni i kompleksni, variraju sa nizom faktora i procesa vezanim kako za tumorski proces tako i za samog domaćina. Iako se kvalitet farmakološkog lečenja kancerskog bola popravio poslednjih decenija, smatra se da čak 1 od 3 bolesnika sa kancerskim bolom ne dobija lekove za tretman bola koji odgovaraju njegovom intenzitetu. Hronični kancerski bol kod uroloških bolesnika može da ima različite osobine, s obzirom na to da su ovi karcinomi poreklom od različitih organa (prostate, testisa, bubrega, nadbubrežne žlezde, mokraćne bešike, penisa). Karakteristično za urogenitalne neoplazme jeste da veoma često metastaziraju u kosti (kičmene pršljenove, karlicu, kosti glave) i povezane su sa patološkim frakturama, hiperkalcemijom i neurološkim deficitima, što dovodi do značajnog smanjenja kvaliteta života. Bol uzrokovan koštanim metastazama je nociceptivni bol, ali može biti i udružen sa neuropatskim bolom, ukoliko tumor izvrši kompresiju ili invaziju nerava, kičmene moždine ili nervnih plexusa. Oko 70–90% uroloških bolesnika sa karcinomom može biti adekvatno lečeno pridržavanjem preporuka Svetske zdravstvene organizacije za tretman kancerskog bola. Međutim, često je potrebno da se u razmatranje uzme i primena dodatnih metoda, kao što su zračenje ili psihosocijalno lečenje pacijenata.

Ključne reči: kancerski bol; terapija bola; urološke neoplazme; koštane metastaze

Review article

TREATMENT OF CHRONIC CANCER PAIN IN UROLOGIC PATIENTS

Nebojša Lađević^{1,2}, Vesna Jovanović^{1,2}, Jelena Jovičić¹, Nikola Lađević³

¹Center for Anesthesiology and Reanimatology, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Urology Clinic, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Submitted July 2, 2019, Revision received August 2, 2019, Accepted August 5, 2019

Summary

Cancer pain remains a significant clinical problem worldwide. Cancer pain causes are multifactorial and complex and varying with a variety of factors and processes related both to the tumor process and to the host itself. Even though the quality of pharmacologic pain management has improved in the last decades, 1 in 3 patients do not receive pain medication appropriate for the intensity of experienced pain. Chronic cancer pain in urologic patients has different traits, since this carcinoma might originate from various organ: prostate, kidneys, adrenal glands, urinary bladder or the penis. Urogenital neoplasm very often metastasized into the bones (spine, pelvis and head bones) and they are associated with pathological fractures, hypercalcemia, and neurological deficits, which lead to a significant reduction in quality of life. Pain induced by bone metastases is nociceptive pain, but may also be associated with neuropathic pain if the tumor performs compression or invasion of the nerve, spinal cord or nerve plexus. In 70–90% of urological cancer patients pain can be adequately relieved by consistent adherence to the WHO cancer pain recommendations. However, additional pain relief therapies, such as radiation and psychosocial treatment of these patients have to be considered.

Keywords: cancer pain; pain therapy; urological neoplasm; bone metastases

Uvod

Hronični kancerski bol predstavlja značajan klinički problem u celom svetu. Njegovi uzroci su multifaktorijalni i kompleksni, variraju sa nizom faktora i procesa vezanim kako za tumorski proces tako i za samog domaćina. Patofiziologija hroničnog kancerskog bola i dalje nije u potpunosti razjašnjena, a najnovija laboratorijska istraživanja ukazuju na važan mehanizam unakrsne komunikacije ćelija kancera sa imunskim i neuralnim sistemom domaćina, koji može biti opšte prihvaćen za objašnjenje sindroma kancerskog bola. Iako se kvalitet farmakološkog lečenja kancerskog bola popravio poslednjih decenija, smatra se da čak 1 od 3 bolesnika sa kancerskim bolom ne dobija lekove za tretman bola koji odgovaraju njegovom intenzitetu. Takođe, ovi pacijenti su danas izloženi i novim terapijskim mogućnostima, kao što je imunoterapija, tokom relativno dugog vremenskog perioda. Neke od ovih metoda nose rizike od značajnih neželjenih efekata, uključujući bol¹.

Termin kancerski bol nema specifičnu definiciju. To je ustvari bol koji imaju bolesnici sa karcinomom, a koji zahteva stalno praćenje². Uzroci bola mogu biti različiti:

- Tumorska invazija i kompresija drugih tkiva od strane tumora
- Hirurški bol / bol posle biopsije tumora
- Bol posle radijacije (destrukcija tkiva)
- Neuropatije izazvane hemoterapijom ili nekom drugom terapijom
- Ishemija
- Inflamacija
- Visceralni bol zbog oštećenja organskih struktura ili opstrukcija
- Muskuloskeletni bol zbog smanjene pokretljivosti i artropatije
- Patološke frakture.

Kao što vidimo, jedino bol posle hirurške intervencije nastaje odmah posle samog događaja (operacije, biopsije), dok u ostalim slučajevima bol nastaje danima ili mesecima posle događaja (pojave tumora), ali je on sve jači i pogoršava se vremenom. Bol ne mora da traje konstantno, već se može javljati u intervalima, pojačavati sa pokretima ili u

određenim delovima dana. Veoma je bitan i drugi aspekt bola koji zavisi od bolesnikovog doživljaja patnje. Patnja je emocionalno stanje udruženo sa biološkim i psihosocijalnim događajima koji prete integritetu individue³.

Oko 1/3 bolesnika ima bol u trenutku dijagnoze karcinoma, dok oko 2/3 bolesnika sa uznapredovalim karcinomom bol opisuje kao umeren ili jak. Najvažnije je da 90% bolesnika sa kancerskim bolom može biti uspešno lečeno multidisciplinarnim pristupom.

Klasifikacija kancerskog bola:

1. Nociceptivni
 - a. Kosti
 - b. Meka tkiva
 - c. Organi
2. Neuropatski
 - a. Kompresija nerava
 - b. Infiltracija nerava
3. Mešoviti.

Karakteristike bolnih sindroma vezanih za karcinome u urologiji su prikazani u tabeli 1. Karakteristično za ove neoplazme jeste da veoma često metastaziraju u kosti (kičmene pršljenove, karlicu, kosti glave) i povezane su sa patološkim frakturama, hiperkalcemijom i neurološkim deficitima i dovode do značajnog smanjenja kvaliteta života. Oslobođanje alogenih supstanci u tkivima, mikrofrakture i pritisak na periost su glavni uzroci bola⁴. Bol uzrokovan koštanim metastazama je nociceptivni bol, ali može biti i udružen sa neuropatskim bolom, ukoliko tumor izvrši kompresiju ili invaziju nerava, kičmene moždine ili nervnih pleksusa. Oko 1/3 bolesnika ima neuropatski bol. Nociceptivni bol se dobro lokalizuje i pojačava se pri pokretu, ali može da se javlja i u mirovanju. Neuropatski bol najčešće ima kvalitet konstantnog pečenja, žarenja i ponekad opiodi nisu dovoljni u terapiji, pa se dodaju i koanalgetici.

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) predlaže terapiju bola po takozvanim „analgetskim stepenicama”, gde se postepeno uvode sve jači analgetici. Oko 70–90% uroloških bolesnika sa karcinomom može adekvatno da se leči pridržavanjem preporuka Svetske zdravstvene organizacije za tretman kancerskog bola. Međutim, često je potrebno da se u razmatranje uzme i primena dodatnih metoda, kao što su zračenje ili psihosocijalno lečenje.

Tabela 1: Karakteristike bolnih sindroma vezanih za karcinome u urologiji

Zahvaćeno područje	Vrsta karcinoma	Najčešći opis bola	Prilog
Dugačke kosti	P	Oštar, kucajući, pritiskajući	Pojačava se sa pokretom, moguće frakture.
Pelvis	P		
Kuk	P		
Abdomen	P	Grč u abdomenu	Ukoliko je u retroperitoneumu, savijanje može smanjiti bol. Može da se širi u rame, leđa i prepone.
Abdominalna karcinomatiza	P	Kolika, tup	Praćen je dijarejom, opstipacijom, mučninom, ascitom, obstrukcijom.
Lumbalni plexus	P	Pečenje, pritisak, kao struja	Širi se u prepone i butinu, edem parastezije, slabost.
Sakralni plexus	P, GU	Pečenje, pritisak, kao struja	Donji deo leđa, vidi se i disfunkcija mokraćne bešike i creva, impotencija.
Kičmena moždina	P, K	Tup, u vidu obruča, steže	Bol je jači kada se leži, kašlje, nosi nešto teško.
Bolna periferna neuropatija	P	Pečenje, mravinjanje	Blagi nadražaj može biti bolan, gubitak refleksa.
Bol udružen sa uzimanjem steroida	P	Kucajući, napetost i bol	Obično prolazan bol u mišićima i zglobovima, pogoršava se sa pokretima.
Postradijaciona fibroza ekstremiteta	P	Pečenje, kao da neko vuče	Nastaje od 1 pa do 30 godina nakon radijacije, vide se i nekroze kosti, utrnulost.

P = prostata; GU = genitourinarni trakt; K = bubreg

Upotreba bisfosfonata i kalcitonina je ponekad korisna u stabilizaciji koštanog metabolizma. Epiduralna i intratekalna primena opioida može biti dovoljna za neutralisanje bola nastalog usled koštanih metastaza, a primena fenola zbog destrukcija nerava kod bolesnika sa neuropatskim bolom može da dovede do značajnog olakšanja^{5,6,7}.

Osnovu strategije terapije kancerskog bola predstavljaju četiri cilja nege:

1. Produženje preživljavanja
2. Optimizacija komfora

3. Optimizacija funkcionisanja
4. Odsustvo bola.

U sistemu donošenja odluka postoji i vodič kroz hijerarhiju opštih principa terapije, a koji je prikazan u tabeli 2. Vidimo da pristup svakom bolesniku mora da bude individualan i da bi se u primeni terapije trebalo voditi odnosom između rizika i koristi od određenih procedura.

Tabela 2: Hijerarhija opštih principa terapije

1	Individualna terapija za svakog bolesnika
2	Dati prednost kauzalnoj (uzročnoj) terapiji u odnosu na simptomatsku
3	Dati prednost lokalnoj terapiji u odnosu na sistemsku
4	Primeniti sistemsku terapiju prema WHO „analgetskim stepenicama”
5	Usaglasiti terapiju i sa vodičima palijativne medicine
6	Od samog početka primeniti fizikalnu terapiju i psihološko savetovanje

TERAPIJA BOLA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM PROSTATE

Bol se javlja i u ranim i u kasnim stadijumima bolesti karcinoma prostate. Na početku bolesti bol je slab i bolesnik ga dobro podnosi, ali se kasnije pojačava. Bol može biti uzrokovan od strane samog kancera (77%), od strane terapije koju bolesnik prima (19%) ili ni od jednog od prethodna dva uzroka (4%). Bol se najčešće otkriva kao deo bolesti u odmaklom stadijumu, kada postoje i metastaze, pa je tada i terapija simptomatska. Sveukupna incidenca hroničnog bola kod bolesnika sa karcinomom prostate je 30–50%, ali kada bolesnici uđu u terminalnu fazu bolesti incidenca raste na 90%. Bol tada direktno zavisi od rasta i širenja tumora, pre svega u tri zone: kosti, infiltracija nerava i organa⁸.

Bol zbog lokalnih promena

Bol zbog lokalnih promena nastaje zbog invazije mekih tkiva i organa. Da bi se smanjio bol, nekada je potrebno izvesti hiruršku intervenciju ili minimalno invazivne metode (plasirati urinarni kateter, stent, nefrostomija). Ukoliko zbog rasta prostate dođe do opstrukcije i nemogućnosti pražnjenja bešike, onda je neophodno napraviti suprapubičnu drenažu kateterom i osloboditi bolesnika jakog bola. Ukoliko postoji opstrukcija na nivou uretera, onda se predlaže postavljanje nefrostomije kako bi se sačuvala funkcija bubrega i otklonio bol koji nastaje kao posledica hidronefroze bubrega. Velika prostata i metastaze u limfnim čvorovima male karlice mogu da dovedu i do limfne staze sa edemima donjih ekstremiteta i razvoja bola. U cilju smanjenja bola, neohodna je primena fizikalne terapije, kako bi se poboljšala limfna drenaža i terapija osnovne bolesti. U uznapredovalom stadijumu karcinoma prostate vidi se i opstrukcija rektuma, ileus i bol koji je posledica ileusa. Ukoliko postoji mehanička opstrukcija, hirurška intervencija je neophodna, a ukoliko postoji paralitički ileus, kao posledica infiltracije nervnog pleksusa ili kao posledica primene analgetika, neophodno je poboljšati motilitet creva⁸.

Bol zbog koštanih metastaza

Koštane metastaze su najčešći uzrok hroničnog bola kod bolesnika sa karcinomom prostate.

Rasprostranjene koštane metastaze najčešće izazivaju multifokalni bol. Više od 25% bolesnika sa koštanim metastazama nema bol. Faktori koji prevode bezbolnu leziju u bolnu su i dalje nepoznati. Koštane metastaze mogu da izazovu bol putem aktivacije endotelnih ili periostalnih nociceptora, direktnim rastom tumora u meko tkivo ili nerve i drugim složenim mehanizmima⁴.

Izbor terapije zavisi od mesta tumora, histologije, stadijuma i bolesnikovog fizičkog i emocionalnog stanja. Terapijske opcije su:

1. Hormonska terapija – koja se generalno mnogo bolje podnosi nego hemoterapija, ali ima i dosta neželjenih efekata. Nestanak bola se očekuje kod 35–70% bolesnika. Dobro diferentovani prostatični karcinom bolje reaguje na hormonsku terapiju nego slabo diferentovan. Kao hormonska terapija koriste se estrogeni, antiandrogeni, estrogen-mustin kompleks, progesteroni, aminoglutetimidi, gonadotropni RH, orhiektomija, adrenalektomija i hipofizektomija. Kortikosteroidi se takođe koriste u terapiji bola, naročito kod koštanih metastaza.
2. Radioterapija – upotreba radioterapije kod karcinoma prostate sa metastazama je značajna mera koja smanjuje bol izazvan koštanim metastazama i unapređuje kvalitet života. Kod 80% bolesnika tretiranih radioterapijom očekuje se značajno smanjenje i nestanak bola. Tehnike primene radioterapije su različite i idu od primene velike doze u jednom tretmanu, pa sve do više manjih tretmana tokom 4 nedelje. Palijativne doze su manje nego maksimalne doze⁹.
3. Ortopedska hirurgija – u dugačkim kostima dolazi do smanjenja korteksa kosti kod više od 50% bolesnika sa metastazama. Najčešće je potrebno izvesti profilaktičku fiksaciju kosti, kako ne bi došlo do patoloških fraktura, a zatim postoperativno primeniti i radioterapiju. Pokazano je da su palijativne doze radioterapije povezane sa rekalcifikacijom. Ove hirurške intervencije usmerene su na ublažavanje bola, kao i na poboljšanje i očuvanje funkcionisanja i nezavisnosti pacijenta¹⁰.
4. Radioizotopi – široko rasprostranjene koštane metastaze kod karcinoma prostate se uspešno tretiraju sa sistemski primenjenim radioizotopima. Najčešće korišćeni radionukleidi su Stroncijum-89-hlorid, Samarium-153-etilendijamintetrametilen, Fosforična kiselina,¹⁸⁶ Renijum-hidroksietiliden-difosfonat i Radium-223.

Primena ove terapije smanjuje progresiju bolesti, smanjuje broj bolnih mesta, smanjuje potrebu za primenom radioterapije, smanjuje potrebu za analgeticima i poboljšava kvalitet života. Postoje primeri da radioizotopi mogu izazvati kompletni nestanak bola u periodu od 1 do 6 meseci¹¹.

5. Bisfosfonati – predstavljaju standardni deo terapije bolesnika sa koštanim metastazama i utiču na smanjenje bola. Oni inhibišu osteoklastnu aktivnost i posebno se koriste u tretmanu ponovnog koštanog bola i prevencije koštanih fraktura. Zoledronična kiselina, treća generacija bisfosfonata, izuzetno je efikasna u tretmanu komplikacija koštanih metastaza. U dozi od 4 mg i.v. svake 3 do 4 nedelje smanjuje frakture kostiju i značajno smanjuje bol⁶.
6. Kalcitonin – za sada postoji malo radova o upotrebi kalcitonina u terapiji bola kod koštanih metastaza i svi dosadašnji radovi govore da kalcitonin nema uticaj na kontrolu bola.
7. Hemoterapija – terapija bola putem hemoterapije ne pokazuje prednosti u odnosu na terapiju bola pomoću opioida i nema značajne razlike u preživljavanju, a znatno je skuplja. Očekivan odgovor u smislu smanjenja bola kod bolesnika sa koštanim metastazama je od 22–35%, a poboljšanje kvaliteta života se kreće od 13–22%, u zavisnosti od vrste primenjene hemoterapije¹².
8. Ostale terapije bola, kao što su nervni blokovi, retko se koriste.

Sistemska analgetska farmakoterapija (analgetske stepenice)

Koristi se u svim slučajevima kada primena prethodnih mera terapije karcinoma prostate, a samim tim i bola, nije dala rezultate u terapiji bola. Primenjuje se po svim pravilima „analgetskih stepenica” koje je preporučila Svetska zdravstvena organizacija¹³.

Kompresija kičmene moždine

Ova komplikacija najčešće nastaje kao posledica frakture i kolapsa kičmenog pršljena ili zbog spoljne kompresije tumora koji prodire u spinalni kanal. Incidenca ove pojave kod bolesnika sa karcinomom prostate je manja od 10%. Kod onih kod kojih se desi kompresija, bol je prodromalni simptom u 96% slučajeva. Kompresija se najčešće javlja

u torakalnom delu (70% slučajeva), a incidenca multiplih mesta kompresije je 18%. Trebalo bi uzeti u razmatranje hiruršku terapiju i radioterapiju. Primena kortikosteroida u smanjenju edema i terapiji bola je samo privremena^{14,15}.

Infiltracija jetre

Infiltracija jetre usled karcinoma najčešće dovodi do bola ispod desnog rebarnog luka, koji se širi u leđa i rame. Mehanizam nastanka bola je rastezanje nervnih završetaka u kapsuli jetre, iritacija dijafragme i krvarenje u nekrotičnom delu tumora. Bol kontrolišemo analgeticima, ali i primenom kortikosteroida. Koristi se i palijativna radioterapija, kao i intraarterijska hemoterapija i embolizacija unutar jetre⁸.

Bol zbog primene terapije protiv karcinoma

Vidi se kao akutni bol kod primene oslobađajućeg hormona lutenizirajućeg hormona (LHRH). Simptomi se javljaju u prvoj nedelji ili poslednje 1–3 nedelje terapije. Javlja se kod 5–25% bolesnika kao egzacerbacija koštanog bola i kao urinarna retencija. Može se videti i kompresija kičmene moždine i iznenadna smrt. Uporedna primena androgen antagonista može da prevenira ove simptome. Vidi se i kao hronični bol tokom razvoja ginekoma, a koja je komplikacija anti-androgene terapije karcinoma prostate¹⁶.

Preporuke za terapiju bola kod bolesnika sa karcinomom prostate

Preporuke za terapiju bola kod bolesnika sa karcinomom prostate, prikazane u tabeli 3, date su na osnovu nivoa dokaza i stepena preporuke (tabele 4 i 5)¹⁷.

TERAPIJA BOLA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM PRELAZNOG EPITELA

Prema podacima Evropskog udruženja urologa, karcinom mokraćne bešike je sedmi najčešći karcinom koji se dijagnostikuje kod muškaraca, a jedanaesti ukoliko se posmatra kod oba pola zajedno. Karcinom prelaznog epitela (Transitional Cell Carcinoma – TCC) najčešći je karcinom mokraćne bešike i gornjeg urinarnog trakta. Mnogo

Tabela 3: Preporuke za terapiju kod bolesnika sa karcinomom prostate

Preporuke za terapiju	LE	GR
TERAPIJA BOLA		
Procena bola (lokalizacija, tip, jačina, sveukupni stres)		B
Bol zbog koštanih metastaza (jedna lezija)		
Spoljno zračenje	1b	A
Bol zbog koštanih metastaza (rasprostranjene)		
Primarna hormonska terapija	1a	A
Radioizotopi	2	B
Bol zbog metastaza (veći broj)		
Bisfosfonati	1b	A
Sistemska terapija bola		
WHO analgetske stepenice, stepenica 1: NSAID ili paracetamol	1a	A
Primena opioida		
Titiranje doze	2	B
Procena analgezije za proboj bola	1b	A
Triciklični antidepresivi i/ili antikonvulzivi u slučaju neuropatskog bola	1a	A

LE = nivo dokaza; GR = stepen preporuke

Tabela 4: Nivo dokaza¹⁸

Nivo (LE)	Vrsta dokaza
1a	Dokazi dobijeni metaanalizom ili iz randomiziranih studija
1b	Dokazi dobijeni iz bar jedne randomizirane studije
2a	Dokazi dobijeni iz jedne dobro dizajnirane kontrolisane studije bez randomizacije
2b	Dokazi dobijeni iz jedne dobro dizajnirane kvaziekperimentalne studije
3	Dokazi dobijeni iz jedne dobro dizajnirane neeksperimentalne studije, kao što je komparativna studija, korelacija ili prikaz slučaja
4	Dokazi dobijeni iz izveštaja nekog ekspertskog komiteta, mišljenja ili kliničkog iskustva uvažanih autoriteta

Tabela 5: Step en preporuke¹⁸

stepen	Priroda preporuke
A	Bazirano na kliničkim studijama dobrog kvaliteta i konzistencije i uključuje najmanje jednu randomiziranu studiju
B	Bazirano na dobro povezanim kliničkim studijama, ali bez randomiziranih studija
C	Napravljene uprkos nedostatku direktno primenljivih kliničkih studija dobrog kvaliteta

češće se javlja u mokraćnoj bešici nego u bubrežnim čašicama i karlicama i u ureteru. Što se tiče bola, nema razlike između TCC i ostalih histoloških tipova urotelijalnih karcinoma. U mokraćnoj bešici bol obično započinje u vidu pečenja, zajedno sa nadražajnim simptomima, a u kasnijem stadijumu bolesti nastaje zbog invazije okoline ili metastatske invazije. TCC bubrežnog sabirnog sistema predstavlja oko 5–10% svih karcinoma bubrega i oko 5% svih TCC karcinoma urinarnog trakta. Kod TCC gornjeg urinarnog trakta bol predstavlja inicijalni simptom u oko 30% slučajeva^{19,20}.

Mesto nastanka tumora i bol

Najčešći uzroci bola kod TCC mokraćne bešike su: opstrukcija gornjeg urinarnog trakta zbog rasta tumora blizu orificijuma uretera, invazija okoline i lokalno napredovanje tumora (karlični zid, nervni korenovi, drugi organi kao što su rektum i creva), koštane metastaze, tkivne metastaze.

Najčešći uzroci bola kod TCC gornjeg urinarnog trakta su: opstrukcija gornjeg urinarnog trakta (vidi se kod oko 30% slučajeva), akutna opstrukcija zbog koaguluma krvi, invazija okoline i lokalno napredovanje tumora (zadnji abdominalni zid, nervni korenovi, paraspinozni mišići, drugi organi, kao što su želudac, slezina i jetra), koštane metastaze, tkivne metastaze²¹.

Bol zbog lokalnog širenja tumora

Bol zbog lokalnog širenja tumora mokraćne bešike dovodi do opstrukcije orificijuma uretera, distenzije uretera i hidronefroze praćene bolom (visceralni bol). Transuretralna resekcija tumora dovodi do otklanjanja opstrukcije i bola ili se to može uraditi i nefrostomijom. Infiltracija okolnih organa i nerava može da dovede do bola u vidu žarenja i pečenja (neuropatski bol). Taj bol je ponekad udružen sa parestezijama i motornim deficitom u donjim ekstremitetima. Opstrukcija limfnih sudova može da dovede do limedema donjih ekstremiteta i bola zbog distenzije mišićne fascije (somatski bol).

Hirurška intervencija je neophodna kod tumora mokraćne bešike i tumora gornjeg urinarnog trakta i najčešće dovodi do smanjenja ili nestanka bola. U uznapredovalim slučajevima, gde se koristi hemoterapija, može doći do smanjenja intenziteta bola i to kod onih bolesnika kod kojih se vidi

smanjenje mase tumora (nivo dokaza 1a). Radioterapija se koristi za kontrolu lokalne progresije bolesti i pozitivno utiče na smanjene bola, ali može da dovede i do komplikacija, kao što su iritacija mokraćne bešike i proktitis (nivo dokaza 1a)²¹.

Bol zbog metastaza

U uznapredovalim stadijumima TCC mokraćne bešike i TCC gornjeg urinarnog trakta često se vide hematogeno diseminovane metastaze u kostima. Radioterapija ima palijativnu analgetsku ulogu i najčešće se koristi 10 zračenja od 30–35 Gy. Kod 80–90% bolesnika dolazi do eliminacije bola (nivo dokaza 2b). Nema specifičnih studija za terapiju radioizotopima. Ortopedska i neurohirurška intervencija može da pomogne kod kompresije kičmene moždine i u stabilizaciji kičmenih pršljenova²¹.

TERAPIJA BOLA KOD KARCINOMA RENALNIH ČELIJA

Karcinom reanalnih ćelija (Renal Cell Carcinoma – RCC) najčešće se slučajno otkriva. Bol se javlja tek kada se tumor proširi unutar tkiva ili u okolinu i izazove opstrukciju protoka urina ili kada izazove krvarenje i formiranje krvnih ugrušaka. Oko 20–30% bolesnika u trenutku otkrivanja tumora već ima metastaze, a kod 30% se one jave tokom daljeg praćenja. To znači da oko 50–60% bolesnika sa RCC razvije metastaze i da je kod njih potrebno tretirati bol kao simptom. RCC se širi u pluća, kosti, mozak, jetru i u adrenergičke žlezde sa obe strane²².

Mesto nastanka tumora i bol

Najčešći uzroci bola kod RCC su: invazija okoline i lokalno napredovanje tumora (zadnji abdominalni zid, nervni korenovi, paraspinozni mišići, drugi organi kao što su creva, jetra i slezina), opstrukcija gornjeg urinarnog trakta, koštane metastaze, tkivne metastaze.

Bol zbog lokalnog širenja tumora

Bolesnici sa tumorom koji vrši invaziju okoline imaju bolove. Hirurška metoda lečenja je najprihvatljivija i otklanja i bol. Ukoliko postoje metastaze, palijativna nefrektomija može biti indikovana kako

bi se sprečilo krvarenje, bol i paraneoplastični sindromi. Druga mogućnost je embolizacija tumora. Radioterapija nema uticaja na progresiju bolesti i na terapiju bola. Primena imunoterapije nije pokazala korist u terapiji bola, ali je njena primena zajedno sa palijativnom nefrektomijom pokazala veće prosečno preživljavanje bolesnika (17 meseci) u odnosu na samo izvedenu palijativnu nefrektomiju (7 meseci). (nivo dokaza 2b) Analgetska terapija i/ili palijativna drenaža urinarnog trakta treba da bude urađena kod bolesnika koji nisu podesni za operativno lečenje²².

Bol zbog metastaza

Bolesnici sa koštanim metastazama imaju duže vreme preživljavanja (30 meseci) u odnosu na one sa visceralnim metastazama (11,6 meseci). Ukoliko bolesnik ima solitarnu metastazu koja može lako da se otkloni ili ukoliko ima izuzetno jake bolove ili patološku frakturu, onda treba da se preduzme hirurška intervencija. Posle hirurške intervencije dolazi do nestanka bola u oko 90% slučajeva (nivo dokaza 2b/3). Ukoliko postoji hipervaskularna koštana metastaza, embolizacija je jedna od terapijskih mogućnosti (nivo dokaza 3). Visoke doze zračenja bolnih metastaza su se u terapiji bola pokazale efikasnim u 50–75% slučajeva, ali nemaju uticaja na prognozu preživljavanja (nivo dokaza 2b)⁹. U malim studijama je dokazano da radionukleidi, kao što je stroncijum 89, mogu pozitivno da utiču na otklanjanje bola (nivo dokaza 3). Imunoterapija slabo utiče na koštane metastaze i nema uticaja na otklanjanje bola²².

Ukoliko bolesnik ima metastaze koje nisu u kostima, onda je najbolja kombinacija hemoterapije i imunoterapije, a najbolje rezultate postiže kod metastaza u limfnim čvorovima i plućima. Smanjenje bola verovatno zavisi od odgovora na ovu terapiju, ali u radovima nema dokaza za ovu tvrdnju^{23,24}.

TERAPIJA BOLA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM NADBUBREŽNE ŽLEZDE

Karcinom nadbubrežne žlezde je redak, ali ima veoma lošu prognozu. Sve promene koje su u dijagramu veće od 5 cm trebalo bi hirurški otkloniti iako su neaktivne, zbog mogućeg nastanka maligniteta.

Feohromocitom predstavlja maligno tkivo koje nastaje u meduli nadbubrežne žlezde, paragangli-

jama smeštenim uz aortu i ređe u simpatičkim ganglijama. Bolest se dobro leči sve dok ne metastazira. Karcinomi nadbubrežne žlezde najbolje reaguju na hormonsku terapiju. Bol koji je porekla tkivnih ili koštanih metastaza se najbolje tretira terapijskim dozama ¹³¹J-MIBG (¹³¹J-metaiodobenzylguanidine), ukoliko tkivo feohromocitoma preuzima ovaj radionukleid (nivo dokaza 2b). U literaturi nema dovoljno dokaza o efikasnosti upotrebe hemo i radioterapije u terapiji metastatskog feohromocitoma. Koristi se i simptomatska terapija bola.

Adenokortikalni karcinom ima izuzetno maligni potencijal i širi se lokalno i hematogeno. Metastazira najčešće u pluća (60%), jetru (50%), limfne čvorove (48%), kosti (24%), pleure (10%). Hemoterapija i radioterapija imaju mali efekat u lečenju²⁵. Terapija bola zavisi od mesta nastanka bola. Abdominalni bolovi su tipični i oni se pre svega leče uporedo sa lečenjem osnovne bolesti, a to podrazumeva hirurško otklanjanje tumora. Koristi se i simptomatska terapija bola.

TERAPIJA BOLA KOD KARCINOMA PENISA

Karcinom penisa nije često oboljenje i u Evropi se javlja u incidenci manjoj od 2/100000 tokom godine. On predstavlja oko 1% svih karcinoma koji se javljaju kod muškaraca. Bol nije simptom koji karakteriše pojavu ovog karcinoma. Bol se može javiti i u ranim, ali i u kasnim fazama bolesti. U ranim fazama može doći do bola kao posledice subvezikalne opstrukcije i nemogućnosti pražnjenja bešike i tada je neophodno napraviti suprapubičnu drenažu kateterom i osloboditi bolesnika jakog bola. U kasnijim fazama bolesti javljaju se i metastaske promene, pre svega u ingvinalnim limfnim žlezdama. Bol je posledica lokalnog pritiska i invazije karcinoma, limfedema skrotuma i donjih ekstremiteta. Terapija bola pre svega obuhvata terapiju osnovne bolesti hirurški, hemoterapijom i palijativnom radioterapijom, kao i upotrebom sistemskih analgetika²⁶.

TERAPIJA BOLA KOD KARCINOMA TESTISA

Karcinom testisa se javlja najčešće u trećoj ili četvrtoj dekadi života. Bol se najčešće javlja u predelu samog testisa (20%), ali može da se širi u

Tabela 6: Efikasnost terapijskih opcija u otklanjanju bola kod karcinoma urogenitalnog trakta

Izvor bola	RCC	TCC	Pca	Karcinom penisa	Karcinom nadbubrega	Karcinom testisa
Terapijske opcije						
Koštane metastaze						
Hirurgija	+++	?	+	?	?	+
Radijacija	++	++	+++	?	+	?
Radionukleidi	+	?	+++	?	++	-
Hemoterapija	-	?	+	?	-	+++
Imunoterapija	-	-	-	?	?	?
Hormonska terapija	-	-	++	-	-	-
Analgetici	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Infiltracija mekih tkiva						
Hirurgija	+++	+++	-	?	?	+
Radijacija	-	+	++	?	+	?
Hemoterapija	+	++	+	?	++	+++
Imunoterapija	+	-	-	?	?	?
Hormonska terapija	-	-	++	-	-	-
Analgetici	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Kompresija ili infiltracija nerva						
Hirurgija	+++	+++	++	?	?	++
Radijacija	+	+	++	?	+	?
Hemoterapija	+	++	+	?	?	+++
Imunoterapija	+	-	-	?	?	?
Hormonska terapija	-	-	++	-	-	-
Analgetici	+++	+++	+++	+++	+++	+++

TCC = karcinom prelaznog epitela; RCC = karcinom renalnih ćelija; Pca = karcinom prostate; ? = nema dokaza u literaturi; + = slaba kontrola bola; ++ = umerena kontrola bola; +++ = dobra kontrola bola; - (minus) = ne utiče na bol

prepone ili slabine, pa čak i u leđa (11%). Bol koji je porekla karcinoma testisa najbolje se leči u sklopu lečenja osnovne bolesti, operativnim uklanjanjem obolelog testisa. Slabinski bol koji nastaje zbog retroperitonealnih metastaza u limfnim čvorovima polako se smanjuje usled dejstva hemoterapije i smanjenja tumorske mase (nivo dokaza 2b). Retroperitonealne mase mogu da izazovu opstrukciju uretera i bol zbog hidronefroze, pa terapija podrazumeva primenu uretralnog stenta ili perkutane nefrostomiju. Bol kao posledica koštanih metastaza ili kompresije kičmene moždine je veoma

redak i tretira se hemoterapijom, palijativnom radioterapijom i sistemskim analgeticima^{27,28}.

U tabeli 6 je prikazana efikasnost pojedinih terapijskih opcija u otklanjanju bola kod karcinoma urogenitalnog trakta.

Zaključak

Terapija hroničnog kancerskog bola kod uroloških bolesnika predstavlja veliki izazov, usled različitih vrsta karcinoma koji nastaju u urotraktu i njihovih specifičnosti. Loša terapija bola ima

razarajuće posledice koje ozbiljno utiču na kvalitet života ovih bolesnika, umanjuju njihovu funkcionalnost i ostavljaju ogroman emocionalni teret kako na bolesnika tako i na njegovu porodicu. Kao i kod svake vrste hroničnog bola, prilaz pacijentu sa urološkim kancerskim bolom treba da bude individualan, uzimajući u obzir osobine samog pacijenta, kao što su godine starosti, prisustvo komorbiditeta, funkcionisanje pacijenta, prethodna upotreba opioida i drugih lekova, kao i stadijum maligne bolesti, njegove osobine da se širi lokalno i daje udaljene metastaze, intenzitet bola koji izaziva. Multimodalna strategija lečenja kancerskog bola je i danas najuspešnja.

Literatura

1. Marcin Chwistek. Recent advances in understanding and managing cancer pain. Version 1. F1000Res 2017; 6:945.
2. Heintzelman N, Taylor R et al. Longitudinal analysis of pain in patients with metastatic prostate cancer using natural language processing of medical record text. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20(5):898–905.
3. Nijs J, Wijma AJ, Leysen L, et al. Explaining pain following cancer: a practical guide for clinicians. *Braz J Phys Ther* 2018. pii: S1413-3555(18)30856-6. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.12.003.
4. Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci* 2010; 30(44):14649–56.
5. Ahmad I, Ahmed MM, Ahsraf MF, Naeem A, et al. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus* 2018; 10(9):e3286.
6. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(1):136–40.
7. Zimmer A, Greul F, Meißner W. Pain management in urology. *Urologe A* 2013; 52(4): 585–95.
8. Bader P, Echte D, Fonteyne V, et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. *World J Urol* 2012; 30 (5):677–86.
9. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(1):21–30.
10. Soeharno H, Povegliano L, Choong PF. Multimodal Treatment of Bone Metastasis – A Surgical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:518.
11. Liepe K. Re-HEDP therapy in the therapy of painful bone metastases. *World J Nucl Med* 2018; 17(3):133–8.
12. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
13. World Health Organization. Cancer pain relief. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1986.
14. Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S. Physiopathology of Spine Metastasis. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011:107969.
15. C Messiou, G Cook, N M deSouza. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 2009; 101(8):1225–32.
16. Michael K Brawer, Challenges with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists: Flare and Surge. *Rev Urol* 2004; 6(7):S12–S18.
17. National Committee on Cancer Care Workgroup on Prostate Cancer. Treatment of metastatic prostate cancer (M1). In: Ministry of Health (Singapore): Prostate Cancer, National Guideline Clearinghouse, 2000.
18. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
19. Babjuk M, Böhle A, Burger M et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017; 71(3):447–61.
20. Green DA, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* 2013; 189(4):1214–21.
21. Borda AP et al. European Association of Urology guidelines on Pain management and Palliative care 2014; 15–18.
22. Borda AP et al. European Association of Urology guidelines on Pain management and Palliative care 2014; p-19.
23. Cersosimo RJ: Renal cell carcinoma with an emphasis on drug therapy of advanced disease, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(17):1525–36.
24. Langdon J, Way A, Heaton S, Bernard J, Molloy S: The management of spinal metastases from renal cell carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91(8):649–52.
25. Borda AP et al. European Association of Urology guidelines on Pain management and Palliative care 2014; 20–21.
26. Lynch DF Jr, Pettaway CA. Tumours of the penis. In: Walsh P, Retik AB, Darracott Vaughan E, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, 8th ed. Elsevier Science 2002; 4:2945–82.
27. Borda AP et al. European Association of Urology guidelines on Pain management and Palliative care 2014; 23–24.
28. Félix L, Bricault I, Stéfani L, Risse O, Terrier N, Ringisen F, Ferretti G: Testicular carcinoma presenting with right lower abdominal pain and retroperitoneal cystic tumor. *J Radiol* 2008; 89(6):813–6.