

# Zhoubné nádory urogenitálního traktu

Doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav, Brno

# Nádory urogenitálního traktu

**Nádory ledvin**

**Nádory močového měchýře**

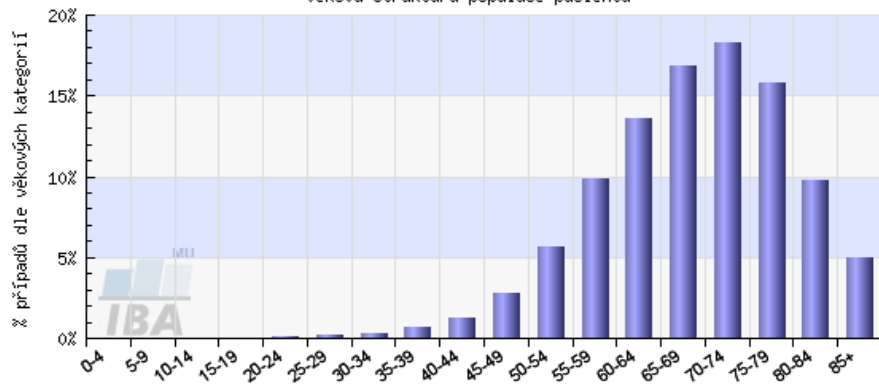
**Nádory prostaty**

**Nádory varlat**

# Věková distribuce nádorů urogenitálního traktu

**C67 - ZN močového měchýře - vesicae... - Incidence**

věková struktura populace pacientů



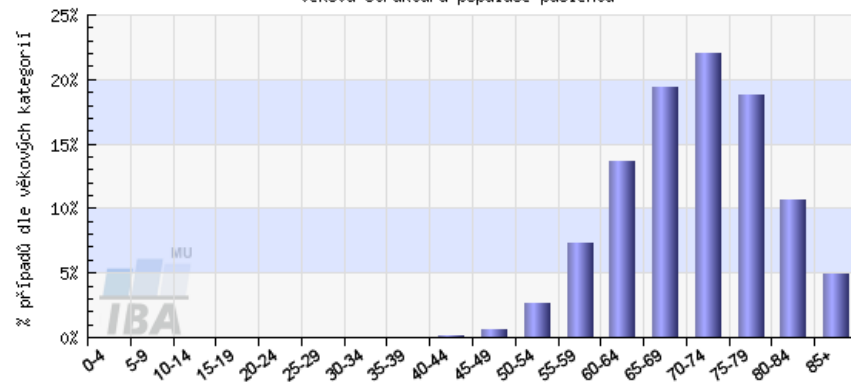
Analyzovaná data: N=58881

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

**C61 - ZN předstojné žlázy - prostaty - Incidence, muži**

věková struktura populace pacientů



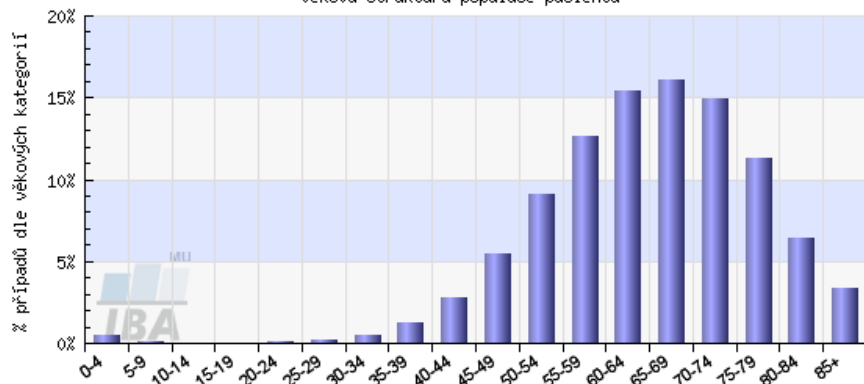
Analyzovaná data: N=106410

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

**C64 - ZN ledviny mimo pánevičku - Incidence**

věková struktura populace pacientů



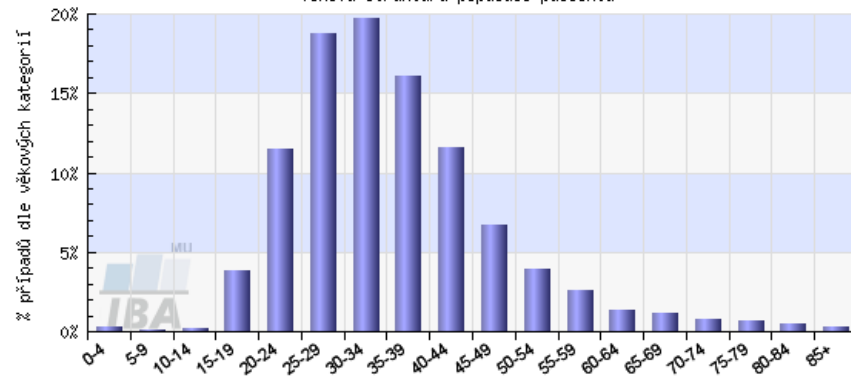
Analyzovaná data: N=69280

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

**C62 - ZN varlete - Incidence, muži**

věková struktura populace pacientů



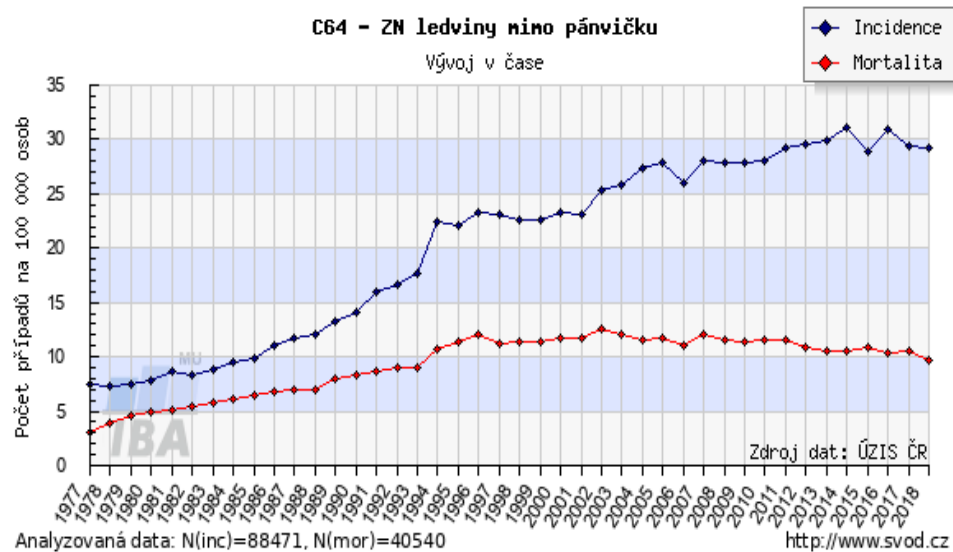
Analyzovaná data: N=11910

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

# Nádory ledvin

# Epidemiologie a etiologie



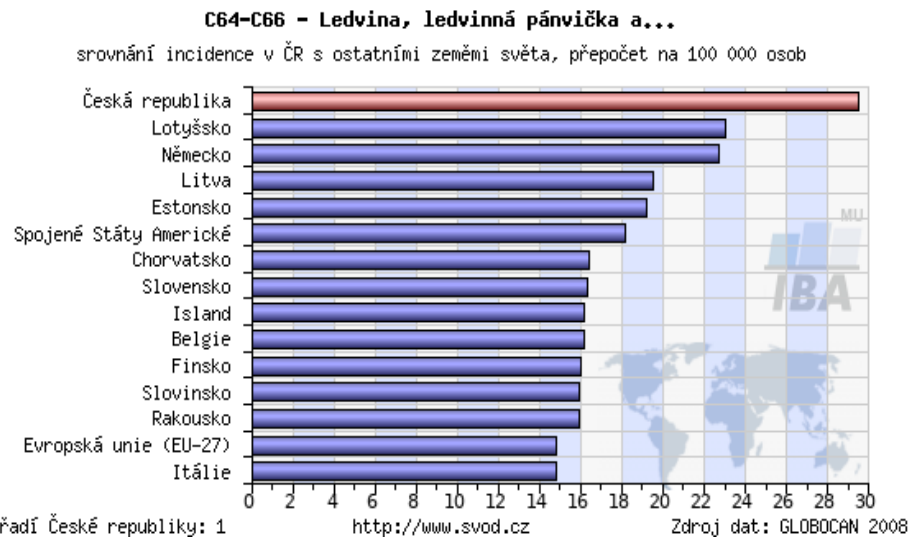
## Sporadické formy

- **kouření**, polycyklické aromatické uhlovodíky, těžké kovy
- polycystické ledviny, **obesita**, DM, hypertenze

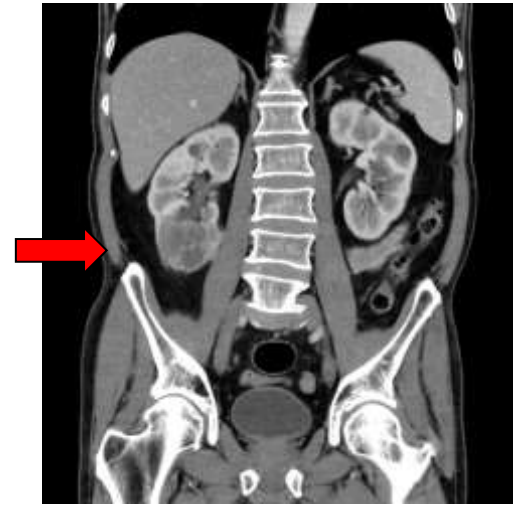
➤ 50-80 % mutace von Hippel- Lindauova tumor supresového genu

## Hereditární formy (2-3%)

- von-Hippel-Lindau choroba
  - mutace supresorového genu VHL (3p)
- Hereditární papilární renální karcinom
  - mutace protoonkogenu MET (7q)
- Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom
  - mutace genu FH (fumaráthydratáza)



# Nádory ledvin – diagnostické metody



➤ často náhodný nález na UZ nebo CT vyšetření !!!

## ▪ CT vyšetření s i.v. kontrastní látkou

- metoda volby při vyšetřování ledvinných expanzí na UZ
- velikost tumoru, ohraničení a vztah k okolním strukturám, postižení LU, renální žíly, dolní duté žíly, + vzdálené metastázy (meta jater, plic)

▪ MRI - alergie na kontrastní látku, rozsah šíření nádorového trombu, nejasnosti na CT

▪ Angiografie – vaskularizace, prorůstání do DDŽ

▪ Histologie z operace nebo biopsie

## STAGING:

▪ RTG/CT plic – vyloučení plicních meta

▪ CT mozku – v případě neurol. symptomatologie,

▪ Scintigrafie skeletu – elevace alkalické fosfatázy, vápníku, bolesti skeletu,

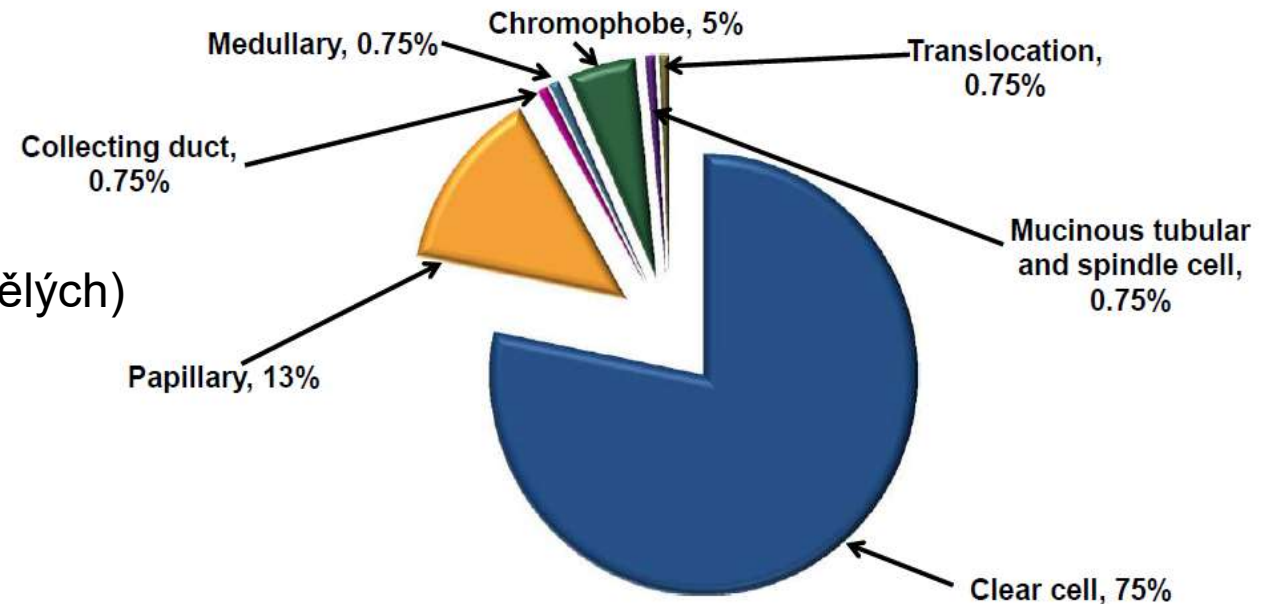
# Nádory ledvin – histologické typy

## Benigní nádory

- onkocytom, adenom, angiomyolipom

## Maligní nádory (2% všech malignit dospělých)

- **Adenokarcinom (90%)**
  - **světlobuněčný karcinom (75 %)**
  - papilární Ca (10-15%)
  - chromofobní Ca (5%)
- Sarkom
- Lymfom
- Embryonální nádory ledvin – nefroblastom (Wilmsův tumor) – u dětí



1. Albiges L et al. *Oncologist*. 2012;17:1051-62.  
2. Lopez-Beltran A et al. *Eur Oncol*. 2006;49:798-805.

# Lokalizované onemocnění - léčba

## **Chirurgická léčba**

- Radikální nefrektomie
- Parciální nefrektomie – preferována (pólové nádory, solitární ledvina, CHRI)
- **Lokální ablační metody u malých nádorů** – RFA, kryoablace (u pacientů neschopných oper. výkonu)

## **Adjuvantní léčba – zatím žádná**

- radioterapie, chemoterapie – nefunguje
- klinické studie s cílenou léčbou (sunitinib, sorafenib pazopanib) – bez jednoznačného vlivu na celkové přežití
- klinické studie s **moderní imunoterapií** (např. pembrolizumab) – nadějně výsledky ...



# Pokročilé inoperabilní nebo diseminované onemocnění → systémová léčba

## A) Cílená (biologická) léčba

### ▪ Inhibice angiogeneze (novotvorby cév)

- **TKI** (tyrozinkinázové inhibitory - PDGFR alfa a beta, VEGFR 1,2,3, c-kit, Flt, RET)
  - **pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, cabozantinib**
- **Monoklonální protilátka proti VEGF**
  - **bevacizumab** + interferon alfa

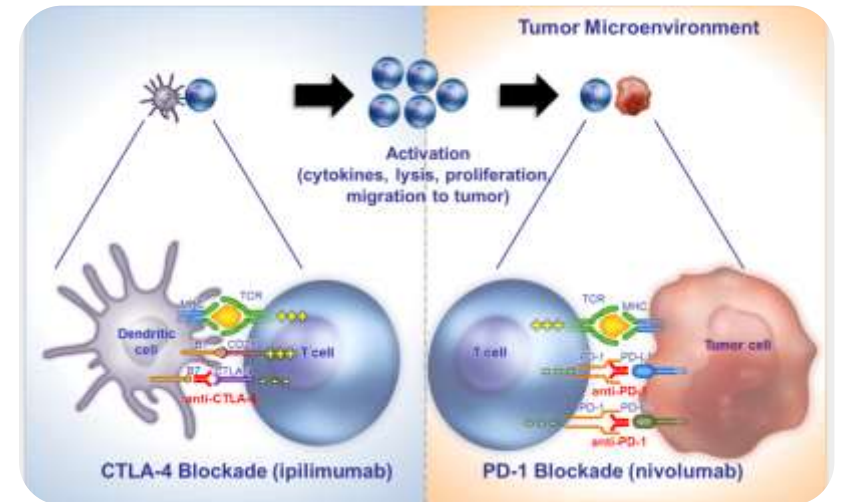
### ▪ mTOR inhibitory

- **temsirolimus, everolimus**

# Pokročilé inoperabilní nebo diseminované onemocnění → systémová léčba

## **B) Moderní imunoterapie - checkpoint inhibitory**

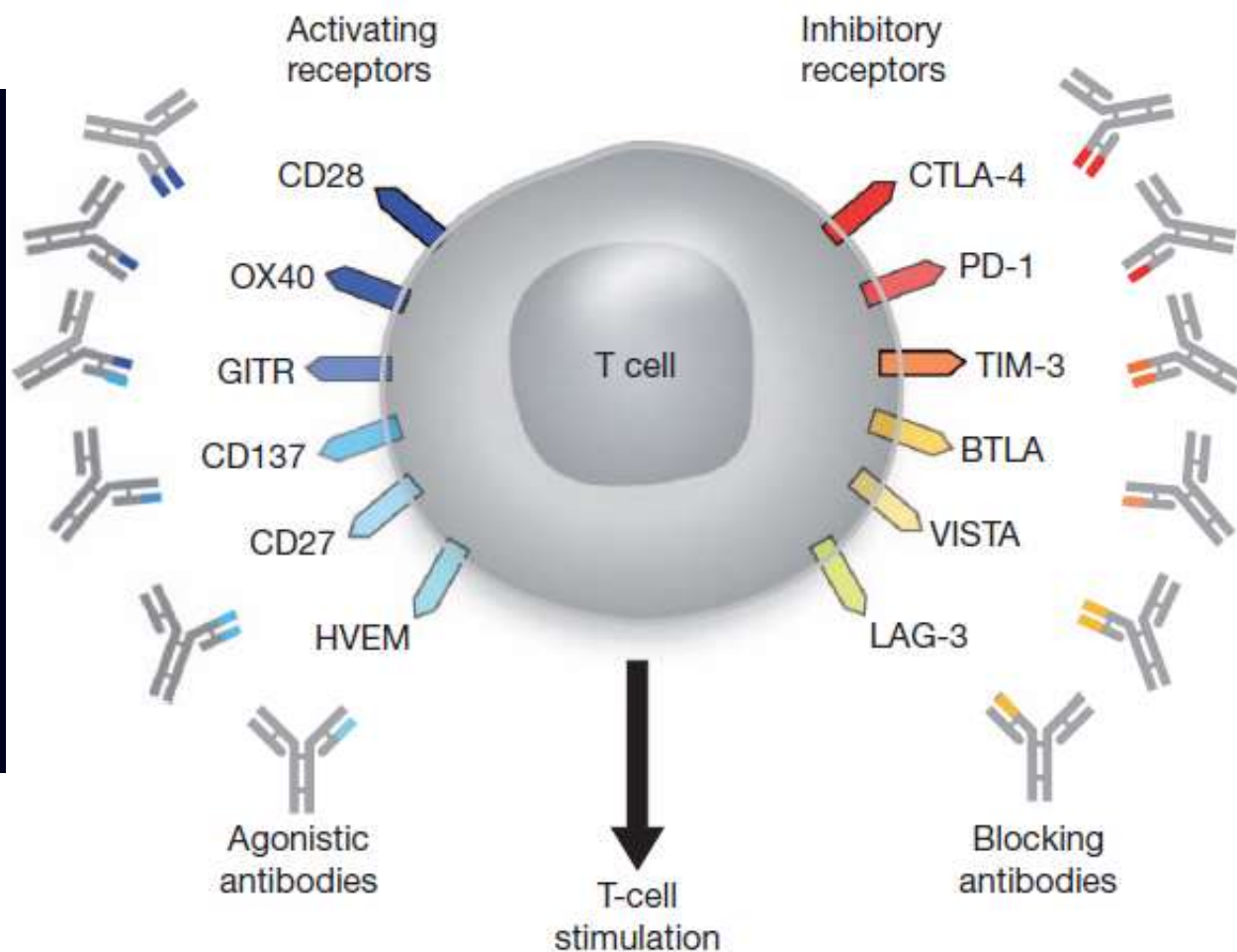
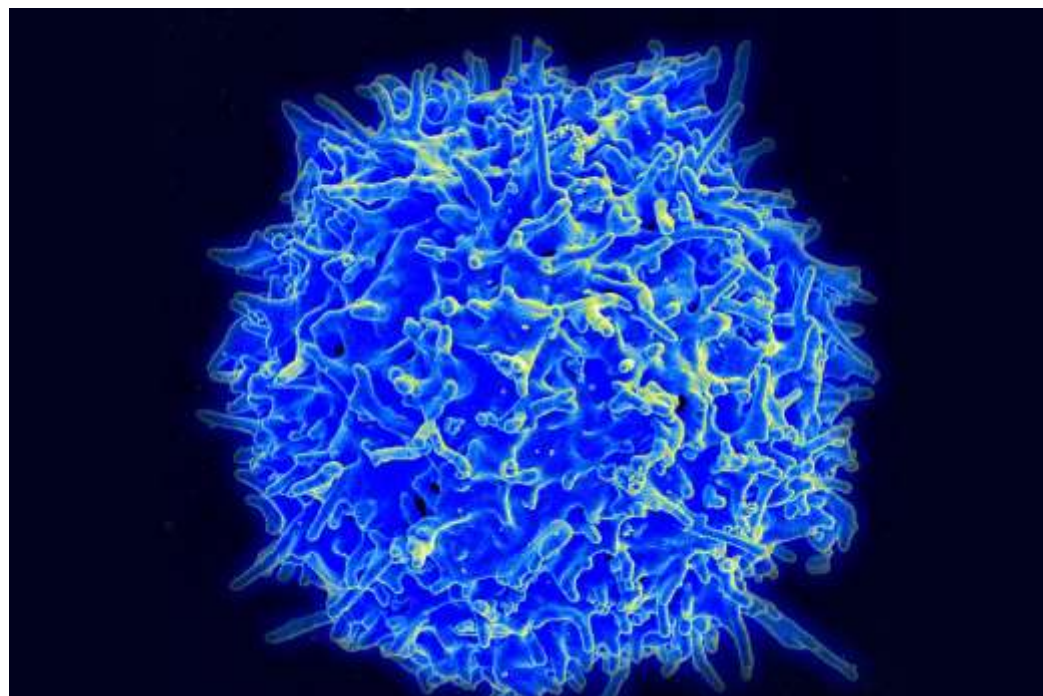
- Anti-PD-1 protilátka – **nivolumab** (po selhání TKI ve 2. a 3. linii)
- Kombinace anti-PD-1 + anti-CTLA-4 protilátek (**nivolumab + ipilimumab**)
- Klinické studie s **pembrolizumabem** (anti-PD-1), **atezolizumabem** (anti-PD-L1)



## **C) Kombinace léků různých skupin - např. TKI + imunoterapie (axitinib + pembrolizumab, axitinib + avelumab, cabozantinib + nivolumab)**

**D) chemoterapie, hormonoterapie – nepoužívají se pro malou účinnost (historie)**

# T-buňky mají na svém povrchu řadu inhibičních receptorů



# Checkpoint inhibitory

## ▶ Kontrolní body imunitní reakce

- ❑ klíčové regulátory imunitního systému
- ❑ stimulací kontrolních bodů dochází k útlumu imunitní odpovědi k imunitním stimulům - mechanismus periferní tolerance

### ❑ **PD-1/PDL-1**

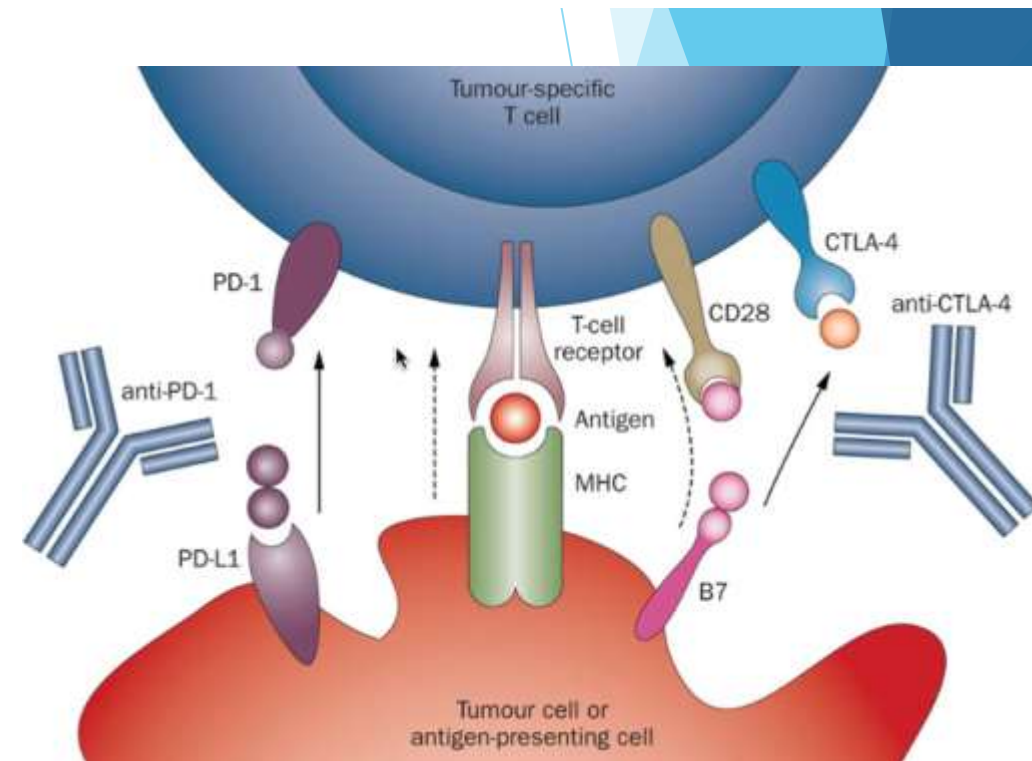
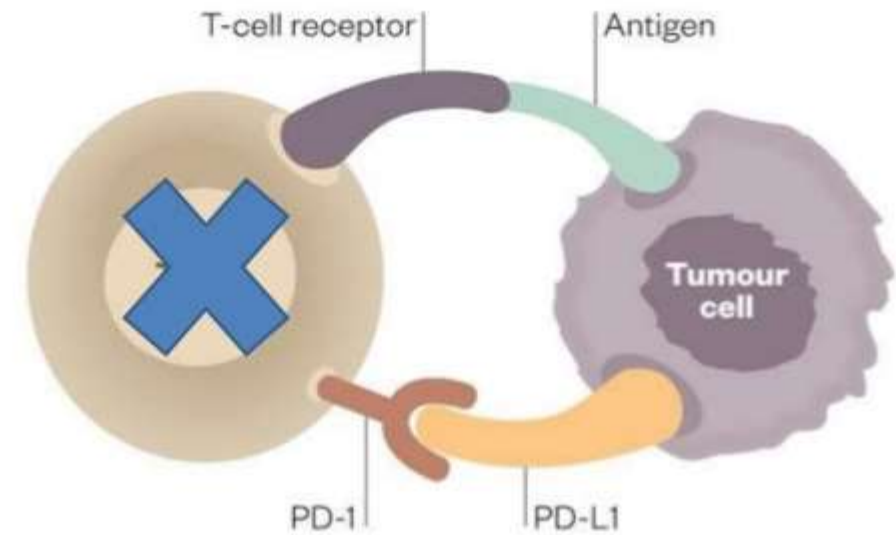
- programmed cell death 1/ligand programmed cell death

### ❑ **CTLA-4**

- Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

## ▶ Inhibice kontrolních bodů

- ❑ obnovení protinádorové T- lymfocyty zprostředkované imunity - odblokování imunity (se všemi důsledky...)





# Preparáty a indikace checkpoint inhibitorů

## ▶ Anti PD-1 monoklonální protilátky

### □ pembrolizumab (Keytruda), nivolumab (Opdivo)

- ▶ paliativní léčba **maligního melanomu**, **NSCLC**, **mRCC**, nádorů s mikrosatelitní instabilitou, nádorů hlavy a krku, Hodgkinův lymfom, uroteliální karcinom
- ▶ v monoterapii i v kombinaci s TKI, CHT a anti CTLA-4 protilátkami

## ▶ Anti PDL-1 monoklonální protilátky

### □ durvalumab (Imfinzi)

- ▶ adjuvantní léčba NSCLC po definitivní CHT/RT

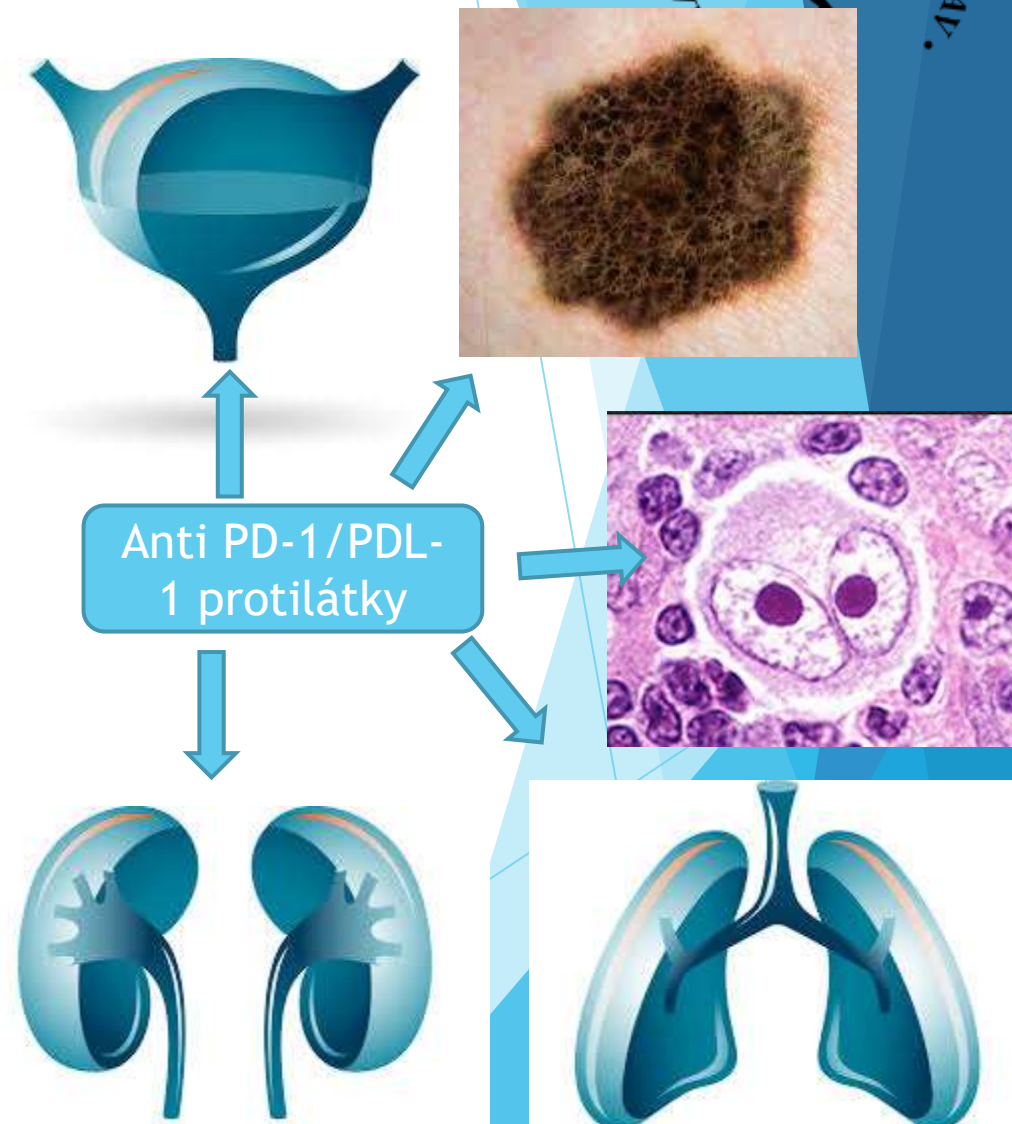
### □ atezolizumab (Tecentriq)/avelumab (Bavencio)

- ▶ avelumab - v léčbě **karcinomů z Merkelových buněk**, mRCC
- ▶ atezolizumab - uroteliálním karcinom, TNBC, NSCLC, mRCC

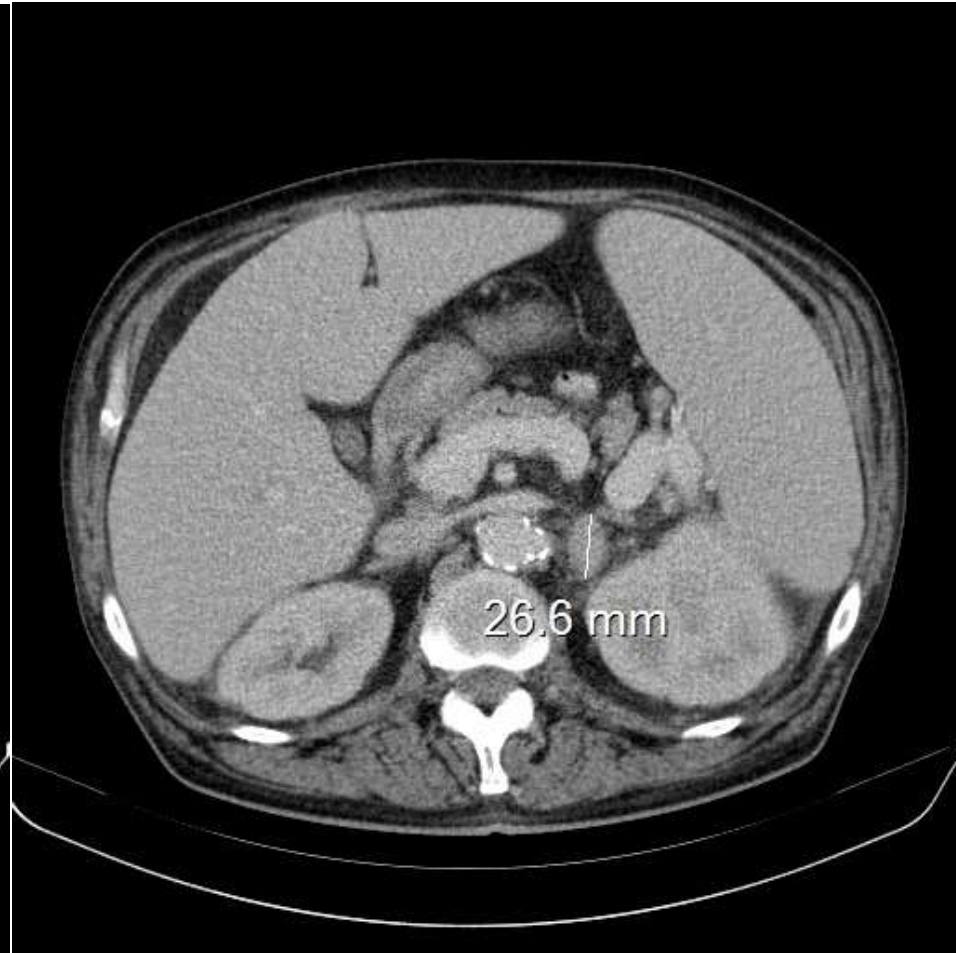
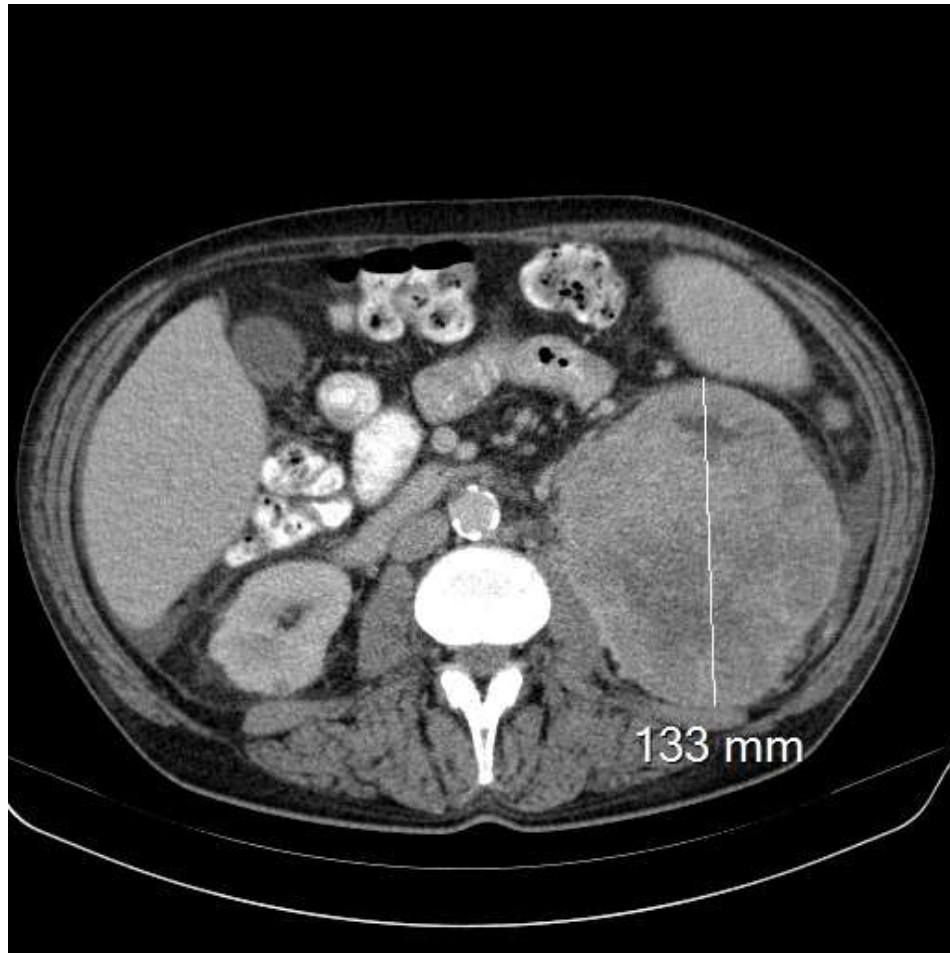
## ▶ Anti-CTLA-4 monoklonální protilátky

### □ ipilimumab (Yervoy)

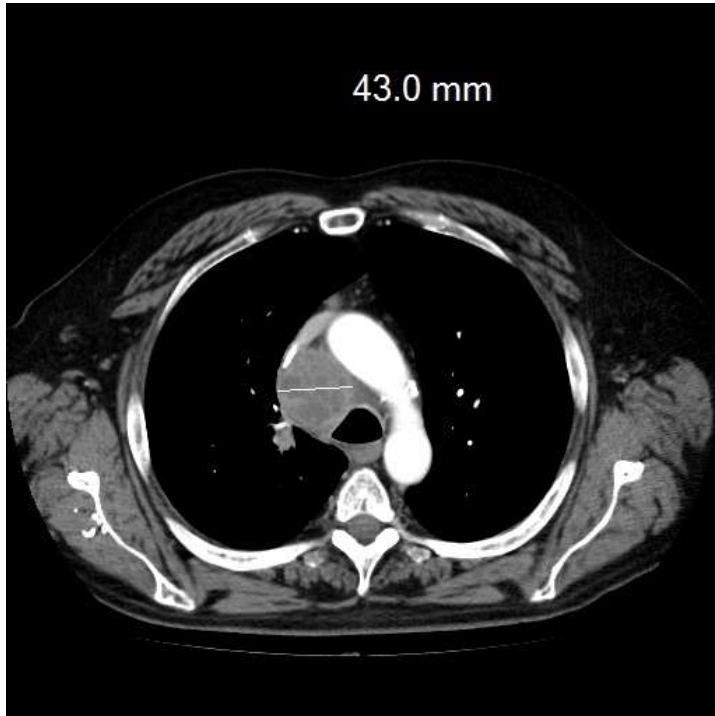
- ▶ v kombinaci s anti-PD-1 protilátkami: **mRCC**, **maligní melanom**



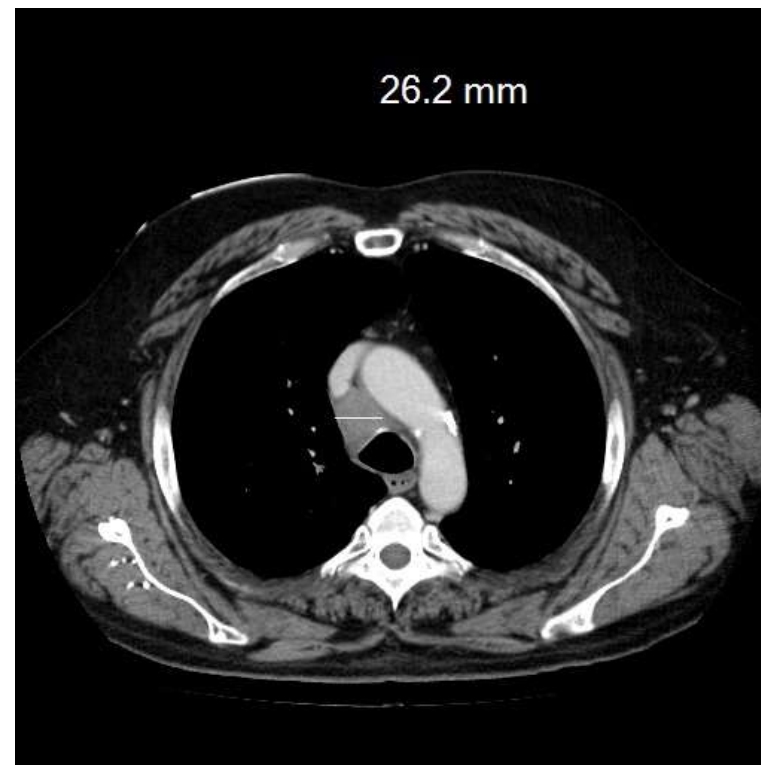
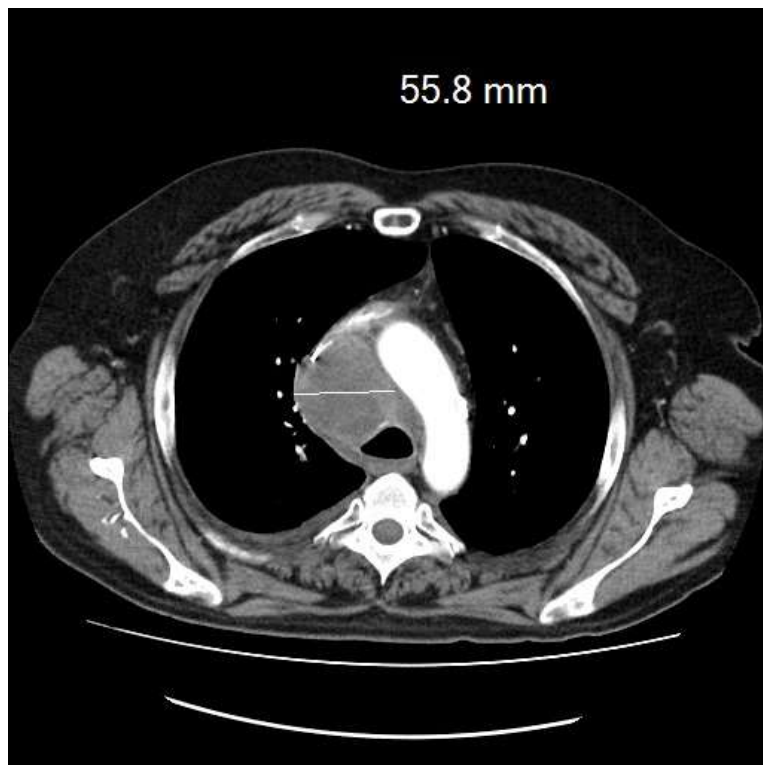
# Kazuistika – ca levé ledviny - vstupní CT



- po R2 resekci za 1,5 roku relaps v mediastinu  
léčba sunitinibem (TKI)



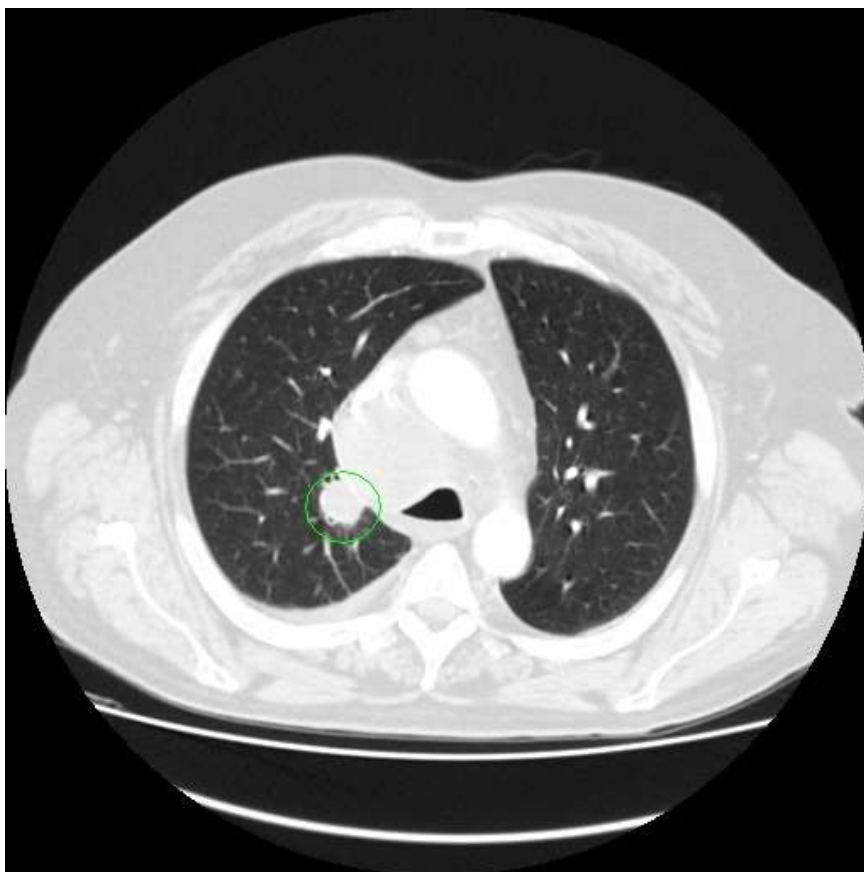
- **progrese v mediastinu – II.linie nivolumab**  
**- vstup** **první přešetření**



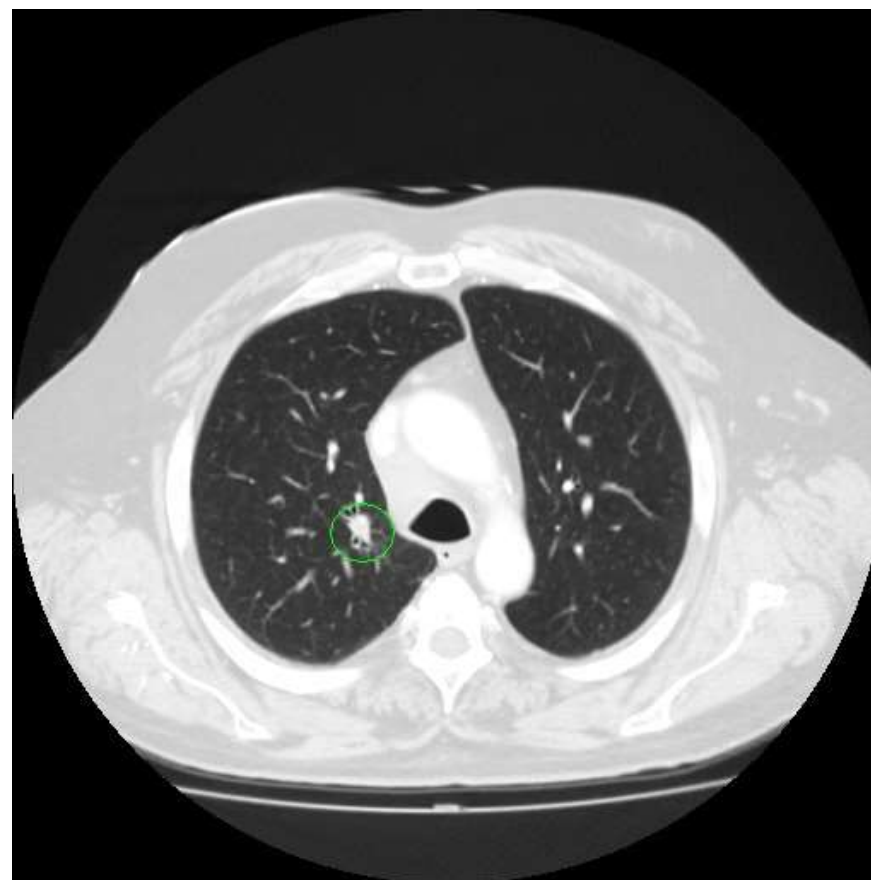


# Léčba nivolumabem – pravá plíce

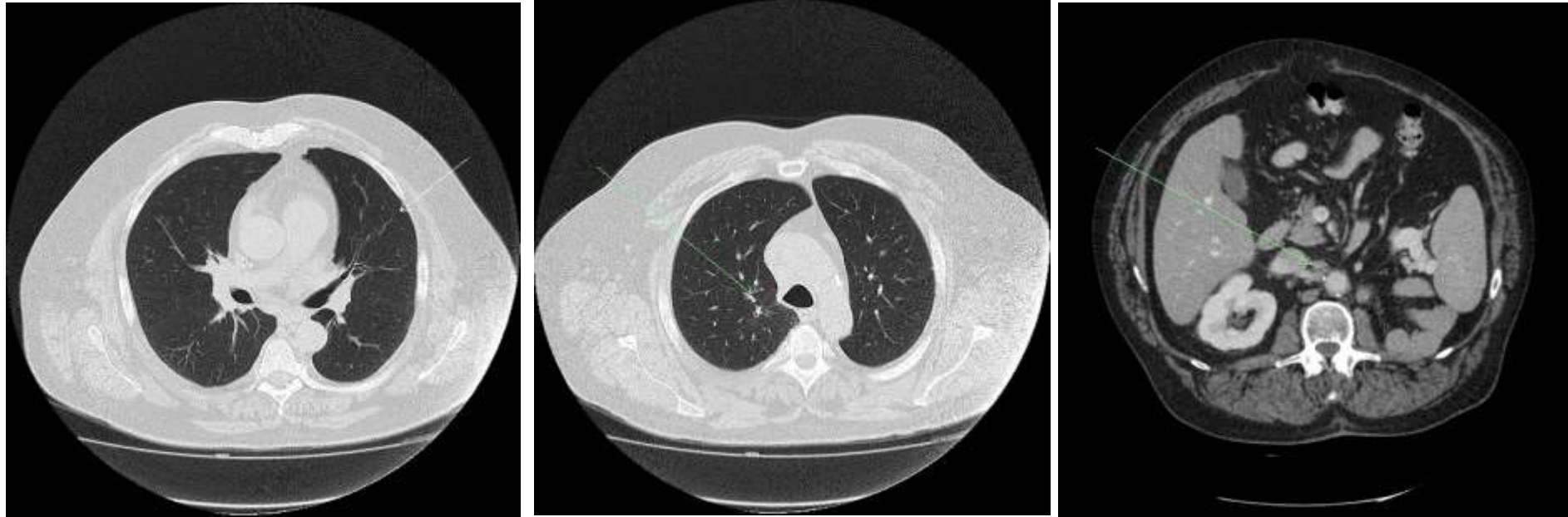
- vstup



první přešetření



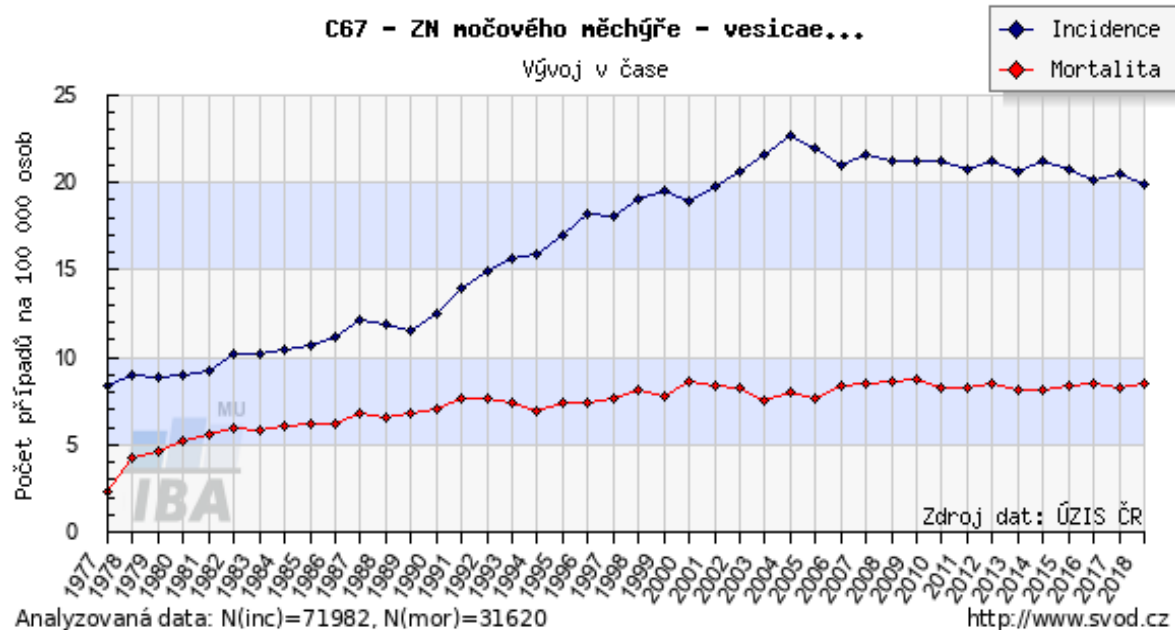
- po 2-leté léčbě nivolumabem dosaženo CR, která trvá 5 let !



- pacient po selhání sunitinibu (hned při prvním přešetření) - extrémně špatná prognóza
- přesto s výraznou a trvajícím odpovědí na Nivolumab...
- nežádoucí účinky mírné- grade 1-2
- nadále pracuje (během léčby)...výborný celkový stav + kvalita života

# **Nádory močového měchýře**

# Epidemiologie a etiologie

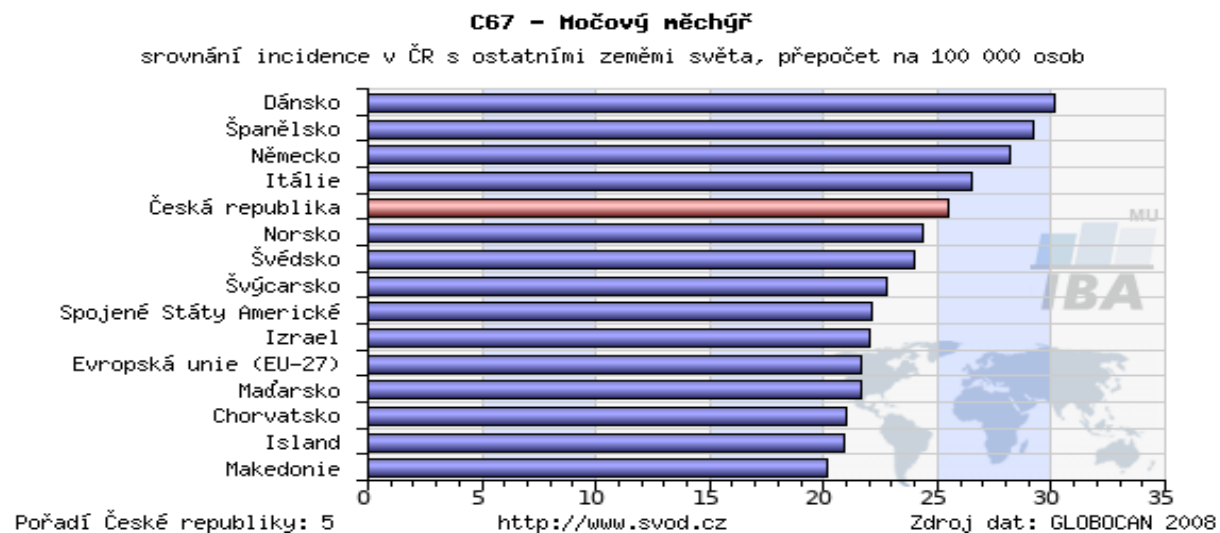


## Sporadické formy

- **kouření**, polycyklické aromatické aminy, dietetické faktory, léky
- **chronické infekce**

## Genetické vlivy – až 10%

- familiární výskyt v souvislosti se syndromem LYNCH II i jako samostatné jednotky s autosomálně dominantním způsobem přenosu – geneticky podmíněná větší vnímavost na některé kancerogeny



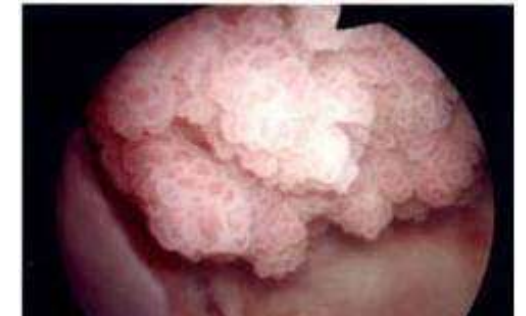
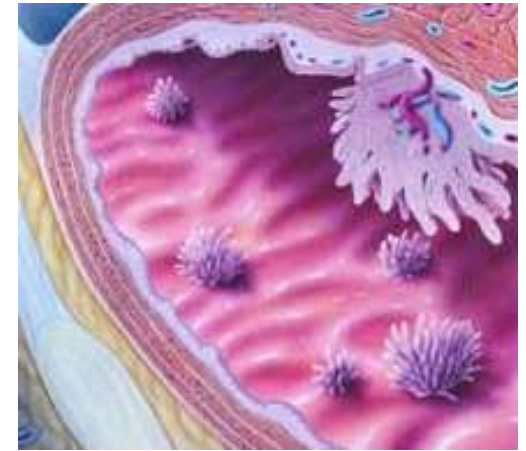
# Nádory močového měchýře - diagnostika

**UZ vyšetření** – indikace při hematurii (mikroskopické, makroskopické), vyšetření celého urotraktu

**Cystoskopie + TURT** (transuretrální resekce tumoru s histologií)

Stagingová vyšetření:

- **CT plic, břicha a pánve**
- u pokročilejších stadií **scinti kostí**
- CT mozku při symptomech
- MR vyš. dle indikace (alergie na jod, došetření CT nálezu)



# Karcinomy močového měchýře - histologické typy

**uroteliální karcinom: 90%**

**epidermoidní karcinom: 6% - 7%**

**adenokarcinom: 1-2%**

# Lokalizované onemocnění - léčba

## 1. superficiální (svalovinu-neinvadující) - Tis, Ta, T1

- spíše léčba operační (TURBT)
- + lokální ...intravesikální aplikace BCG či CHT mitomycin dle rizika relapsu

## 2. invazivní (svalovinu-invadující) - T2-4a N0-1 M0

- léčba s neoadjuvantní chemoterapií na bázi cisplatiny,
- poté radikální operační výkon (RACE)
- a ev. sporná adjuvantní chemoterapie ...

Výjimečně jiné modality: radioterapie, primární operace, ...

# Diseminované onemocnění

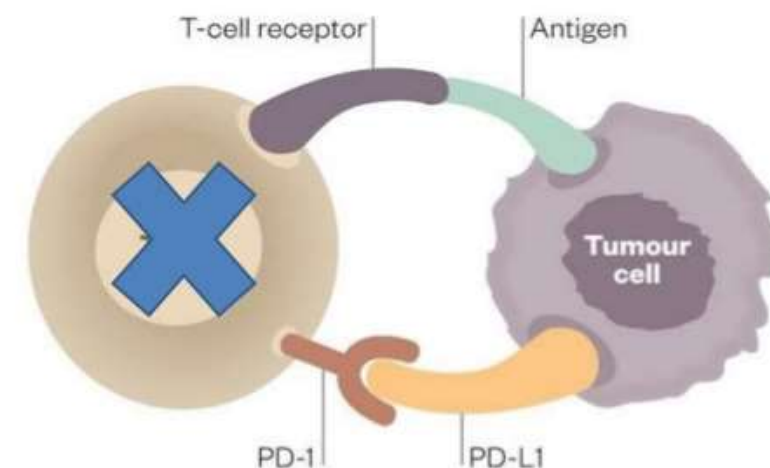
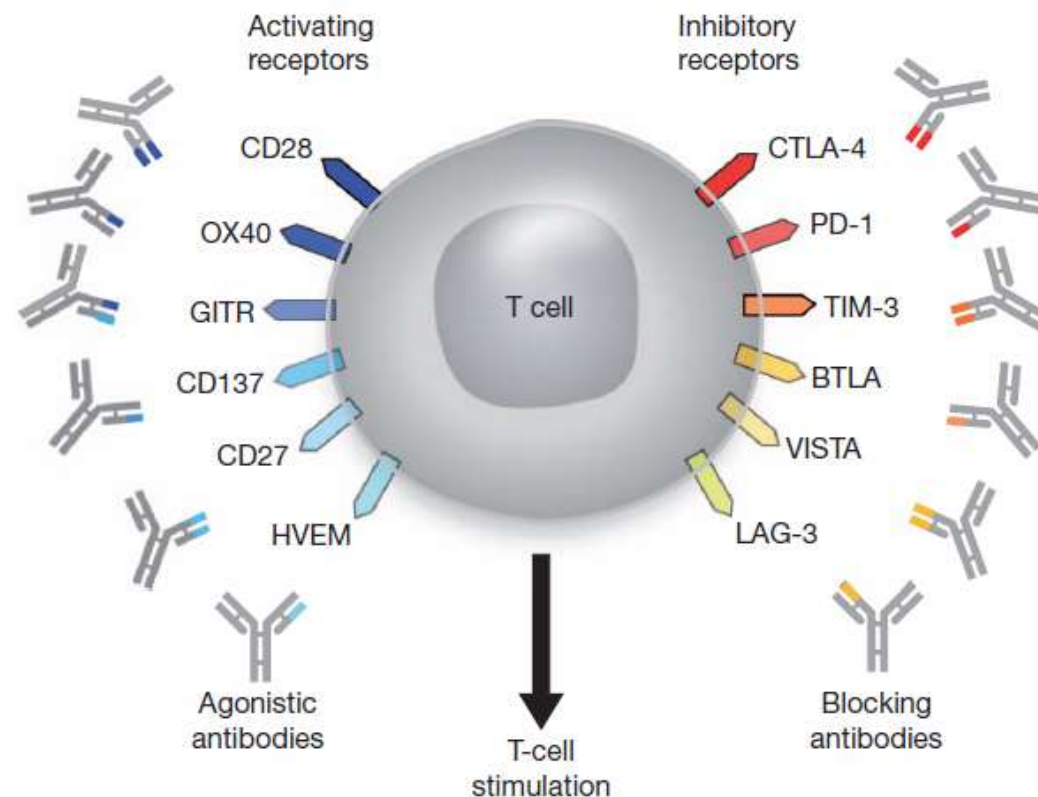
## Metastatický Ca - T4b / N+ / M+...

### ▪ paliativní chemoterapie

na bázi **cisplatiny**, gemcitabinu, taxanů...

### ▪ nově **imunoterapie s checkpoint inhibitory**

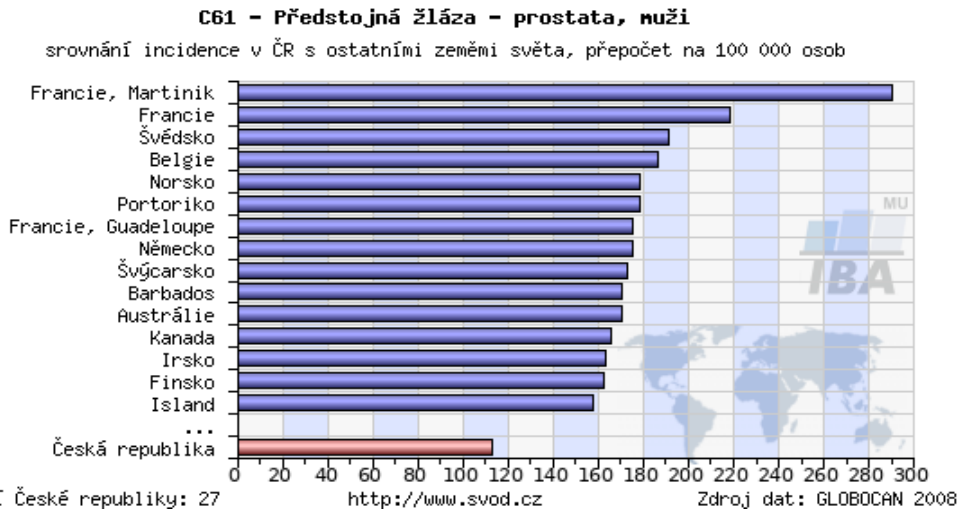
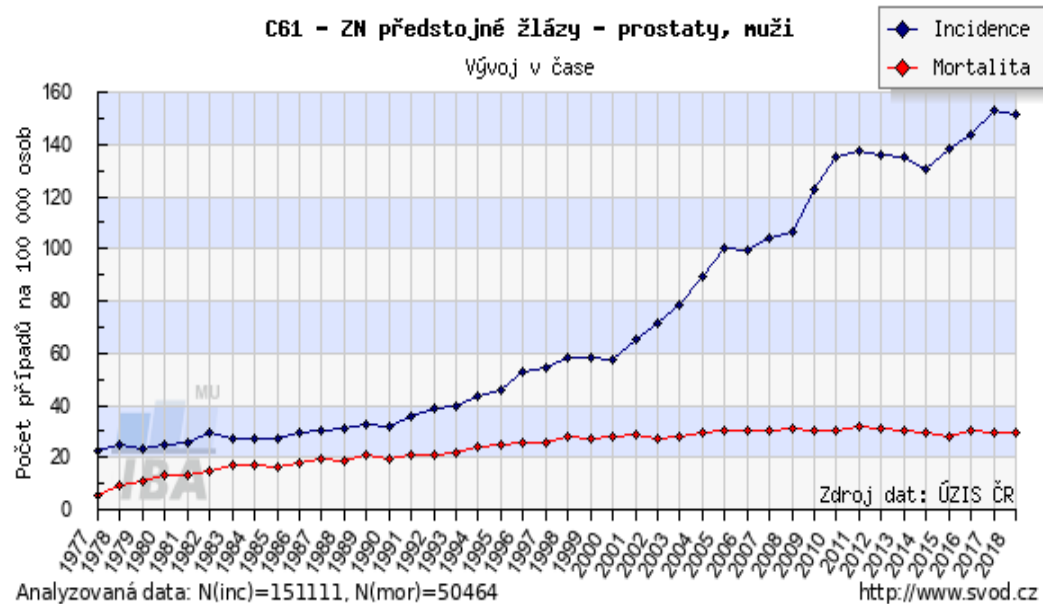
- anti-PD-1 protilátky - nivolumab, pembrolizumab
- anti-PD-L1 protilátky - atezolizumab
  - testuje se kombinace imunoterapie (ipilimumab + nivolumab), a kombinace chemoterapie a imunoterapie (cisplatin + gemcitabin + nivolumab)





# **Karcinom prostaty**

# Epidemiologie a etiologie



## Sporadické formy

- dietetické návyky – zvýšený příjem nasycených mastných kyselin, málo zeleniny, obezita, kouření
- profesionální expozice – aromatické uhlovodíky, těžké kovy

## Genetické vlivy – familiární 5-10 %

- BRCA1,2, CHEK2, ATM

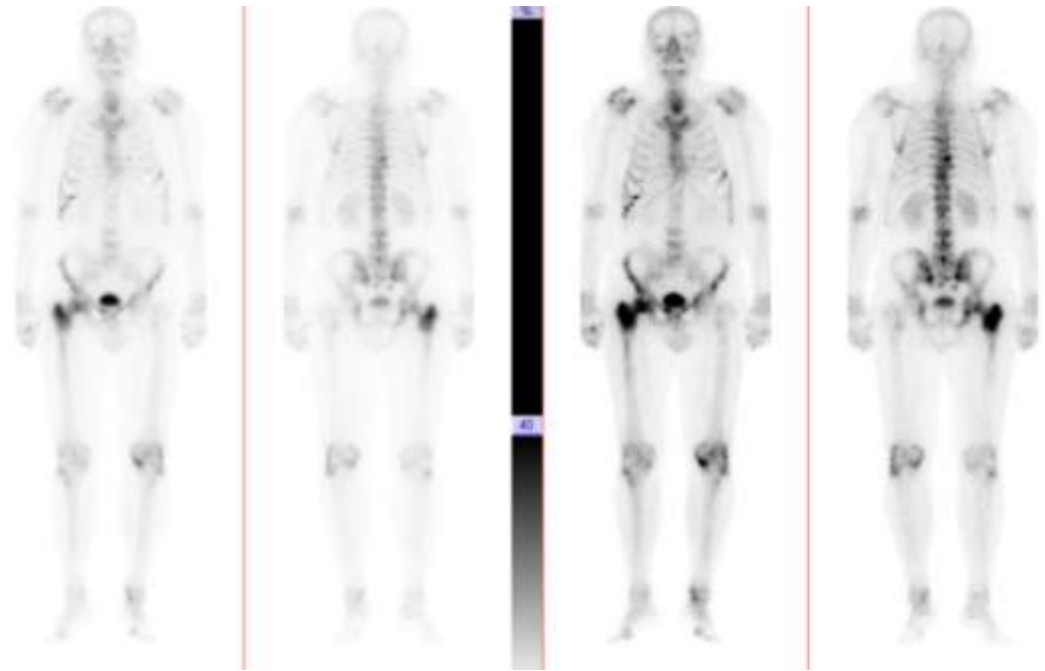
# Klinické příznaky

- obtíže s močením často v souvislosti s BHP
  - CaP vzniká zejm. v periférii prostaty (x BHP) → močové obtíže relat. pozdě a u pokročilejšího onemocnění
- bolesti způsobené kostními metastázami (3P + ledvina)
- histol. adenokarcinom > 95%

# Diagnostika

## – PSA, fPSA

- diagnostika, monitorace úspěšnosti léčby nebo progrese choroby
- hladina koreluje s věkem a objemem prostaty



## – vyšetření per rektum (důležité při stagingu!)

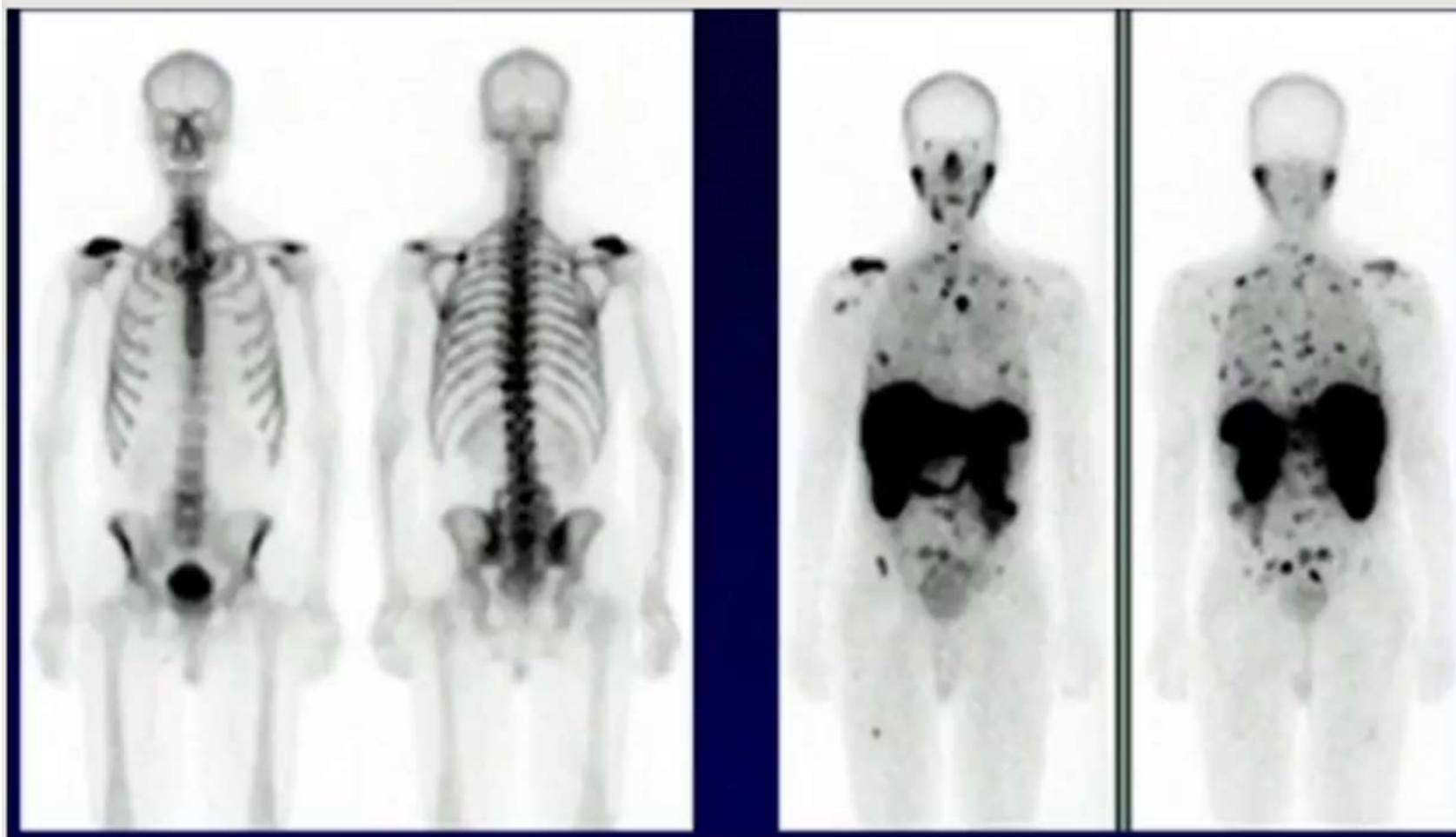
## – TRUS a biopsie prostaty

## – MR prostaty

## – staging - CT trupu a scinti skeletu

## – ve vybraných případech cholinové PET/CT nebo PSMA-PET/CT

# Scinti vs. PSMA PET/CT



# Karcinom prostaty - přehled stádií

– nově dg. karcinom prostaty

– lokalizovaný

- nízce
- středně
- vysoce rizikový

– lokálně pokročilý

– metastatický (mHSPC)

- High Risk
- High Volume
- OligoMTS

– nemetastatický kastračně rezistentní CaP (nmCRPC, CRPC M0)

– metastatický kastračně rezistentní CaP (mCRPC)

# Lokalizované onemocnění

NÍZKÉ RIZIKO	STŘEDNÍ RIZIKO	VYSOKÉ RIZIKO	
PSA <10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA >20 ng/ml	Jakékoliv PSA
a GS <7 (stupeň 1 dle ISUP)	nebo GS 7 (stupeň 2/3 dle ISUP)	nebo GS >7 (stupeň 4/5 dle ISUP)	Jakékoliv GS (Jakékoliv ISUP)
a cT1-cT2a	nebo cT2b	nebo cT2c	cT3-4 nebo cN+
LOKALIZOVANÝ			LOKÁLNĚ POKROČILÝ

# Lokalizované onemocnění - léčba

- **RAPE ± pánevní lymfadenektomie**
- **kurativní radioterapie ± hormonoterapie**  
neoadjuvantní / konkomitantní / adjuvantní
- **aktivní sledování (active surveillance),**  
nebo **pečlivé vyčkávání (watchful waiting)**
- **volba modality dle rizika (nízké, střední, vysoké – dle stadia T, PSA a Gleason score), celkového stavu, komorbidit, postoje pacienta k léčbě (věk, sexuální aktivita... )**



# Diseminované onemocnění – léčba

**Androgenní deprivace = kastrace** (monoterapie – LHRH analoga/antagonisté nebo orchiektomie) +/- **antiandrogen (bicalutamid)**  
**flair-up fenomén**

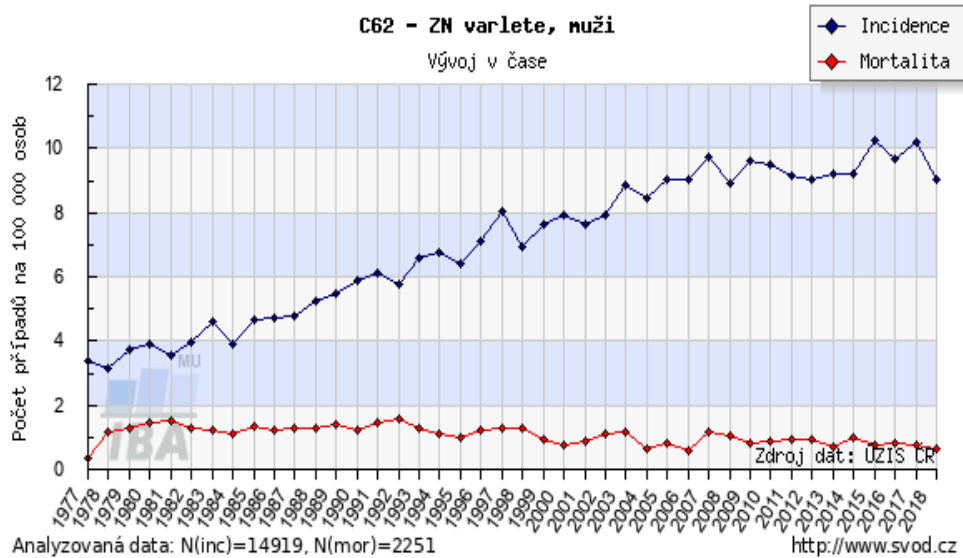
- V úvodu hormonální dependence = **kastračně senzitivní onemocnění** (základ je kastrace)
- Poté vývoj resistance (opak. progresse PSA a/nebo radiologická progresse) = **kastračně resistantní onemocnění** (nadále kastrace + zahájení léčby s ARTA nebo chemoterapie docetaxel dle přítomnosti symptomů onemocnění)

# Diseminované onemocnění - léčba

- **Hormonoterapie** (kastrace vždy; ARTA léky - androgen receptor targeted agents, ev. antiandrogeny)
- **Chemoterapie** (docetaxel, kabazitaxel)
- Radioizotopy (Radium-223, alfaradin) – symptomatické kostní postižení, bez viscerálních MTS
- Bisfosfonáty, denosumab – kostní metastázy
- Paliativní radioterapie

# **Nádory varlat**

# Epidemiologie a etiologie



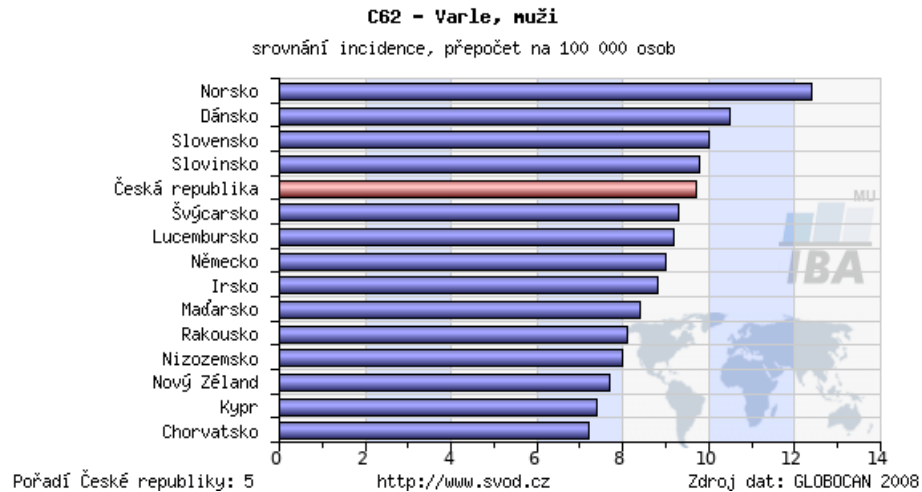
**Patří k nejčastějším malignitám u mladých mužů mezi 20-40 lety**

Vzestupná incidence - bílá rasa, rozvinuté země (Severní Amerika a Evropa)

**Etiologie – neznámá**

**Rizikové faktory**

- rodinný výskyt
- **kryptorchismus** – zvýšená teplota, endokrinní dysbalance, nutná orchidopexie do věku 1-2 let
- abnormality urogenitálního ústrojí
- diskutováno: inguinální hernie, orchitis, skrotální trauma



# Nádory varlat – histologické typy

- **Germinální nádory** – původ v zárodečné buňce – 95% všech nádorů varlat
  - **Seminom** - klasický, anaplastický, spermatocytární
  - **Neseminomy**
    - embryonální karcinom,
    - choriokarcinom,
    - nádor ze žloutkového váčku,
    - teratom/teratokarcinom
- **Negerminální nádory** – lymfomy, sarkomy, nádory z Leydigových a Sertoliho bb.

# Lokalizované onemocnění – stádium IA,B

- **Chirurgická léčba** – inguinální orchiektomie u všech stádií
- **Adjuvantní léčba**
  - dle rizikových faktorů – velikost nádoru (> 4cm) a invaze do rete testis u seminomů, angioinvaze u neseminomů

**Seminomy** – **surveillance nebo chemoterapie** (karboplatina v monoterapii, 1-2 cykly)

**Neseminomy** – **surveillance nebo chemoterapie** (režim BEP, 1 cyklus)

# Diseminované onemocnění

– stádium IS, IIA,B,C a IIIA,B,C (léčba po orchiektomii)

■ **Stádium IS (jen elevace nádorových markerů) a stádium II (postižení uzlin v retroperitoneu)**

– **seminomy** – **kurativní chemoterapie v režimu BEP** (preference) nebo **kurativní radioterapie** u stádia IIA,B (cave pozdní toxicita)

Reziudum po léčbě při negativním PET vyš. – sledování

– **neseminomy** – **kurativní chemoterapie v režimu BEP** (preference) nebo **primární RPLND u teratomů**

Reziudum po cytostatické léčbě nad 1cm – retroperitoneální lymfadenektomie, při viabilním nádoru poté chemoterapie

■ **Stádium III (vzdálené metastázy)**

– **seminomy i neseminomy** – **kurativní chemoterapie v režimu BEP**, operace reziduálních metastáz u neseminomů, u seminomů dle nálezů na PET vyš.

# Kazuistika

Pacient **(18 let)**

V 11/2006 odeslán spádovým urologem pro rezistenci v levém varleti

RA: negativní

OA: **v 11 letech orchidopexe levého varlete (rizikový faktor)**

FA: sine medikace, Alergie:0

SA: žije s rodiči

PA: student, Abusus:nekuřák, alkohol příležitostně, černá káva 0



# Vstupní vyšetření

- **Nynější onemocnění:** 1 rok bolesti levého varlete a 3 týdny hmatná resistance
- **Klinické vyšetření + UZ vyšetření varlete:** potvrzen tumor varlete
- **Laboratoř:** FW 4/7, CRP 16, KO+diff. a biochemie v normě
- **Nádorové markery:** AFP 17,8 ug/l, HCG 30 360 IU/l, LDH v normě
- **RTG plic – metastázy v obou plicích, PET vyš. – četné meta plic, mediastinum, játra a retroperitoneum**
  
- **Operace: inguinální orchiektomie vlevo**
  - **Histologie:** smíšený germinální nádor varlete s dominantním zastoupením embryokarcinomu, minoritní složka choriokarcinomu, invaze do semenného provazce, lymfangioinvaze, pT3, C62.9, M 9085/39
  
- **odmítl okamžité zahájení systémové léčby (Vánoce), podepsán negativní reverz**

# Rychlá progrese onemocnění!!!

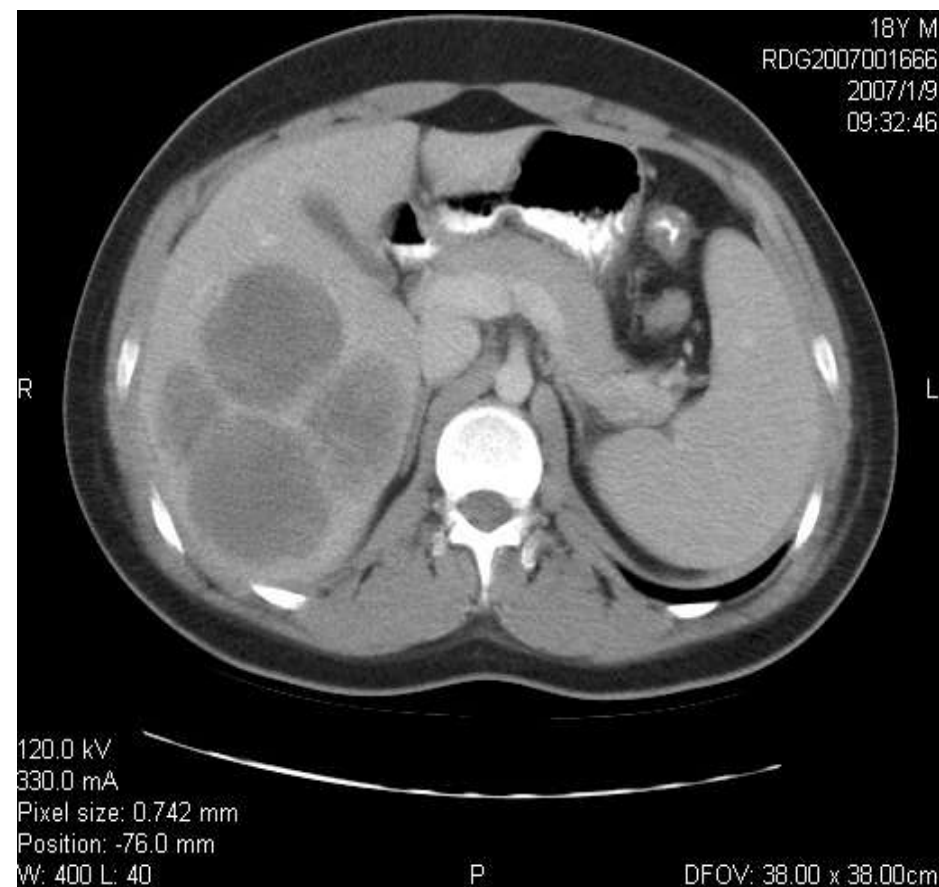
**Akutní příjem pro dušnost za 4 týdny od operace (27.12.2006)**

- **RTG plic:** velikostní i početní **progrese o více jak 100%**
- **Laboratoř:** FW 42/79, CRP 168, KO + diff. v normě, biochemie – celk. bilirubin 42, AST 1,11, GMT 3,46, ALP 3,16
- **Nádorové markery:** **AFP 128ug/l (17,8), HCG >200 000IU/l (30 360), LDH 34,05 (z normy)**
- **Klinika:** klidová dušnost, sat. O<sub>2</sub> – 88%

# RTG plic před operací a po 4 týdnech



# CT plic, břicha a pánve při zahájení léčby

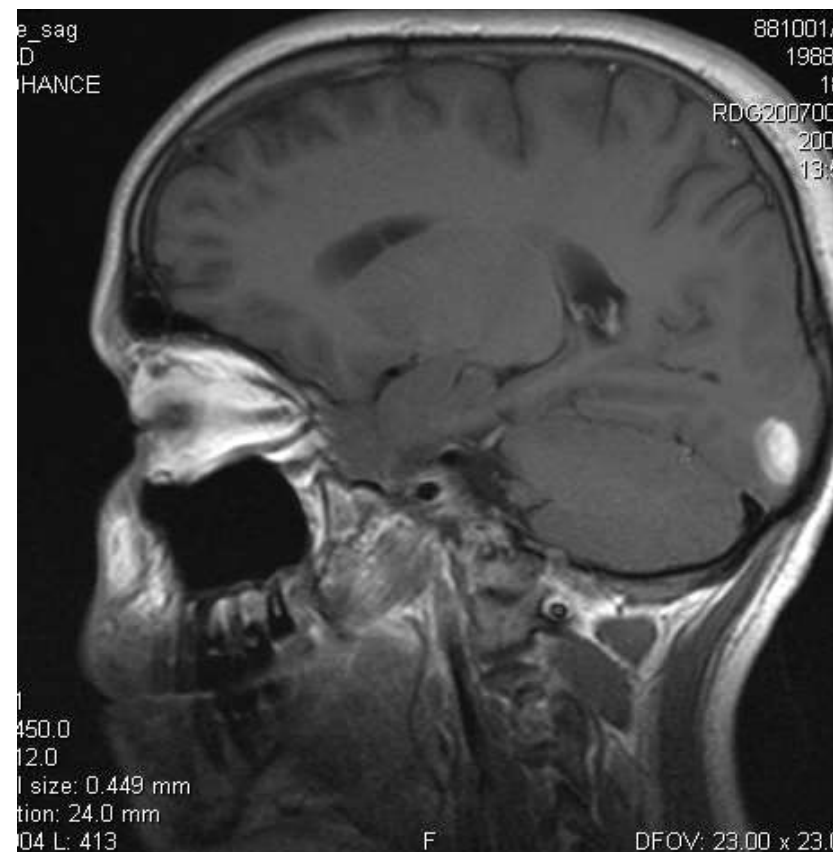


# Kurativní chemoterapie - BEP

***TNM klasifikace*** – *pT3N2M1b S3, stádium IIIC, poor risk dle IGCCCG => indikována kurativní chemoterapie 4x BEP (bleomycin, etopozid, cisplatina)*

- **Zahájení chemoterapie z vitální indikace na JIP**
  - Hydratace, alopurinol, prevence tumor lysis syndrom, Neulasta (G-CSF)
- **Za týden od zahájení léčby (4.1.2007) – generalizovaný epiparoxysmus, CT mozku – metastáza okcipitálně vpravo**
- **MRI mozku dne 9.1.2007 – solitární MTS okcipitálně l.dx. 10x10x18mm => stereotaktická radioterapie solit. meta mozku okcipitálně vpravo (25Gy) a pokračování v kurativní chemoterapii**

# MRI mozku dne 9.1.2007

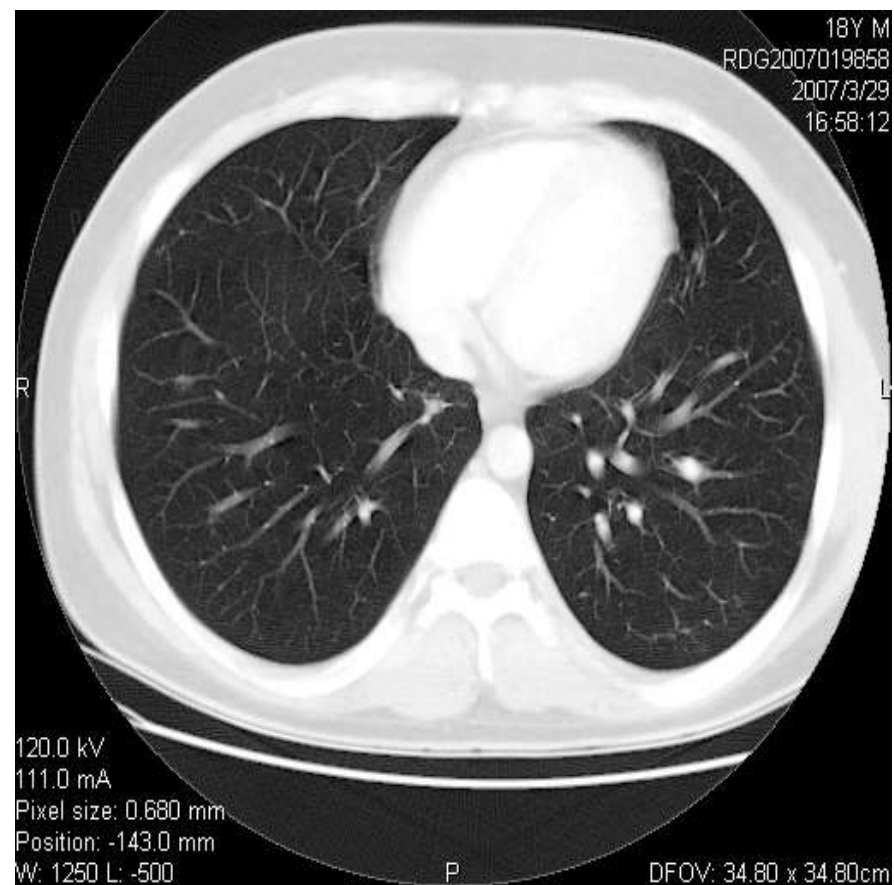
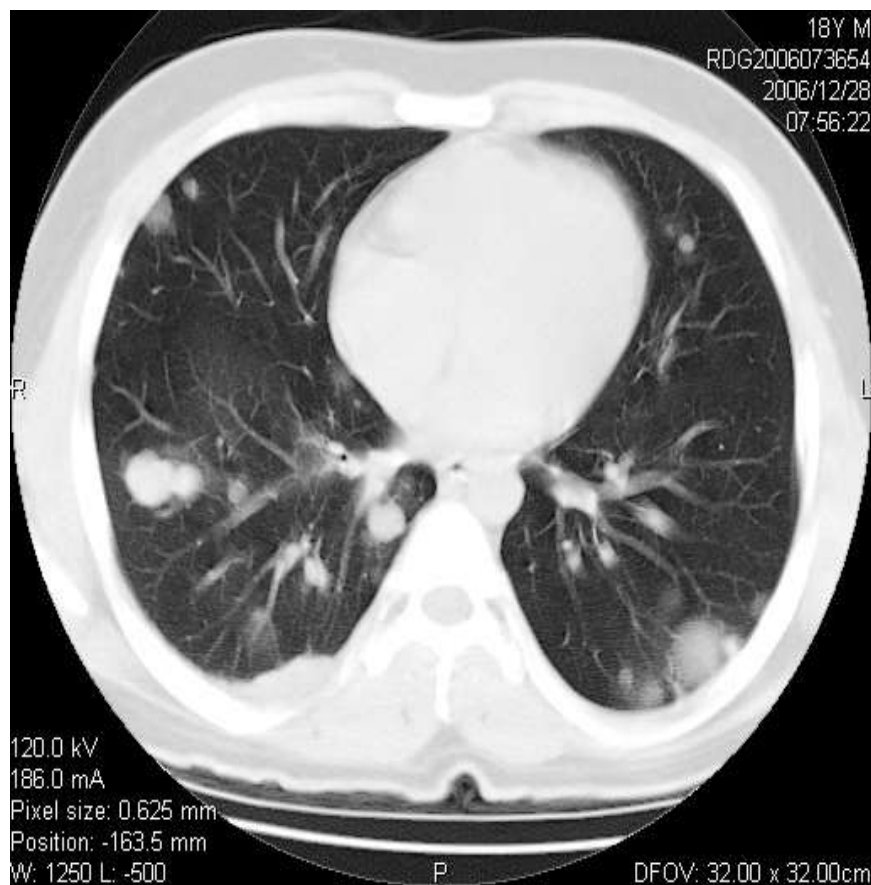


# Přešetření po 4 cyklech chemoterapie BEP

- **CT plic, břicha a pánve:** výrazná regrese plicních, jaterních a retroperitoneálních metastáz, vymizení metastáz v mediastinu
- **MRI mozku:** jen jizva po radioterapii
- **Tumor markery:** AFP - 128...3,6, HCG - >200 000...19,1, LDH – 34,05...3,46
- **Klinika:** bez známek onemocnění, bez dušnosti

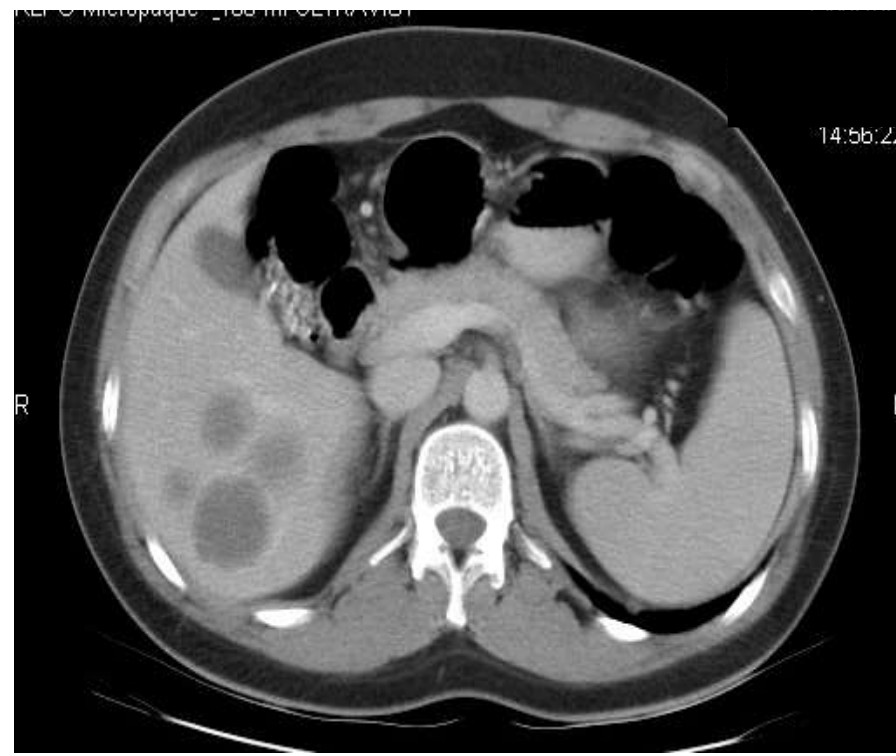
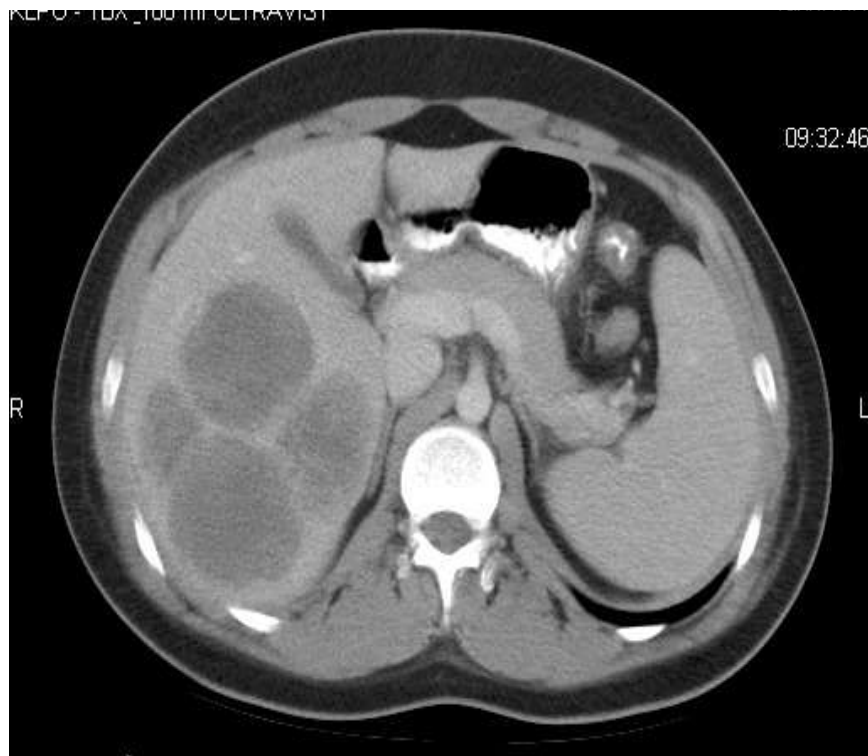


## CT plic před a po 4 cyklech CHT - BEP

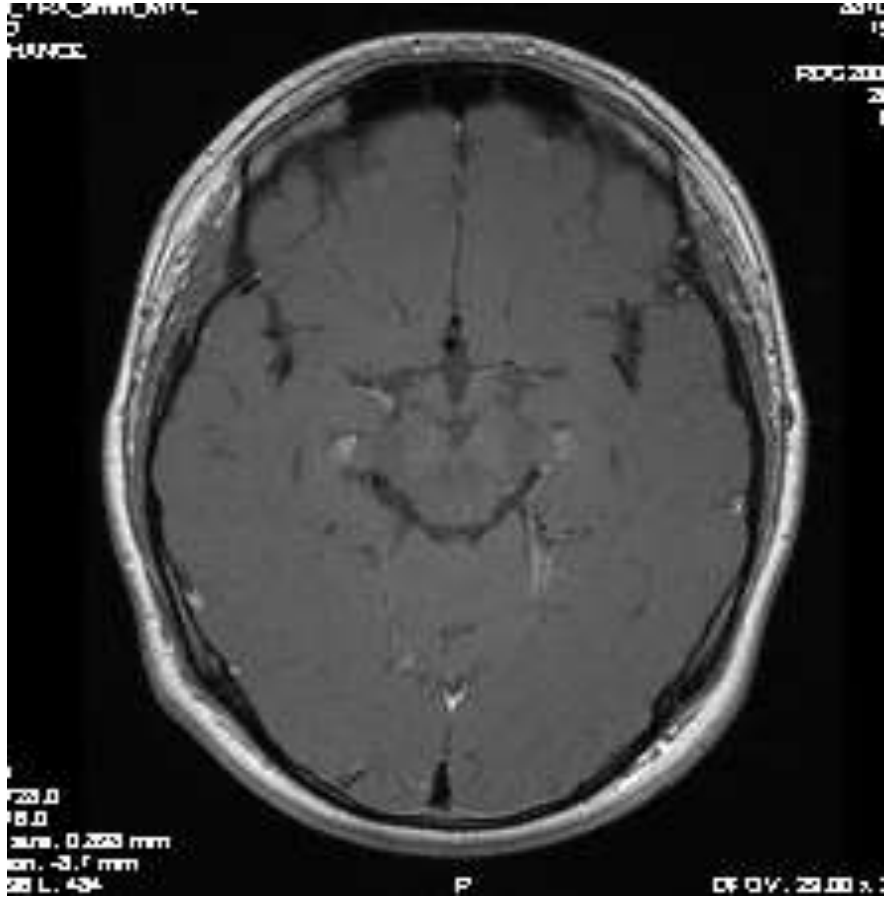
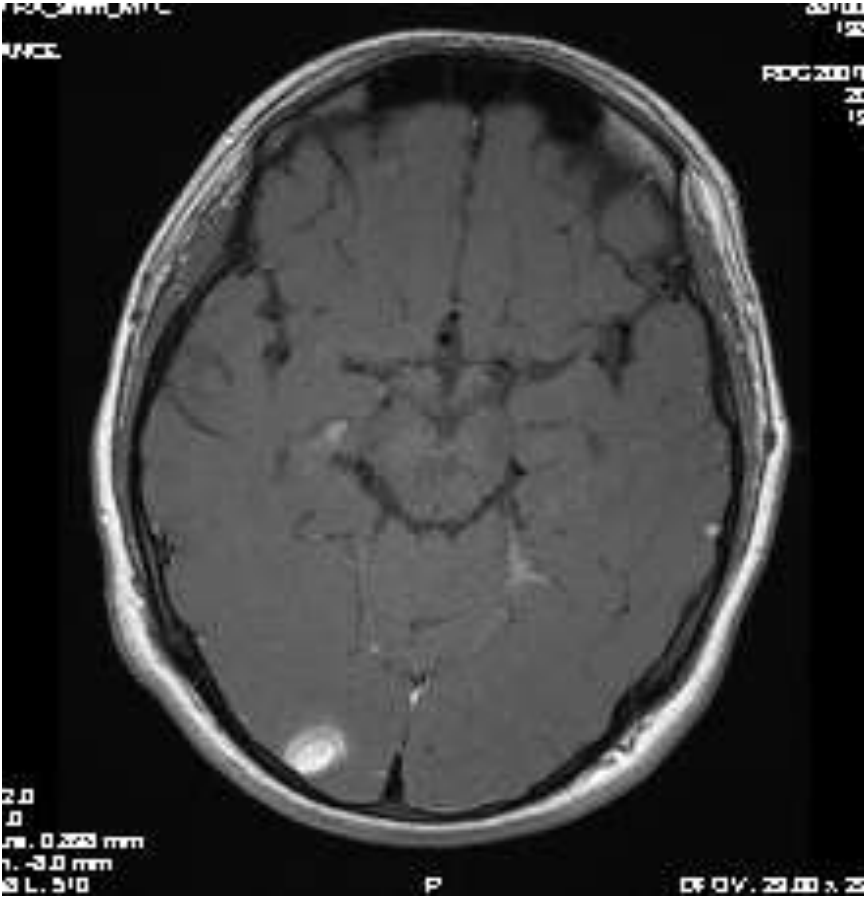




## CT břicha a pánve před a po 4 cyklech CHT - BEP



# MRI mozku před a po 4 cyklech CHT + SRT



# Salvage chemoterapie - VeIP

- **Indikace – pokud pacient nedosáhne kompletní remise při kurativní chemoterapii I. linie (event. operace)**
- **Podány celkem 3 cykly (od 2.4. – 27.5.2007)**
  - TM po 3. cyklu - AFP 3,7, HCG 3,6, LDH 3,35 – normalizace
- **4. cyklus nepodán – zhoršení sluchu (toxicita cisplatiny)**
- **Dále sledován, dle opakovaných kontrol dosaženo kompletní remise (kalcifikace nekrotických jaterních metastáz)**
- **Kompetní remise CR - trvá dosud**

# Prognóza metastatického onemocnění



Medián celkového přežití  
při nejlepší podané léčbě:

**Ca ledvin**

**(24 – 30 měsíců)**



**Ca močového měchýře**

**(8 – 16 měsíců)**



**Ca prostaty**

**(44 – 60 měsíců)**