

Doporučné postupy v uroonkologii

Uroonkologická sekce ČUS ve spolupráci s ČOS připravila Doporučené postupy v uroonkologii, které všichni urologové a onkologové v nejbližší době obdrží poštou.

Zhoubné nádory prostaty C61

Definice

Zhoubné nádory prostaty jsou druhou nejčastější maligním onemocněním mužské populace a představují přibližně 16 % všech zhoubných nádorů mužů starších 50 let. Předpokládáme však, že počet diagnostikovaných nádorů nevystihuje skutečnou incidenci. V autopsiích mužů nad 50 let zachytíme karcinomatózní buňky ve více než 40 %, u 80 letých až ve 100 %, ale u velké části z nich se během života nemanifestuje (latentní karcinom).

Histopatologicky ve více než 95 % prokážeme adenokarcinom, který vychází z luminálních buněk prostatických acinů (acinózní, kribriformní, solidní). Nádory z buněk neuroendokrinních jsou primárně hormonálně rezistentní. Ostatní varianty (dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný), mezenchymové nádory a lymfomy jsou vzácné, obvykle hormonálně refrakterní.

Epidemiologická data

Nádory prostaty mají významnou rasovou, geografickou a věkovou distribuci. Nejvyšší incidence dosahuje karcinom prostaty (CaP) u černošské populace v USA, kde u bílé rasy je přibližně poloviční, nejnižší na Dálném východě. Do 40 let věku se vyskytuje CaP raritně, do 50 let vzácně, u starších incidence významně narůstá.

Nárůst incidence můžeme vysledovat z údajů ÚZIS¹. Mortalita na karcinom prostaty je mezi onkologickými onemocněními na třetím místě a nesleduje progresi incidence.

Věkově standardizovaná incidence a úmrtnost podle evropského standardu na 100 000 obyvatel

CAP byl v roce 2005 nejčastěji diagnostikovaným karcinomem (vyjma karcinomu kůže) a přesáhl počet hlášených nálezů kolorektálního karcinomu (incidence 97.1/100000 mužů v ČR). Vyšší výskyt CAP je vysvětlován stárnutím populace a zlepšenou diagnostikou. Úmrtnost na CAP naopak stoupá jen mírně a v roce 2005 dokonce zaznamenala pokles. Tato fakta (nejen u nás) vedou k analýzám indikací používaných léčebných postupů.

Významným rizikovým faktorem jsou genetické vlivy. Familiární výskyt zvyšuje 3x riziko při jednom postiženém, resp. 5 a 11x u dvou a více postižených. Hereditární závislost je autozomálně dominantní a CaP zde diagnostikujeme v nižších věkových skupinách. Vedle genetických predispozic se významně uplatňují výživa a dietetické návyky, jejich vlivu je připisován podíl 30 – 40 % na vzniku karcinomu prostaty.

Histopatologie a patofyziologie

Normální humánní prostatický epitel tvoří tři fenotypicky odlišné populace buněk (kompartmenty). Buňky luminální, bazální a neuroendokrinní. Dále je prokazována nehomogenní populace buněk intermediálních. Všechny tyto linie procházejí z buněk prostatických kmenových².

Etiopatogeneze není známa. Adenokarcinom prostaty je hormonálně dependentní nádor, jednotlivé kompartmenty epitelu se liší vnímavostí vůči androgenům. Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron (T), resp. výrazně účinnější dihydrotestosteron (DHT), který vzniká konverzí testosteronu enzymem 5α reduktázou (ve více než 90%). T je produkován Leydigovými buňkami varlete. Produkci T

zpětnovazebně ovlivňuje osa hypotalamus- hypofýza-varle. DHT se na povrchu prostatické buňky váže na androgenní receptory (AR), je transportován do buňky a iniciuje kaskádu dějů, jejichž výsledkem je proteosyntéza a replikace buňky. DHT jako důležitý mitogenní faktor proliferace epitelu však nestimuluje přímo růst bazálních buněk. Stromální buňky mají také AR receptory a po stimulaci DHT reagují parakrinní sekrecí GF (růstových faktorů). Buněčná homeostáza je udržována rovnováhou mezi růst stimulujícími faktory a peptidy indukujícími apoptózu, účastní se jí ještě řada dalších regulujících proteinů kódovaných růstovými supresorovými geny jako je např. p53. Charakteristickým znakem luminálních buněk prostaty je produkce prostatického specifického antigenu (PSA). Sérové koncentrace PSA korelují s objemem žlázy a do značné míry i s rozsahem nádoru.

35-40 % nádorů primárně klasifikovaných jako lokálně ohraničené (T2) bývá co do rozsahu podhodnocena^{3,4}. Nejčastěji nacházíme metastázy ve skeletu tj. obratle, proximální konce dlouhých kostí, pánev a kalva. Ve více než 80 % vytváří karcinom prostaty osteoblastické metastázy. Vzácné jsou metastázy do měkkých tkání.

Histopatologická klasifikace

V systému pTNM se rozlišují 4 stupně buněčné anaplázie (diferenciace) podle Mostoffiho, ale v praxi využíváme Gleasonův systém, který dělí nádory podle stupně anaplázie (diferenciace) do 5 kategorií. Přesnější a běžně používané je Gleasonovo skóre (GS). GS tvoří součet dvou nejvíce zastoupených stupňů diferenciace. Skóre může tedy být 2 až 10. GS > 7 je považováno za rizikové a je spojováno se špatnou prognózou.

Klinický obraz

V počátku onemocnění je pacient zcela asymptomatický, někdy se

onemocnění projeví až vzdálenými metastázami. Lokální či lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor):

- mikční příznaky (jímací i vypuzovací)
- makroskopická či mikroskopická hematurie, hemosperma
- erektilní dysfunkce
- priapismus

Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale být i součástí paraneoplastických syndromů):

- algický syndrom při skeletových metastázách
- patologické zlomeniny
- anemie při myelosupresi při skeletových metastázách
- únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie
- hyperkalcemie při skeletových metastázách
- ileózní stavy
- diseminovaná intravaskulární koagulace

Diagnostický postup

Indikace ke stanovení diagnózy by měly být v souladu s kvalitou života nemocných a očekávaným přežitím. Výběr diagnostických metod má odpovídat našim možnostem následného léčebného ovlivnění průběhu nádorového onemocnění.

Bez bioptického průkazu není možné pacienta léčit.

1. Celkové fyzikální vyšetření
2. Vyšetření per rektum (DRE-DRV) – u malých karcinomů není průkazné (nádor může být palpačně hmatný od velikosti 0,2 ml), u pokročilých nádorů hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy, jejího ohraničení, hladkosti povrchu, pohyblivosti vůči okolí.
3. Stanovení PSA, v intervalu hodnot 3.5 – 20 ng/ml

doplnění hodnot free PSA (poměr f/t PSA), pro upřesnění diagnostiky můžeme navíc posoudit denzitu PSA (poměr hmotnosti žlázy a hodnoty PSA). Velký význam je v poslední době přisuzován sledování kinetiky sérových hladin PSA (PSA velocita a PSA doubling time). Dnes víme, že neexistuje žádná dolní hranice PSA, která by přítomnost karcinomu vylučovala. Karcinom je přítomen asi v 15% při rozmezí PSA 0 - 3.5ng/ml⁵. Horní referenční mez PSA vzrůstá s věkem (je ji třeba korelovat s hodnotou obvyklou pro danou věkovou skupinu)

4. USG transabdominální poskytne orientaci o velikosti prostaty, evakuaci měchýře, stavu vývodných cest a ledvin, eventuálně meta do jater. Pro vlastní hodnocení CaP není dostatečně validní.
5. Ultrasonografie transrektální (TRUS)
 - umožňuje posoudit strukturu žlázy, spolehlivá diferenciaci karcinomu od benigní tkáně bez bioptického ověření však není možná
 - usnadňuje cílený odběr tkáně k histopatologickému vyšetření
 - je pomocným prostředkem ke stanovení klinické T kategorie (extraprostatické šíření, infiltrace semenných váčků)
6. Biopsie prostaty je nezbytná ke stanovení diagnózy. Provádíme ji transrektálně pod sonografickou kontrolou. Neexistuje zatím jednoznačně akceptovaný počet i lokalizace bioptických vzorků. Doporučován je obvykle odběr 10 – 12 vzorků lokalizovaných více laterálně. Biopsii je vhodné provádět v antibiotické cloně. Pacientovi můžeme nabídnout lokální infiltrační anestezii k snížení bolestivého vjemu.
7. Rebiopsie indikujeme v odstupu 3 – 6 měsíců, volíme jiné schéma odběru vzorků, přidáváme odběr biopsie z periferie žlázy a tranzitorní zóny. Indikace k rebiopsii jsou dány hodnotami a kinetikou PSA, suspekci při DRE, respektive nálezem v histologii z primární biopsie

(nález high grade PIN).

8. CT malé pánve nezpřesňuje diagnózu, vyšetření však provádíme před plánováním radioterapie. Stejně tak MRI nevede ke zpřesnění diagnózy, ale může mít význam pro posouzení rozsahu primárního nádoru a pro plánování radioterapie. K definitivnímu posouzení stavu pánevních uzlin přispěje pouze pánevní lymfadenektomie.
9. Scintigrafii skeletu, případně v kombinaci s radiodiagnostickými metodami, slouží k detekci skeletových metastáz.
10. CT mozku, případně jiných orgánů, indikujeme obvykle pouze v případě klinického podezření na metastázy v příslušné oblasti

Shrnutí nálezů diagnostických vyšetření vyjadřujeme symbolikou TNM klasifikace. Stanovení rozsahu nádorového postižení a stupně buněčné diferenciaci jsou základní informace pro výběr léčebné metody.

Prognostické faktory, indikace léčby

Rozhodnutí o způsobu léčby je souhrnem více faktorů. Vychází z pravděpodobné délky života (je dána věkem pacienta a jeho zdravotním stavem), z predikce biologické agresivity karcinomu.

Biologickou agresivitu karcinomu odhadujeme z hodnot a hlavně kinetiky PSA, z rozsahu onemocnění (klinická klasifikace TNM), z přítomnosti buněčné anaplázie a z hodnot Gleasonova skóre. Použít lze nomogramů uvažujících vliv jednotlivých faktorů (Partinovy, Kattanovy, Hanovy nomogramy a další).

Návrh léčby je výsledkem zvážení všech dat, určující je souhlas poučeného pacienta. Lékař může svým vysvětlením postoj pacienta podstatně ovlivnit. Souhlas informovaného pacienta ovšem z lékaře nesníma odpovědnost za další průběh nemoci.

Léčba adenokarcinomu prostaty

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (T1-2 N0 M0)

Léčba dle preference informovaného pacienta

- Radikální prostatektomie (RP)
- nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let)
- PSA < 20 ng/ml, vyšší hladina PSA však není absolutní kontraindikací RP
- stagingová pánevní lymfadenektomie (obligatorně při PSA > 10 ng/ml nebo GS ≥7)
- v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy
- Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)
- teleradioterapie – 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), lokální ložisková dávka minimálně 72 Gy (při použití denní dávky 1,8-2,0 Gy na frakci až 76 Gy, při vysoké dediferenciaci až 80Gy ve 35 až 41 frakcích)
- radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či a adjuvantní hormonální supresí (u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem)
- brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná)
- kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie
- Watchful waiting (= pečlivé sledování, aktivní sledování)
- vyžaduje pochopení a souhlas informovaného pacienta
- vhodný pacient s nízkou hodnotou PSA, nízkým grade a GS
- významným faktorem je celkový zdravotní stav pacienta
- léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progrese GS v rebiopsii po 4-6 měsících, při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progrese)

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (T3-4 N0-1 M0)

- watchfull waiting u vybraných případů
- radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí
- RP s pánevní lymfadenektomií (u mladého, informovaného pacienta s malým objemem nádoru, cT3a, Gleason skóre $\leq$ 8)
- androgenní deprivace pacientů s vyšší hodnotou PSA (primárně monoterapie – orchiektomie, LHRH agonisté/antagonisté)
 - časná
 - odložená
- Androgenní deprivace může být podávána kontinuálně nebo ve vybraných případech intermitentně

Adjuvantní léčba po RP

- je zvažována u pacientů s rizikovými faktory (Gleason skóre $\geq$ 7, pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1)
- androgenní deprivace (bicalutamid 150, LHRH agonisté/antagonisté, LHRH antagonisté nebo orchiektomie, v případě pN1 LHRH agonisté/antagonisté nebo orchiektomie)
- radioterapie

Selhání lokální léčby

Za selhání lokální léčby je považována hodnota $> 0,2$ po RP případně i hodnoty nižší při jejich kontinuálním vzestupu a vzestup hladiny PSA o 2 ng/ml nad nadir po radioterapii.

Zvažované možnosti léčby:

- po RP radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy
- po RT androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech

Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

- androgenní deprivace (primárně monoterapie – orchiektomie, LHRH agonisté/antagonisté)
 - časná
 - odložená
- sekundární hormonální manipulace po selhání primární léčby
 - nasazení antiandrogenu
 - syndrom vysazení antiandrogenu

Léčba metastatického hormonálně independentního karcinomu prostaty

Hormonálně independentní karcinom je definován kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastročních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení antiandrogenů

- docetaxel + prednison
- mitoxantron + prednison
- vinorelbin + hydrokortison
- estramustin fosfát
- estramustin fosfát – monoterapie
- estramustin fosfát + taxany
- kyselina zoledronová jako prevence kostních komplikací za přítomnosti kostních metastáz

Léčba symptomatická

- dezobstrukční výkony na prostatě (TURP)
- zajištění derivace horních močových cest
- léčba bolesti
 - aplikace radionuklidů (samarium, rhenium, stroncium)
 - analgetické ozáření
 - nesteroidní analgetika, opioidy, anodyna
 - kortikoidy
- psychoterapie

Dispenzarizace

Dispenzarizace nemocných je celoživotní.

Lokalizované onemocnění

Dispenzarizace zahrnuje klinické vyšetření včetně vyšetření per rectum (DRE), laboratorní vyšetření (PSA, moč) a ultrasonografii (ledviny, postmikční residuum) v 3měsíčních intervalech během prvního roku, během dalšího sledování lze intervaly prodloužit dle charakteru onemocnění a průběhu na 6 měsíců. Další vyšetření, jako je ultrasonografie (TRUS), uroflowmetrie, scintigrafie skeletu nebo PET-CT používáme v indikovaných případech

Generalizované onemocnění

Dispenzarizace zahrnuje klinické vyšetření včetně vyšetření per rectum (DRE), laboratorní vyšetření (PSA, ICTP, moč) a ultrasonografii (ledviny, postmikční residuum) v 3měsíčních intervalech během prvního roku, během dalšího sledování lze intervaly prodloužit dle charakteru onemocnění a průběhu. Další vyšetření, jako je ultrasonografie (TRUS), uroflowmetrie, scintigrafie skeletu, CT, RTG plic, cílené RTG snímky, PET-CT nebo laboratorní vyšetření (testosteron, prolaktin atd.) používáme v indikovaných případech

Zhoubné nádory varlete C 62

Definice

Zhoubné nádory varlat tvoří přibližně 1 % všech zhoubných nádorů u mužů, ale ve věkové skupině mužů mezi 20. – 40. rokem jsou nejfrekventovanějším nádorovým onemocněním. Germinální nádory (TGN) představují 92 – 96 % zhoubných nádorů varlete.

Podle histologického typu rozdělujeme germinální nádory na seminomy, které vycházejí z částečně diferencovaných buněk

semenných kanálků, a neseminomy (GNNST). Jejich výchozí tkání je pluripotentní zárodečná buňka, buď přímo nádorově transformovaná (embryonální karcinom) nebo částečně diferencovaná v trofoblastické prvky (choriokarcinom, nádory ze žloutkového váčku) nebo v somatické buňky ektodermu, mezodermu a entodermu (teratokarcinom).

Testikulární lokalizace germinálních nádorů je nejčastější (> 90 %), ostatní se nacházejí extragonadálně, nejčastěji v retroperitoneu, méně v mediastinu a pineálně. Určitou část retroperitoneálních germinálních nádorů zahrnují okultní TGN.

Testikulární germinální nádory mohou v 1 – 2 % mít bilaterální výskyt. Riziko je vyšší u neseminomových nádorů proti seminomům. Carcinoma in situ (Cis) je relativně častým nálezem u TGN v unilaterální i kontralaterálním varleti, bioptický průkaz Cis zvyšuje riziko vzniku testikulárního nádoru.

Epidemiologická data

Testikulární germinální nádory mají významnou rasovou, geografickou a věkovou distribuci. Přibližně 90 % TGN zjistíme u bílé rasy, 6.6 % u černochů a 3.4 % u ostatních ras. Nejvyšší incidence je v Dánsku, nejnižší na Dálném východě.

V ekonomicky rozvinutých zemích se zvyšuje incidence TGN. Zvýšení četnosti se týká především skupiny 20 – 45 letých mužů, zatímco výskyt u dětí a ve vyšších věkových skupinách se nemění. TGN pro věkovou skupinu 20 – 35 let jsou nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním, více než 50 % všech onemocnění se diagnostikuje do 35 let. Medián výskytu neseminomů je o dekádu nižší než seminomů.

Dle údajů Národního onkologického registru ČR bylo v České republice v roce 2005 hlášeno 444 nových onemocnění a incidence tak dosáhla 8.9/100 000 mužů.

Mortalita ve vyspělých zemích výrazně klesá, u nás, nejspíše pro častou pozdní diagnózu, není pokles tak významný. Hodnota

mortality v České republice činila v roce 2005 0,65/100 000 mužů a má sestupný trend.

Predispozicí jsou genetické faktory ve spojitosti s některými odchylkami somatosexuálního vývoje (Klinefelterův syndrom, adrogenrezistentní mužský pseudohermafroditismus, některé formy gonadální dysgeneze, X-chromozomálně vázaná ichtyóza). Riziko rozvoje TGN sourozenců a dětí postižených otců je 6* vyšší proti populaci. Nejčastější odchylkou je nález izochromozómu i(12p), na kterém jsou lokalizovány některé TSG (tumor supresorové geny) a protoonkogeny (např. cyclín D). Významným rizikovým faktorem je kryptorchismus. Riziko TGN v dospělé populaci kryptorchiků (operovaných i neoperovaných) se pohybuje mezi 3.5 – 17 %, čím později je korekce maldescence provedena, tím narůstá riziko. Orchidopexie po pubertě před vznikem TGN již nechrání. U nekorigovaného kryptorchizmu dochází k rozvoji testikulárního nádoru ve 12 – 33 % i v sestouplém varletí. U 25 % mužů s oboustranným kryptorchizmem se vyvíjí tumor oboustranně. Abdominální lokalizace kryptorchizmu zvyšuje riziko vzniku 6* proti extragonadální retenci varlete. Ostatní rizikové faktory (diethylstilbestrol, parotitida, inguinální hernie, skrotální traumata) nebyly spolehlivě ověřeny.

Patofyziologie

Příčina vzniku testikulárních germinálních nádorů není známa.

Seminomy vycházejí z částečně diferencovaných buněk semenných kanálků (spermatogonií a spermatocytů). Germinální nádory neseminomového typu (GNNST) mají původ v maligní transformaci pluripotentní kmenové buňky nebo v jejích částečně diferencovaných elementech. Embryonální karcinom v čisté podobě je vzácný, častěji bývá sdružen s jinými komponentami, nejčastěji s teratomovou složkou. V séru postižených je možné prokázat AFP (α_1 -fetoprotein). Karcinom ze žloutkového váčku bývá součástí smíšených nádorů, asi ve 20 % produkuje AFP.

Nádor časně krevní cestou metastazuje, je velmi agresivní a často inkurabilní. Choriokarcinom vychází z germinálních buněk s trofoblastickou diferenciací (cytotrofoblast a syncytiotrofoblast), časně krevní cestou metastazuje do plic, jater a mozku. Choriokarcinom produkuje choriogonadotropin (b-HCG). Vzácně zjistíme trofoblastický seminom, který je spojen s dobrou prognózou. Častěji však elevace b-HCG vede k reklasifikaci histopatologického nálezu. Teratom dosahuje nejvyššího výskytu v dětském věku. Biologické chování závisí na převažující složce. Zralý teratom často prokážeme ve zbytkových nádorech po předchozí chemoterapii.

K negerminálním gonadostromálním nádorům patří nádory z Leydigových buněk, nádory ze Sertoliho buněk a adenokarcinom rete testis. Část z nich produkuje steroidní hormony (testosteron, estradiol a další). Jejich výskyt je vzácný. Negerminální nádory nejsou klasifikovány podle TNM klasifikace.

Klasifikace testikulární germinálních tumorů

Rozsah primárního nádoru stanovíme až po provedené radikální orchiektomii (pT).

Histopatologický grading není pro nádory varlete použitelný.

Součástí stagingu – kategorie S – je vyšetřování nádorových markerů. Buněčné klony GNNST produkují onkofetální a placentární proteiny. Za specifické markery germinálních nádorů se považuje trofoblastem produkováný choriový gonadotropin, z onkofetálních antigenů má význam α_1 -fetoprotein (AFP), karcinoembryonální antigen CEA a laktát dehydrogenáza (LDH), především její izoenzym 1. Doplnkově lze využít řadu dalších markerů (SP-1 – těhotenský specifický b-glykoprotein, ferritin, placentární proteiny, placentární alkalická fosfatáza, α_1 -antitrypsin a další). Nádorové markery b-HCG,

AFP a LDH jsou obligatorní součástí TNM systému. Jejich význam spočívá ve stagingu, monitorování léčby a odhadu prognózy.

TNM klasifikace – kategorie S					
SX	hodnoty sérových markerů nejsou dostupné				
S0	sérové nádorové markery jsou v normálních mezích				
	LDH		HCG [mIU/mL]		AFP [ng/mL]
S1	< 1.5 x N	A	< 5000	A	< 1000
S2	1.5 – 10 N	Nebo	5000 – 50000	Nebo	1000 – 10000
S3	> 10 x N	Nebo	> 50000	Nebo	> 10000

N – horní hodnota referenční normy pro LDH

Jednotlivé kategorie TNM systému rozdělují nemocné do klinických stadií. Kromě klasifikace TNM jsou používány další systémy, nejčastěji Royal Marsden Hospital klasifikace.

Royal Marsden hospital klasifikace	
I	nádor omezen na varle
IIA	retroperitoneální uzliny < 2 cm
IIB	retroperitoneální uzliny < 5 cm
IIC	retroperitoneální uzliny > 5 cm
III	postižení supraklavikulárních nebo mediastinálních uzlin
IV	orgánové metastázy

Klinický obraz

Přestože jsou varlata dostupná vyšetření, přichází více než třetina pacientů s pokročilým nebo diseminovaným onemocněním. Neznalost anatomických poměrů a stud vedou k oddálení diagnózy a léčby i o několik měsíců. Významnou a nejjednodušší metodou časného zachytu je samovyšetřování.

Lokální příznaky:

- nebolestivé zvětšení varlete nebo nebolestivá rezistence ve varleti
- bolesti při rychlém růstu
- pocit tíže a nepohody v šourku

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor):

- bolest v dolní polovině břicha nebo tříselech

Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

- gynekomastie nebo pocit napětí v prsních žlázách
- únava, nechutenství, horečka, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- anémie, hypertenze, jaterní dysfunkce, hyperkalcémie, amyloidóza
- algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

1. Klinické fyzikální vyšetření, včetně aspekce a palpce šourku a palpce tříselné oblasti, prsních žláz a uzlin supraklavikulárních a cervikálních
2. Ultrasonografie je díky snadné dostupnosti základní zobrazovací metodou. Obsah šourku vyšetřujeme sondou 7.5 – 10 MHz. Dopplerovská ultrasonografie umožňuje v některých případech další zpřesnění diferenciální diagnostiky.
3. Při podezření na testikulární tumor neodkladně indikujeme operační revizi a orchiektomií z inguinálního přístupu
4. Vyšetření nádorových markerů (HCG – produkce trofoblastem, AFP – struktury yolk sac, LDH – marker tkáňové destrukce) před orchiektomií – obligatorních k

zjištění stadia onemocnění, dynamiku hodnotíme po orchiektomii do normalizace

5. Následně doplňujeme počítačovou tomografií a/nebo MRI a ultrasonografií retroperitonea
6. CT hrudníku
7. CT (NMR) mozku a scintigrafii skeletu indikujeme pouze při klinickém podezření na metastázy v těchto lokalitách, a u neseminomů s plicními metastázami
8. PET (pozitronová emisní tomografie) umožňuje odlišit fibrotické změny od aktivního nádorového procesu, není stagingovým vyšetřením, v rámci follow-up po CHT u seminomů.

Prognostické faktory

- rozsah onemocnění podle TNM klasifikace (T1-2 příznivější než T3-T4)
- primární operace podle přístupu (inguinální vs. skrotální)
- přítomnost peritumorózní vaskulární invaze
histopatologický nález vysokého zastoupení embryonálního karcinomu u metastatických nádorů je nepříznivým prognostickým faktorem vysoká hladina nádorových markerů a přítomnost mimoplicních viscerálních metastáz

Léčba testikulárních germinálních nádorů

Základem léčby je léčba chirurgická, tedy radikální orchiektomie inguinálním přístupem

Principy operační léčby

- výkon do 24 – 48 hodin po stanovení diagnózy
- inguinální přístup, ochrana n. ilioinguinalis
- preparace funiculus spermaticus a jeho zajištění svorkou, teprve poté preparace distální části provazce a luxace varlete
- protěti funiculus spermaticus co nejvýše

Ve výjimečných případech je možno uvažovat o testes šetřícím postupu (u informovaného pacienta se synchronním bilaterálním tumorem nebo tumorem solitárního varlete s normálními hladinami testosteronu)

Adjuvantní léčba

- před zahájením adjuvantní léčby navrhujeme kryoprezervaci spermatu
- strategie léčby vychází z rozsahu onemocnění, histopatologického nálezu (liší se u seminomů a neseminomů), případně i dalších prognostických faktorů

Léčba TGN – seminomy

Stádium I (*viz standard SROBF*)

Pooperační radioterapie paraaortálních uzlin a ipsilaterálních inguinopelvických uzlin (horní hranice 10. hrudní obratel, dolní hranice musí zahrnovat inguinální oblast, šíře pole musí obsahovat hilovou oblast ledvin), v případě předchozí operace (hernioplastika, orchidopexie) ozařujeme oboustranně iliopelvickou oblast 20 – 25 Gy PA uzliny 20 Gy, v případě porušení lymfatických drah i RT iliopelvické oblasti, tedy paraaortálních uzlin a ipsilaterálních renálních uzlin.

Novější trendy umožňují zmenšení ozařovacího objemu (nezáří se ilická oblast) a redukci dávky.

Watchful waiting (surveillance), metoda přísného dozoru s vysokou ekonomickou náročností a rizikem pozdě rozpoznaného relapsu

Adjuvantní chemoterapie (karboplatina v monoterapii) tam, kde není možné ozáření

Stádium IIA a IIB

Radioterapie (*viz standard SROBF*)

- radioterapie paraaortálních uzlin a ipsilaterálních inguinopelvických uzlin dávkou 30 – 35 Gy stádium IIA – 30,6 Gy /17 fr., stádium IIB: – 36 Gy /20 fr.
- (po aplikaci dávky 30 Gy respektive 25 Gy je možno zmenšit na oblast původního paketu uzlin v retroperitoneu s bezpečnostním lemem minimálně 1-1,5 cm) Systémová chemoterapie (3 cykly BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina nebo 4x EP) je alternativní možností

Stádium IIC

- individualizovaný přístup
- cytoredukční chirurgické výkony
- systémová chemoterapie (3x BEP nebo 4x EP)
- kombinace chemoterapie s radioterapií i přes zvýšení rizika sekundárních nádorů

Stádium III

- systémová chemoterapie (3x BEP nebo 4x EP)
- cytoredukční chirurgické výkony, především u nemocných se zbytkovou chorobou v retroperitoneu po radiační nebo kombinované léčbě
- metastazektomie, především u plicních metastáz při perzistenci po léčbě
- před cytoredukčními výkony vždy PET k průkazu viabilních struktur

Léčba GNNST – neseminomy

Stádium I

watchful waiting (surveillance), metoda přísného dohledu. Metoda není doporučována u nemocných s pozitivními prediktory relapsu (vaskulární invaze – cév i lymfatik, přítomnost komponent embryonálního karcinomu a T3 – T4 rozsah nádoru)

adjuvantní chemoterapie ihned po orchiektomii, dnes nejpoužívanější postup, zejména u nemocných s vysokým rizikem relapsu

retroperitoneální lymfadenektomie, modifikovanou nervové pleteně šetřící technikou

Stádium IIA a IIB

systémová chemoterapie (BEP),

sekundární retroperitoneální lymfadenektomie, kde po primární chemoterapii nedošlo k remisi

primární retroperitoneální lymfadenektomie v případě převahy teratomových struktur v primárním nádoru (předpokladem je negativita markerů)

při zvýšení markerů bez objektivně zjištěného zdroje je chemoterapie léčbou volby

Stádium IIC a III

systémová chemoterapie (3-4 cykly BEP)

u perzistujících nádorů chirurgické resekční výkony nebo chemoterapie II. řady (VeIP – vinblastin, ifosfamid, cisplatina, PEI – cisplatina, etopozid, ifosfamid + mesna, PIB – cisplatina, ifosfamid + mesna, neomycin, TIP – paklitaxel, ifosfamid, cisplatina)

radioterapie u mozkových metastáz

Salvage terapie

indikací k salvage chemoterapii je relaps po kompletní remisi, progrese inoperabilního tumoru s parciální odpovědí a normalizací nádorových markerů, zvýšení sérových hladin HCG a/nebo AFP ve dvou odběrech v intervalu 3 – 4 týdnů, po vyloučení zkřížené reaktivity, nálezu v kontralaterálním varleti a CNS a progredujícího syndromu teratomu a u nemocných

refrakterních, tzn. s progresí tumoru nebo markerů po 4 týdnech od ukončení indukční chemoterapie.

chemoterapie III. řady s taxany, gemcitabinem, ifosfamidem

vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací progenitorových buněk v rámci klinických studií

Symptomatická léčba metastazujícího testikulárního nádoru

- léčba bolesti
- léčba podpůrná

Dispenzarizace u pacientů po ukončené léčbě

Způsob dispenzarizace závisí na rozsahu nádoru a předchozí léčbě.

Seminomy a neseminomy stádium I po chemoterapii, radioterapii nebo retroperitoneální lymfadenektomii

Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (markery) v 3měsíčních intervalech během prvních 2 let, dále 2x ročně do 5 let a následně 1x ročně RTG plic a CT retroperitonea 2x ročně během prvních 2 let, dále 1x ročně do 5 let

Seminomy a neseminomy stádium II-III po ukončené léčbě

Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (markery) a RTG plic v 3měsíčních intervalech během prvních 2 let, dále 2x ročně do 5 let a následně 1x ročně CT retroperitonea 2x ročně během prvních 2 let, dále 1x ročně

Další vyšetření (ultrasonografie retroperitonea, ultrasonografie kontralaterálního varlete, CT plic, PET, scintigrafie skeletu, CT jater a mozku) volíme dle individuální situace

Dispenzarizace probíhá na urologických a onkologických pracovištích.

Zhoubné nádory ledvinného parenchymu dospělého věku C 64

Definice

Zhoubné nádory ledvinného parenchymu tvoří u dospělých 1-2 % všech zhoubných nádorů. Nejčastějším nádorem je karcinom.

Převážně se vyskytujícím histologickým typem je světlobuněčný renální karcinom (konvenční), který tvoří kolem 75 % všech nádorů ledviny. Dalšími variantami jsou papilární renální karcinom (10-15 %) a chromofóbní renální karcinom (zhruba 5 %). Vzácnou variantu tvořící přibližně 1 % nádorů ledvin představuje karcinom ze sběrných ductů. Sarkomatoidní renální karcinom může vznikat ze všech typů renálních karcinomů a není proto klasifikován jako samostatná jednotka, nýbrž jako známka dediferenciace původního tumoru. Zhoubné mezenchymové nádory jsou v dospělosti velmi vzácné.

Nádory mohou být multifokální v jedné ledvině (4,5 %) nebo bilaterální (0,5 – 1,5 %). Typickou vlastností konvenčního renálního karcinomu je schopnost metastazovat i po mnoha letech od stanovení diagnózy.

Epidemiologická data

Incidence nádorů ledvin v České republice trvale stoupá a je nejvyšší na celém světě. Příčina není známa. V roce 2005 činila incidence v ČR 22,4/100 000 u mužů, respektive 9,7/100 000 u žen. Větší množství náhodně zachycených drobných nádorů umožněné zdokonalením zobrazovacích metod vysvětluje vzestup incidence pouze částečně. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách s nejvyšším výskytem v 5.-7. dekádě. V poměru zhruba 2:1 postihuje častěji muže.

Stoupá rovněž mortalita onemocnění. V České republice dosáhla v roce 2005 hodnoty 9,7/100 000 u mužů, respektive 3,5/100 000 u žen.

Etiologické faktory

Rizikovými faktory jsou obezita, kouření cigaret a léčba antihypertenzivy. Z urologických faktorů je uváděna souvislost s chronickou dialyzační léčbou, kde je rozvoj karcinomu dáván do souvislosti se vznikem mnohočetných cyst. Nádory se u těchto pacientů vyvíjejí dříve a jsou mnohočetné, z histologických typů dominuje papilární renální karcinom (kolem 50 %).

Bylo popsáno několik forem hereditárně vázaného karcinomu ledviny. Nejznámější z nich je autozomálně dominantní von Hippel-Lindauova choroba, jejíž součástí je i familiární výskyt karcinomu ledviny. Jejím podkladem je ztráta genetického materiálu na krátkém raménku chromozomu 3, kde je lokalizován tzv. VHL gen.

Patofyziologie

Příčina vzniku karcinomu ledviny není známa. Nejčastější varianta, světlobuněčný renální karcinom, vychází z epiteliálních buněk proximálního tubulu. Konvenční karcinom ledviny je typicky mikroskopicky tvořen velkými vodojasnými buňkami (vysoký obsah glykogenu a tuků), případně buňkami s granulární cytoplazmou. Vzácněji jsou přimíšeny buňky vřetenovité, sarkomatoidní. Tento nález upozorňuje na horší prognózu.

Struktura nádoru nebývá jednotná a může se lišit místo od místa. Na řezu má typickou okrovou barvu s ložisky hemoragií, případně dutin s koaguly. Makroskopicky je často karcinom obklopen "psedopouzdem" z komprimované ledvinné tkáně, které však nebrání průniku nádorových buněk.

Karcinom ledviny může invadovat renální žílu a formou nádorového trombu postupovat do dolní duté žíly, případně až do pravé srdeční předsíně a komory.

Zhruba třetina nemocných má v době diagnózy vytvořené metastázy. Jejich nejčastějším místem jsou plíce (55 – 75 %), lymfatické uzliny (34 – 64 %), kosti (32 – 43 %), játra (32 – 41 %), nadledvina (12 – 19 %) a mozek (6 – 11 %).

Histopatologická klasifikace

Byla popsána řada klasifikací hodnotících histopatologický grade, žádná z nich však nebyla konsensuálně přijata. Nejčastěji je používán nukleární grading dle Fuhrmanové:

Grade 1 Malá, uniformní jádra s normálními nebo nepřítomnými jadérky

Grade 2 Větší jádra s nepravidelnými a malými jadérky

Grade 3 Velká jádra s velkými prominujícími jadérky

Grade 4 Stejná jádra jako grade 3, ale s bizarními, laločnatými nebo vřetenovitými jadérky

Rozdělení tumorů z renálních buněk dle WHO klasifikace z roku 2004
--

renální karcinomy (RK)	„klasické“ RK známé z dřívějších klasifikací	světlobuněčný RK
		multilokulární světlobuněčný RK
		chromofobní RK
		papilární RK
		RK ze sběrných kanálků (Belini)
		neklasifikovatelný
	nově zařazené RK	medulární karcinom
		karcinom s translokací Xp11
		RK spojený s výskytem neuroblastomu
		mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom („loopom“)
papilární adenom		
onkocytom		

Klasifikace WHO 2004 užívá světlobuněčný RK místo dřívějšího názvu konvenční RK. Multilokulární světlobuněčný RK je nyní řazen samostatně. Medulární karcinom se vyskytuje jen u černochoů se srpkovitou anémií. Papilární adenom dosahuje podle definice rozměr maximálně do 5 mm.

Klinický obraz

Ve 40 – 50 % je karcinom diagnostikován náhodně jako asymptomatický na základě ultrasonografického nebo CT vyšetření.

Lokální příznaky:

- Makroskopická hematurie se objevuje u 40 – 60 % pacientů
- Úplná klasická trias příznaků (makroskopická hematurie, bolest a hmatný tumor) je přítomná u méně než 10 %

nemocných

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor):

- Dilatované kolaterální žíly, edémy dolních končetin nebo plicní embolie (při obstrukci dolní duté žíly trombem)
- Akutně vzniklá varikokéla

Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

- Únava, nechutenství, horečka, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- Anémie nebo erytrocytóza, hypertenze, jaterní dysfunkce (Staufferův syndrom), hyperkalcémie, amyloidóza
- Algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

1. Klinické fyzikální vyšetření, vyšetření moči chemicky a močového sedimentu
2. Z rutinně prováděných laboratorních vyšetření je zdůrazňována hladina krevního hemoglobinu a trombocytů (prognóza), sedimentace erytrocytů (prognóza), hladina sérového kreatininu (globální funkce ledvin), alkalické fosfatázy (kostní, jaterní metastázy), respektive kalcia (paraneoplastické příznaky)
3. Ultrasonografie je díky snadné dostupnosti základní zobrazovací metodou. Umožňuje zachyt solidní expanze v parenchymu ledviny, její odlišení od cysty a posouzení lokálního rozsahu nádoru. Kromě toho lze ultrasonografií (případně doplněnou o Dopplerovské vyšetření) orientačně zhodnotit stav renální a dolní duté žíly, respektive jaterního parenchymu
4. Následně doplňujeme počítačovou tomografii (CT)

ledvin a břicha s podáním kontrastní látky, která zpřesňuje tyto údaje a navíc přináší informace o stavu regionálních lymfatických uzlin a nadledvin. Umožňuje navíc posouzení stavu a funkce kontralaterální ledviny

5. Nukleární magnetická rezonance nepřináší další významné informace ve srovnání s CT. Indikujeme ji v případech, kdy je hodnocení CT limitováno (alergie, snížené renální funkce)

6. Dvoufázová CT angiografie dovoluje zobrazit mj. topografii hilových cév a je používána v indikovaných případech (například u rozsáhlých nádorů, před laparoskopickými operaci zejména záchovnými, před obtížnými záchovnými operacemi)

7. RTG, případně CT plic slouží k vyloučení plicních metastáz

8. CT mozku a scintigrafii skeletu indikujeme pouze v případě klinického podezření na mozkové, respektive kostní metastázy

9. U pokročilých tumorů lze nově pomocí moderních přístrojů PET/CT nahradit předchozí vyšetření

Prognostické faktory

- Rozsah onemocnění dle TNM klasifikace
- Histologický typ nádoru (karcinom ze sběrných duktů má horší prognózu než konvenční renální karcinom, naopak papilární renální karcinom a chromofóbní renální karcinom jsou prognosticky příznivější)
- Stupeň histopatologické diferenciaci
- Přítomnost sarkomatoidní složky je velmi nepříznivou prognostickou známkou
- Mikrovaskulární invaze je nepříznivým prognostickým faktorem
- Za nepříznivý prognostický faktor je považováno zhoršení

celkového stavu, kachexie, nízká hladina krevního hemoglobinu nebo trombocytóza

- Molekulární prognostické faktory (ploidita DNA, proliferační markery, onkogeny, tumor supresorové geny) nejsou zatím rutinně využívány

U pacientů s generalizovaným nádorem je používáno Motzerovo schéma, které zahrnuje mezi nepříznivé faktory:

- Neprovedení cytoreduktivní nefrektomie
- Výkonnostní stav Karnofski < 80
- Nízkou hladinu hemoglobinu
- Vysokou hodnotu sérového korigovaného kalcia (> 10 mg/dl)
- Vysokou hodnotu sérového LDH (přesahující 1,5x horní hranici normy)

Pacienty bez rizikových faktorů zahrnujeme do příznivé skupiny, pacienty s 1-2 faktory do intermediální a pacienty s 3 a více rizikovými faktory do prognosticky nepříznivé skupiny.

Léčba lokalizovaného karcinomu ledviny

Základem léčby je léčba chirurgická, která jako jediná přináší významnou naději na vyléčení pacienta.

Principy operační léčby

- Nefrektomie pro karcinom ledvininného parenchymu spočívá v odstranění celé ledviny s tukovým pouzdem a Gerotovou fascií
- Nadledvinu odstraňujeme vždy v případě jejího makroskopického postižení a u tumorů v horní polovině ledviny
- Lymfadenektomie zpřesňuje klasifikaci, její terapeutický přínos však nebyl prokázán. Není proto rutinně doporučována s výjimkou makroskopicky zvětšených uzlin
- U nádorů T1 a T2 je upřednostňována laparoskopická

nefrektomie

- V případě velkých nádorů je výkon možné provést z transperitoneálního, lumbotomického, případně torakoabdominálního přístupu.
- Záchovné výkony spočívají v resekci ledviny. Jejím principem je odstranění tumoru s lemem zdravé tkáně. Radikalitu by měla potvrdit negativní biopsie ze spodiny odesílaná k rutinnímu histologickému vyšetření (pooperační biopsie není běžně vyžadována). Elektivně jsou záchovné výkony indikovány u nemocných s menšími extrarenálně uloženými nádory (T1a, do 4 cm v průměru). U tumorů T1b (4-7 cm) je záchovný výkon možný v případě jeho bezpečné proveditelnosti a dostatečné zkušenosti operátora. Laparoskopický přístup není u záchovných výkonů standardem, je však možný za podmínky dostatečných zkušeností operátora u vybraných případů
- Ablací metodiky (radiofrekvenční ablace – RFA či kryoablace) aplikované perkutánně či laparoskopicky jsou metody vhodné pouze u pečlivě vybraných pacientů, u kterých standardní operační řešení není možné (polymorbidní pacienti, mnohočetné nádory, lidé odmítající chirurgickou léčbu). Při laparoskopické aplikaci je upřednostňována kryoablace, perkutánně RFA.
- U nádorů solitární ledviny, při oboustranném postižení, u nemocných v chronické renální insuficienci a u pacientů s von Hippel-Lindauovou chorobou je volba operačního řešení individuální s maximálním důrazem na zachování funkce ledvin
- U nemocných s nádorovým trombem závisí operační přístup na rozsahu postižení žilního systému. Možné jsou i výkony v extrakorporálním oběhu

Adjuvantní léčba

- Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos adjuvantní léčby nádorů ledvin

Léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení
- Cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systémovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefrektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci ductálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru
- V případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích

Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Účinnost hormonální terapie nebo systémové chemoterapie nebyla prokázána
- Prospěch cytokinů lze očekávat u limitované skupiny nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny. Jedná se o nemocné s výkonnostním stavem (PS) před podáním léčby 0 nebo 1 a limitovaným rozsahem metastazujícího onemocnění (pouze jedno místo metastatického postižení). Monoterapie interferonem alfa byla před érou molekulární bioterapie považována za standardní léčbu první linie. V klinických studiích bylo prokázáno při cytoredukční nefrektomii následované terapií interferonem alfa2b prodloužení doby do progresu onemocnění a zlepšení celkové doby přežití. Postavení vysokodávkované i.v. terapie IL-2 v první linii zůstává otevřené při známé

vysoké toxicitě a zároveň i možnosti dosáhnout dlouhotrvající kompletní remise, která se však týká méně než 10 % nemocných. Kombinovaná léčba IL-2 a interferonu alfa nepřinesla prodloužení doby přežití nemocných.

- V současné době je upřednostňována tzv. cílená biologická terapie
- Současné možnosti léčby metastazujícího konvenčního světlobuněčného karcinomu ledviny na podkladě výsledků klinických studií fáze III jsou shrnuty v algoritmu léčby mrccí v roce 2008. V současné době (k 15. 9.2009) má temsirolimus stanovenou úhradu, a je jako lék první volby určen k léčbě nemocných s pokročilým světlobuněčným karcinomem ledviny, kteří mají alespoň tři ze 6 prognosticky závažných rizikových faktorů.

Možnosti léčby metastatického renálního karcinomu (ASCO 2008) pacienti bez předchozí léčby – situace současných možností v ČR			
	I. linie	II. linie	III. a IV . linie
dobrá prognóza	HD IL2, IFN- a,sunitinibbevacizumab + IFN-a(sorafenib*)	sorafenib, sunitinib,sekvenční podání	everolimus
střední riziko	bevacizumab + IFN- asunitinib(sorafenib*)	sorafenib, sunitinib,sekvenční podání	everolimus
špatná prognóza	temsirolimus sunitinib(sorafenib*)	sorafenib, sunitinibsekvenční podání	everolimus

- * pouze u pacientů nevhodných k léčbě cytokíny

Možnosti léčby metastatického renálního karcinomu (ASCO 2008) předchozí léčba – situace současných možností v ČR			
	II. linie	III. linie	IV . linie
cytokíny	sorafenib	sunitinibsekvenční podání	everolimus

bevacizumab + IFN-asunitinib	sunitinib, sorafenibsekvenční podání	everolimus	
temsirolimus	everolimus		

Symptomatická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Léčba bolesti, včetně event. radioterapie kostních metastáz
- Embolizace renální tepny v případě krvácení
- Radioterapie mozkových nebo kostních metastáz

Dispenzarizace u pacientů po ukončené léčbě

Vzhledem k riziku vzniku metastáz i mnoho let po ukončené léčbě jsou pacienti celoživotně dispenzarizováni.

- Zahrnuje klinické vyšetření, laboratorní vyšetření a zobrazovací metody (CT/ultrasonografie retroperitonea, RTG/CT plic) v intervalu 3 měsíce 1. a 2. rok, 6 měsíců 3.-5. rok, dále 1x ročně
- Další vyšetření, jako je scintigrafie skeletu, CT jater a mozku, PET/CT nebo cílené RTG snímky využíváme v individuálních situacích

Zhoubné nádory ledvinné pánvičky a močovodu C66

Definice

Zhoubné nádory ledvinné pánvičky a močovodu v naprosté většině vycházejí z uroteliální výstelky horních močových cest a mají proto mnoho společných rysů s uroteliálními nádory močového měchýře. Vzhledem k multifokálnímu charakteru uroteliálních nádorů není výjimkou ani mnohočetný nález, respektive současný nebo následný výskyt nádorů v měchýři i horních močových

cestách. Zhruba u 2 – 4 % pacientů s nádorem měchýře se později vytvoří nádor v horních močových cestách a u 25 – 75 % pacientů s primárním uroteliálním nádorem pánvičky nebo močovodu se následně objeví podobná malignita v měchýři. Oboustranné postižení horních močových cest, a to jak synchronní, tak metachronní, je popisováno ve 2 – 4 % případů.

Nejčastější histologickou variantou je uroteliální karcinom, méně často se můžeme setkat s epidermoidním karcinomem a zcela vzácný je z urotelu vycházející adenokarcinom.

Epidemiologická data

Zhoubné nádory ledvinné pánvičky a močovodu tvoří 6 – 7 % nádorů ledvin. Nádory pánvičky ledvinné jsou 3-4krát častější než nádory ureteru. Uroteliální nádory horních močových cest jsou vzácnější než obdobné nádory měchýře a tvoří jen asi 5 % uroteliálních nádorů. Většina z nich vzniká u pacientů v 6. nebo 7. deceniu a muži jsou postiženi 3krát častěji než ženy.

Incidence v České republice trvale stoupá. V roce 2005 činila incidence a mortalita u nádorů pánvičky 0,83/100 000, respektive 0,33/100 000, u nádorů ureteru pak 0,29/100 000, respektive 0,1/100.000.

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je kouření cigaret, které zvyšuje riziko vzniku onemocnění více než trojnásobně. Dalšími faktory jsou abusus fenacetinu, balkánská nefropatie, použití thorium dioxidu (Thorotrast) jako kontrastní látky a cyklofosfamid. Z urologických faktorů je uváděna chronická litiáza, infekce a obstrukce horních močových cest. Profesionální expozice je spojena s kontaktem s látkami ze skupiny aromatických aminů (benzidin, 2-naftylamin, 4-aminobifenyl). Tyto látky se mohou objevit při výrobě barev, v gumárenství, v textilním průmyslu, u malířů a kadeřníků.

Patofyziologie

Nádory pánvičky ledvinné a močovodu vznikají neoplastickou přeměnou urotelu. Výše zmíněné a zřejmě i další kancerogenní faktory indukují změny na úrovni DNA, které determinují konkrétní chování malignity. Významná úloha je přisuzována ztrátě funkce tumor supresorového genu p53 a tumor supresorových genů na chromozomu 9.

Histopatologický grading

Gx	Stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	Dobře diferencovaný nádor
G2	Středně diferencovaný nádor
G3-4 nádor	Málo diferencovaný až nediferencovaný

Klinický obraz

Lokální příznaky:

- Makroskopická hematurie se objevuje u 70 – 90 % pacientů
- Bolesti v bederní krajině jsou obvykle způsobeny obstrukcí tumorem nebo koaguly

Celkové příznaky (doprovázejí obvykle generalizované onemocnění):

- Únava, nechutenství, teploty, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- Algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

1. Klinické fyzikální vyšetření, vyšetření moči chemicky a močového sedimentu
2. Vylučovací urografie (IVU) je základní vyšetřovací

metodou. Nádor se projeví v podobě defektu v náplni dutého systému, případně afunkcí ledviny. Klasická IVU je v současné době v řadě center nahrazována CT-urografií

3. Ultrasonografie umožňuje doplnění informace získané IVU rozlišením mezi nekontrastním konkrementem a tumorem

4. Ascendentní ureteropyelografie je užitečná v případě afunkce ledviny nebo nedostatečné náplně ureteru při IVU. Součástí ascendentního vyšetření je výplachová cytologie, která umožňuje záchyt nádorových buněk

5. Ureterorenoskopie, případně perkutánní nefroskopie, se současnou biopsií umožňují potvrzení diagnózy

6. Počítačová tomografie (CT) nebo nukleární magnetická rezonance (MRI) umožňují posouzení infiltrace do okolí u rozsáhlejších nádorů, přinášejí navíc informace o stavu regionálních lymfatických uzlin

7. RTG, případně CT plic a scintigrafie skeletu slouží k vyloučení vzdálených metastáz

Prognostické faktory

- Rozsah onemocnění dle TNM klasifikace
- Stupeň histopatologické diferenciaci

Léčba nádorů ledvinné pánvičky a močovodu

Základem léčby je léčba chirurgická.

- Léčbou volby je ureteronefrektomie se současným odstraněním terčíku stěny měchýře okolo ureterálního ústí
- Záchovné postupy mohou zahrnovat resekci části ureteru s následnou anastomózou, respektive endoskopické výkony (koagulace nebo resekce laserem, případně elektrokoagulace nebo elektroresekce) prováděné

z retrográdního nebo perkutánního přístupu. Jejich součástí mohou být i adjuvantní výplachy horních močových cest cytostatiky (mitomycin C, doxorubicin, epirubicin) nebo BCG vakcínou založenou nefrostomií.

- Záchovné postupy uvažujeme u pacientů se solitární ledvinou, oboustranným postižením nebo v chronické renální insuficienci. V případě zdravé kontralaterální ledviny přicházejí v úvahu pouze v případě malých, povrchově rostoucích a dobře diferencovaných nádorů (solitární pTaG1) u informovaného pacienta

Adjuvantní léčba

- Adjuvantní léčbu lze uvážit u pacientů s nádory T3 a T4 nebo s pozitivním uzlinovým nálezem
- Adjuvantní léčba spočívá v podání systémové chemoterapie založené na cisplatině

Ve vybraných případech může radikální radioterapie – po neradikálním chirurgickém výkonu u lokálně pokročilého onemocnění – zlepšit lokální kontrolu.

Léčba metastazujícího nádoru pánvičky ledvinné a močovodu

- Systémová chemoterapie je založena na kombinacích cytostatik na bazi cisplatiny, které jsou účinnější než monoterapie, režimy jsou stejné jako u uroteliálních nádorů měchýře (viz kapitola)
- Paliativní nefroureterektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení nebo vznik pyonefrózy
- Symptomatická léčba zahrnuje léčbu bolesti nebo embolizaci renální tepny v případě krvácení

Dispenzarizace u pacientů po ukončené léčbě

Pacienti s nádorem ledvinné pánvičky nebo močovodu jakéhokoliv rozsahu vyžadují celoživotní sledování. Způsob dispenzarizace závisí na rozsahu nádoru a předchozí terapii. Vzhledem k multifokálnímu charakteru onemocnění, které přináší vysoké riziko vzniku nádoru v měchýři a kontraleterálním kalichopánvičkovém systému, musí dispenzarizace zahrnovat i pravidelné kontroly těchto lokalit.

Dispenzarizace u lokalizovaných nádorů léčených záchovnými postupy

- Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (včetně cytologie moči), cystoskopie, IVU (případně CT-urografie), případně dle nálezu a stavu UPG (ureteropyelografie) s výplachovou cytologií nebo ureteroskopie a 3 měsíce během prvních 2 let, dále a 3-6 měsíců

Dispenzarizace u lokalizovaných nádorů léčených ureteronefrektomií

- Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (včetně cytologie moči), cystoskopie a ultrasonografie kontralaterální ledviny a 3-6 měsíců během prvních 2 let, dále a 6-12 měsíců
- Zobrazovací metody (CT-urografie. případně IVU, RTG/CT plic) 1x ročně po dobu 5 let
- Další metody, jako je scintigrafie skeletu, cílené RTG snímky, ureteroskopie volíme dle individuální situace

Dispenzarizace u nádorů s uzlinovými nebo vzdálenými metastázami

- Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (včetně cytologie moči), cystoskopie a zobrazovací metody (CT retroperitonea, případně nadbřišku, případně CT-urografie, RTG/CT plic) a 3-6 měsíců do 3 let, dále a

6-12 měsíců do 5 let a dále a 1 rok

- Další metody, jako je scintigrafie skeletu, cílené RTG snímky, ureteroskopie volíme dle individuální situace

Zhoubné nádory penisu C 60

Definice

Zhoubné nádory penisu jsou onemocnění s relativně řídkým výskytem. Tvoří přibližně 0,5-1 % všech nádorů u mužů. Nejčastější jsou nádory epitelové. Spinocelulární karcinom představuje 90-95 % všech nádorů penisu. Mezenchymové maligní nádory, především fibrosarkom a melanosarkom, se vyskytují zhruba v 3-5 % případů. Do penisu mohou též metastazovat zhoubné nádory jiných lokalit (ledvin, prostaty nebo močového měchýře).

Epidemiologická data

Nádory penisu postihují převážně muže vyššího věku (40 let a výše), ale výjimkou není výskyt tohoto onemocnění i u jedinců mladších 30ti let. Je známá rozdílná geografická distribuce nádorů penisu. V Evropě a angloamerickém regionu jde o onemocnění relativně řídké, které tvoří v průměru kolem 0,1 – 2 % všech zhoubných nádorů. Naproti tomu v některých zemích Afriky, Asie a Jižní Ameriky představují nádory penisu až 10-20 % všech maligních tumorů. Česká republika patří mezi státy s poměrně nižším výskytem tohoto onemocnění. V roce 2005 dosáhly incidence a mortalita přepočtené na evropský standard hodnot 0,7/100 000, respektive 0,28/100 000.

Etiologie a patogeneze

Nejčastější příčinou vzniku nádorů penisu je chronické dráždění v oblasti předkožky a glans penis. Obvykle to bývá způsobeno neléčenou fimózou. Retinované smegma obsahuje kancerogeny indol a skatol, které se spolupodílejí na rozvoji

nádorového procesu. Dále se při vzniku nádorů penisu může uplatňovat infekce HPV viry, především high risk typy 16, 18 a 33. Sexuální přenos u virové infekce je nepochybný, nechráněný pohlavní styk se proto může spolupodílet na vzniku a rozvoji nádoru. V malém počtu onemocnění je popsán i familiární výskyt. U Židů a Muslimů, kde se provádí cirkumcize v raném dětství, je nulový výskyt karcinomu penisu.

Klinický obraz

Premaligní změny na glans penis a předkožce s více než 30 % pravděpodobností rozvoje spinocelulárního karcinomu jsou.

balanitis xerotica obliterans – bělavé léze v oblasti předkožky a glans penis

penilní intraepiteliální neoplázie (karcinoma in situ – erythroplasia Quyerat a m. Bowen)

Rozlišení je pouze histologické. Raritně předchází rozvoj karcinomu nález cornu cutaneum nebo bowenoidní papuly.

Vlastní spinocelulární karcinom penisu začíná zarudnutím na vnitřním listu předkožky a glans penis nebo objevením se tuhých bledých lézí. Rozvoj nádoru může mít exofytický nebo endofytický charakter. Při exofytickém typu růstu nádoru se zarudlá slizniční léze mění a nabývá květákovitý charakter tmavě červené barvy. Povrchové části nádoru podléhají později nekrotickým změnám s bakteriální superinfekcí způsobující odporný zápach. Nádor dále infiltruje přilehlé části penisu. Může dojít až k poruchám mikce. Při endofytickém charakteru růstu dochází k velmi rychlé infiltraci kavernózních těles a rozvoji metastatického procesu.

Nádory penisu metastazují především lymfatickou cestou do oblasti povrchových tříselných uzlin. Dále mohou být postiženy hluboké tříselné uzliny a uzliny pánevní. Postižené uzliny mohou vytvořit tuhý paket, který sekundárně infiltruje kožní kryt, může jím proniknout a vytvořit chronickou lymfatickou

píštěl. Může dojít i k infiltraci femorální tepny a následnému těžkému krvácení. Metastazování krevní cestou je velmi vzácné, nejčastěji bývají postiženy plíce nebo játra.

Diagnostický postup

- anamnéza (osobní, rodinná, profesionální)
- klinické vyšetření

Primární tumor

- klinické fyzikální vyšetření (aspekce, palpce, vyšetření per rectum)
- odběr biopsie z nádorové léze na histologické vyšetření
- ultrasonografické vyšetření penisu
- NMR penisu fakultativně – může přinést informace o lokálním rozsahu onemocnění

Regionální lymfatické uzliny

- klinické fyzikální vyšetření (aspekce, palpce)
- utrasonografické vyšetření tříselné krajiny
- možností je biopsie pod ultrazvukovou kontrolou nebo dynamická sentinelová biopsie

Pánevní uzliny a vzdálené metastázy (jen v případě pozitivních inguinálních uzlin)

- CT nebo NMR malé pánve
- RTG plic
- ultrasonografie břicha
- kostní scan u symptomatických pacientů

Léčebný postup

A. Lokální léčba

Léčba Tis, Ta T1

Základem pro léčbu povrchových lézí na penisu je provedení

cirkumcize. Možnosti ošetření těchto nádorů jsou:

- excize nádoru
- kryoterapie
- laser (CO2 nebo NdYAG)
- imiquimod 5 % lokálně
- radioterapie, jak zevní tak i intersticiální
- Mohsova operace

Léčba T1 G3, T2

- parciální amputace penisu, event. glansektomie
- radikální amputace penisu (+ perineální uretostomie)
- radioterapie (zevní radioterapie, brachyterapie)

Volba rozsahu operace záleží na lokálním rozsahu nádoru a vlastní velikosti penisu. Základní podmínkou pro provedení parciální amputace je, aby při zachování radikality výkonu mohl nemocný močit ve stoje, případně měl možnost pohlavního styku.

Léčba nádorů T3, T4

- radikální amputace penisu (+ perineální uretostomie)
- emaskulinizace (= totální amputace penisu + bilaterální orchiektomie + resekce kůže skróta + perineální uretostomie)

Léčba lokální recidivy

v případě lokální recidivy po provedené zachovné operaci je indikována dle rozsahu nálezu parciální či radikální amputace penisu

B. Léčba metastáz v inguinálních uzlinách

- modifikovaná inguinální lymfadenektomie
- radikální inguinální lymfadenektomie
- diskutována je pánevní lymfadenektomie u pacientů s pozitivními tříselnými uzlinami (je doporučována při nálezu 2 a více pozitivních tříselných uzlin, při

extrakapsulární infiltraci nebo tvoří-li pozitivní tříselné uzliny pakety).

Klinicky nepalpovatelné uzliny u nádorů pTis, pTa G1-2 a pT1 G1 lze (případně po bioptickém průkazu negativity) pouze sledovat. U nepalpovatelných uzlin pT1 G2 a vyšším gradu je indikace k provedení oboustranné inguinální lymfadenektomie (především vždy při vaskulární invazi), stejně tak je spojena s vertikálním růstem tumoru (pT2-4).

Klinicky palpovatelné uzliny jsou indikací k bilaterální inguinální radikální lymfadenektomii. Při jednostranném postižení lze na protilehlé straně provést modifikovanou inguinální lymfadenektomii. Fixovaný paket uzlin primárně je indikací k podání systémové chemoterapie nebo radioterapie nebo radioterapie s konkomitantní chemoterapií. Dle odpovědi nádoru může následovat inguinální lymfadenektomie.

Léčba zářením

Radioterapie může snížit riziko lokální recidivy, vliv na přežití prokázán není. Lze zvážit dle rozsahu postižení uzlin a radikality chirurgického výkonu.

Aduvantní radioterapie – zevní záření

- neradikálně provedení inguinální lymfadenektomie nebo poškození uzlin během operace
- lokální recidiva

Adjuvantní chemoterapie

Systémová chemoterapie v případě nádorové positivity inguinálních uzlin, vliv na přežití či lokální kontrolu však jednoznačně prokázán nebyl

Možné režimy: cDDP + metotrexát + bleomycin, cDDP + 5-FU.

C. Léčba generalizovaného onemocnění

- Systémová chemoterapie na bási platinových derivátů

- Symptomatická léčba

Prevence

Včasné provedení cirkumcize a chráněný pohlavní styk.

Prognostické faktory

- Rozsah nádoru (lokoregionální postižení, lymfatické postižení, vzdálené metastázy)
- Nádorový grading

Dispenzarizace pacientů po ukončené léčbě

Klinické, laboratorní a zobrazovací vyšetření včetně ultrasonografie třísel se provádí 1x za 3 měsíce během prvních 1-2 let, dle rozsahu onemocnění a předchozí léčby je později možno intervaly prodloužit na 6 měsíců. Další zobrazovací metody (RTG plic, CT pánve), indikujeme v závislosti na rozsahu onemocnění 1x za rok. Specializovaná urologická vyšetření (uroflowmetrie, ultrasonografie) indikujeme v závislosti na předchozí léčbě a průběhu onemocnění.

Zhoubné nádory močového měchýře C 67

Definice

Zhoubné nádory močového měchýře jsou, až na vzácné výjimky, epiteliálního původu a vycházejí z uroteliální výstelky močového měchýře. Nejčastějším typem je uroteliální karcinom (90 %), méně častými variantami jsou epidermoidní karcinom (6 – 7 %) nebo adenokarcinom (1 – 2 %).

Epidemiologická data

V České republice tvoří nádory močového měchýře 6. nejčastější malignitu u mužů a 13. u žen (neuvažujeme-li kožní basaliomy). Jejich incidence u nás obdobně jako v jiných průmyslových zemích každoročně narůstá. V roce 2005 činila incidence 22,16/100 000 u mužů, respektive 5,95/100 000 u žen. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách s převahou okolo 60 let věku. Mortalita zůstává v posledních letech poměrně stabilní, když v České republice dosáhla v roce 2005 6,83/100 000 u mužů a 1,65/100 000 u žen.

Etiologie

Nejvýznamnějším etiologickým faktorem je kouření cigaret. Odhadujeme, že kuřáci mají 2 – 4krát vyšší pravděpodobnost vzniku nádoru močového měchýře než nekuřáci.

Profesionální expozice je spojena s kontaktem s látkami ze skupiny aromatických aminů (benzidin, 2-naftylamin, 4-aminobifenyl). Tyto látky se mohou objevit při výrobě barev, v gumárenství, v textilním průmyslu, u malířů a kadeřníků.

Významným rizikem pro vznik epidermoidního karcinomu je schistosomóza (bilharzióza), v souvislosti s tímto histologickým typem je zmiňováno rovněž chronické dráždění (chronická cystitida, ale i chronická litiáza nebo katetrizace).

Patofyziologie

Nádory močového měchýře vznikají neoplastickou přeměnou urotelu. Výše zmíněné a zřejmě i další kancerogenní faktory indukují změny na úrovni DNA, které determinují konkrétní chování malignity.

Typický je panuroteliální a polychronotropní charakter onemocnění. Projevem může být mnohočetný nález včetně

postižení horních močových cest i častý výskyt recidiv.

Histopatologický grading uroteliálních karcinomů

Ke stanovení histopatologického gradingu používáme současně WHO klasifikaci z roku 1973 a WHO/ISUP klasifikaci z roku 1998

WHO 1973

Gx	Stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	Dobře diferencovaný nádor
G2	Středně diferencovaný nádor
G3-4 nádor	Málo diferencovaný až nediferencovaný

WHO/ISUP 1998

PNLMP potenciálu	Papilární neoplázie nízkého maligního
LG malignity	Papilární karcinom nízkého stupně
HG malignity	Papilární karcinom vysokého stupně

Invazivní nádory

Klinický obraz

Lokální příznaky:

- Bezbolestná často intermitentní makroskopická hematurie je nejčastějším příznakem (75 – 80%). Mikroskopickou hematurii lze prokázat u většiny nemocných.
- Různé formy mikčních potíží, jako jsou dysurie,

strangurie nebo urgencye, jsou méně časté a jsou spojovány spíše s pokročilými nádory nebo s přítomností Tis.

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilé onemocnění):

- Lumbalgie při obstrukci ureterů
- Lymfedémy dolních končetin při masivním postižení pánevních lymfatických uzlin

Celkové příznaky (mohou doprovázet pokročilé, případně generalizované onemocnění):

- Únava, nechutenství, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- Algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

A. Postup při podezření na nádor močového měchýře

1. Klinické fyzikální vyšetření
2. Vyšetření moči chemicky, bakteriologicky a cytologicky
3. Posouzení stavu horních močových cest ultrasonografickým vyšetřením, případně provedením vylučovací urografie, respektive CT-urografie (obligatorně u nádorů lokalizovaných na trigonu)
4. Diagnostická uretrocystoskopie

B. Průkaz nádoru močového měchýře, stanovení histologické diagnózy a hloubky infiltrace stěny močového měchýře (kategorie T)

K přesnému stanovení histologické diagnózy a hloubky infiltrace stěny močového měchýře je nutné endoskopické vyšetření v narkóze a histologické vyšetření odebraných vzorků. Výkon označujeme jako transuretrální resekci (TUR, případně TURB). Je stěžejním bodem diagnostiky a léčby nádorů

močového měchýře, od kterého se odvíjí další postup i osud pacienta.

Cíl endoskopického vyšetření v narkóze a TUR:

1. Přesná lokalizace tumoru, posouzení jeho vzhledu a plošného rozsahu
2. Získání validního vzorku tkáně pro následné histologické vyšetření, který umožní přesné stanovení histologické diagnózy a posouzení stupně buněčné diferenciaci
3. Získání takového vzorku tkáně, který umožní patologovi prokázat nebo vyloučit infiltraci do svaloviny měchýře (vzorek musí obsahovat svalovinu měchýře s výjimkou drobných recidivujících tumorů papilárního vzhledu s předchozími nálezy pTaG1)
4. Odhad rozsahu extravezikálního šíření nádoru
5. Posouzení stupně postižení urotelu močového měchýře a prostatické uretry (ložiska Tis, dysplázií)
6. Úplné odstranění nádoru neinvadujícího svalovinu

Schéma provedení endoskopického vyšetření v narkóze:

1. Bimanuální vyšetření malé pánve v narkóze (u muže per rectum, u ženy per vaginam) – umožní posouzení rozsahu postižení malé pánve, měla by být provedena na počátku výkonu a po ukončení resekce
2. Uretroskopie a cystoskopie s přesným popisem a dokumentací vzhledu a rozsahu nádoru a vzhledu ostatního urotelu
3. Elektroresekce viditelného nádoru, vzorek by měl obsahovat svalovinu detruzoru.
4. Biopsie ze spodiny resekční plochy
5. Biopsie ze suspektních ložisek mimo nádorové ložisko

V definovaných případech může vyšetření obsahovat i následující kroky:

6. Rutinní provedení tzv. „random biopsií“ (mnohočetné biopsie z normálně vyhlížejícího urotelu) není doporučováno.

Biopsie však provádíme vždy při podezření na Tis, tedy například při pozitivní cytologii a současné absenci exofytického nádoru v měchýři. Výhodnější je nahradit random biopsie cílenou biopsií při použití fluorescenční cystoskopie s kyselinou 5-aminolevulovou (5-ALA) nebo s jejím hexylesterem

7. Odběr biopsie z prostatické uretry doporučujeme, je-li přítomen Tis v měchýři, exofytický nádor vysokého gradu v blízkosti hrdla nebo v případě pozitivního cytologického nálezu bez viditelného tumoru v měchýři. Biopsii provádíme resekční kličkou z prekolikulární oblasti. Biopsii z prostatické uretry u muže respektive biopsii z hrdla měchýře u ženy provádíme rovněž je-li plánována cystektomie s ortotopickou derivací moči

8. Druhá resekce s 2-6 týdenním intervalem po první resekci je prováděna v indikovaných případech (u plošně rozsáhlejších a mnohočetných tumorů, u nádorů T1G3 nebo není-li v prvním vzorku přítomná svalovina detruzoru)

Od patologa požadujeme:

- Přesnou histologickou diagnózu tumoru
- Stanovení histopatologického gradu
- Posouzení hloubky infiltrace stěny měchýře (T kategorie)
- Informaci, zda je ve vzorku přítomna svalovina detruzoru (tedy zda může být bod 3 validně stanoven)

Postup v případě nálezu nádoru močového měchýře, který neinfiltruje svalovinu detruzoru

Charakteristické rysy

- Do této skupiny řadíme nádory Ta, T1 a Tis dle TNM klasifikace
- Je teoreticky možné je beze zbytku odstranit pomocí TUR
- Typický je multifokální charakter nádoru

- Nemocného ohrožují vysokým počtem recidiv (60-90 %)
- V případě recidivy může dojít i k progresi do infiltruující formy nádoru

Prognostická kritéria povrchových nádorů močového měchýře

- Rozlišení Ta a T1 (T1 je prognosticky méně příznivá forma)
- Stupeň buněčné diferenciaci
- Frekvence předchozích recidiv
- Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis
- Nález při první endoskopické kontrole 3 měsíce od výkonu

Na základě posouzení rizikových faktorů zařazujeme pacienty dle doporučení Evropské urologické společnosti do rizikových skupin. K výpočtu rizika recidivy a progresu u konkrétního pacienta slouží „EORTC scoring system“, který vychází z hodnot jednotlivých faktorů. K výpočtu je možno použít elektronického kalkulátoru, který lze získat na adrese <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Dle výše rizika recidivy, respektive progresu lze pacienty rozdělit na:

- Tumory s nízkým rizikem recidivy, respektive progresu
- Tumory se středním rizikem recidivy, respektive progresu
- Tumory s vysokým rizikem recidivy, respektive progresu

Péče o pacienty s nádory neinfiltruujícími svalovinu močového měchýře po TUR

Cílem péče o pacienty s těmito nádory je prevence a včasný záchyt recidiv a progresí onemocnění. Jejím základem je dispenzarizace zahrnující pravidelná cystoskopická vyšetření, případně doplněná o cytologii moči. První kontrola následuje 3 měsíce po TUR, frekvence dalších kontrol závisí na prognostických kritériích.

Kontrolní IVU zhruba v ročních intervalech je indikována pouze u špatně diferencovaných nádorů (TaG3, T1G3, Tis), případně u nádorů lokalizovaných v oblasti ureterálních ústí.

V indikovaných případech doplňujeme po TUR adjuvantní intravezikální chemoterapii nebo imunoterapii

Intravezikální chemoterapie

Jednorázová aplikace chemoterapeutika po TUR

- Prokazatelně snižuje počet recidiv, je-li podána v den výkonu (optimálně do 6 hodin po TUR)
- Je indikována u všech pacientů po TUR nádoru, který se makroskopicky jeví jako Ta nebo T1
- Kontraindikací je perforace měchýře, významná makroskopická hematurie, respektive extenzivní resekce
- Používaná agens: mitomycin C, epirubicin

Další intravezikální instilace

- U pacientů s nádory s nízkým rizikem recidivy je jednorázová aplikace po výkonu dostatečná, další instilační léčba není indikována
- Další instilace jsou indikovány u nádorů se středním nebo vysokým rizikem recidivy a středním rizikem progresu
- Přesný režim ani délka kúry nejsou přesně definovány
- Používaná agens: mitomycin C, doxorubicin, epirubicin
- Intravezikální chemoterapie snižuje riziko recidivy onemocnění, nemá však vliv na riziko progresu

Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou

- Prokazatelně snižuje počet recidiv, v tomto směru je účinnější než intravezikální chemoterapie
- Snižuje riziko progresu onemocnění, je-li podávána dlouhodobě (alespoň 1 rok)
- Je provázena nepříjemnými vedlejšími příznaky lokálními, lokoregionálními i systémovými, výjimečně se mohou

objevit i závažné komplikace, a to jak časně, tak i pozdní

- Je nejúčinnější léčbou Tis, kde je lékem volby
- Je indikována po TUR u tumorů s vysokým rizikem progresu a po neúspěchu intravezikální chemoterapie u tumorů se středním rizikem

Cystektomie u povrchových nádorů močového měchýře

Cystektomie je uvažovaným způsobem léčby u pacientů po neúspěšné lokální léčbě vysoce rizikových typů povrchových nádorů měchýře (T1G3, Tis).

Schéma postupu u nádorů neinvadujících svalovinu detruzoru (Ta, T1, Tis):

- TUR provedená dle výše uvedených kritérií
- Do 6 hodin po výkonu jednorázová instilace chemoterapeutika
- U nádorů nízkého rizika recidivy i progresu dále jen sledování, první cystoskopie 3 měsíce po TUR
- U nádorů středního a vysokého rizika recidivy a středního rizika progresu další 4 intravezikální instilace chemoterapeutika v týdenním intervalu následované instilacemi v měsíčním intervalu do celkové doby půl roku, případně BCG vakcína (6x v týdenních intervalech a dále udržovací fáze do celkové doby minimálně 1 roku), cystoskopie + cytologie 3 měsíce po TUR a dále a 3 měsíce
- U nádorů s vysokým rizikem progresu BCG vakcína (6x v týdenních intervalech), ve 3 měsících cytologie + cystoskopie v narkóze s biopsií, při negativním nálezu pokračování udržovací fází léčby do celkové doby minimálně 1 roku (vždy 3x v týdenních intervalech v 3, 6, 12 měsících po zahájení léčby), kontrolní cystoskopie a cytologie průběžně a 3 měsíce
- Při neúspěchu BCG vakcíny cystektomie

Péče o pacienty s lokálně pokročilým nádorem močového měchýře (T2-4N0-3M0)

Zobrazovací metody indikované po průkazu invazivního tumoru:

- CT malé pánve s kontrastní látkou (k posouzení situace v malé pánvi)
- RTG event. CT plic, ultrasonografie event. CT jater, při klinické suspekci scintigrafie skeletu (k vyloučení vzdálených metastáz)
- IVU nebo CT urografie, event. ultrasonografie ledvin k posouzení horních močových cest

Základními prognostickými faktory je T a N klasifikace nádoru.

Léčba lokálně pokročilých nádorů močového měchýře

- Léčbou volby je radikální operace (cystoprostatektomie a pánevní lymfadenektomie u muže, cystektomie, adnexektomie, hysterektomie a lymfadenektomie u ženy) s derivací moči. U nádorů infiltrujících prostatickou uretru u muže, respektive hrdlo měchýře u ženy je součástí výkonu i uretrektomie
- V poslední době je doporučována pečlivá pánevní lymfadenektomie s odstraněním lipolymfatické tkáně v oblasti ohraničené laterálním okrajem zevní ilické arterie laterálně, bifurkací společných ilických cév kraniálně, inguinálním vazem kaudálně a větvemi vnitřní ilické tepny směřujícími k měchýři na mediální straně
- U inoperabilních nádorů (rozsáhlých T4b) indikujeme paliativní radioterapii event. následovanou systémovou chemoterapií (event. konkomitativní režimy s platinou)
- Neumožňuje-li celkový stav pacienta radikální operaci nebo odmítne-li pacient radikální výkon, je indikována TUR následovaná kurativní radioterapií s konkomitantní chemoterapií (umožní-li to celkový stav pacienta)

- Možnou alternativou radikální cystektomie u informovaného a vhodně vybraného pacienta je měchýř šetřící postup zahrnující TUR + konkomitantní chemoradioterapii, limitací je však absence spolehlivých prognostických faktorů a chybějící údaje o dlouholetém sledování u větších souborů pacientů. Předpokladem úspěchu je úzká spolupráce mezi urologem, radiačním onkologem a klinickým onkologem
- Parciální cystektomie (otevřená resekce měchýře) je indikována v přísně indikovaných situacích. Předpokladem je: solitární nádor ve vrcholu měchýře, TNM klasifikace do T2b, absence Tis a dysplázií.

Adjuvantní a neoadjuvantní systémová chemoterapie

- Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií přináší zlepšení přežití zhruba o 5%, indikujeme ji zvláště u rozsáhlých nádorů s klinicky extravezikálním šířením nebo uzlinovým postižením
- U nádorů pN1-N3 a pT3b a pT4 zvažujeme po cystektomii adjuvantní systémovou chemoterapii

Radioterapie po cystektomii

- Radioterapii po cystektomii zvažujeme v případě pozitivních chirurgických okrajů, zvláště za přítomnosti reziduálního tumoru v malé pánvi

Péče o pacienty s generalizovaným nádorem močového měchýře

Systémová chemoterapie uroteliálního karcinomu

Karcinom močového měchýře (uroteliální karcinom) je chemosenzitivní onemocnění. Léčebný efekt závisí na celkovém stavu nemocného a biologických vlastnostech nádoru.

Faktory spojené s nepříznivou prognózou zahrnují:

- PS (Karnofski) 80 % nebo méně
- Přítomnost viscerálních metastáz
- Počet metastaticky postižených míst (> 3)
- hemoglobin < 100 g/l

Používaná cytostatika:

- Mezi cytostatika s nejvyšší kumulativní aktivitou při monoterapii patří cisplatina – RR 20-28 %, karboplatina – RR 10-18 %, metotrexát – RR 24-34 %, doxorubicin – RR 13-22 %, ifosfamid – RR 19-37 % a gemcitabin – RR 16-31 %.
- Kombinovaná léčba je účinnější, ale s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Klasickými schémata jsou M-VAC (metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina) – RR 38 – 72 %, MVEC (metotrexát, vinblastin, epirubicin, cisplatina) – RR 44 – 75 % , CMV (metotrexát, vinblastin, cisplatin) – RR 58 %, CISCA (cisplatin, cyklofosfamid, doxorubicin) – RR 46 % a HD-MVAC (intenzifikovaný režim M-VAC) – RR 38 – 72 %. Historicky byl standardní režim M-VAC na podkladě klinických studií nahrazen kombinací GC (gemcitabin, cisplatin). V klinické studii fáze III byla demonstrována stejná účinnost obou režimů a méně projevů toxicity při kombinaci GC. Intenzifikovaný režim M-VAC (HD-MVAC) nepřináší zlepšení výsledků. Obdobně tripletů nejsou účinnější než dublety.
- U nemocných s hraničními hodnotami ledvinových funkcí je možné použít rozdělené podání cisplatin (35 mg/m² den 1 a 2 nebo 1 a 8). Při GFR < 60 ml/min je nutno zvážit substituci cisplatin karboplatinou. Režimy s karboplatinou jsou pravděpodobně méně účinné, ale lépe tolerovatelné ve srovnání s M-VAC nebo GC. Cisplatina není vhodná u starších nemocných s renální insuficiencí a komorbiditami.
- Pro chemoterapii druhé linie neexistuje standardní léčebný režim. Při recidivě v období delším než 12

měsíců po ukončení primární léčby je vhodná re-expozice stejným režimem. Z nových cytostatik jsou diskutovány pemetrexed, larotaxel (semisyntetický derivát taxanů), epothilony a vinflunin.

Možné režimy chemoterapie

- M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)
- HD- MVAC
- M-VEC (methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin)
- CMV (methotrexate, vinblastine, cisplatin)
- CISCA (cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin)
- GC (gemcitabine, cisplatin)
- Cisplatin, docetaxel
- Carboplatina, paklitaxel

Symptomatická léčba

- Léčba bolesti
- Ošetření hematurie (endoskopická koagulace, embolizace větví vnitřní ilické arterie, paliativní cystektomie s derivací moči nebo samotná derivace moči)
- Drenáž ledviny v případě hydronefrózy (punkční nefrostomií, event. ureterálními endoprotézami)
- Bisfosfonáty u kostních metastáz

Dispenzarizace

Způsob dispenzarizace závisí na rozsahu onemocnění

Dispenzarizace nádorů neinfiltrujících svalovinu detuzoru

- U nádorů nízkého rizika klinické vyšetření, cystoskopie a cytologie moči 3 měsíce po TUR, v případě negativního nálezu dále a 9 měsíců
- U nádorů středního rizika klinické vyšetření, cystoskopie a cytologie moči a 3 měsíce první 2 roky, dále a 6 měsíců do 4 let a dále a 1 rok

- U nádorů vysokého rizika klinické vyšetření, cystoskopie a cytologie moči a 3 měsíce první 2 roky, dále a 4 měsíce do 4 let a dále a 6 měsíců
- Ultrasonografie je obvyklou součástí urologického vyšetření během kontrol. Další zobrazení horních močových cest (IVU, případně CT-urografie) a 1 rok u pacientů s nádory vysokého rizika, jinak v případě symptomů

Dispenzarizace pacientů po cystektomii

- Klinické, laboratorní vyšetření (stav renálních funkcí a acidobazické rovnováhy, jontogram), a ultrasonografie ledvin a neoveziky hodnotící stav močového traktu a 3 měsíce první rok, a 4 měsíce další rok, dále a 6 měsíců
- Zobrazující metody vylučující progresi onemocnění (CT-urografie, RTG/event. CT plic) a 6 měsíců první 3 roky, dále a 1 rok
- Pouchoskopie v případě ortotopické náhrady od 5 let po výkonu a 1 rok
- Další vyšetření (scintigrafie skeletu, cílené RTG snímky, CT mozku, CT /sonografie jater) dle individuální situace

Dispenzarizace invazivních nádorů po zachovných postupech

- Klinické, laboratorní vyšetření (včetně cytologie) a cystoskopie s event. biopsií a 3 měsíce první 3 roky, dále a 4 měsíce do 5 let, dále a 6 měsíců
- CT-urografie a RTG plic a 6 měsíců první 3 roky, dále a 1 rok
- Další vyšetření (scintigrafie skeletu, cílené RTG snímky, CT mozku, CT /sonografie jater) dle individuální situace

Článek je možné stáhnout Doporučené postupy v uroonkologii (PDF)