

ONKOLOGIE V UROLOGII

MUDr. Eva Kindlová

Radioterapeutická a onkologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

1 Úvod

Cílem tohoto sdělení není detailní popis uroonkologických onemocnění ani jejich léčby, ale krátké shrnutí celé problematiky pro rychlou orientaci s tím, že podrobné vyšetřovací postupy i léčba jsou obsahem předmětu onkologie a radioterapie. V případě zájmu o širší a podrobnější přehled je na závěr uvedeno několik dobře dostupných učebnic a odkazy na internetové stránky. Vzhledem k tomu, že tato kapitola je zamýšlena jako pomůcka pro studenty 3. LF UK, v případě hlubšího zájmu o problematiku je možno se obrátit na lékaře Radioterapeutické a onkologické kliniky FNKV.

Uroonkologie je obor, který se zabývá problematikou nádorů urologického systému. Tento systém se však skládá z řady orgánů, které budou probírány izolovaně vzhledem k tomu, že jejich diagnostika, léčba i prognóza jsou odlišné. Toto souvisí s histologickou skladbou jednotlivých orgánů, anatomickou stavbou, odlišnými regionálními lymfatickými uzlinami, funkcí orgánů, i odlišnými možnostmi léčby (např. radioterapie prostaty je velmi dobře možná; oproti tomu jsou močovody pro léčbu zářením nevhodné pro jejich topografii – nelze aplikovat dostatečnou dávku vzhledem k okolním orgánům i vzhledem k následnému nebezpečí striktury močovodu).

Obecně lze říci, že léčba všech nádorových onemocnění je ovlivněna různými faktory a závisí na histologickém typu nádoru, jeho rozsahu (TNM klasifikace – mezinárodní klasifikace nádorů), regionálních uzlinách, event. vzdálených metastázách, celkovém stavu pacienta, jeho věku, dalších onemocnění a jejich charakteru.

Nelze opominout ani zvyklosti a zkušenosti pracoviště, kde pacient bude léčen. V neposlední řadě je nutné i rozhodnutí samotného pacienta, jaký léčebný postup zvolí (v případě výběru z několika léčebných variant), a proto je vždy třeba pacienta plně informovat o všech možnostech léčby včetně rizik souvisejících s danou léčebnou modalitou a případných komplikacích.

2 Léčebné modality používané v onkologii obecně

2.1 Chirurgická léčba

Chirurgické metody se uplatňují při diagnostice, radikální i paliativní léčbě, v profylaxi, ale i při řešení komplikací onkologických onemocnění. Jsou jednoznačně základem a často i jedinou léčbou u časných stadií nádoru. Časným stadiem se obvykle myslí nádor, který nepřerůstá místo, orgán (*locus*) svého vzniku a jehož metastázy nepřesahují spádové (regionální) lymfatické uzliny. Z toho je odvozen celosvětově používaný výraz **lokoregionální choroby**. U pokročilejšího nádorového onemocnění, kde lze předpokládat nebo prokázat vzdálenější rozšíření (tzv. systémovou diseminaci) je samostatná chirurgická léčba nedostatečná a je nutná kombinace s dalšími léčebnými modalitami.

Vzhledem ke všem výše vyjmenovaným léčebným modalitám, které patří do rukou různých odborníků, je nutná spolupráce mezi jednotlivými lékařskými obory, včetně diagnostiky. V případě uroonkologie do týmu odborníků patří radiodiagnostik, patolog, urolog, radioterapeut, onkolog, genetik. Samozřejmě je spolupráce s dalšími obory (při postižení skeletu ortoped, atp.)

2.2 Radioterapie

Radioterapie (RT) je léčebnou modalitou, která využívá zejména **fotonové a elektronové záření**. Při průchodu tkáněmi toto ionizující záření předává svou energii buňkám, které ionizuje a excituje. Probíhají-li tyto procesy v určitých částech DNA, dochází k biologickému poškození buněk, které může být pro buňku až letální. Tohoto jevu se využívá k destrukci zhoubné bující tkáně.

Účinek záření na nádory se liší jejich různou citlivostí k záření.

- a) **extrémně citlivé** – lymfomy, leukémie, nádory ze zárodečných buněk (seminomy a non-seminomy)
- b) **středně citlivé** – karcinomy (např. papilární uroteliální karcinom močového měchýře, adenokarcinom prostaty...)
- c) **radiorezistentní** – hlavně gliomy a sarkomy.

Radiosenzitivita nemusí znamenat radiokurabilitu – např. u lymfomů může dojít k relapsu v neozářených oblastech, oproti tomu nádory středně radiosenzitivní mohou být radiokurativní (adenokarcinom prostaty).

Radiosenzitivita závisí rovněž na velikosti nádoru. Větší nádory obsahují větší počet nádorových klonogenních buněk a je obtížnější je léčit než malé nádory. Při mikroskopickém nádorovém postižení lze předpokládat eradikaci nádorových buněk dávkou 50Gy, pro makroskopické nádory je nutná dávka minimálně 60Gy, ale většinou více. Teoreticky lze říci, že všechny nádory je možné vyléčit radioterapií při použití dostatečně vysoké dávky, avšak možnosti dostatečně vysokých dávek jsou limitovány tolerancí okolních zdravých tkání.

Okolní normální tkáně reagují na záření buď akutní, pozdní nebo velmi pozdní reakcí.

- a) **akutní radiační reakce** – vzniká již v běhu RT, nebo do 3 měsíců od ukončení RT (např. dysurické obtíže při ozáření malé pánve). Vzniklé změny jsou většinou reverzibilní.
- b) **pozdní radiační reakce** – se vyskytují za 3 – 24 měsíců po RT. Tyto změny jsou většinou ireverzibilní a jsou nejspíše důsledkem jednak buněčné orgánové deplece a jednak poškozením cévního řečiště (důsledkem je např. vřed, perforace, stenóza střeva).
- c) **velmi pozdní radiační reakce** – projevem jsou mutace a kancerogeneze (např. vznik duplicitních nádorů v ozářené oblasti).

Z výše uvedeného je zřejmé, že RT je kompromisem mezi dávkou potřebnou k vyléčení nádoru a dávkou vedoucí k poškození zdravých tkání. Aby bylo možno nádor zářením vyléčit, používá se RT často v kombinacích s dalšími léčebnými modalitami.

Indikace RT – kurativní, RT aplikovaná s cílem vyléčit nádor, podání maximální dávky RT, ale s méně než 5% závažných komplikací. Často se kombinuje s chemoterapií (CHT), sekvenční (postupně), konkomitantní (současně), např. u karcinomu močového měchýře.

V poslední době se také stále častěji RT+/-CHT jako alternativa mutilujícího chirurgického výkonu při orgán zachovávající léčbě využívá v uroonkologii u močového měchýře.

Předoperační RT je RT před plánovaným operačním zákrokem, kdy se snažíme o zmenšení nádoru a dosažení jeho operability či redukce rozsahu chirurgického výkonu. Dávka záření je vždy nižší než samostatná kurabilní RT (např. u karcinomu močového měchýře).

Pooperační RT eradikuje zbytkovou mikroskopickou chorobu. Dávky RT jsou opět nižší než u kurativní (např. karcinom prostaty).

Paliativní RT – jejím cílem je odstranit symptomy způsobené inkurabilním nádorem bez zhoršení celkového stavu pacienta – metastázy do skeletu, krvácení z karcinomu močového měchýře jinak neošetřitelné atd.

Další možnosti využití radioizotopů - nitrožilní léčba pomocí radionuklidů se v uroonkologii používá pouze u rozsáhlého metastatického postižení skeletu, kdy již nelze

obtíže pacienta zvládnout paliativní RT, chemoterapií, analgetiky či jinou léčbou, (používá se radioaktivní stroncium, samarium – nejčastěji u karcinomu prostaty).

2.3 Chemoterapie

Protinádorová chemoterapie (CHT) je léčebnou modalitou, pod kterou se v onkologii rozumí podávání léků s cytotoxickým účinkem. Tyto léky mohou být původu syntetického, nebo se jedná o deriváty látek získaných z rostlin či plísní. Z uvedeného vyplývá, že se jedná o velkou skupinu léků, které mají různý mechanismus účinku v buňce. Podle toho se i dělí do jednotlivých skupin. (Bližší viz Farmakologie a Obecná onkologie).

Podle různého účinku je odlišná i indikace u jednotlivých cytostatik. Různé nádory reagují na různá cytostatika. Podle toho je volena léčba. Velmi nebezpečené jsou i nežádoucí účinky chemoterapie (opět – různé u různých cytostatik, např. cytotoxicita u cis-platiny, kardiotoxicita u adriblastiny atd.).

Správný timing – načasování léčby - je pro nejlepší léčebnou odpověď rovněž nezbytný.

Neoadjuvantní léčba je podávána s cílem zmenšit primární nádor (down staging) a také s cílem zničit mikrometastázy. Často se používá i v kombinaci s RT.

Adjuvantní léčba je podávána s kurativním cílem, po primární léčbě, nejčastěji chirurgické, či RT. Podává se u těch nádorů, kde na základě znalosti jejich biologie lze předpokládat přítomnost mikrometastáz, i když nádor je klinicky lokalizovaný. Samozřejmým předpokladem pro adjuvantní CHT je chemosenzitivita onemocnění.

2.4 Hormonální léčba

Některé nádory, které jsou odvozeny z hormonálně závislé (dependentní) tkáně (prostata), si mohou ponechat závislost na některých hormonech. Toho lze využít při léčbě daných nádorů. V uroonkologii se jedná o karcinom prostaty, kde hormonální léčba (HT) patří k základní léčbě. Bohužel nádory často svoji závislost na hormonech ztrácejí a stávají se **hormon independentními**. Pak však HT ztrácí smysl.

Používáme antiandrogeny, agonisty GnRH (gonadotropin releasing hormone), kortikosteroidy.

Antiandrogeny jsou používány u karcinomu prostaty, jehož růst je na začátku prakticky vždycky závislý na přítomnosti testosteronu. Tento hormon je produkován jednak ve varlatech po stimulaci luteinizačním hormonem, jednak kůrou nadledvin.

Agonisté gonadoliberinu. Gonadoliberiny jsou produkovány hypothalamem a mají zásadní význam pro funkci ovariální a testikulární tkáně. Regulují aktivitu předního laloku hypofýzy a zpětnou vazbou jsou regulovány hladinou androgenu. U karcinomu prostaty se používají u pokročilého onemocnění jako alternativa kastrace, neboť útlumem luteinizačního hormonu snižují tvorbu testosteronu. Příznivé účinky mají také před ozářením prostaty při neoadjuvantním podání, kdy zmenšením tumoru umožní zmenšit ozařovaný objem, zlepšit výsledky RT a snížit nežádoucí účinky záření.

Do HT však patří nejen farmakologický zásah, ale i chirurgická nebo RT eliminace endokrinní žlázy (např. bilaterální orchiektomie).

2.5 Bioterapie

Při bioterapii jsou podávány léky, jejichž molekuly jsou tělu vlastní, a které jsou připravovány rekombinantní technologií (tj. vložení příslušné genetické informace z lidského genomu do bakterií, které pak produkují požadovanou bílkovinu). Tyto látky jsou řazeny do skupiny imunoterapie. V uroonkologii je používána u karcinomu ledviny a v instilacích do močového měchýře při povrchovém karcinomu močového měchýře (interferony).

2.6 Monoklonální protilátky

Jedná se o novou, rychle se rozrůstající skupinu léků. V ČR se používá od roku 2000. Léky jsou cílené proti některému antigenu, typickému pro maligní buňku. V uroonkologii se zatím používají od dubna 2007 v léčbě adenokarcinomu ledviny, po selhání imunoterapie (Sutent, Nexavar).

3 Uroonkologie

3.1 Ledvina

Základní a jedinou kurativní léčbou nádoru ledvin je chirurgický výkon. V případě radikálního výkonu u lokalizovaného onemocnění nenásleduje žádná adjuvantní léčba. Karcinom ledviny často zakládá metastázy (plíce, játra, kožní, CNS, skelet, lymfatické uzliny – LU) a často rovněž vzniká recidiva v lůžku po nefrektomii. Pokud je možno, je vhodné metastázu chirurgicky odstranit a pokračovat v další léčbě imunoterapií (nejlepší efekt u parenchymatózních metastáz), RT (zejména u metastáz do CNS, kostí a recidivy v lůžku).

Dále je možno u kostních metastáz podávat bisfosfonáty. Při selhání imunoterapie je u pacienta, který je ve výborném stavu, možno zahájit podávání monoklonálních protilátek. Všechny tyto léčby jsou pouze paliativní a mají pouze dočasný efekt.

Výskyt tumorů pánvičky ledvinné, ureterů a uretry je vzácný a jejich léčba tak specifická, že překračuje rámec tohoto sdělení.

3.2 Močový měchýř

Léčbu karcinomu močového měchýře (CaMM) je nutno rozdělit na dvě základní skupiny – neinvazivního, povrchového CaMM a invazivního CaMM, infiltrujícího svalovinu MM.

Povrchový CaMM – základní léčbou je transuretrální resekce (TUR). Dle histologie dále buď jen sledování nebo v případě rozsáhlého, pomocí TUR neošetřitelného nádoru, lze zvážit cystektomii, zcela výjimečně RT. Při menším rozsahu avšak např. při větší četnosti ložisek nebo časně recidivě (tzn. při kontrolním TUR za 3-6 měsíců) se indikuje intravezikální instilace cytostatik (nejčastěji Mitomycin), imunoterapie (Roferon, BCG vakcína). Vždy je nutné dlouhodobé sledování, protože pro tyto nádory je typické, že velice často recidivují, stávají se agresivnějšími a mohou přecházet do skupiny infiltrativních CaMM.

CaMM infiltrující svalovinu – u těchto nádorů je indikována radikální cystektomie. TUR kombinovaná s RT nemá tak dobré výsledky. Neoadjuvantní CHT nebo RT ve studiích neprokázala lepší přežití než samotná cystektomie. Zlepšení výsledků je prokázáno pouze u pacientů s lokálně velmi pokročilým onemocněním (tj. přerůstání na okolní tkáň, postižení regionálních LU). Zde je vhodné zvážit RT+/- CHT s následnou cystektomií, ale jen v případě velmi dobrého stavu pacienta a jen při postižení ojedinělých LU. Po operaci pacientů s prokázaným pokročilým, histologicky nepříznivým nádorem je možno zvážit adjuvantní CHT a RT. Poslední dobou je v onkologické léčbě snaha o tzv. **orgán zachovávající postupy**. Zde u MM lze v indikovaných případech zvolit CHT a RT. Po určité dávce je třeba provést kontrolní cystoskopii s biopsií a v případě, že nejsou nalezeny maligní buňky, dokončit RT+CHT do radikální dávky. V opačném případě je nutno pacienta indikovat k cystektomii.

U pacientů s **lokálně výrazně pokročilým onemocněním nebo ve špatném stavu** je primárně indikována RT, eventuálně s CHT. Další skupinu tvoří pacienti s primárně generalizovaným onemocněním nebo s generalizací po primární radikální léčbě, kde podle

rozsahu a lokalizace postižených orgánů volíme terapeutické modality. Jedná se opět o paliativní RT, event. CHT.

3.3 Prostata

Před zahájením léčby karcinomu prostaty je nezbytně nutné určit klinické stadium, histologický nález včetně gradingu a Gleasonova skóre (GS) i hodnotu PSA. V léčbě existuje relativně omezený počet léčebných modalit – radikální prostatektomie (RAPE) s eventuální lymfadenektomií, kurativní ozáření prostaty buď samotné nebo s regionálními LU, hormonoterapie, paliativní RT a relativně málo účinná CHT, i když v poslední době se léčebné výsledky i u této léčební modality zlepšují/.

U lokalizovaných onemocnění je možné v některých případech (ve stadiu T1a N0 ve vyšším věku při možnosti sledovat PSA) zvolit metodu „**watch and wait**“. U ostatních pacientů s lokalizovaným onemocněním u těch, kde je nízké riziko progresu je indikovaná **RAPE**, nebo **radikální RT** na oblast prostaty, a dále jen sledování.

U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, ale bez prokazatelné diseminace, je s ohledem na věk a celkový stav pacienta, GS a PSA možno volit RAPE nebo RT. Podle definitivní histologie, zejména při pozitivní resekční linii nebo při postižení semenných váčků, je před RAPE indikovaná adjuvantní RT + hormonální léčba. Stejně tak při následném vzestupu PSA nebo neklesne-li PSA v pooperačním období k nulovým hodnotám. U lokálně pokročilého onemocnění s nepříznivým $GS \geq 7$, $PSA > 20$, při suspekci na postižení regionálních LU je indikovaná **neoadjuvantní HT a následná radikální RT na oblast malé pánve (regionální LU) a prostatu**. V adjuvantní léčbě se pokračuje HT. V současnosti je doporučováno v těchto případech HT pokračovat do progresu onemocnění či do toxicity dané léčby. Při této léčbě je prokázáno prodloužení přežití i doby do progresu onemocnění.

U pacientů s pokročilým onemocněním, kde je prokázána infiltrace okolních struktur, masivní postižení LU, eventuálně i generalizace onemocnění, se léčebný postup volí individuálně. Je možno zvolit pouze **HT, event v kombinaci s RT** (v tomto případě paliativní), chirurgické výkony ať na prostatě nebo např. ve skeletu (opět paliativního charakteru). Významnou úlohu při postižení skeletu metastázami hraje i podávání bisfosfonátů. Ve všech skupinách pacientů může dojít k progresi onemocnění. Vždy se snažíme situaci zvládnout pomocí HT, ale v případě, kdy nádor přestane na hormony odpovídat a pacient je únosný pro léčbu CHT, je vhodné ji indikovat.

3.4 Varle

Nádory varlat jsou ve vysokém procentu vyléčitelné. A to i v případě vzdálených metastáz. Pro léčbu je nutné nádory rozdělit na seminomy a non-seminomy. A to proto, že tyto skupiny mají jiné léčebné postupy, ačkoli všechny jsou dobře citlivé na RT i CHT. Základem u všech je chirurgická léčba, která standardně provádí radikální inguinální orchiektomii, při níž je odstraněn primární tumor. Tato metoda je rovněž používána k odstranění zbytkového nádoru po předchozí CHT či RT.

U **seminomů** po primárním chirurgickém výkonu je indikována RT. Alternativou pro pacienty I. (nejnižšího) klinického stadia může být pečlivé sledování bez adjuvantní terapie. V případě progresse onemocnění se používá CHT na bázi cis-platiny. I zde lze dosáhnout dlouhodobých léčebných výsledků. U primárně pokročilejších onemocnění, nejčastěji s postižením LU v retroperitoneu se po chirurgii podává CHT. Při perzistenci ložiska je možno ho ozářit či chirurgicky odstranit. Pacienti se seminomem vzniklým **mimo** gonadální oblasti (např. v mediastinu) jsou léčeni standardní CHT.

Léčba **non-seminomů** je v první fázi obdobná jako u seminomů (tzn. radikální inguinální orchiektomie). Následnou léčbou je vždy adjuvantní CHT s eventuální retroperitoneální lymfadenektomií. U pokročilejších stadií po CHT je možno resekovat reziduální tumor. Při recidivě se pokračuje znovu CHT. Pokud je recidiva rezistentní na standardní CHT, lze zvážit vysoko dávkovanou CHT s autologní transplantací. Podle postižení (event. metastáz) lze u recidivy užít i paliativní RT či chirurgickou resekci metastáz (např. plicních).

3.5 Penis

Přestože u karcinomu penisu by amputace definitivně vyřešila velké množství nádorů v této lokalitě, bereme v úvahu i následnou kvalitu života – možnost mikce ve stoje a pohlavního styku. Z těchto důvodů je zde snaha o konzervativní léčbu, která závisí na velikosti primárního ložiska, věku a zdravotním stavu pacienta. U malých lokálních ložisek je možná excize nádoru (vždy do zdravé tkáně). Intersticiální brachyterapie – tj., ozáření orgánu zavedenými Ir¹⁹² drátky – je u malých lézí rovněž kurativní metodou. U pokročilejších stadií je nutno volit parciální či radikální amputaci penisu. Vzhledem k bohaté lymfatické drenáži penisu je nebezpečí postižení regionálních LU (před symfýzou a inguinální). Při histologické verifikaci v LU, nálezů v LU na CT nebo při lokálně pokročilém primárním nádoru je

indikována lymfadenektomie, event RT. U pacientů s chirurgicky neošetřitelným nálezem lze použít paliativní RT, případně i v kombinaci s CHT. Výsledky této léčby jsou však špatné.

4 Seznam www odkazů

1. www.bmn.com
2. www.cancerlinkusa.com
3. <http://cancernet.nci.nih.gov>
4. <http://infoventures.com/cancer>
5. www.medscape.com
6. <http://webmedlit.silverplatte.com/topics/onco.html>
7. www.wkap.nl/journalhome.htm/0923-7534
8. <http://www3.oup.co.uk/antcan/>
9. www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/bdc/index.htm
10. www.ca-journal.org
11. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc?ID=28741>
12. www.stockton-press.co.uk/cs/
13. <http://carcin.oupjournals.org/>
14. www.elsevier.nl/locate/ecja
15. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc?ID=29331>
16. www.elsevier.nl/locate/ijrobp
17. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc?ID=31873>
18. www.stockton-press.co.uk/mo/
19. www.stockton-press.co.uk/neo/
20. www.elis.sk/neo/neohome.htm
21. <http://theoncologist.alphamedpress.org/>
22. www.karger.ch/journals/ocl_jh.htm
23. www.stockton-press.co.uk/pcan/
24. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc?ID=38729>
25. www.elsevier.nl/locate/radonc
26. www.elsevier.nl/locate/bbaroco
27. www.elsevier.nl/locate/urolonco