

Česká urologie

CZECH UROLOGY

2009 • ROČNÍK/VOLUME 13 • ČÍSLO/NUMBER 1 • LEDEN/JANUARY 2009
ČASOPIS ČESKÉ UROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP



9. ZIMNÍ UROLOGICKÉ SYMPOZIUM

11.–17. ledna 2009

ŠPINDLERŮV MLÝN, HOTEL HARMONY

OBSAH

Odborný program.....	5
Zobrazovací metody v onkourologii.....	15
Satelitní sympozium společnosti Richter Gedeon	
Terapie recidivujících močových infekcí.....	19
Nádory ledvin	21
Satelitní sympozium společnosti Ferring Pharmaceuticals CZ	
Nykturie u dospělých pacientů	37
Satelitní sympozium společnosti Zentiva	41
Nádory močového měchýře.....	43
Dětská onkourologie a onko-gynekourologie.....	61
Satelitní sympozium společnosti Pfizer.....	65
Karcinom prostaty	68
Epidemiologie zhoubných nádorů, registry	79
Satelitní sympozium společnosti Novartis	
Kostní metastázy u urologických nádorů.....	104
Karcinom prostaty	106
Satelitní sympozium společnosti Roche	
Léčba pokročilých nádorů ledvin.....	108
Nádory varlat a penisu	111
Kontroverzní témata v onkourologii	124
Varia.....	129

ŠÉFREDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D.
Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA / EXECUTIVE**EDITORIAL BOARD**

doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
prim. MUDr. Jan Krhut, Ph.D.
Urologické oddělení FN Ostrava
doc. MUDr. Roman Zchoval, Ph.D.
Urologické oddělení FTN Praha

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

prof. MUDr. Jan Dvořáček, CSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
doc. MUDr. Richard Fiala, CSc., FEBU
Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.
Urocentrum Praha
prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
MUDr. Jiří Heráček
Urologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha
doc. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.
Šiklův patologicko-anatomický ústav,
LF UK a FN Plzeň
doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha
doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha
MUDr. Jiří Kočárek, Ph.D.
Urologické oddělení ÚVN Praha
MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
doc. MUDr. Petr Morávek, CSc.
Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
as. MUDr. Pavel Navrátil, CSc.
Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.
Urologická klinika FN Brno
MUDr. Aleš Petřík, Ph.D.
Urologické oddělení FN České Budějovice
doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.
Urologická klinika LF UP a FN Olomouc
doc. MUDr. Michael Urban
Urologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha
doc. MUDr. František Zátūra, Ph.D.
Urologická LF UP a FN Olomouc

**VIDEOŽURNÁL – REDAKTOR / VIDEOJOURNAL
– EDITOR**

prim. MUDr. Oto Köhler, CSc.
Urologické oddělení ÚVN Praha

ČESKA UROLOGIE

**2009 • ROČNÍK/VOLUME 13 • ČÍSLO/NUMBER 1
LEDEN/JANUARY 2009
ISSN 1211-8729**

Vydavatel: Česká lékařská společnost

J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Nakladatel: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34,
150 00 Praha 5, IČ 49356399

Adresa redakce: Galén, Na Bělidle 34,
150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, 257 326 169,
fax: 257 326 170

Šéfredaktor: doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D.
e-mail: horam@fnplzen.cz

Rukopisy: Jana Šejdová, Galén, Na Bělidle 34,
150 00 Praha 5, e-mail: czechurolog@galen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová,
e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Grafická úprava: Marta Šimková, DTP Galén

Sazba a zlom: Petra Veverková, DTP Galén
(G 281005)

Tisk: GLOS, Špidlenova 436, 513 01 Semily
Vychází 4x ročně; cena jednotlivého výtisku
100 Kč, celoroční předplatné 400 Kč, pro
členy České urologické společnosti ČLS
JEP odběr v rámci členského příspěvku
(případně reklamace Dagmar Lišková, Galén,
tel.: 257 326 178, liskova@galen.cz).

Předplatné: Postservis, oddělení předplatného,
Poděbradská 39, 190 00 Praha 9 (objednávky
poštou); 800 300 302 (bezplatná infolinka České
pošty); www.periodik.cz; 284 011 847 (fax),
postabo.prstc@cpost.cz (e-mail)
Předplatné pro Slovenskou republiku vyřizuje
Osveta Martin (tel.: +421 434 210 972,
e-mail: husarova@vydosveta.sk).

Inzerce: Kristýna Klojdová, Galén,
Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178,
fax: 257 326 170, e-mail: klojdova@galen.cz

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Redakční uzávěrka pro toto číslo: 13. 12. 2008

Evidenční číslo MK ČR E 7798

Místo vydání: Praha

Číslo a datum vydání: 1/2009, 8. 1. 2009

Copyright © Česká urologie, 2009

Copyright © Galén, 2009

www.czechurolog.cz

Milí čtenáři, vážení přátelé,

do rukou se vám dostává supplementum časopisu Česká urologie, které vzniklo na základě materiálů z 9. zimního urologického sympozia. Sympozium se koná od 11. do 17. ledna 2009 pod záštitou České urologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP.

Tematicky je symposium tentokrát zaměřeno na problematiku nádorových onemocnění v urologii. Urologické nádory tvoří nezanedbatelnou část malignit zachycených v České republice a jejich problematika přitahuje stále větší pozornost odborné i laické veřejnosti. Z epidemiologického hlediska mají řadu nelichotivých priorit, jejich incidence navíc v posledních letech trvale narůstá. Na druhou stranu však lze zaznamenat významné pokroky v řadě oblastí diagnostiky i terapie, které přinášejí velké naděje našim pacientům.

Tyto pokroky vycházejí z aplikace celé řady nových metod a technologií. Stejně významným posunem vpřed jsou však i zkušenosti a rozsah znalostí, kterými disponujeme. Máme dnes k dispozici výsledky dlouholetého sledování definovaných skupin pacientů, mnohem dokonalejší populační data i výsledky velkých multicentrických studií a metaanalýz.

Je velkých štěstím, že žijeme v takto progresivním období. Klade to na nás však i řadu úkolů a velkou zodpovědnost. Ne všechny nové metody budou, přes počáteční naděje, skutečným přínosem pro naše nemocné. U těch, které najdou uplatnění, bude třeba definovat způsoby použití a konkrétní indikace. Uvažovat a hodnotit přitom musíme validní cíle, jako jsou délka přežití a kvalita pacientova života. V rámci toho jsme již dnes pod velkým komerčním tlakem výrobců a lze očekávat, že tyto tlaky budou v budoucnu narůstat. Ve spolupráci s plátcí zdravotní péče proto musíme hledat cesty, jak nové metody a postupy zavádět racionálně.

Co je důležité pro splnění těchto cílů?

Základním předpokladem je úzká mezioborová spolupráce. V onkourologii se to týká především urologů, klinických onkologů a radiačních onkologů. Vysoká erudice každého z nich je přitom samozřejmostí.

Neobejdeme se bez koncentrace péče do specializovaných a dobře vybavených center. Jejich personální zajištění a materiální vybavení musí být na špičkové úrovni, způsob práce a vzájemné komunikace musí být předem přesně definovány. Existující systém onkologických center je významným krokem správným směrem, zapojení dalších odborností do jeho fungování však zatím čeká na realizaci.

Nezbytné bude průběžné hodnocení jednotlivých léčebných i diagnostických postupů včetně jejich odrazu v populačních datech. K registraci údajů, jejich vyhodnocování i prezentaci musíme využít moderních komunikačních technologií.

Při aplikaci jednotlivých postupů je nezbytné vycházet striktně z principů „medicíny založené na důkazech“.

Spolupráce není možná bez pravidelných setkání, která umožní sjednocení pohledů na řadu otázek a vzájemnou výměnu názorů. Spolu s prezidenty sympozia, prof. MUDr. Janem Dvořáčkem, DrSc. a prof. MUDr. Lubošem Petruželkou, CSc. i celým organizačním týmem věříme, že 9. zimní urologické sympozium je pro takovou komunikaci ideální příležitostí.

*doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
a as. MUDr. Milada Zemanová
sekretáři sympozia*

Urologická klinika a Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

GENERÁLNÍ SPONZOR:

ZENTIVA



HLAVNÍ SPONZOR:



SPONZOŘI:



GE Healthcare



VYSTAVUJÍCÍ FIRMY:

AMIREX, COORDMED

ODBORNÝ PROGRAM

NEDĚLE 11. LEDNA 2009

16.00–18.00

Zobrazovací metody v onkourologii

Koordinátor: K. Novák, M. Matějů

16.00–16.30	F. Zátura: Novinky ultrazvukové diagnostiky v onkourologii
16.30–17.00	M. Derner: NMR vs. CT v diagnostice a stagingu onkourologických onemocnění
17.00–17.30	M. Skopalová: PET a PET/CT v diagnostice a stagingu onkourologických onemocnění

18.00–19.00

Satelitní sympozium společnosti Richter Gedeon

Terapie recidivujících močových infekcí

18.00–18.30	J. Krhut: Role imunoterapie v profylaxi recidivujících infekcí dolních cest močových
18.30–19.00	K. Bartoníčková: Léčení infekcí dolních močových cest v éře narůstající rezistence na antibiotika. Je imunoterapie smysluplná?

PONDĚLÍ 12. LEDNA 2009

8.00–11.00

Nádory ledvin

Koordinátor: M. Hora, L. Petruželka

8.00–8.05	M. Hora, L. Petruželka: Úvod
8.05–8.20	M. Hora: Novinky v diagnostice a chirurgické léčbě nádorů ledvin
8.20–8.40	J. Mikuláš: Laparoskopie v léčbě zhubných nádorů obličiek
8.40–8.50	V. Eret: Nejnovější metodiky v chirurgické léčbě nádorů ledvin
8.50–9.00	T. Hanuš: Chirurgická léčba nádorového trombu – je zde místo pro urologa?
9.00–9.30	M. Hora: Kazuistiky
9.30–9.40	J. Fínek, T. Svoboda, L. Holubec: Adjuvantní léčba nádorů ledvin
9.40–9.50	M. Babjuk: Indikace chirurgické léčby u metastazujících nádorů ledvin
9.50–10.05	L. Petruželka: Nový algoritmus léčby metastazujícího onemocnění karcinomu ledviny
10.05–10.30	M.-O- Grimm: Náš přístup k léčbě metastatického karcinomu ledviny
10.30–11.00	L. Petruželka, M. Zemanová, R. Sobotka: Kazuistiky

11.00–12.00

Satelitní sympozium společnosti Ferring Pharmaceuticals CZ

Nykturie u dospělých pacientů

11.00–11.20	R. Zachoval: Co je to nykturie a jak ji diagnostikovat?
11.20–11.40	J. Krhut: Nykturie – současné možnosti terapie
11.40–12.00	R. Vrtal: Minirin a výsledky studií
12.00–14.00	přestávka na oběd

14.00–16.00

Laparoskopické trenažéry

16.00–18.00

Organizace a financování onkologické péče

Multidisciplinární spolupráce

Koordinátor: J. Dvořáček, L. Petruželka, M. Babjuk

16.00–16.20	J. Vorlíček: Organizace a financování onkologické péče
16.20–16.40	J. Žaloudík: Onkologická péče–její organizace a financování
16.40–17.00	M. Babjuk: Multioborová spolupráce v onkourologii
17.00–18.00	Diskuse

18.00–19.00

Satelitní sympozium společnosti Zentiva

Moderátor: T. Hanuš

18.00–18.20	T. Hanuš: Současný přehled léčby OAB (Overactive Bladder)
18.20–18.40	J. Krhut: Hyperaktivní měchýř – diagnostika
18.40–19.00	M. Brodák: Léčba hyperaktivního měchýře

20.00–21.00

Laparoskopické trenažéry

ÚTERÝ 13. LEDNA 2009**8.00–11.00**

Nádory močového měchýře

Koordinátor: M. Zemanová, M. Babjuk

8.00–8.20	I. Minčík: Diagnostika nádorů močového měchýře
8.20–8.45	M. Babjuk: Prognostické faktory, individuální indikace intravezikální léčby u pacientů s nádory močového měchýře bez invaze do svaloviny (Ta T1 Tis)
8.45–9.05	V. Soukup: Kazuistiky
9.05–9.35	O. Hakenberg: Chirurgická léčba invazivních nádorů
9.35–9.50	J. Kočárek: Laparoskopie a robotika v léčbě nádorů močového měchýře
9.50–10.05	J. Katolická: Postavení neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie v léčbě tumorů močového měchýře
10.05–10.20	J. Bartoš: Paliativní chemoterapie a nové trendy systémové léčby u nádorů močového měchýře
10.20–10.45	J. Kubeš: Zevní radioterapie v léčbě karcinomu močového měchýře
10.45–11.00	M. Pešl: Kazuistiky

11.00–12.00

Satelitní sympozium společnosti Bayer Schering Pharma
Terapie pokročilých nádorů ledvin

12.00–14.00 přestávka na oběd

14.00–16.00

Laparoskopické trenažéry

16.00–18.00

Dětská onkologie a onko-gynekologie
Koordinátor: T. Hanuš, R. Kočvara

Rekonstrukční a dětská onkologie

16.00–16.20	J. Mališ: Wilmsův nádor a rhabdomyosarkom malé pánve – novinky v diagnostice a léčbě, prognóza
16.20–16.35	K. Pýcha: Nefron-šetřící léčba Wilmsova nádoru – chirurgické aspekty
16.35–16.50	R. Kočvara: Nádory varlat u dětí – chirurgické aspekty, možnosti zachovných operací
16.50–17.00	Kazuistika, diskuze Z. Dítě: Melanotický progonom – melanotický neuroektodermální tumor epididymis

Onko-gyneco-urologie

17.00–17.15	P. Freitag: Minimum z onkogynekologie pro urology
17.15–17.30	D. Cibula: Exenterace pánve u žen
17.30–17.45	T. Hanuš: Diagnostika a léčba komplikací pánevní chirurgie a radioterapie
17.45–18.00	Kazuistiky, diskuze

18.00–19.00

Satelitní sympozium společnosti Pfizer

18.00–18.20	R. Zachoval: Fesoterodin – nové anticholinergikum pro léčbu hyperaktivního močového měchýře
18.20–18.40	L. Petruželka: Zařazení Sutentu do algoritmu léčby renálního karcinomu
18.40–19.00	L. Zámečník: Spokojený pacient jako optimální cíl léčby erektilní dysfunkce

20.00–21.00

Laparoskopické trenažéry

STŘEDA 14. LEDNA 2009**8.00–11.00**

Karcinom prostaty

Kordinátor: J. Dvořáček, K. Odrážka, V. Študent

8.00–8.20	J. Dvořáček: PSA éra a její důsledky
8.20–8.35	Z. Rýznarová: Přínos magnetické rezonance pro diagnostiku karcinomu prostaty. První zkušenosti s využitím magnetické rezonance spektroskopie
8.35–8.50	V. Študent: Screening CaP a jeho úskalí, „European Randomized Study of Prostate Cancer (EORTC)“ a „Prostate, Lung, Colon and Ovary (PLCO) study (National Cancer Institute)“
8.50–9.25	P.-A. Abrahamsson: Volba léčebného způsobu, rizikové faktory, nomogramy a co dál?
9.25–9.40	J. Fillo: Je opravdu nutné léčit každý lokalizovaný karcinom prostaty?
9.40–10.00	D. Pacík: Postavení radikální prostatektomie v léčbě karcinomu prostaty lokalizovaného na prostatickou žlázu
10.00–10.20	J. Kubeš: Zevní radioterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty
10.20–10.35	R. Soumarová: Brachyterapie karcinomu prostaty
10.35–10.45	V. Stáhalová: Primární hormonální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty
10.45–11.00	J. Dvořáček, O. Čapoun: Kazuistiky Panel: P.-A. Abrahamsson, J. Kubeš, D. Pacík, L. Petruželka, V. Stáhalová, V. Študent

11.00–12.00

Satelitní sympozium společnosti Astellas

Aktuální pohled na léčbu karcinomu prostaty

11.00–11.30	L. Študent: Včasná diagnostika karcinomu prostaty – nový pohled
11.30–12.00	J. Dvořáček: Nová role hormonální léčby u karcinomu prostaty
12.00–14.00	přestávka na oběd

14.00–16.00

Laparoskopické trenažéry

16.00–18.00

Epidemiologie zhoubných nádorů, registry

Kordinátor: L. Dušek, M. Ondrušová

16.00–16.10	L. Dušek, M. Ondrušová, J. Mužík, J. Abrahámová, D. Ondruš: Epidemiologie urologických malignit on-line v České republice a Slovenské republice
16.10–16.25	J. Abrahámová, D. Ondruš, M. Babjuk, M. Ondrušová, J. Mužík, L. Dušek: Epidemiologie zhoubných nádorů ledvin – srovnání populace České republiky a Slovenské republiky
16.25–16.40	J. Kliment, M. Ondrušová, J. Abrahámová, M. Babjuk, D. Ondruš, J. Mužík, L. Dušek: Epidemiológia zhubných nádorov prostaty – porovnanie populácie Českej republiky a Slovenskej republiky
16.40–16.55	M. Babjuk, M. Ondrušová, J. Abrahámová, D. Ondruš, J. Mužík, L. Dušek: Epidemiologie zhoubných nádorů močového měchýře – srovnání populace České republiky a Slovenské republiky
16.55–17.10	D. Ondruš, J. Abrahámová, M. Babjuk, M. Ondrušová, J. Mužík, L. Dušek: Epidemiológia zhubných nádorov testis – porovnanie populácie Českej republiky a Slovenskej republiky
17.10–17.25	L. Dušek, T. Pavlík, O. Májek, J. Mužík, J. Abrahámová, M. Babjuk: Nový informační systém umožňující predikce epidemiologické a léčebné zátěže u urologických malignit v ČR
17.25–17.35	P. Brabec, M. Babjuk, L. Petruželka, J. Fínek, D. Pacík, M. Matoušková, L. Dušek: Projekt UJO (Urology Joins Oncology): představení komunikačního nástroje podporujícího péči o pacienty s nádory prostaty
17.35–17.45	V. Študent, P. Brabec, L. Dušek: CAPROS – projekt screeningu karcinomu prostaty
17.45–18.00	Panelová diskuze

18.00–19.00

Satelitní sympozium společnosti Novartis

Kostní metastázy u urologických nádorů

Moderátor: L. Petruželka

18.00–18.20	M. Babjuk: Hormon-refrakterní karcinom prostaty
18.20–18.40	J. Fínek: Bisfosfonáty u urologických nádorů – současná doporučení
18.40–19.00	J. Těšínová: Právní aspekty lékařské péče: doporučené postupy

20.00–21.00

Laparoskopické trenažéry

ČTVRTEK 15. LEDNA 2009**8.00–11.00**

Karcinom prostaty

Kordinátor: J. Dvořáček, V. Stáhalová, J. Kliment

8.00–8.30	P.-A. Abrahamsson: Hormonální léčba, chemoterapie, biologické léky: Vyváženosť mezi účinností a nežádoucími příznaky
8.30–8.50	L. Petruželka: Postavení chemoterapie v kombinované léčbě vysoce rizikového karcinomu prostaty
8.50–9.10	J. Breza: Léčebná strategie při PSA recidivě karcinomu prostaty po radikální prostatektomii
9.10–9.30	K. Odrážka: PSA relaps po radioterapii karcinomu prostaty
9.30–9.45	I. Pavlík: Prevence kostních komplikací karcinomu prostaty
9.45–11.00	J. Dvořáček, O. Čapoun: Kazuistiky Panel: P.-A. Abrahamsson, J. Kubeš, D. Pacík, L. Petruželka, V. Stáhalová, V. Študent

11.00–12.00

Satelitní sympozium společnosti Roche

Léčba pokročilých nádorů ledvin

Moderátor: M. Zemanová

11.00–11.15	M. Babjuk: Přínos operační léčby u nemocných s generalizovanými nádory ledvin v éře cílené biologické terapie
11.15–11.30	H. Študentová: Léčba nemocných s karcinomem ledviny kombinací Avastin + interferon alfa
11.30–11.45	M. Zemanová: Bezpečnost použití kombinace Bevacizumab + interferon alfa v léčbě nemocných s karcinomem ledviny
11.45–12.00	Diskuse a závěr

12.00–14.00 přestávka na oběd

14.00–16.00

Laparoskopické trenažéry

16.00–19.00

Kazuistiky, diskuse (sekce podporovaná společností AstraZeneca)

Kordinátor: P. Macek, B. Konopásek

20.00–21.00

Laparoskopické trenažéry

PÁTEK 16. LEDNA 2009

8.00–11.00

Nádory varlat a penisu

Koordinátor: I. Pavlík, R. Lakomý

8.00–8.15	J. Abrahámová, L. Dušek, R. Lakomý, R. Vyzula, J. Koptíková: Rizikové faktory nádorů varlat u populace českých mužů ve studii shrnující epidemiologicky reprezentativní data
8.15–8.30	B. Ondrová: Radioterapie v léčbě testikulárních tumorů
8.30–8.45	R. Lakomý: Léčebné možnosti I.stádia testikulárních germinálních nádorů
8.45–9.00	D. Ondruš, L. Dušek, M. Ondrušová, B. Špáníková: Poruchy hormonálního profilu a kostního metabolismu u dlouhodobě přežívajících pacientů s nádory testis
9.00–9.15	J. Nepomucká: Autologní transplantace krvetvorných buněk
9.15–9.30	I. Pavlík: Chirurgická léčba reziduálních nádorových mas po kurativní chemoterapii
9.30–9.45	Diskuse
9.45–10.00	J. Novák: Epidemiologie, etiologie, diagnostika a prevence nádorů penisu
10.00–10.15	A. Čermák: Léčba lokoregionálního onemocnění karcinomu penisu
10.15–10.30	B. Ondrová: Role radioterapie v léčbě karcinomu penisu
10.30–10.45	R. Lakomý: Možnosti paliativní chemoterapie karcinomu penisu
10.45–11.00	Diskuse

11.00–12.00

Kontroverzní témata v onkourologii

A. Cystektomie vs. měchýř šetřící postupy u pacientů s invazivními nádory močového měchýře

Moderátor: M. Zemanová, M. Babjuk

R. Zchoval: Radikální cystektomie – zlatý standard léčby invazivních a rizikových povrchových karcinomů močového měchýře

P. Čoupek: Konzervativní léčba invazivních nádorů močového měchýře – možná alternativní terapie?

B. Operační léčba vs. radioterapie u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty

Moderátor: J. Dvořáček

J. Kliment: Operační léčba

J. Petera: Radioterapie versus radikální prostatektomie v léčbě karcinomu prostaty

12.00–14.00	Přestávka na oběd
-------------	-------------------

14.00–16.00

Laparoskopické trenažéry

16.00–19.00

Varia

Koordinátor: H. Honová, L. Zámečník

J. Fejfar, M. Štursa, L. Janiš:

Možnosti sutury vesikouretrální anastomózy při laparoskopické radikální prostatektomii (10 min)

I. Čoupková, P. Čoupek, P. Šlampa, B. Ondrová, J. Doležel:

Adjuvantní radioterapie po radikální prostatektomii (15 min)

L. Holubec, T. Svoboda, J. Fínek:

Léčba seniorů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty (HRPC) (15 min)

L. Janiš, M. Štursa, T. Vágner, J. Fejfar:

Karcinom urachu – kazuistika (5 min)

M. Hrabec, I. Hartmann, M. Grepl, Z. Mucha, V. Študent:

Náhodný záchyt papilokarcinomu horního kalichu – kazuistika (5 min)

J. Pokorný, P. Drlík, O. Köhler, P. Geogriev:

Metachronní koincidence karcinomu ledviny, prostaty a močového měchýře – kazuistika (5 min)

T. Vágner, M. Štursa, L. Janiš:

Leiomyosarkom nadvarlete a paratestikulárních tkání (5 min)

J. Pokorný, O. Kaplan, O. Köhler, I. Veverová:

Maligní tumor pochvy periferního nervu (MPNST) retroperitonea – kazuistika (5 min)

20.00–21.00

Laparoskopické trenažéry

ZOBRAZOVACÍ METODY V ONKOUROLOGII

neděle 11. ledna 2009 (16.00–18.00)

NOVINKY ULTRAZVUKOVÉ DIAGNOSTIKY V ONKOUROLOGII

Zátura F.

Urologická klinika FN, Olomouc

Cíl: Zhodnocení nových možností sonografické techniky, a to zejména kontrastního harmonického zobrazení a histoscanningu při vyšetření onkologických nemocných.

Metoda: Kontrastní harmonické zobrazení jsme ověřili v prográdní multicentrické studii kontrolované výsledkem histologie odebraného orgánu na souboru 48 nemocných s podezřením na nádor ledviny, 6 s nádorem močového měchýře, 15 s nádorem prostaty a 2 s nádorem varlete. Histoscanning jsme pak užívali při vyšetření 22 problémových nemocných s podezřením na adenokarcinom prostaty

Výsledky: Nádory ledviny do průměru 3 cm měly při kontrastním harmonickém zobrazení mikrovaskularizaci shodnou s normálním prokrvením renálního parenchymu; větší nádory pak měly výrazné defekty mikrovaskularizace, které nebyly patrné na CT. Nádory měchýře měly viditelně vyšší mikrovaskularizaci než okolní tkáň. Naopak u nádoru varlete a prostaty jsme diferenciaci od okolní tkáň nepozorovali. Histoscanning v mezinárodní multicentrické studii, které jsme se účastnili, prokázal u ložisek větších než 0,2 ml 100% senzitivitu i specificitu a umožnil přesně zacílit punkci u pacientů po předchozích neúspěšných punkcích.

Závěr: Moderní možnosti ultrasonografie přináší nový pohled na mikrovaskularizaci orgánů a tuto vlastnost lze nejlépe využít při posuzování ložisek v ledvině. Histoscanning je pak nová metoda k diferencování nádorových ložisek, která zejména při pátrání po maloobjemových nádorech slibuje revoluční zlepšení diagnostiky.

*doc. MUDr. František Zátura, PhD.
e-mail: zaturaf@fnol.cz*

NMR VERSUS CT V DIAGNOSTICE A STAGINGU ONKOUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Derner M., Cihlář F.

Radiologické oddělení Masarykovy nemocnice,
Ústí nad Labem

Moderní CT přístroje mají možnost vyšetřit stále větší počet vrstev během jediné rotace, nyní již jsou v provozu 256- i 320vrstvé přístroje, doba jedné rotace se zkracuje pod 0,3 vteřiny, takže je možno velmi rychle vyšetřit v izotropním zobrazení dlouhé úseky těla, nebo provést i celotělové CT v rozsahu až 200 cm. Rychlost vyšetření pak umožňuje po aplikaci bolu kontrastní látky bezpečně zobrazit kteroukoliv část těla jak v arteriální, tak žilní i parenchymatózní fázi, v případě ledvin možno doplnit i pozdní fázi vylučovací.

CT-angiografie již umožňuje zobrazit i jemné periferní cévy, a zúžila tak indikaci ke katetrizační DSA jen pro intervenční výkony.

Nejmodernější CT přístroje již umožňují i perfuzní vyšetření orgánů, například jater i ledvin v celém rozsahu, což přináší do CT zobrazení i funkční prvek.

Moderní MRI přístroje umožňují vyšetření celého břicha, nebo dokonce i vyšetření celotělové. Voxel u MRI je v těchto případech ale stále větší než u CT, proto prostorové rozlišení je nižší. Naopak, tkáňový kontrast je u MRI proti CT nesrovnatelně vyšší již v nativních sekvencích, což zvyšuje senzitivitu při vyšetření pánve, detekci drobných tumorů ledvin, postižení uzlin, nádorových trombů v cévách, lokálních recidiv nebo meta do skeletu, mozku atd. Při vyšetření břicha se používají především rychlé, dynamické postkontrastní sekvence s potlačením tuku.

Vývoj orgánově specifických MR kontrastních látek již nyní vede k zvýšení senzitivity při meta jater, ve vývoji jsou další orgánově specifické látky (uzliny atd.).

MRI má dále význam u opakovaných kontrol mladších onkologických pacientů a zejména u těhotných žen s podezřením na tumorózní onemocnění.

Nejmodernější MR přístroje umožňují vyšetření orgánů difuzně váženými sekvencemi, které zvyšují senzitivitu záchytu zejména drobných tumorózních lézí. Celotělová MR difuze kombinovaná celotělovým dynamickým 3D MRI vyšetřením se svou senzitivitou při stagingu tumorů prakticky vyrovná PET. Spektroskopické MRI vyšetření umožňuje zpřesnit diferenciaci mezi benigním a maligním onemocněním zejména u chorob prostaty.

Při vyšetřování jednotlivých orgánů a při podezření na určité typy tumorů má někdy přednost CT, jindy MRI již jako primární vyšetření. Většinou se ale MRI používá k upřesnění diagnózy u konkrétních tumorů po předchozí CT.

V případě nadledvin se používá u adenomů nebo feochromocytomů a při pooperačních kontrolách.

U ledvin jsou to komplikované cysty, u malých karcinomů ledvin můžeme použít DW MR vyšetření a MRI má také lepší výsledky při pooperačních kontrolách a po radiofrekvenční ablacii tumoru. Při stagingu renálních tumorů MRI lépe detekuje šíření tumoru do okolí, vzdálené meta (s výjimkou plic), lépe určí rozsah tumorózního trombu a o něco lépe detekuje zvětšené lymfatické uzliny než CT. CT je naopak přínosnější v diagnostice nádorů z uroteliálního epitelu.

Močový měchýř – MRI lépe zobrazí infiltraci tumoru do svaloviny i mimo močový měchýř, lépe zobrazí pánevní struktury, je citlivější při invazi tumoru do prostaty a váčků semenných a o něco lépe zobrazí postižené lymfatické uzliny.

U tumorů prostaty je metodou volby MRI. U nejnovějších MR přístrojů již není nezbytná rektální cívka, neboť signál z moderních povrchových cívek je srovnatelný se signálem z endorektální cívky. Slibné jsou výsledky difúzně vážené MRI a dále MR spektroskopie, kdy u karcinomu prostaty klesá v periferní zóně hladina citrátu a naopak se zvyšuje hladina cholinu. MR spektroskopie je také vhodná pro odlišení nekrozy a rezidua tumoru po různých ablačních technikách. Postižení axiálního skeletu u karcinomu prostaty je na MRI podstatně lépe detekovatelné než pomocí CT a senzitivitou odpovídá scintigrafii skeletu.

MUDr. Milouš Derner
e-mail: milous.derner@mnul.cz;
m.derner@seznam.cz

PET A PET/CT V DIAGNOSTICE A STAGINGU ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Skopalová M., Šimonová K.

PET centrum – oddělení nukleární medicíny,
Nemocnice Na Homolce, Praha

Cílem tohoto sdělení je informace o použití FDG-PET a FDG-PET/CT u urologických malignit, jako jsou nádory ledvin, močového měchýře a prostaty, a informace o nových radiofarmacích používaných u této skupiny nádorů ve světě, a to jak v klinickém vyšetřování, tak ve výzkumu.

Dle kritérií EBM pro užití FDG-PET jsou tyto nádory zařazeny do 4 skupiny, tj. užití FDG PET není u nich doporučováno. Pro užití duálního zobrazovacího systému PET/CT nebyla tato kritéria dosud stanovena. Obdobně tak tomu je i u nových PET radiofarmak.

Tyto zobrazovací metody poskytují unikátní pohled do molekulární podstaty onemocnění. ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza (FDG) je u PET a PET/CT akceptována jako univerzální radiofarmakon v diagnostice, resp. stagingu, restagingu, v monitoraci efektu léčby a při follow-up u různých typů tumorů.

Porovnáváme-li senzitivu a specifitu obou metod – tedy PET a PET/CT za použití stejného radiofarmaka – pak je zcela logické, že se vývoj nukleární medicíny ubírá k maximálnímu využití PET/CT (metabolická informace je obohacena o morfoloickou informaci), k jeho technickému a softwarovému zdokonalování a k výzkumu jiných radiofarmak, než je univerzální FDG, která není některými typy neoplazií využívána.

V České republice jsou v současné době k dispozici pro PET a PET/CT vyšetření dvě radiofarmaka: ¹⁸F-FDG a ¹⁸F-NaF – obě jsou používána i na našem pracovišti ONM v Nemocnici Na Homolce. Ve vyšetřování nádorů prostaty jsou v zahraničí kromě fluorodeoxyglukózy (jen výjimečně ji karcinom prostaty využívá) klinicky zkoušena či již používána i další radiofarmaka, jako jsou: ¹¹C- a ¹⁸F-cholin a acetát, ¹¹C-methionin, ¹⁸F-natrium fluorid (NaF), značený fluorodihydrotestosteron (Anglie, USA, Brazílie).

Užití FDG-PET i FDG-PET/CT ve vyšetřování pacientů s urologickými malignitami je omezeno a modifikováno variabilní užití fluorodeoxyglukózy nádory ledvin a prostaty a zároveň i fyziologickým vylučováním radiofarmaka do moči prostřednictvím ledvin (radiofarmakon je přítomno v močovém měchýři a ledvinách).

Pro strategii léčby nádorů prostaty je důležité přesné určení stagingu a zjištění rizikových faktorů. Role FDG-PET a FDG-PET/CT u nádorů prostaty se stále ještě vyvíjí, ale pravděpodobně bude důležitá pro detekci časného lokálního relapsu u pacientů s agresivním tumorem (v těchto případech mají agresivní tumory vysoký uptake FDG) a dále při potvrzení,

resp. vyloučení generalizace onemocnění. PET, resp. PET/CT s ^{11}C cholinem nebo acetátem se zdá slibná pro zhodnocení postižení lymfatických uzlin. U intraprostatického tumoru je v literatuře srovnávána PET/CT, MRI a MRIS (spektroskopie): senzitivita je 55% – resp. 54% – resp. 81%, specifická 86% – resp. 75% resp. – 67% a přesnost (accuracy) 67% – resp. 61% – resp. 76%.

V současné době je v iniciačním stadiu preferována MRIS, která zhodnotí měkkotkáňovou invazi tumoru (např. do semenných váčků), což je důležitá informace pro stanovení terapeutické strategie. Výhodou PET a PET/CT je oproti MRI/MRIS celotělové snímání (vyloučení generalizace onemocnění).

Standardně prováděná scintigrafie skeletu u pacientů s karcinomem prostaty s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP je užívána pro detekci metastatického postižení skeletu (detekce plastických metastáz). Její alternativou je vyšetření PET, resp. PET/CT s užitím značeného NaF. NaF-PET vykazuje ve srovnání s klasickou scintigrafii skeletu vyšší senzitivitu, ale obdobně jako scintigrafie skeletu nízkou specifitu. Specifitu metody můžeme zvýšit použitím duálního zobrazení PET/CT (CT dodá morfologickou informaci). Oproti klasické scintigrafii skeletu s medronáty má metoda NaF-PET/CT jak vyšší radiační zátěž, tak vyšší cenu. Proto je vyšetření doporučováno jen u vysoce rizikových pacientů. T. č. je u nás schváleno užití NaF-PET, resp. PET/CT u mladých pacientů léčených pro karcinom prostaty se zvýšenou hladinou PSA nad 10 ng/ml a negativní kostní scintigrafii.

Při recidivě nádoru je pro další strategii léčby nezbytné rozlišení mezi „pouze“ lokální recidivou a generalizovaným onemocněním. Rizikovým faktorem pro metastatické postižení je iniciačně vyšší stage, grading tumoru, zdvojnásobení hodnoty PSA za posledních 10 měsíců, časový úsek mezi léčbou a recidivou menší než 2 roky. Užití PET/CT se značeným cholinem je doporučováno k vyloučení lokální recidivy, kde PSA je vyšší než 4 ng/ml; zde se v literatuře udává úspěšnost až v 50% (obdobný výsledek je při užití značeného acetátu – obě radiofarmaka jsou závislá na lipidovém metabolismu). Problémem ovšem je fyziologicky zvýšený uptake značeného cholinu v zánětu (např. při prostatitidě), v močovém měchýři, do kterého se vylučuje. Dále je vysoká utilizace cholinu v prostatě i při její hyperplazii.

Dosud také není objasněn vliv antihormonální léčby na cholinový uptake, neboť antihormonální léčba snižuje PSA hladinu.

PET/CT s užitím FDG může tedy identifikovat lokální relaps či vzdálené metastázy, a to pravděpodobně ještě dříve, než dojde ke zvýšení PSA. Nicméně podstatná většina studií prokázala, že senzitivita vyšetření pro relaps onemocnění je vyšší při použití značeného acetátu či cholinu.

Diskutabilní je užití PET/CT u iniciačního stadiu při stanovení postižení spádových lymfatických uzlin (N-staging), senzitivita metody je obecně nízká

jako i u všech standardně používaných jiných zobrazovacích metod.

FDG-PET, resp. PET/CT lze dále použít v monitorování odpovědi na CHT a hormonální léčbu, ovšem za předpokladu, že nádor v prostatě zvýšeně metabolizuje glukózu.

Jen málo studií se týká užití FDG-PET a FDG-PET/CT u nádorů močového měchýře.

Vzhledem k fyziologickému vylučování FDG do moči je FDG-PET nevhodnou metodou pro vyšetřování karcinom močového měchýře. Naopak použití duálního zobrazení při FDG-PET/CT může být přínosné k detekci lokální recidivy či reziduálního tumoru močového měchýře, resp. k jejich odlišení od pooperačních či postiradiačních změn. Vhodné pro detekci lokální recidivy se ukazuje opakování snímání po zvýšené diuréze a po následném orálním doplnění tekutin (oddálené snímání zájmové oblasti močového měchýře 1 hod. po i.v. podání Furosemidu s následným vypitím několika kelímků vody). Při celotělovém snímání mohou pak být odhaleny i vzdálené metastázy nádoru močového měchýře. V rámci iniciačního stadiu při detekci postižení lymfatických uzlin (N-staging) má metoda nízkou senzitivitu.

Senzitivita FDG-PET vyšetření je dle literatury 86 až 100%, specifická 63–100%.

Maligní nádory ledvin mají různou histologickou povahu. Nejčastějším nádorem je karcinom ledviny – resp. konvenční renální karcinom či karcinom ze světlých buněk, který představuje více jak 4/5 všech maligních nádorů ledvin. Ve srovnání s ostatními státy dosahuje jeho incidence v České republice nejvyšší hodnoty a trvale mírně stoupá. Vyskytuje se nejčastěji mezi 4. a 6. dekádu, poměr mezi muži a ženami je 2 : 1. Další histologické typy: papilární renální karcinom – 1/10 renálních karcinomů, chromofobní karcinom – 1/20 renálních karcinomů, jsou méně časté. K maligním nádorům ledvin se dále řadí sarkomy, v dětském věku nefroblastom a další embryonální nádory. Metastázy do ledvin nejsou časté. Renální karcinom může metastázovat do druhé ledviny, relativně častá je infiltrace ledvin při lymfomech a leukémii. Prognóza pacientů je stejně jako u jiných malignit závislá na včasném zachytu neoplazie a přesném stanovení rozsahu choroby – TNM stadiu. Pro stanovení T stadia (velikost nádoru, prorůstání do perirenálního tuku či nadledvinky, do v. cava inf., přes Gerottovu fascii) je jako standardní metoda užíváno CT, resp. MDCT a MRI (především při podezření na prorůstání do v. cava inferior). Může ho ovšem plně nahradit plnohodnotné vícefázové FDG-PET/CT vyšetření. Všechny metody mají ovšem nízkou senzitivitu pro stanovení postižení lymfatických uzlin (N-staging) – nádory ledvin metastázují do regionálních lymfatických uzlin (do LU podél renálních arterií, do parakaválních LU pro pravou ledvinu a do paraaortálních LU pro levou ledvinu, jsou-li ve výši hilu či ve výši renálních arterií). Suspektní z metastatic-

kého postižení jsou LU větší než 1 cm v krátké ose, suspektní je též skupina nezvětšených LU. Ale cca 50 % zvětšených LU je histologicky negativních, resp. jedná se pouze o zánětlivé změny či hyperplazii. Cca 30 % pacientů má v době diagnózy vzdálená metastatická ložiska. Pro M-staging má dle studií CT a MRI vysokou výtěžnost. FDG-PET vzhledem k variabilní a často nízké utilizaci FDG v karcinomu ledviny není vhodnou metodou pro primární staging. Přínosné v rámci primárního stagingu může být ovšem užití FDG-PET/CT – k vyhledání vzdálených metastáz v rámci celotělového snímání (M-staging). Vzhledem k charakteru kostních metastáz – především osteolytického typu – je PET/CT lepší než scintigrafie skeletu. K hodnocení užití FDG-PET/CT pro N-staging není dostatek údajů. V individuálních případech může být ovšem i PET/CT přínosné. FDG-PET/CT vykazuje ve srovnání s CT a MRI vyšší senzitivitu k detekci lokální recidivy karcinomu ledviny. Dále lze metodu FDG-PET/CT využít ke sledování efektu léčby (chemoterapie či biologická léčba) u pacientů s generalizovaným nádorem.

Na základě vlastních zkušeností, literárních údajů a fakticky dostupných radiofarmak lze v současnos-

ti doporučit v individuálních případech vyšetření ¹⁸F-DG-PET/CT u pacientů s urologickými malignitami v těchto případech:

1. u nádorů ledvin při stanovení T, M-stagingu, k detekci lokální recidivy, v rámci celotělového snímání k vyloučení či potvrzení generalizace onemocnění, ve follow-up či k vyhodnocení efektu podávané léčby;
2. u nádorů močového měchýře v iniciálním M-stagingu, k detekci reziduálního tumoru po již provedeném chirurgickém zákroku, k detekci lokální recidivy nádoru, k vyloučení generalizace onemocnění, při follow-up u rizikových pacientů a ve sledování efektu léčby;
3. u pacientů s karcinomem prostaty můžeme FDG-PET/CT použít jako doplňkovou metodu u relativně mladých pacientů s agresivním typem tumoru, NaF-PET/CT k detekci kostních metastáz u rizikových pacientů s negativním kostním skenem a vysokým PSA.

Je zcela nezbytné individuální posouzení indikace k vyšetření.

MUDr. Magdaléna Skopalová
e-mail: magdalena.skopalova@homolka.cz

Literatura

1. Edmund EK, Jackson EF. Molecular Imaging in Oncology.
2. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. Eur Urol 2007.
3. Soloviev D, Fini A, Chierichetti F, Al-Nanhas A, Rubello D. PET Imaging with ¹¹C-acetate in prostate cancer, radichemical and clinical perspective. Eur J Nucl Med 2008.
4. Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder and renal cancer. Semin Nucl Med 2004.
5. Anjos DA, Etchenbehere EC, Ramos CD, Santos AO, Alberotti C, Camarorgo EE. ¹⁸F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. J Nucl Med 2007.
6. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, Copenrath E, Degenhart C, Graser A, Sherr M, Reiser MF. Staging of renal cell carcinoma. Eur Rad 2007.
7. Ferda J, Kreuzberg B, Hes O, Hora M, Ferdová E, Baxa J, Mirka H, Ohlidalová K. Dvoufázová multidektorová CT-angiografie renálního karcinomu. Čes Rad 2007; 61.
8. Igerc I, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-SEGovia I, Lind P. The value of ¹⁸F-choline PET/CT in patient with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. Eur J Nucl Med 2008.
9. Ferda J, Novák M, Kreuzberg B. Výpočetní tomografie 2002.
10. Klener P. Klinická onkologie 2002.
11. Soumarová R, Perková H, Štursa M. Karcinom prostaty, ZN 2008.
12. Valk PE, Bailey DL, Townsend DM, Maisey MN. Positron Emission Tomography 2002.
13. Ruhlman J, Oehr P, Biersack HJ. PET in Oncology 1999.
14. Sven N, Reske, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Eur J Nucl Med 2001.
15. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves TS. Skeletal PET with ¹⁸F-Fluoride. J Nucl Med 2007.
16. Machtens S, Boerner AR, Hofman M, Knapp WH, Jonas U. Positron emission tomography for diagnosis and monitoring of treatment of urological tumors. Urologe A 2004.

SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI RICHTER GEDEON TERAPIE RECIDIVUJÍCÍCH MOČOVÝCH INFEKČÍ

neděle 11. ledna 2009 (18.00–19.00)

ROLE IMUNOTERAPIE V PROFYLAXI RECIDIVUJÍCÍCH INFEKČÍ DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH

Krhut J.

Urologické oddělení FN, Ostrava

Nekomplikované recidivujících infekty dolních močových cest (DMC) jsou problémem především ženské populace. Asi 2/3 všech žen se během svého života setkají s nekomplikovanou infekcí močových cest, cca u 10–20% infekty recidivují. V 90% se jedná o ascendentní kolibacilární infekty, nejvýznamnějšími rizikovými faktory pro recidivující infekce DMC jsou především pohlavní styk, diabetes, estrogenní deficit, první infekce ve věku do 15 let a další. Léčbou volby nekomplikovaných infekcí DMC je třídní podávání sulfamethoxazolu/trimetoprimu, nitrofurantoinu nebo flurochinolonů. U recidivujících infekcí DCM je po přeléčení akutní fáze indikována antibiotická profylaxe 1/3 denní dávky po dobu 6–12 měsíců. Takto podávaná profylaxe neovlivňuje přirozenou střevní a vaginální flóru. Alternativou je podávání plné denní dávky antibiotika vždy po pohlavním styku. Dlouhodobou antibiotickou profylaxi je vhodné doplnit v případě estrogenního deficitu lokální hormonální suplementací. Významnou úlohu hraje imunoterapie, která je zpravidla podávána současně s antibiotickou profylaxi. Jedná se o desikované lyzáty *E. coli*, které stimulují T-lymfocyty, zvyšují produkci interferonu a stimulují sekreci IgA do moči. V placebem kontrolovaných studiích je prokázáno významné snížení četnosti recidiv infekcí DCM. Komplexní profylaxi lze dosáhnout snížení výskytu recidiv infekce o 55–90%.

MUDr. Jan Krhut, Ph.D
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz

LÉČENÍ INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST V ÉŘE NARŮSTAJÍCÍ REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA JE IMUNOMODULACE SMYSLUPLNÁ?

Bartoníčková K.

Urologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

Trvale narůstající rezistence mikroorganismů k antibiotikům dnes znamená globální zdravotnický problém. Čelíme postupné ztrátě účinnosti základních a rezervních antibiotik. Příčinou tohoto neutěšeného stavu je nadměrně vysoká spotřeba a nevhodné používání této významné skupiny léků. Podle dílčích údajů se i v České republice v 40–50% případů podávají antibiotika zbytečně nebo nesprávně, což lze považovat za jakýsi evropský průměr. Víme, že nejčastější bakteriální infekce jsou infekce močových cest. Z nich jsou nejčastější infekce dolních močových cest, které postihují především ženy s narůstající incidencí od předškolních let přes období reprodukčního věku do stáří. Právě ženy mladé a ženy středních let jsou největší „spotřebitelé“ antibiotické léčby na cystitické obtíže. Léčba je především empirická, vycházející z předpokladu až 85% zastoupení ascendentní enteropatogenní komunitní *Escherichia coli* v etiologii těchto obtíží. Na léčbě se podílejí praktičtí lékaři, gynekologové a urologové. Problémem zůstávají recidivující infekce, které se přes veškeré a opakované informace stále léčí především nesystematicky opakovaným podáváním antimikrobiálních léků. Není neobvyklá frekvence nově podávaných antibiotik po 2–3 měsících. Zejména podávání antibiotik v terapeutických dávkách v krátkých intervalech je zdrojem rezistence a oslabení imunity. Dalším horkým problémem je diagnostika a léčba chronických prostatitid, dnes řazených do syndromu bolestivé pánve. Odůvodnění obtížné diagnostiky bakteriálních původců včetně STD pro paušální podávání antibiotik je nesprávné. Objektivně máme České republice 20% rezistence na aminopeniciliny, cotrimoxazol a fluorochinolony. Rezistence na levné a pohodlně podávané flurochinolony má celoevropsky narůstající křivku. Úkol urologů vidím ve zlepšení klinické diagnostiky cystitid, jejich odlišení od „cystitid like“ obtíží. Stejně tak ve větší odvaze neléčit prostatitidy prvoplánově a většinou antibiotiky. Dalším úkolem urologů je edukace kolegů, kteří se podílejí na léčbě infekcí dolních močových cest a pacientů. Opakovat a zdůrazňovat správné diagnostické a z nich vyplývající léčebné postupy, včetně režimových. V indikovaných případech, kdy je podkladem opakovaných infekcí (cystitid) oslabení obranyschopnosti sliznic dolních močových cest, využíváme dlouhodobé subinhibiční dávkování antibiotik. Cílem je pacient bez obtíží s normálně se chovající, byť v některých případech kolonizovanou sliznicí!

V době, kdy většina jedinců nedodrží pravidelnou životosprávu, při interkurentních infekcích opakovaně onemocnění přemáhá, nedodrží klid na lůžku při febrilním onemocnění, které se od počátku léčí antibiotiky, se nelze divit, že odolnost populace klesá. A vítězí farmaceutické firmy se širokou nabídkou různých preparátů. Znovu a nejen z komerčních důvodů začínáme v terapii návrat k „biologickým“ metodám. Vedle preparátů bylinných, které ovlivňuje pH povrchových slizničních hlenů a které mají močopudný a mírně dezinfekční charakter, se vracíme opět k myšlence vhodné imunomodulace. Imunomodulační látky se na specializovaných pracovištích používají především k léčbě prokázaných buněčných imunodeficiencí, chronických zánětů působených virem, k posílení protinádorové rezistence a prevenci infekčních komplikací u závažných operací a nádorových chorob. V široké lékařské praxi je indikujeme ke zlepšení celkové obranyschopnosti organismu u vleklých zánětů především dýchacích, ale i močových cest. K imunomodulační léčbě se využívají imunomodulátory bakteriálního původu, dále imunomodulátory syntetické, tymové hormony a imunomodulátory biologického půvo-

du. K všeobecné indikaci lze doporučit imunomodulátory bakteriálního původu, kde není zásah do imunitního systému tak podstatný, aby vyžadoval profesionální sledování imunologem.

U imunomodulátorů bakteriálního původu se využívá především jejich nespecifického efektu, a to mírně imunostimulačního na buňkami zprostředkovanou imunitu. Doporučené podávání je v menší dávce ráno. Prolongování léčby je stanoveno podle klinické odpovědi a anamnézy nemocného. V urologické praxi v léčení chronických infekcí dolních močových cest využíváme UroVaxom, přípravek z lyzátů kmenů *E. coli*. Obvyklé je využívání tříměsíčního cyklu s boostrovacími dávkami. U nemocných s anamnézou vleklých obtíží a s důvodným podezřením na intracelulární přežívání *E. coli* je vhodné použít dlouhodobější dávkování v horizontu 9–12 měsíců. Možnosti využití UroVaxomu demonstrují na kazuistikách. Ve správně indikované imunomodulační léčbě vidím racionální alternativu léčení chronických infekcí vázaných na oslabení obranyschopnosti sliznic, kde je reálný předpoklad návratu zdraví.

MUDr. Kateřina Bartoničková
e-mail: katerina.bartonicova@fnmotol.cz

NÁDORY LEDVIN

pondělí 12. ledna 2009 (8.00–11.00)

NOVINKY V DIAGNOSTICE A CHIRURGICKÉ LÉČBĚ NÁDORŮ LEDVIN

Hora M., Eret V., Ferda J., Chudáček Z., Mírka H., Hes O., Ůrge T., Klečka J.
LF UK a FN, Plzeň

Co je nového v diagnostice nádorů ledvin?

V diagnostice nádorů ledvin se v současnosti v klinické praxi užívají hlavně grafické metody – ultrasonografie, CT a MRI. Nádorové markery zatím nenalezly v klinické praxi užití. **Ultrasonografie** má své místo zejména jako iniciální vyšetření díky výhodné cenové relaci, snadné dostupnosti, neinvazivitě, bez zátěže ionizujícím zářením. Nevýhodou je nízká schopnost detektovat menší léze (u tumorů pod 3 cm je celková senzitivita 67%), zejména intrarenálně uložené. Senzitivita závisí také samozřejmě na přístroji, erudici sonografujícího lékaře a již zmíněné charakteristice tumoru (hůře se diagnostikují tumory intrarenálně uložené, na horním pólu, izoechogenní s ledvinným parenchymem).

Nově zaváděnou metodikou je **ultrasonografie s kontrastem** (angl. contrast enhanced ultrasound – CEUS). Intravenózně podané mikrobublinky vytváří pro ultrazvuk reflexní rozhraní. Zvýrazní se tím zejména maligní léze s vyšším krevním průtokem. U nádorů pod 2 cm je CEUS dle některých autorů dokonce přesnější než multidetektorové CT. CEUS zužuje propast mezi diagnostickými možnostmi ultrasonografie a CT a MRI. CEUS je indikováno hlavně u případů, kde je CT či MRI kontrastní indikováno či je obtížně proveditelné. V každodenní praxi se CEUS zatím užívá málo. V České republice jej navíc zdravotní pojišťovny nehradí.

Základem diagnostiky a plánování taktiky operační léčby u nádorů ledvin je CT. K zobrazení nádorů ledvin se užívá zejména nefrografická fáze. Probíhá asi 100 s od podání kontrastní látky. Parenchym ledvin je v této fázi zvýrazněn homogenně a tumory ledviny nejlépe vyniknou. Enhacement (zvýšení denzity) po podání kontrastní látky by mělo u nádorů být minimálně 15–20 Hounsfieldových jednotek. Tumory do 3 cm bývají většinou homogenní. U větších lézí bývá světlouněčným renální karcinom (RK) nehomogenní, papilární RK hypovaskularizovaný, homogenní, onkocytom a chromofobní RK jsou dobře vaskularizované, homogenní. Oproti ultrasonografii má CT celou řadu zásadních výhod. Dokáže mimo jiné excelentně lokalizovat lézi, její topografickou anatomii ve vztahu k okolním orgánům, zobrazení v různých rovinách. Navíc dokáže popsat stav spádových lymfatických uzlin a znázornit cévní zásobení ledviny, což je důležité pro plánování operačního výkonu. Jedno- až čtyřřadé CT nám dává dostatečné dvoudimenzionální (2D) zobrazení s vysokou senzitivitou odhalení léze. Dnes se však uplatňují přístroje novějších generací. Jedná se o multidetektorové (MD) spirální CT. Uží-

vá se až 256 detektorů. Tím se významně redukuje čas vyšetření. Například šestnáctiřadé CT vyšetří ledviny za méně než 10 s. Získáváme tím možnost vyšetřovat ledviny v různých fázích (arteriální, kortikomedulární, zmíněné nefrografické a pyelografické). Minimalizují se problémy s dýcháním vyšetřovaných. MDCT umožňuje 3D zobrazení, rekonstrukce v libovolných rovinách a zejména dvoufázovou CT-angiografii. Zobrazí se tím arteriální i žilní zásobení. Zkušený radiolog dokáže rekonstruovat cévní zásobení ve fázi, kdy je patrná jak renální arterie, tak už i žila. Tím dostáváme vynikající znalost topografické anatomie, což je výhodné pro plánování taktiky operační léčby. Více to operatér ocení u laparoskopii, hlavně při resekcích. Výhodné je bifázická CT-angiografie též u rozsáhlých tumorů a u dystopických ledvin. Tato MDCT vyšetření integrují dřívější 2D CT, angiografie, venografi a urografi. Zlepšuje se možnost diagnostiky i tumorů pod 5 mm. Do rutinní praxe se nyní zavádí CT s duálním zdrojem (**dual source CT**). Umožňuje zobrazení perfuze a chemickou analýzu. Využití DSCT u nádorů ledvin je zatím ve fázi klinických studií. Technici zkoumají i možnost tzv. **4D CT**, které umožní dynamická zobrazení v čase. Jaký to bude mít a zda vůbec význam u nádorů ledvin, je zatím nejasné.

Další možností vyšetření je **magnetická rezonance** (MRI). Provádí se pomocí kontrastní látky s gadolinem. Výhodou MRI je nulová radiační zátěž, méně nefrotoxická kontrastní látka, žádné alergické reakce, lepší kontrastní rozlišení. Nevýhodou je delší čas vyšetření, horší dostupnost přístrojů, nižší prostorová rozlišovací schopnost a nefrogenní systémová fibróza (popsáno kolem 200 případů u více než 30 milionů aplikací gadolinia). Nevýhodou je také horší interpretace vyšetření samotnými urology. MR angiografie nedosahuje díky rozlišovací schopnosti stále kvalit CTA. Snad je lepší zobrazení nádorového trombu. U nádorů ledvin je ve srovnání s CT přesnost srovnatelná, podobná je přesnost při určování stadií, ale MRI má vyšší senzitivitu v hodnocení komplikovaných cyst (100% senzitivita a 94% specifita). MRI je výhodnější u zhodnocení postižení lymfatických uzlin. Indikace MRI je zejména jako nástroje u problémových nálezů. Patří sem alergie na kontrastní jodové látky, renální insuficience (zde ale pozor na nefrogenní systémovou fibrózu), nejasné nálezy dle ultrasonografie a CT, malé léze, zejména centrálně uložené a některé cysty kategorie Bosniak II a III. MRI též lépe zobrazuje rozsah nádorového trombu. Budoucnost MRI je ve zvýšení výkonnosti ze současných běžných 1,5 T na 3 T. Dvakrát se tím zvýší SNR (the signal-to-noise ratio), umožní CEMRA (contrast enhanced MR angiography). Ale práce zabývající se užitím 3 T přístrojů u ledvinných lézí zatím není. Vychází se též funkční MRI. I při užití zmíněných vyšetření zůstávají nálezy, u nichž může docházet k problémům: centrálně uložené menší tumory, odlišení papilárního renálního karcinomu

od cysty s denzním obsahem (Bosniak II) a odlišení cystických tumorů od prosté cysty.

Biopsie malých ledvinných lézí je stále kontroverzní otázkou. Technika provedení je standardizovaná. Ale otázkou zůstává zisk pro pacienta. U renálních karcinomů by stejně následovalo chirurgické řešení. U stanovení gradingu je pouze 75% přesnost. Negativní biopsie nevylučuje tumor (např. multicystický renální karcinom). U onkocytomu je zase riziko záměny (15–75%) z malého vzorku za chromofobní RK či granulární formu světlobuněčného RK. A angiomyolipom lze rozpoznat již dle ultrasonografie a CT. Nelze rozpoznat pouze angiomyolipomy s nízkým obsahem tuku. Indikace pro biopsii tak zůstává před perkutánní ablací (radiofrekvenční ablací – RFA či kryoablací) a k odlišení metastáz či renálních lymfómů. Samozřejmostí je biopsie pokročilých inoperabilních tumorů, kde je nutno před zahájením onkologické léčby znát histologický typ tumoru. Nicméně do budoucna nelze vyloučit expandující indikace pro biopsie. Peroperační biopsie lze užít hlavně u nejasných centrálních lézí před nefrektomií.

PET/CT při podání FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglukóza) má vyšší senzitivitu u dediferencovaných tumorů. U lokálního nálezu je pozitivní v malém procentu případů a navíc oproti klasickému CT stejně nepřináší nové informace. Slibné se zdá u diagnostiky metastáz, kde je senzitivita 63,6% a specifita 100%. Zkouší se nové indikátory (angl. tracers), ale jsou ve fázi klinických studií. Jedná se o antibody PET (immuno PET). Podává se ¹²⁴I- cG250, který reaguje s karboanhydrázou IX, která je minimálně v 90% pozitivní u světlobuněčného RK. Dále se u PET zkouší ¹¹C-Acetat. Je to možný indikátor pro detekci RK (pozitivita u RK v 66%, u FDG 7%). Další potenciální indikátory jsou ¹⁸F-fluoro-I-thyridin užívaný ke zhodnocení proliferace. Zkoumá se využití cholinu k magnetické spektroskopii.

Závěr: Rozlišení dnešních grafických vyšetření je minimálně od 1 cm, což je pro klinickou praxi dostatečné. Nádory pod 1 cm jsou klinicky nesignifikantní. Dostupná vyšetření (ultrasonografie, CT a MRI) mají všechna své výhody i nevýhody. Ultrasonografie se využívá zejména jako screeningová a iniciální vyšetření. CT je preferovanou metodou. MRI je užíváno hlavně u problematických nálezů, zejména u malých lézí a cystických lézí. U nejasných nálezů exofyticky uložených je řešením laparoskopická revize a ablace léze. U vysoce selektovaných případů je možno zvážit perkutánní biopsii. V budoucnu lze předpokládat zlepšení diagnostiky pomocí PET/CT s novými protilátkami. To nám umožní imunotypizaci tumorů ledvin a staging zpřesněný o metabolickou aktivitu tumoru. Biopsie tumoru je indikována pouze u vysoce selektovaných případů.

A co je nového v chirurgické léčbě?

Pro klinickou praxi je zásadní **roziřování indikací k zachovným výkonům**. Resekční výkony jsou

nyní doporučovány i u kategorie T1b a dokonce i T2. Musí to být samozřejmě technicky proveditelné. Horší dlouhodobé onkologické výsledky u vyšších kategorií nejsou dány operační technikou (resekcí), ale jsou odrazem horšící se prognózy s rostoucím rozměrem tumoru, nikoliv odrazem nedostatečné radikality výkonu. Zlepšení operačních technik umožňuje zachovné výkony i u centrálních tumorů. Při resekčních výkonech lze nově užívat tkáňová lepidla, zejména trombinové lepidlo. Na našem pracovišti tvoří zachovné výkony téměř polovinu.

Nefrektomie u metastáz („debulking“ nefrektomie, adjuvantní nefrektomie) je stále doporučována. Zejména, následuje-li další léčba (cytokiny, inhibitory tyrosin kinázy) a pacient je v dobrém biologickém stavu. Mechanismus jejího působení je ale stále nejasný. Probíhající klinické studie možná přehodnotí tento přístup.

Další výraznou kapitolou je zavedení méně invazivních technik do denní praxe. **Laparoskopická nefrektomie** pro kategorii T1–2 je již uznána jako standard a otevřenou variantu můžeme považovat za přístup obsolentní. Nejsou-li samozřejmě k otevřenému výkonu jiné závažné důvody. Elektivně lze laparoskopickou nefrektomií indikovat i u kategoriích T3a, eventuálně T3b s trombem pouze v renální žíle, u nádorového postižení lymfatických uzlin menšího rozsahu. Zde je vždy třeba pečlivě zvážení konkrétního nálezu s ohledem k rozsahu postižení a schopnostem operátora. **Laparoskopická resekce ledviny** je metodikou stále ještě vyvíjenou, postupně zaváděnou. Většina pracovišť užívá zejména metodiku s klampováním hilových cév, studenou resekci tumoru umožňující vizuální kontrolu spodiny tumoru s následnou suturou spodiny pokračujícím polyglactinovým stehem. Někteří už v této fázi uvolňují hilové cévy. Následuje sutura okrajů, na spodinu lze aplikovat trombinové lepidlo a tkáňovou celulózu. Dotažení se provádí nejnověji místo intrakorporálním stehem pomocí klipů. Chlazení ledviny během resekce je popsáno několika způsoby, ale v praxi se příliš neuvžívá. Metodiku zjednodušuje využití robota Da Vinci. **Robot** umožňuje dobrý přístup i k hornímu pólu, usnadňuje suturu i v omezených prostorech a urychluje ji. Lákavé je místo laparoskopické resekce použít **ablačních metodik** (radiofrekvenční ablace – RFA či kryoablace) s ponecháním tumoru *in situ*. Metodika je výrazně jednodušší než resekce. Je zde však reálné však riziko ponechání reziduálního tumoru. Vyšší je u RFA než u kryoablace. V současné době se ablační metodiky rozmáhají, nicméně do rutinní praxe zatím doporučovány nejsou, dokud nebudou tyto metodiky řádně propracovány a nebudou známy alespoň střednědobé výsledky. Laparoskopii u nádorů ledviny se více věnuje další sdělení J. Mikuláše.

Perkutánní aplikace ablačních metodik je další možnou alternativou, ještě méně invazivní. Užívá se dříve hlavně RFA, nověji se zavedla do praxe

i perkutánni kryoablacie. Výkon provádí radiolog nejčastěji za CT kontroly, možno i za kontroly MRI či méně často za kontroly sonografické. Rutinní využití perkutánních ablaci zatím není doporučováno. V klinické praxi je vhodné pouze u přísně vybraných případů: polymorbidní pacienti (zde je nutno zvážit pouhé aktivní sledování), solitární ledvina hlavně s mnohočetnými nádory a m. von Hippel-Lindau. U ostatní populace je to možné zatím jen v rámci pečlivě monitorovaných klinických studií. Zmíněné ablační metodiky a další experimentální metodiky (HIFU, lasery – LITT a bezkrevná resekce, jednoportový přístup, NOTES – „scarless laparoscopy“, intraluminální roboti) jsou předmětem dalšího sdělení V. Ereta.

Aktivní sledování (angl. active surveillance) je novou možností pro naše pacienty. V současnosti jej lze doporučit u homogenních kulovitých tumorů (známka nízké malignity) velikosti maximálně do 3 cm, a to pouze u starších či polymorbidních pacientů s maximálně několikaletým předpokládaným přežitím.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

*doc. MUDr. Milan Hora
e-mail: horam@fnplzen.cz*

LAPAROSKOPIA V LIEČBE ZHUBNÝCH NÁDOROV OBLIČIEK

Mikuláš J., Laurinc P.

Urologické oddelenie NsP, Žilina

Od roku 1991, kedy Clayman a kol. urobil prvú laparoskopickú nefrektómiu, došlo k intenzívnemu rozvoju laparoskopickej chirurgie v liečbe karcinómov obličiek. Laparoskopická radikálna nefrektómia (LRN) sa stala rutinnou metódou operačnej liečby pre vybrané indikácie karcinómov obličiek a významne narastá počet pracovísk vykonávajúcich laparoskopickú parciálnu nefrektómiu. Technické inovácie v posledných rokoch podnietili skúmanie možností využitia laparoskopicky vykonávanej kryochirurgie a rádiových ablačných metód, použitia robotickej laparoskopie ako aj možnosti hemostázy laserom v chirurgickej liečbe nádorov obličiek.

Laparoskopická radikálna nefrektómia

LRN je v súčasnosti štandardnou metódou chirurgickej liečby karcinómov obličiek v štádiu T1b–T2 a metódou voľby u vybraných indikácií v štádiu T1a (EAU Guidelines, 2007). Pri porovnaní s otvorenou radikálnou nefrektómiou má LRN nižšiu morbiditu, pacienti majú menšie pooperačné bolesti a významne kratší čas rekovalencie. Nezanedbateľný je tiež kozmetický efekt. Podstatné je, že z onkologického hľadiska sa po 10-ročnom sledovaní nezistili signifikantné rozdiely v beznádorovom a pre karcinóm špecifickom prežívaní pri porovnaní s otvorenými operáciami.

V posledných rokoch sa indikácie rozširujú aj na pokročilé štádia nádorov. LRN sa na pracoviskách s dostatočnými skúsenosťami robí u karcinómov v štádiu T3a, N1–N2 ako aj T3b ak je nádorový trombus ohraničený na renálnu vnu. Pre skrátenie rekovalencie je LRN výhodná ako cytoreduktívna chirurgia pri metastazujúcich nádoroch, pretože umožní skoršie zahájenie systémovej protinádorovej liečby. Pri laparoskopickej nefrektómii je potrebné dodržať onkologické chirurgické princípy. Ide o včasné ošetrenie renálnych ciev pred manipuláciou s nádorom, zabránenie priamej manipulácie s nádorom a en- block disekcia obličky s obalmi vrátane Gerotovej fascie.

LRN sa vykonáva transperitoneálne alebo retroperitoneálne a môže byť s asistenciou ruky. Pri transperitoneálnej laparoskopickej nefrektómii je výhodou väčší pracovný priestor a pre urológa dobre známe anatomicke pomery. Retroperitoneálny prístup umožňuje včasnú dosiahnuteľnosť hilových ciev a je výhodný u pacientov po predošlých abdominálnych operáciách.

Laparoskopická parciálna nefrektómia

Otvorená parciálna nefrektómia (OPN) je súčasná štandardná liečba karcinómov obličiek do veľkosti

4 cm. Päťročné beznádorové prežitie sa dosahuje ako u radikálnej nefrektómie u 96% chorých. Od zavedenia sonografie a CT v 70-tych rokoch dochádza ku 2,3–4,3% zvyšovaniu incidencie karcinómov obličiek a vyše 60% nárastu detekcie malých nádorov. Tento nárast podnietil záujem o laparoskopickú parciálnu nefrektómiu (LPN) ako minimálne invazívnu alternatívu ku OPN. Indikácie LPN sú rovnaké ako pre OPN – dôležitý je výber pacientov a skúsenosti pracoviska. Signifikantne vyššie riziko komplikácií majú predovšetkým pacienti s kortikomedulárnou lokalizáciou nádoru. Technický postup sa v jednotlivostiach u rôznych pracovísk viac menej líši, ale LPN v zásade duplikuje princípy otvorenej operácie. Ide o kľemovanie hilových ciev, resekciu nádoru nožnicami bez použitia koagulácie, rekonštrukciu otvoreného dutého systému a suture renálneho parenchýmu. Riziko hemoragických komplikácií znižuje použitie tkanivových lepidiel. Limitujúcim faktorom je čas teplej ischémie, ktorý by nemal prekročiť 30 minút a je ovplyvnený predovšetkým veľkosťou nádoru.

Najväčší súbor publikovaných pacientov bol uvedený v nedávnej multicentrickej štúdiu pracovísk v USA (Gill et al. J Urol 2007). Autori porovnávali výsledky OPN u 1020 pacientov oproti LPN u 771 pacientov, ktorí boli operovaní v rokoch 1998–2005 pre nádory v štádiu T1. Po operácii boli renálne funkcie ako aj onkologické výsledky u oboch skupín ekvivalentné. U LPN bol dlhší čas ischémie (30 oproti 20 minút), vyšší počet pooperačného krvácanie (4,2% oproti 1,6%) a vyšší počet pooperačných komplikácií (19% oproti 14%). Uvedená štúdia potvrdzuje, že LPN je technicky náročný výkon a vyžaduje značnú zručnosť a skúsenosti. Má vyšší počet intraoperačných a pooperačných komplikácií a mala by byť hlavne pre väčšie a nepriaznivo lokalizované nádory vyhradený pre centrá s vysokým počtom výkonov.

Problematiku otvorených a laparoskopických operácií pre karcinóm obličky nemožno oddeľovať, pretože indikácie týchto operácií sa prekrývajú. Navyše je dôležité, či ide o zachovnú operáciu pre absolútnu, relatívnu alebo elektívnu indikáciu. V štádiu T1a je LPN hlavnou alternatívou OPN a o vykonaní LRN v tomto štádiu by sa malo uvažovať len v prípadoch s vysokým rizikom komplikácií alebo nekompletnej resekcii karcinómu. Indikácie pre zachovné operácie sa v súčasnosti rozširujú na vhodné nádory v štádiu T1b, kde sú onkologické výsledky podľa niektorých posledných retropektívnych štúdií rovnaké pri nefrektómii alebo pri zachovnej operácii. Toto môže mať vplyv na pokles počtu pacientov s lokalizovaným nádorom, u ktorých bude indikácia na LRN. Možno naopak očakávať rozšírenie počtu laparoskopických operácií v štádiu T3.

MUDr. Juraj Mikuláš
e-mail: jurajmikulas@post.sk

NEJNOVĚJŠÍ METODIKY V CHIRURGICKÉ LÉČBĚ NÁDORŮ LEDVIN

Eret V., Hora M., Ferda J., Chudáček Z., Hes O.,
Ůrge T., Klečka J.

LF UK a FN, Plzeň

Urologové celého sveta se tradičně snaží přijímat nové technologie, které umožňují zlepšení urologických výkonů. Tato tendence v našem oboru již v minulosti vedla k zavedení minimálně invazivní chirurgie (MICH), jejíž výhody byly v řadě indikací dobře zdokumentovány. Laparoskopie je již nosným standardem MICH, nicméně má řadu limitací. Roboticky asistované operace umožňují díky nebyvalé kontrole a preciznosti instrumentária zcela nový pohled na urologické výkony. S miniinvazivitou výkonů se do praxe zavádějí i různé ablační metodiky, především radiofrekvenční ablace (RFA), nověji kryoablace, na experimentální úrovni mikrovlnná termoterapie, laserová intersticiální termoterapie (LITT) či vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk (HIFU). Výhody minimálně invazivní urologické chirurgie již byly opakovaně prezentovány. Nicméně každý pracovní port přináší neodmyslitelné riziko krvácení, infekce, poškození orgánů, vytvoření hernie a snížený kosmetický efekt. Tyto důvody nedávno vedly k přehodnocení laparoskopického přístupu a vývoji minimálního přístupu minimálně invazivní chirurgie, tzv. jednoportové laparoskopické chirurgie a transluminální endoskopické chirurgie využívající přirozených otvorů těla.

Jednoportový přístup laparoskopické chirurgie (single-port access/incision laparoscopic surgery, SILS). Tato alternativa konvenční laparoskopické chirurgie využívá ohebných či ohnutých nástrojů, které jsou umístěné cestou jednoho speciálního portu, který obsahuje několik „pod-portů“ pro pracovní nástroje a videokameru. Bylo tedy nutné vyvinout nové speciální porty, např.: Uni-X Single Port™ (PNavel Systems, USA). V klinické praxi byly již popsány zkušenosti s jednoportovým transperitoneálním či retroperitoneálním přístupem, např. při adrenalektomii či nefrektomii. Dalším subtypem SILS je jednoportový umbilikální přístup (tzv. TransUmbilical Endoscopic Surgery, TUES), který umožňuje lepší kosmetický efekt. Navzdory pozitivním výsledkům těchto technik je základem úspěchu výkonů vysoce zkušený laparoskopický operátor a asistent.

NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery)- „scarless approach“. Tato nová minimálně invazivní technika umožňuje provést intraabdominální výkon bez porušení břišní stěny, protože využívá přirozených otvorů těla (přístup transgastriční, transvezikální, transvaginální či transrektální). K výkonům lze použít konvenční laparoskopické nástroje a flexibilní endoskop, nicméně vzhledem k omezeným schopnostem instru-

metaria se vyvíjí nové multiluminální flexibilní operační nástavce s možností přepnutí do rigidního stavu. Dosud byly popsány pouze experimenty na prasečím modelu, např. transgastrická/transvezikální nefrektomie, transvaginální/transgastrická nefrektomie či robotem – asistovaná transvaginální/transkolická nefrektomie. Nevýhodou nové metody je obtížnost, ale i ovládnutí práce s flexibilním operačním nástavcem.

Intraluminální roboti jsou mini-roboti, kteří jsou vpraveni do břišní dutiny cestou 15 mm laparoskopického portu či cestou gastrointestinálního traktu. Externí kontrola mini-roboty poté napomáhá větší dovednosti a lepšímu zobrazení. Dělí se na dvě skupiny: s pevnou základnou a mobilní základnou. Umožňují lepší orientaci a hloubkovou percepci během laparoskopické chirurgie.

Perkutánní a minimálně invazivní techniky, ablační metodiky (radiofrekvenční ablace – RFA, kryoablace, mikrovlnná termoterapie, laserová termoterapie – laser interstitial thermal therapy – LITT, a vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk – HIFU) jsou považovány jako alternativní techniky při chirurgické léčbě nádorů ledvin a mají status experimentální léčby nádorů ledvin. Potencionální výhody těchto technik jsou snížená morbidita, ambulantní léčba a možnost léčit vysoce rizikové klienty. Indikace RFA a kryoablace zahrnují malé, náhodně nalezené parenchymové léze ledvin u starších pacientů, pacienty s genetickou predispozicí k mnohočetným tumorům nebo pacienty se solitární ledvinou či oboustrannými tumory ledvin. Je zde však reálné riziko ponechání reziduálního tumoru. Vyšší je u RFA než u kryoablace. V případě HIFU se jedná o vysoce experimentální metodu, kde je nutné provést další prospektivní studie. V současné době se ablační metodiky rozmáhají, nicméně do rutinní praxe zatím doporučovány nejsou, dokud nebudou tyto metodiky řádně propracovány a nebudou známy alespoň střednědobé výsledky.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

MUDr. Viktor Eret
e-mail: eretv@fnplzen.cz

SURGICAL MANAGEMENT OF RENAL TUMOURS WITH VENA CAVA INVOLVEMENT: IS IT A JOB OF UROLOGISTS?

Hanuš T.

Department of Urology, Charles University, First Medical Faculty, General Teaching Hospital, Institute for Postgraduate Education of Physicians, Prague, Czech Republic

Major statement: Because surgery still remains the most effective therapeutic option in patients with RCC, every attempt should be made to completely remove the IVC thrombus.

Epidemiology: Renal cell carcinoma represents 2–3% of all cancers with the highest incidence occurring in the more developed countries. The worldwide and European annual increase in incidence is approximately 2%. Current estimates indicate that this year alone more than 20,000 new cases of RCC will be reported in Europe with approximately 8,000 of these patients dying of the disease. Experts also note that there is a sharp increase in the number of incidentally detected renal tumours of which 15% to 20% are benign. Renal cell carcinoma is the most frequently occurring solid lesion within the kidney and comprises different RCC types with specific histopathological and genetic characteristics. There is a 1.5 : 1 predominance of men over women, with peak incidence occurring between 60 and 70 years of age. Aetiological factors include lifestyle factors, such as smoking, obesity and antihypertensive therapy. The most effective prophylaxis is to avoid cigarette smoking. Patients with renal cell carcinoma (RCC) display in 4–10% of the cases with involvement of the inferior vena cava (IVC), which involvement may be due to a pure thrombus consisting of a pure blood clot or due to tumor extension with a blood clot and malignant tissue. In 43–64% of cases the tumor can invade the IVC wall.

Diagnostics: Abdominal CT assesses primary tumour extension with extrarenal spread and provides information on venous involvement, enlargement of locoregional lymph nodes, and condition of adrenal glands and the liver. Magnetic resonance imaging (MRI) can be reserved primarily for patients with locally advanced malignancy, possible venous involvement, renal insufficiency or allergy to intravenous contrast. Magnetic resonance imaging is also an option for the evaluation of inferior vena cava tumour thrombus extension and the evaluation of unclassified renal masses. Evaluation of the tumour thrombus can also be performed with Doppler US in such cases. Renal arteriography, inferior venacavography or fine-needle biopsy have only a limited role in the clinical work-up of patients with RCC, but may be considered in selected cases.

Classification: The 2002 TNM stage classification system is generally recommended for clinical and scientific use. It is unclear whether the current TNM classification is optimal for the prediction of survival in patients with RCC and might be a subject for reclassification. It is still not clear whether the stratification of RCCs with venous invasion in T3b and T3c is accurate. Additional studies are required to investigate the independent prognostic value of vena caval invasion compared with renal vein invasion.

T3a Tumour directly invades adrenal gland or perinephric tissues but not beyond Gerota's fascia

T3b Tumour grossly extends into renal vein(s) or its segmental branches, or the vena cava below the diaphragm

T3c Tumour grossly extends into vena cava or its wall above diaphragm

The current TNM classification system is recommended since it has consequences for prognosis and therapy. Fuhrman grading system and classification of RCC subtype should be used. The use of integrated prognostic systems or nomograms is not routinely recommended, although these systems provide a rationale for a prognostic prediction useful for including patients in clinical trials. No molecular prognostic marker is currently recommended for utilization in the clinical routine. Renal cell carcinomas with tumour thrombi have a higher stage and grade. Distant or lymph node metastases are twice as common. This increased biological aggressiveness determines the clinical prognosis more than the presence or the cranial extension of intracaval thrombosis.

Treatment: Open surgery still has a place for large, locally invasive tumours, and tumours with thrombus in the vena cava (IVC). Surgery for vena caval tumour thrombus is a major operation and has to be performed by experienced surgeons. Surgical approach is based upon degree of thrombus extension. There is considerable morbidity and even mortality of this type of operations. Although there are reports on laparoscopic radical nephrectomy and removal of the thrombus; it can still be dealt with by open surgery more safely.

Goals of surgery for IVC thrombi:

- Study images, MRI is a must
- Good control of the major vessels
- Hepatic mobilisation / Pringle manoeuvre
- Cardiopulmonary by-pass / deep hypothermic arrest
- Complete resection of the tumour and thrombus
- Reduce bleeding
- Avoid tumour embolism
- Avoid air embolism Resect

Surgical resection remains the only chance for cure in these patients and is a major operation that must be performed by experienced teams in experienced centers. *The University of Miami experience* using a liver transplantation techniques for surgical man-

agement of RCC with tumor thrombus in the renal vein and inferior vena cava was introduced by *Ciancio and Soloway et al.*

Dpt. of Urology of Mayo Clinic described the indications, technique, complications, and outcomes for patients with RCC and venous tumor thrombus for venovenous bypass (VVB) versus cardiopulmonary bypass (CPB). VVB was associated with significantly shorter bypass, operative, and anesthesia times, as well as trends toward decreased blood loss and hospital stay.

Prognostic factors: Locally advanced RCCs are classified as pT3 and pT4. The former group includes tumors invading perirenal fat and/or ipsilateral adrenal gland (pT3a), as well as those presenting with renal thrombosis within the renal vein or the vena cava below the diaphragm (pT3b) or above the diaphragm (pT3c). Tumors extending beyond the Gerota fascia are classified as pT4. Despite updates and proposals for change, the optimal stratification of RCC patients in the context of the TNM staging system is still controversial. The prognostic relevance of ipsilateral adrenal gland invasion, renal sinus fat invasion, and the cranial extension of vena cava thrombosis are the most debatable issues. Although the TNM classification provides some prognostic information, individual patients in the same stage group have completely different outcome. The reasons for this difference are multifold, including clinical, histological, molecular and therapeutic factors. This observation prompted many more sophisticated integrated staging systems to be developed in order to predict oncological outcome for renal cell carcinoma (RCC). Currently, three major prognostic nomograms challenge the prognostic capability of the TNM system. These are the UISS of University of California at Los Angeles, the Kattan nomogram of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and the SSIGN score of Mayo Clinic. Thompson et al. from Mayo Clinic proposed a reclassification of patients with pT3–4 RCC into five different subgroups: pT3aN (thrombus level 0 without fat invasion); pT3bN (fat invasion only); pT3cN (thrombus level 0 with fat invasion or thrombus levels I–III without fat invasion); pT3dN (thrombus levels I–III with fat invasion or thrombus level IV); pT4 (extension beyond the Gerota fascia).

Moinzadeh and Libertino found that a higher level of thrombus was not associated with an increased spread of tumor in the perinephric fat or lymph nodes or with distant metastasis. The question that arises, taking into account surgeon's experience and the literature published, is if the level of thrombus or even the presence of an IVC thrombus plays a role in the rate of survival or do lymph node metastases and undifferentiated RCC remain as the only important prognostic factors. They investigated the prognostic significance of venous tumor thrombus extension in patients with renal cell carcinoma with particular emphasis on 2 questions:

- Does the level of thrombus in the inferior vena cava impact long-term survival?
- Is there a difference in long-term survival when tumor thrombus is in the renal vein versus the IVC for patients classified as T3b (by 1997 TNM staging)?

Cancer specific survival was determined for different tumor thrombus levels in a retrospective fashion of 153 patients who underwent surgical resection. Level of tumor thrombus was renal vein (in 46), level I (in 68), level II (in 17) and level III (in 22). No demographic differences existed between the different levels including gender, age, perinephric extension, Fuhrman grade, percentage of metastatic disease and tumor size. Patients with evidence of nodal disease or metastasis at surgery were eliminated from cancer specific survival analysis. The overall 10-year cancer specific survival for patients was 30%, 19% and 29% for level I, II and III, respectively. Patient survival at 5 and 10 years was not significantly different between the 3 IVC levels.

Labanarisa et al. examined the records of 84 patients who presented to their institution from 1973 through 2006 with RCC and involvement of the IVC and who received surgical treatment. The postoperative observation time was 120 mo. The parameters used in this study were survival prognosis according to the type of IVC involvement (thrombus or infiltration), lymph node infiltration, distant metastases, and histologic type. Although contemporary literature states that VCI infiltration is an important prognostic factor in cases of RCC, their study indicated that lymph node metastases and undifferentiated RCC remain as the only important prognostic factors that have a significant influence on the general survival of a patient. The presence of an IVC thrombus alone is not an indication of malignancy or of the aggressiveness of a tumor. The literature reported IVC thrombus in cases of nonmalignant angiomyolipoma and in a patient with bilateral renal tumor and IVC thrombus who survived 5,5 yr. It is important to differentiate between a genuine IVC

thrombus and an IVC thrombus resulting from surrounding tumor compression of the vein.

Glazer and Novick reviewed data on 18 patients with thrombus extending into the right atrium and showed that their long-term survival was not significantly different from that of patients with infrahepatic or retrohepatic thrombi.

Kirkali and Van Poppel analyzed the correlation between the level of thrombus and the rate of survival, concluding that the higher the level of thrombus the greater the likelihood of cancer recurrence, thus the lower survival rate. Additionally, they reported that removal of the thrombus, even in the metastatic setting, may prolong survival. Venous invasion in RCC is a major challenge for urologists and patients with venous involvement have a worse prognosis. Although successful removal of a tumor thrombus in the renal vein and IVC may result in improved long-term survival in more than half of the affected patients, a higher level of thrombus appears to be a bad prognosticator for cancer recurrence. A complete IVC thrombectomy, even in the metastatic setting, provides a better quality of life and may prolong survival.

Ficarro et al. and the Mayo Clinic's proposals agree in identifying patients with concomitant perirenal fat invasion and venous thrombosis as those with the worst prognosis.

Conclusions: Because surgery still remains the most effective therapeutic option in patients with RCC, every attempt should be made to completely remove the IVC thrombus. Patients with kidney cancer with venous system involvement are at high risk of cancer recurrence even after the tumor thrombus is successfully removed. Patients with vena cava thrombus above the diaphragm, with or without adrenal fat invasion, had worse cancer-related outcomes than patients with tumor thrombosis below the diaphragm. New targeted agents could be promising as adjuvant therapy in this subset of patients.

prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.
e-mail: tomas.hanus@lf1.cuni.cz

References

1. **Ljungberg B, et al.** Renal Cell Carcinoma Guidelines. *Eur Urol* 2007; 51: 1502–1510.
2. **Ciancio G, Livingstone AS, Soloway M.** Surgical Management of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus in the Renal and Inferior Vena Cava: The University of Miami Experience in Using Liver Transplantation Techniques. *Eur Urol* 2007; 51: 988–995.
3. **Moinzadeh A, Libertino JA.** Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004; 171: 598–601.
4. **Kirkali Z, Van Poppel H.** A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007; 52: 658–662.
5. **Labanaris AP, Kühn R, Günter E, Schott, Zugor V.** Re: Ziya Kirkali and Hein Van Poppel. A Critical Analysis of Surgery for Kidney Cancer with Vena Cava Invasion. *Eur Urol* 2007; 52: 658–662; *Euro Urol* 2007; 52: 1800–1801.
6. **Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, Artibani W.** Proposal for Reclassification of the TNM Staging System in Patients with Locally Advanced (pT3–4) Renal Cell Carcinoma According to the Cancer-Related Outcome. *European Urology* 2007; 51: 722–731.

7. **Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al.** Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1649–1657.
8. **Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H.** An outcome prediction model for patients with clear cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis. *J Urol* 2002; 168: 2395–2400.
9. **Kattan MW, Reuter V, Motzer R, Katz J, Russo P.** A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 63–67.
10. **Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al.** Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005; 173: 918–921.
11. **Morávek P.** Chirurgická léčba karcinomu ledviny s nádorovým trombem v žilním řečišti a pravé srdeční síni. Hradec Králové: Nucleus 2006; 60 s.
12. **Morávek P.** Chirurgický postup u nádorového trombu v žilním systému ledviny. In Dvořáček J, Babjuk M, et al. (ed.). *Onkourologie*. Praha: Galén 2005; 47–50.
13. **Kawaciuk I.** Prognostické faktory karcinomu ledviny. Praha: Galén 2006; 248 s.

ADJUVANTNÍ LÉČBA NÁDORŮ LEDVIN

Svoboda T., Fínek J., Holubec L.

RTO a KOC FN, Plzeň

Česká republika v incidenci renálních karcinomů patří bohužel na špičku celosvětového žebříčku. Mezi zhruba 6 základními histologickými typy (mj. papilokarcinom 1. a 2. typu, karcinom chromofobní, onkocytom a sběrných duktů) jasně převažuje světlobuněčný (konvenční) renální karcinom, který představuje kolem 75 % případů. Stupeň malignity typu chromofobního není dosud dostatečně objasněn. U každého z typů se však může objevit jeho sarkomatoidní varianta s výrazným zhoršením mediánu přežití z 19 na 6,6 měsíců.

Přežívání nemocných se liší v závislosti na řadě faktorů. U světlobuněčného karcinomu se podle literatury 5-LP nádorově specifické blíží k 70 %, zatímco u papilárních typů přesahuje 85 %. Ovlivnit lze zejména radikalita provedeného operačního výkonu, stupeň anemizace, ale i celkový stav pacienta a jeho nadměrná fyzická nebo psychická zátěž. Skutečností tak zůstává, že u lokalizovaného onemocnění je jedinou účinnou a kurativní léčebnou metodou chirurgie.

Role systémové léčby je velmi omezená i v terapii pokročilých a metastatických nádorů ledvin, a proto v zařazení adjuvantním nemá místo. Bez ohledu na podávání cytostatik v monoterapii (např. fluoropyrimidinů, VBL, cisplatinu nebo gemcitabinu), nebo v kombinaci (včetně gemcitabinu s capecitabinem či oxaliplatinou, nebo přidáním imunomodulátorů typu interleukinu nebo interferonu A) se objektivní počty odpovědí pohybují pouze na hranici 15 %. Určitý průlom přinesla až cílená biologická léčba se ztrojnásobením počtu odpovědí. Přestože některé z těchto inhibitorů byly schváleny FDA již na podkladě výborných dat z II. fáze klinického výzkumu, ani tato léčiva se do adjuvance zatím nedostala.

Při často velmi dobrém efektu především cílené bioterapie u metastatického onemocnění by bylo možno předpokládat, že v adjuvantním podání, tedy u možného jen minimálního reziduálního postižení, bude jejich efekt ještě výraznější. To však nebylo žádnou retrospektivní analýzou nikdy potvrzeno, což odvodnění adjuvantní onkologické léčby dále zpochybňuje. Jedním z mála léčiv takto studovaných byl po selhání studií s medroxyprogesteron acetátem IFN, který však u nemocných po resekcí renálního karcinomu pT3–4 nebo s uzlinovým postižením vedl spíše k trendu mírného zhoršení přežití. Obdobná studie s vysokodávkovaným bolusovým IL-2 podávaným pooperačně při srovnání s ponecháním bez další léčby byla dokonce zastavena, když v předběžné analýze nebyl opět žádný rozdíl v přežití zaznamenán. Tento výsledek není překvapující, pokud IL-2 má jen zcela minimální RR i u pacientů s nádory metastatickými. Další studie s kombinovanou adjuvantní léčbou IFN + IL-2 + 5-FU také nevedla ke zlepšení výsledků, naopak celkové přežití bylo v léčené skupině signifikantně horší.

Bohužel nebyl zatím přínos pro pacienty zjištěn ani u nejnovějších terapeutických postupů, jako je např. III. fáze adjuvantní vakcinace autologními heat-shock proteiny odvozenými od nádoru (chaperony).

Jedinou z možností, které lze tedy nemocným s vyšším rizikem relapsu (především lokálního) onemocnění v adjuvanci nabídnout, je tedy často opomíjená radioterapie. Nelze totiž pominout, že většina operačních zákroků rutinně nezahrnuje lymfadenektomii, přestože až u 30 % nemocných je přítomno postižení regionální, především lymfatických uzlin. I když nelze pooperační aktinoterapii považovat za standard, lze ji jistě indikovat individuálně u pacientů s postižením resekcí okrajů nebo uzlin a u pokročilých tumorů pT3–4 s perirenálním šířením nebo infiltračí oblasti pánvičky.

MUDr. Tomáš Svoboda
e-mail: svobodat@fnplzen.cz

INDIKACE CHIRURGICKÉ LÉČBY U METASTAZUJÍCÍCH NÁDORŮ LEDVIN

Babjuk M.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Chirurgické metody představují již tradičně základ terapie renálního karcinomu. Do důsledku to platí u nádorů lokalizovaných, své místo však operační léčba má i v případě generalizovaného onemocnění. U metastatického nádoru může být operační výkon zaměřen na odstranění primárního tumoru v ledvině, metastaticky postižených lymfatických uzlin, respektive na odstranění metastáz ve vzdálených orgánech. Z hlediska strategie může být cílem buď úplné odstranění tumoru spočívající v nefrektomii a metastazektomii, odstranění primárního tumoru před zahájením systémové léčby, kdy hovoříme o cytoreduktivní nefrektomii, případně i resekce reziduálních ložisek po předchozí léčbě systémové.

Cytoreduktivní nefrektomie

K posouzení oprávněnosti nefrektomie u generalizovaného onemocnění je třeba najít odpověď na následující otázky:

- Zlepšuje odstranění primárního tumoru výsledek systémové terapie? Vede kombinovaný postup ke zlepšení onkologických výsledků ve srovnání se samotnou systémovou léčbou?
- Je vhodné provést operační výkon před zahájením systémové léčby, nebo až po jejím ukončení?
- Lze definovat pacienty, kteří budou z kombinovaného přístupu profitovat? Definice se teoreticky může týkat celkového stavu, věku, histologického typu tumoru, rozsahu a počtu metastáz, respektive jejich lokalizace.

Je třeba konstatovat, že v současné době dokážeme spolehlivě odpovědět jen na některé z těchto otázek a spíše v situaci, kdy jako systémovou léčbu použijeme imunoterapii interferonem alfa (IF- α). V souvislosti s cílenou léčbou nemáme zatím k dispozici spolehlivé údaje.

Pro přesné posouzení přínosu cytoreduktivní nefrektomie byly připraveny dvě prospektivní randomizované studie: SWOG 8949 a EORTC 30947. V obou studiích byl použit shodný protokol, což následně umožnilo jejich samostatné i společné hodnocení. Zařazeno bylo celkem 331 pacientů (246 ve studii SWOG a 85 v EORTC) s histologicky prokázaným metastatickým renálním karcinomem (jakékoliv T, jakékoliv N, M1) v dobrém celkovém stavu (ECOG PS = performance status 0 nebo 1). Nemocní byli randomizováni do dvou skupin: v první byla provedena radikální nefrektomie, po které následovala systémová léčba interferonem α -2b (IFN α -2b, 5 MU/m² 3x týdně do progresu), ve druhé byl podán pouze IFN α -2b.

V obou studiích bylo zaznamenáno prodloužení celkového přežití zhruba o 6 měsíců ve skupině

s nefrektomií. Dle Kaplan-Meierova odhadu pravděpodobnosti přežívá jeden rok 51,9% pacientů operovaných, ale pouze 37,1% léčených IF- α . Příznivý efekt bylo možno pozorovat ve všech podskupinách, tedy nezávisle na lokalizaci a měřitelnosti metastáz nebo celkovém stavu.

Pozornost je třeba věnovat i rizikům spojeným s provedením nefrektomie. Operační mortalita činila 1,5% (jedno úmrtí po operaci v každé studii) a u plných 76,6% operovaných nebyla pozorována žádná chirurgická komplikace. Průměrná doba od nefrektomie do zahájení imunoterapie činila 19 dní, imunoterapie nemohla být podána u 5,6% operovaných. U pacientů léčených pouze imunoterapií bylo popsáno jedno úmrtí v důsledku kardiovaskulární toxicity.

Autoři hodnotili i některé prognostické faktory, konkrétně celkový stav pacienta (dle ECOG PS), lokalizaci metastáz a jejich měřitelnost. Jako jediný významný prognostický faktor byl vyhodnocen celkový stav pacienta, když u pacientů s ECOG PS 0 bylo přežití delší. Příznivý vliv nefrektomie však byl zaznamenán u nemocných s PS 0 i 1 (1).

Výsledky tedy jasně prokázaly přínos a bezpečnost cytoreduktivní nefrektomie před imunoterapií. Ačkoliv nemáme k dispozici jednoznačná data, je v současné době upřednostňováno provedení nefrektomie i před nasazením cílené biologické léčby, zvláště u pacientů v dobrém celkovém stavu a s menším objemem nádoru.

Operační léčba metastáz renálního karcinomu

Způsob metastatického šíření renálního karcinomu vykazuje některé specifické rysy, které jsou zřejmě dány těsným vztahem k cévnímu systému a výraznou hypervaskularizací převážně většiny nádorů. Typickým místem metastáz jsou retroperitoneální lymfatické uzliny obklopující velké cévy. Renální karcinom však často vytváří vzdálené metastázy bez přítomnosti uzlinových ložisek, což je u karcinomů jiných lokalizací velmi vzácné.

Nejčastější lokalizací vzdálených metastáz jsou plíce (50–60%) a játra (30–40%) následovaná kostmi, nadledvinou, kontralaterální ledvinou a mozkem. Vzácněji však může být postižen prakticky kterýkoliv z dalších orgánů. Metastázy mohou být přítomny synchronně, v době záchytu onemocnění, nebo vzniknout v průběhu dalšího sledování původně lokalizovaného nádoru. Typickým rysem renálního karcinomu je přitom riziko vzniku vzdálených ložisek i mnoho let po úspěšné léčbě primárního tumoru (2, 3).

Specifika chování renálního karcinomu spolu s limitovanou odpovědí na systémovou terapii se odráží v strategii léčby metastatického onemocnění. Chirurgické odstranění uzlinových i orgánových metastatických ložisek hraje významnou roli. Vstup cílené terapie na této skutečnosti mnoho nezměnil, dokonce přinesl úvahy o možnosti sekundární chirurgické intervence po primární systémové léčbě.

Indikace metastazektomie a její klinický význam

Chirurgická resekce omezeného počtu metastáz, je-li technicky možná, je považována za nejlepší terapeutickou možnost. Tento názor je obecně přijímán, ačkoliv vychází pouze z retrospektivních hodnocení. Výsledky se v údajích jednotlivých autorů významně liší v závislosti na konkrétním složení hodnoceného souboru. Pětileté přežití se pohybuje mezi 16 % a 69 %.

Kavolius publikoval výsledky souboru 141 nemocných, u kterých byly radikálně odstraněny orgánové metastázy zachycené během sledování po nefrektomii (metachronní metastázy). Nejpriznivější výsledky byly spojeny s resekci solitární metastázy, kde dosáhlo 5tileté přežití 52 % oproti 29 % při resekci mnohočetných ložisek. Nejlepší prognózu (5tileté celkové přežití v 63 %) měli pacienti se solitárními ložisky ve žlázových orgánech (štítná žláza, slinné žlázy, pankreas, nadledvina, ovaria) následované nemocnými se solitárními plicními metastázami (pětileté celkové přežití v 54 %) (4).

Van der Poel potvrdil na souboru 101 pacientů se synchronními i metachronními ložisky relativně dobrou prognózu nemocných po resekci plicních metastáz ve srovnání s ložisky v jiných lokalitách. Ve své analýze však neprokázal rozdíl mezi nádoro-

vě specifickým přežitím u solitárních a mnohočetných ložisek (5).

Většinou je přijímán názor, že pacienti se synchronním nálezem metastáz mají horší prognózu než nemocní, kde se metastázy objeví v průběhu sledování. U metachronních metastáz je významný interval mezi nefrektomií a detekcí vzdáleného ložiska.

Významným prognostickým faktorem je jednoznačně radikalita resekce, tedy úplné odstranění všech klinicky patrných ložisek. Zásadní význam úplného odstranění všech metastatických ložisek potvrdila i práce Leiboviche, v jehož modelu pro individuální předpověď prognózy představovala radikalita metastazektomie nejvýznamnější příznivý faktor (6).

Lze tedy konstatovat, že radikální chirurgická resekce omezeného počtu metastáz renálního karcinomu přináší dlouholeté přežití u významného počtu pacientů. Nejlepších výsledků lze dosáhnout při resekci solitárních metastáz, zvláště plicních. Prognosticky významná je radikalita resekce.

Práce byla podpořena VZ MSM 0021620808.

*doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
e-mail: marko.babjuk@lf1.cuni.cz*

Literatura

1. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
2. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galén 2005; 248 s.
3. Morávek P. Prognostické faktory. In Dvořáček J, Babjuk M. (eds.): *Onkourologie*, Praha: Galén 2005; 42–43.
4. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al.: Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
5. Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35: 197–203.
6. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse ChM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 1759–1763.

Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v 1. linii^{1,5}

ve světě



Zkrácená informace o přípravku

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 50 mg tvrdé tobolky

Léčivá látka: Sunitinibi malas odpovídající 12,5 mg, 25 mg

nebo 50 mg sunitinibum v jedné tobolce. **Indikace:**

Neresekovatelný a/nebo metastatický maligní gastrointestinální

stromální tumor po selhání léčby imatinib-mesylátem

v důsledku rezistence nebo intolerance, pokročilý a/nebo metastatický

adenokarcinom ledviny. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je

50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, následuje

2týdenní pauza (režim 4/2). Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti

možnost úpravy dávky v průběhu léčby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na sunitinibi-

malát nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Současné podávání se silnými

induktory CYP3A4 může snížit koncentrace sunitinibu v plazmě, současné podávání se silnými

inhibitorem CYP3A4 může zvýšit koncentrace sunitinibu v plazmě a kombinaci s nimi je třeba se vyhnout.

Změna barvy kůže je častým nežádoucím účinkem přibližně u 30 % pacientů. Pacienti by měli být upozorněni

na to, že během léčby přípravkem SUTENT může dojít k reverzibilní depigmentaci kůže/vlasů. Hypertenze byla

zaznamenána u cca u 16 % pacientů se solidními tumory. U pacientů by měl být prováděn screening hypertenze

a v případě potřeby její léčba. Dále by se mělo provádět vyšetření úplného krevního obrazu na začátku každého léčebného

cyklu. Snížení ejekční frakce levé komory o 20 % a pod dolní hranici normálních hodnot se objevilo u cca u 2 % pacientů s GIST

a u 4 % pacientů s mRCC. Tyto poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. **Pedivě**

sledování klinických znaků a příznaků městnavého srdečního selhání (CHF) je nutné provádět zejména u pacientů

s kardiálními rizikovými faktory a/nebo s onemocněním koronárních artérií v anamnéze. Pokud jsou přítomny příznaky

pankreatitidy nebo jaterního selhání, pacient musí užívání přípravku SUTENT přerušit a musí mu být poskytnuta náležitá

podpůrná léčba. **Interakce:** S látkami ze skupiny silných inhibitorů CYP3A4 a ze skupiny silných induktorů CYP3A4 – viz Zvláštní

upozornění. U pacientů užívajících současně antikoagulační by se měl pravidelně sledovat celkový krevní obraz, koagulační

faktory a tělesný stav. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. **Nežádoucí účinky:** Případy krvácení, některé s

fatálním průběhem, zahrnovaly gastrointestinální, dýchací a močový trakt, krvácení do tumoru a mozkové krvácení. Případy kardiovasku-

lárních účinků, některé s fatálním průběhem, zahrnovaly snížení ejekční frakce levé komory a srdeční selhání. Jiné fatální účinky

zahrnovaly multisystémové orgánové selhání, diseminovanou intravaskulární koagulaci, peritoneální krvácení, rabdomyolýzu,

cerebrovaskulární příhody, dehydrataci, adrenální insuficienci, renální selhání, respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax,

šok a náhlé úmrtí. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky vztahujícími se k léčbě pacientů se solidními nádory byly plícní

embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Mezi nejčastější nežádoucí účinky všech

stupňů závažnosti související s léčbou patří: únava; gastrointestinální poruchy, jako jsou průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie,

abdominální bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glossodynie, sucho v ústech, bolest v ústech, změna barvy kůže, anémie, neutropenie,

hypotyreóza, bolest hlavy, dysgeúzie a anorexie; zežloutnutí kůže, palmo-plantární erytrodysestázie; změny barvy vlasů, vyrážka;

bolest končetin; pokles hmotnosti; zánět sliznice; otok; suchá pokožka, alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebyl hlášen žádný

případ akutního předávkování. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Balení: 30 tobolek

v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká

Británie. **Registrační číslo:** EMEA/1/06/347/001-006. **Datum poslední revize textu:** 22.8.2008. **Výdej léčivého přípravku je**

vázán na lékařský předpis. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

LITERATURA: 1) Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines, 2007 edition. 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski

RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) Motzer RJ,

Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor

and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1):

16-24. 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J

Med. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24. 5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5

tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

SUF-2009.01.02



NOVÝ ALGORITMUS LÉČBY METASTAZUJÍCÍHO ONEMOCNĚNÍ KARCINOMU LEDVINY

Petruželka L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN a Ústav
radiační onkologie FNB a 1. LF UK, Praha

Úvod: Zhoubné nádory ledvin tvoří asi 1–3% ze všech maligních onemocnění. Incidence zhoubných nádorů ledvin je v celosvětovém měřítku nejvyšší v České republice. Poměr výskytu u mužů a žen je 1,6. Nejvíce nádorů je diagnostikováno mezi 40. a 60. rokem života, ale onemocnění může se vyskytnout v jakékoliv věkové skupině. U jedné třetiny nemocných je choroba diagnostikována v lokálně pokročilém nebo diseminovaném stadiu. U 20–40% nemocných se po chirurgickém výkonu objeví metastatický rozsev. Nejčastějšími místy metastatického postižení jsou plicе, kosti, lymfatické uzliny, nadledviny, měkké tkáně a mozek.

Dělení nádorů ledvin podle Heidelbergerské klasifikace je uvedeno v tabulce 1. Nejčastějším zhoubným nádorem ledviny je konvenční světlobuněčný karcinom. Tvoří asi 70% všech nádorů. Papilární karcinomy jsou zastoupeny v 10–15%. 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 dospelosti velmi vzácné.

Tab. 1. Dělení zhoubných nádorů ledviny

Maligní parenchymální nádory
• konvenční (světlobuněčný) renální karcinom
• papilární renální karcinom
• chromofobní renální karcinom
• karcinom ze sběrných kanálků a medulární karcinom
• neklasifikovatelný renální karcinom

Současné možnosti léčby karcinomu ledviny

Léčba karcinomů ledviny závisí na klinickém stadiu a celkovém stavu nemocného zahrnující přidružená onemocnění a celkový funkční stav. Základem chirurgické intervence je nefrektomie provedená otevřenou cestou nebo laparoskopicky. Popis chirurgických technik je detailně propracován v urologické odborné literatuře. Cytoredukční nefrektomie jako zahájení léčby je indikována individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. V klinických studiích bylo prokázáno při cytoredukční nefrektomii následované terapií interferonem alfa2b prodloužení doby do progresu onemocnění a zlepšení celkové doby přežití. Pokud celkový stav nemocného umožňuje nefrektomii je před plánovanou imunoterapií nebo bioterapií je zejména při plicním metastatickým rozsevu výkon doporučitelný.

Systémová léčba

Konvenční chemoterapie je v léčbě metastazujícího onemocnění prakticky neúčinná. Gestageny mají pouze roborující efekt. Základní systémovou modalitou pro léčbu nemocných s metastazujícím konvenčním karcinomem ledviny byla před érou molekulární bioterapie imunoterapie cytokiny (IL-2 a IFN- α). Pro porovnání účinnosti nových biologických léků v klinických studiích fáze III byla jako srovnávací rameno používána monoterapie interferonem alfa (medián doby přežití 13,1 měsíce a medián doby do progresu 4,7 měsíce)

Prognostické faktory

Klinické stadium (TNM) je nejvýznamnějším prognostickým faktorem pro dobu přežití renálního karcinomu. V klinickém stadiu I (T1N0) je ve většině publikovaných souborů pětiletá doba přežití více než devadesátiprocentní. V klinickém stadiu II (T2N0) je pětiletá doba přežití mezi 75–95% a ve třetím klinickém stadiu (T3N0 or T3N1) u nemocných po nefrektomii v rozmezí od 59–70%. Medián doby přežití nemocných ve IV klinickém stadiu (T4 N2 nebo M1) je pouze 16–20 měsíců. Při diseminovaném onemocnění je pětiletá doba přežití méně než 10%. Na základě retrospektivních analýz nemocných s metastazujícím renálním karcinomem byly další identifikovány klinické charakteristiky, podle kterých lze nemocné zařadit do skupin s rozdílnou prognózou. Prognostická kritéria vypracovaná v Memorial Kettering Cancer Center (MSKC) byla použita v klinických studiích fáze III při hodnocení nových léků. Základní prognosticky nepříznivé faktory u metastazujícího onemocnění jsou uvedené v tabulce 2.

Tab. 2. Prognostické faktory metastazujícího onemocnění

PS – výkonnostní stav (performance status podle Karnofského) < 80 %
LDH > 1,5× horní limit normy
hemoglobin < dolní limit normy
korigovaná koncentrace kalcia > 10 mg/dl (2,5 mmol/L)
absence nefrektomie

Zařazení do rizikové skupiny určuje počet rizikových faktorů ulazuje tabulka 3.

Tab. 3. Rizikové skupiny podle přítomnosti prognostických faktorů

Riziková skupina	Počet nepříznivých prognostických faktorů	Medián doby přežití
příznivá	0	20 měsíců
intermediální	1 nebo 2	10 měsíců
nepříznivá	3 a více	4 měsíce

Prognózování renálních karcinomů není ukončeno. Pro klinickou studii hodnotící mTOR inhibitor temsirolimus byla třeba k zařazení do prognosticky nejméně příznivé skupiny přítomnost alespoň tří faktorů z šesti uvedených v tabulce 4.

Tab. 4. Definice prognosticky nepříznivé skupiny při indikaci temsirolimusu

LDH > 1,5× horní limit normy
hemoglobin < dolní limit normy
korigovaná koncentrace kalcia > 10 mg/dl (2,5 mmol/l)
Interval < 1 rok od diagnózy k rozvoji metastatického onemocnění
výkonnostní stav podle Karnofského ≤ 70
≥ 2 místa metastatického postižení

Nové možnosti léčby

Molekulární konsekvence abnormální funkce VHL genu (tumor supresorový VHL gen lokalizovaný na chromosomu 3p25) způsobují nadměrnou produkci VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) a aktivaci řady signálních cest. VEGF je pravděpodobně nejdůležitější růstový faktor nádorové angiogeneze, který má důležitou úlohu v ovlivnění nádorového růstu většiny solidních nádorů. Zmapování dostředivých signálních cest počínajících VEGF receptory umožnilo definovat terčové struktury, jejichž zásah může vést k přerušení signální cesty pro angiogenezi. Jako nejslibnější se jeví tyrosinkinázové inhibitory zastávající přenos signálu směrem od intracytoplazmatické části VEGF receptoru (sorafenib, sunitinib) a monoklonální protilátky neutralizující cirkulující VEGF (bevacizumab). Alternativní signální cesta je zprostředkována pomocí (mTOR) proteinu ovlivňující signální cestu fosfatidylinositol 3-kinázy a Akt kinázy a je regulována PTEN tumor supresorovým genem. Inhibice této cesty (temsirolimus, everolimus) vede ke snížení proteiny zprostředkované translace a následné inhibici angiogeneze a nádorové proliferace.

Na rozdíl od již uvedených agens cílené léčby nebyla v klinických studiích zatím prokázána účinnost léků ovlivňujících receptory pro epidermální růstový faktor (cetuximab, gefitinib) včetně duálního TKI lapatinibu.

Nové léky, které jsou, nebo budou v blízké budoucnosti využitelné v klinické praxi, jsou uvedeny v následujícím přehledu:

Sorafenib – multikinázový inhibitor Sorafenib (NEXAVAR, dříve označovaný též BAY 43-9006) byl původně vyvinut jako inhibitor Raf-kinázy. Inhibuje kinázovou aktivitu Raf-1 a B-Raf. („wild“ typ aV600E mutací) stejně jako MEK a ERK fosforylaci v různých liniích nádorů a xenograftů. Sorafenib působí dále inhibičně na receptorové kinázy receptorů pro endotelový růstový faktor (VEGFR) 1, 2 a 3, destičkový růstový faktor (PDGFR), c-KIT a Flt-3. Všechny tyto receptory působí v procesech proliferace nádorových buněk a angiogeneze.

Sunitinib (SUTENT, dříve označovaný SU11248) je perorální multikinázový inhibitor s prokazatelnou antiangiogenní a antitumorózní aktivitou prokazatelnou na řadě *in vitro* a *in vivo* modelech. Mechanismus účinku sunitinibu spočívá ve víceterčovém zásahu signálních struktur. Mezi terčové struktury patří jak receptorové tak nerekceptorové tyrosinkinázy VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR α , PDGFR β , KIT, RET a FLT3).

Temsirolimus je mTOR inhibitor. mTOR (the mammalian target of rapamycin), polypeptidová kináza, je cílovou strukturou bioregulační u renálního karcinomu. mTOR je komponenta transdukční cesty fosfoinositid 3-kinázy (PI 3-kináza)/Akt a působí při regulaci translace, degradace proteinů a proteinové signalizace. VEGF – podmíněná aktivace proliferace endotelových buněk potřebuje aktivní PI 3 kinázu. mTOR byl též identifikován jako aktivátor HIF, molekulární stabilizátor zabráňující degradaci a zvyšující HIF aktivitu.

Everolimus (RAD001) je perorální mTOR inhibitor obdobného účinku jako temsirolimus.

Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na všechny isoformy vaskulárního endotelového faktoru VEGF.

Uvažovaný nový algoritmus systémové léčby metastazujícího konvenčního karcinomu ledviny je uveden v tabulce 5. (Pozn.: Algoritmus vychází z výsledků klinických studií a neznamená, že by byl využitelný v současné klinické praxi.)

Tab. 5. Algoritmus léčby RCC v roce 2008

Předchozí léčba	Prognostická kategorie	Terapie	Možnosti
bez systémové léčby	příznivá	sunitinib beva + IFN α	HD IL-2 IFN α sorafenib
	intermediální	dtto	sorafenib
předchozí léčba	nepříznivá	temsirolimus	sunitinib klinická studie
	cytokiny	sorafenib	sunitinib bevacizumab
	VEGR/mTOR inhibitory	everolimus	sekvenčně MTI

V závěrečném přehledu jsou shrnuty všechny režimy systémové léčby metastazujícího onemocnění (včetně přímého uvedení literárních referencí u každého režimu).

Gemcitabin, kapecitabin

Gemcitabin 1000 mg/m² den 1, 8, a 15

Kapecitabin 830 mg/m² 2× denně den 1–21

opakování každých 28 dní

Reference:

1. **Stadler WM, et al.** A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer. *Cancer* 2006; 107: 1273–1279.

Interferon alfa-2a, interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) 18 mil. I.U./m² denně v kontinuální infuzi den 1 až 5; opakování po 6denní pauze (indukce), dále po 3 týdnech 18 mil I.U./m² denně v kontinuální infuzi den 1 až 5 (udržovací fáze).

Interferon alfa-2a 6 mil s.c. I.U. 3× týdně během každého cyklu IL-2

Reference:

1. **Dutcher JP, et al.** Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 157–162.
2. **Negrier S, et al.** Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1273–1278.

Interleukin-2

vysokodávkovaný

Interleukin-2 600,000 až 720,000 I.U./kg I.V. během 15 minut každých 8 hodin do projevů toxicity nebo 14 pětidenních cyklů, s 7 až 10denní přestávkou.

Reference:

1. **Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al.** Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.

Bevacizumab + interferon

Bevacizumab 10 mg/kg I.V. každé 2 týdny do progresu neb projevů neakceptovatelné toxicity

Interferon 9 mil. s.c. IU 3× týdně maximálně 52 týdnů nebo do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Reference:

1. **Escudier B, et al.** Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.

Sorafenib

Sorafenib 400 mg P.O. 2× denně nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle.

Do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Reference:

1. **Escudier B, et al.** For the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.

Sunitinib

Sunitinib 50 mg P.O. 1× denně 4 týdny, následováno 2 týdenní přestávkou do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Reference:

1. **Motzer RJ, et al.** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.

Temsirolimus

Temsirolimus 25 mg I.V. infuze 30–60 minut 1× týdně do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Reference:

1. **Hudes G, et al.** For the Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon-alpha, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.

Everolimus

Everolimus 10 mg P.O. 1× denně do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Reference:

1. **Robert J, Motzer RJ, et al.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. www.thelancet.com Published online July 23, 2008.

*prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
e-mail: lubos.petruzelka@seznam.cz*

Literatura

1. **Boyiadzis M, Bates S.** Renal cell carcinoma In *Hematology-oncology therapy*, ed, by MM.
2. **Boyiadzis M, Lebowitz PF, Frame JN, Fojo T.** McGrawHill Medical Publishing Division, 2007.
3. **Bukowski RM, Wood LS.** Renal cell carcinoma: State of the art diagnosis and treatment. *Clinical Oncology* 2007; 10: 11–22.
4. Epidemiologie zhoubných nádorů v České Republice. www.svod.cz.
5. **Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, et al.** Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology* 2006; 68: 287–290.
6. **Dvořáček J, Babjuk M, et al.** *Onkourologie*. Praha: Galen – Karolinum 2005.
7. **Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al.** Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year followup of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 157–162.
8. **Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.** Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.

9. **Mekhail, TM, Abou-Jawde, RM, Boumerhi, G, et al.** Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832.
10. **Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.** Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 20: 289–296.
11. **Negrer S, Escudier B, Lasset C, et al.** Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1273–1278.
12. **Motzer, RJ, Mazumdar, M, Bacik, J, et al.** Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–2535.
13. **Petruželka L.** Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny. *Remedia* 2007; 17: 211–215.
14. **Petruželka L.** Nové možnosti systémové léčby karcinomu ledviny. *Remedia* 2008; 18: 23–32.
15. **Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al.** Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.

SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI FERRING PHARMACEUTICALS CZ NYKTURIE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ pondělí 12. ledna (11.00–12.00)

CO JE TO NYKTURIE A JAK JI DIAGNOSTIKOVAT?

Zachoval R.

Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Nykturie je definována jako zdravotní problém, který se projevuje tím, že daná osoba je jednou nebo vícekrát za noc probuzena pocitem nucení na močení, kterému musí vyhovět (definice Mezinárodní společnosti pro kontinenci (ICS) ze Zprávy ICS o standardizaci terminologie 2002).

Nykturie začala být v nedávné době uznávána za samostatnou klinickou jednotku, zatímco dříve byla klasifikována pouze jako jeden z mnoha příznaků onemocnění dolních močových cest. Studie, zabývající se problematikou nykturie, se lišily v definici i terminologii pojmů souvisejících s nykturií a na tyto nesrovnalosti bylo v literatuře opakovaně poukazováno. Ve většině studií byla nykturie definována jako velice často se vyskytující zdravotní problém, který postihuje především starší věkové skupiny.

Výskyt habituální nykturie byl zjištěn u 4 % dětí ve věku 7–15 let. Pro dospělou populaci je výskyt udáván u 58 % žen a 66 % mužů ve věku 50–59 let, a 72 % a 91 % ve věku nad 80 let. Je zřejmé, že s nykturií se nesetkává pouze urolog. Pacienti s tímto problémem se obracují rovněž na gynekologa, geriatra, neurologa, specialistu na spánek, endokrinologa a všeobecného lékaře. Každý odborný lékař přistupuje k pacientům s nykturií z jiné perspektivy, a proto je velmi důležité, aby byly základní termíny týkající se nykturie jasně definovány a každý lékař tak hovořil o stejném stavu.

Za účelem definice a diagnostiky nykturie se konala celé řada setkání. Diskuse byly zakončeny v březnu 2000 a jejich výsledkem je materiál, který by měl sloužit jako pomůcka pro odborníky primární i sekundární péče zabývající se diagnostikou a terapií pacientů s nykturií. Z těchto podkladů by měl také v budoucnu vycházet design klinických studií, které se nykturií zabývají.

Většina používaných termínů je uvedena v tabulce spolu s jejich stávající nebo nově schválenou definicí. Při posuzování „normálních“ hodnot byla jako základní subjekt zvolena osoba s průměrnou hmotností 70 kg, jejíž každodenní délka spánku je 8 hodin. Za statistické rozmezí jsou obvykle považovány dvě standardní odchylky od těchto ukazatelů. Je však nutné vzít v úvahu, že i když se tato doporučení snaží problematiku nykturie co přesněji definovat, musí každý lékař v jednotlivých případech používat vlastní klinický úsudek. Hranice uvedených kategorií nejsou totiž zcela pevně stanoveny a nykturie může mít smíšenou etiologii.

Diagnostické schéma nykturie lze popsat jednoduchým algoritmem, který je uveden níže. V algoritmu je zohledněna možnost, že pacient lékaře vyhledá přímo z důvodu nykturie anebo se může dostavit s jiným problémem, přičemž také zároveň trpí nykturií.

U určité části populace se nykturie vyskytuje, ale nezpůsobuje žádné obtíže, a tyto osoby žádnou lékařskou péči nevyhledávají. Tato část populace by však podle definice měla být přesto klasifikována jako osoby trpící nykturií. Úvodní vyšetření může vést k doporučením týkajícím se životního stylu nebo k provedení dalších vyšetření, což umožní stanovení etiologie nykturie a vytvoření správné strategie léčby.

Nykturie je definována jako probouzení se v noci pocitem nucení na močení, kterému je nutné vyhovět. Platí pro jakýkoliv počet močení během noci, pokud se před močením dotýká osoba probudí. Pokud k močení dochází ve spánku, jedná se o noční enurézu. Obě situace lze tedy označit jako noční močení a rozdíl mezi nimi je jasně určen stavem probuzení.

První ranní močení není do intervalu nočního močení zahrnuto, protože je vykonáno až po probuzení se s úmyslem vstávat. Ačkoli mnozí lidé považují jedno noční močení za normální, jsou podle definice považováni za osoby s nykturií. Podnětem k probuzení nemusí být vždy pocit na močení. Pokud je však v této situaci nutné mikci vykonat, je tento stav rovněž považován za nykturií. Osoby (např. invalidní nebo starší lidé), které se probudí s pocitem nucení na močení, ale nejsou schopni na toaletu dojít včas před vyprázdněním, trpí podle definice kombinací nykturie a inkontinence, nikoli noční enurézou. Osoby, které trpí nykturií, mohou, ale nemusejí být tímto stavem obtěžovány. Existuje určitá individuální úroveň vnímavosti obtíží, která ovlivňuje jejich rozhodnutí vyhledat odbornou pomoc.

Noc je doba mezi uložením se k spánku a probuzením se s úmyslem vstávat. Je třeba poznamenat, že doba strávená na lůžku se liší s věkem a starší lidé často tráví na lůžku delší dobu než mladší. Proto je důležité, aby se do termínu noc zaznamenávala pouze doba nočního spánku a nikoliv čas strávený na lůžku.

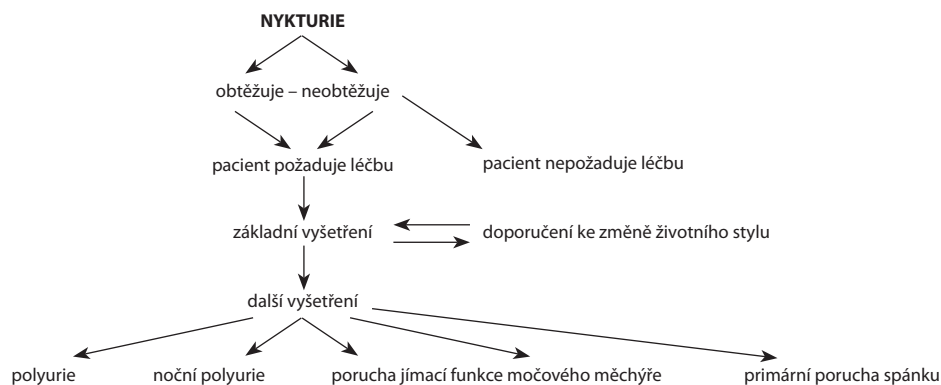
Lidé, kteří pracují na směny, mohou mít dobu nočního spánku časově posunutou, ale jinak pro ně platí stejná definice nykturie jako pro ostatní populaci. Totéž platí pro osoby, které mají dobu nočního spánku rozdělenou na dvě či více částí. Pásmová nemoc a směnný provoz mohou narušit přirozený denní biorytmus, a to může vést ke špatné kvalitě spánku, jeho přerušování a nykturiím.

Diagnostika: Úvodní vyšetření by mělo zahrnovat podrobnou anamnézu, obsahující otázky týkající se mikčních zvyklostí, interních a neurologických chorob, poruch spánku a informací o relevantních chi-

Tab. 1. Definice termínů souvisejících s nykturií a odvozených od záznamu na mikční kartě

Termín	Definice
nykturie	počet močení během nočního spánku: každému močení předchází a po každém močení následuje spánek
množství moči za noc	celkové množství moči vyloučené během noci včetně prvního ranního močení (viz definice) ^a
míra noční tvorby moči	noční objem moči/doba spánku (v noci) měřeno v ml/min ^a
noční polyurie	noční objem moči tvoří více než 20–30 % celkového množství moči za 24 hodin (v závislosti na věku) ^a
objem moči za 24 hodin	celkové množství moči za 24 hodin (první močení se nepočítá, interval 24 hodin začíná dalším močením)
polyurie	objem moči za 24 hodin přesahuje 2800 ml (u osoby s hmotností 70 kg, tj. > 40 ml/kg)
noc	doba mezi uložením se k spánku a probuzením se s úmyslem vstávat
noční frekvence	počet močení zaznamenaných v době mezi uložením se k spánku a probuzením se s úmyslem vstávat ^a
první ranní močení	první močení po probuzení se s úmyslem vstávat
maximální mikční objem	největší mikční objem zaznamenaný za 24 hodin ^a

^aV nové zprávě o terminologii ICS jsou tyto pojmy definovány jako nálezy, protože jsou odvozeny od záznamu na mikční kartě. Příznaky jsou definovány jako subjektivní zdravotní obtíže.

Graf 1. Diagnostický algoritmus nykturie

rurgických zákrocích nebo předchozích infekcích močového traktu. Rovněž by mělo být provedeno kompletní vyšetření moči k vyloučení ostatních patologických procesů v močových cestách a fyzikální vyšetření pacienta.

Další vyšetření začínají vždy tím, že si pacient vede mikční deník. Tento záznam by měl obsahovat záznam času, objemu a typu každé přijaté tekutiny a rovněž času a množství každého močení po dobu 24–72 hodin. Měl by také obsahovat čas uložení se k spánku, čas probuzení se za účelem vstávání a subjektivní hodnocení toho, zda uplynulá noc byla z hlediska nykturií stejná, lepší anebo horší než obvykle. V klinických studiích by měl být také posouzen dopad nykturií na kvalitu života pomocí dotazníku nebo DAN-PSS pro muže a BFLUTS pro ženy. Tyto dotazníky umožňují vyhodnocení počtu nykturií a posouzení závažnosti obtíží.

Pokud se na základě dosavadních vyšetření předpokládá přítomnost poruchy spánku, mělo by být pa-

cientovi doporučeno vyhodnocení spánku pomocí nočního polysomnografu. Patofyziologické příčiny těchto poruch nejsou plně objasněny a mohou být zaviněny polyurií (např. syndrom obstrukční spánkové apnoe) nebo nespavostí doprovázené močením (např. inzomnie).

Polyurie je stav, kdy u pacienta dochází k tvorbě moči přesahující 40 ml/kg tělesné hmotnosti (2800 ml u osoby vážící 70 kg) během 24 hodin. U těchto pacientů by mělo být vyšetřeno, zda je polyurie způsobena osmotickou diurézou (např. diabetes mellitus) anebo ji způsobuje diabetes insipidus. V tomto případě by mělo být určeno, o jaký typ diabetes insipidus se jedná. Tento rozdíl lze zjistit měřením glukosurie, specifické hmotnosti a osmolality moči ve sběru za 24 hodin a řadou specializovaných testů, které by měl provést příslušný specialista.

Noční polyurie je definována jako tvorba abnormálně velkého množství moči během spánku.

Měření noční diurézy by mělo zahrnovat veškerou moč vytvořenou po uložení se k spánku až po první močení po probuzení. Noční diurézu je možné vyjádřit několika různými způsoby. Pokud je množství moči za 24 hodin normální, lze množství vymočené v době spánku vyjádřit jako procento celkového denního množství. Tato hodnota se u jednotlivých osob výrazně liší a obvykle roste s věkem. Zdravý jedinec ve věku 21–35 let vyloučí mezi 23. a 7. hodinou ranní asi $14 \pm 4\%$ celkového denního množství moči (95% CI = 10–19%), zatímco starší lidé vylučují v průměru $34 \pm 15\%$ (95% CI = 30–36%). Na základě těchto skutečností je noční polyurie definována jako vymočení více než 20% celkového denního množství u mladších a více než 33% starších osob, přičemž hodnoty pro střední věk leží pravděpodobně někde mezi těmito dvěma krajními hodnotami. Výjimku z tohoto pravidla tvoří pacienti s diabetes insipidus a ti, jejichž spánkový režim se výrazně liší od ideálního osmihodinového nočního spánku. Noční polyurie může mít mnoho příčin, po kterých by se mělo v rámci vyšetřování pátrat.

Poruchy jímací funkce močového měchýře a poruchy spánku

Pacienti s nykturií, kteří podle výše uvedených kritérií nemají ani polyurii ani noční polyurii, mají s největší pravděpodobností snížený mikční objem nebo poruchu spánku. Snížený mikční objem v noci lze snadno stanovit z mikčního deníku porovnáním objemu nočních porcí moči s maximálním mikčním objemem během celého dne. Naprosto přesné

hodnoty normálního a abnormálního mikčního objemu však nelze arbitrárně stanovit a je vždy na vyšetřujícím lékaři, aby nálezy zhodnotil na základě jak mikčního deníku, tak i ostatních klinických vyšetření. Některými autory navrženy různé matematické modely pro definici normálního mikčního objemu: měření koeficientu nykturie (průměrné množství moči za noc/funkční kapacita močového měchýře a koeficientu noční polyurie (průměrné množství moči za noc/množství vyloučené za 24 hodin) mohou být velice užitečná pro užití v rámci klinických studií. U pacientů, u kterých jsou přítomny známky poruchy jímací funkce močového měchýře, by mělo být pro stanovení přesné diagnózy provedeno urologické vyšetření.

Poruchy spánku potenciálně související s nykturií

Někteří pacienti mohou být na základě záznamů z mikčního deníku zařazeni do skupiny poruch jímací funkce dolních močových cest, ale ve skutečnosti je příčinou nykturií některá z poruch spánku. Je známo, že pacienti, kteří se v noci často budí z jiných než urologických důvodů, mohou při takovém probuzení pociťovat potřebu močení a přitom vymočit pouze malé množství moči. Vyšetřující lékař může tento problém považovat za poruchu jímací funkce močového měchýře, a to zvláště za situace, kdy si pacient problémů se spánkem není vědom. Pro stanovení příčiny nykturie je v těchto případech nezbytné další vyšetření ve spánkové laboratoři.

*doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz*

NYKTURIE – SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE

Krhut J.

Urologické oddělení FN, Ostrava

Nykturie je jedním z nejčastěji se vyskytujících symptomů dolních cest močových. Není spojena s vysokou mortalitou či morbiditou, ale má zásadní dopad na kvalitu života.

Etiologie nykturie je multifaktoriální. Léčba nykturie je multimodální a musí vycházet z diferenciální diagnostiky nykturie.

V případě polyurie jsou terapií první volby režimová opatření, především redukce příjmu tekutin. V případě sekundární polyurie je možno pokusit se o ovlivnění primárního onemocnění (hypertenze, diabetes), výsledky však bývají problematické. V mnoha případech lze v terapii polyurie využít i desmopresinu jako syntetického analoga antidiuretického hormonu.

V léčbě noční polyurie se rovněž snažíme režimovými opatřeními snížit množství přijímaných tekutin ve večerních hodinách. Základní farmakologickou terapií je léčba desmopresinem, jenž vede až u 46 % pacientů k redukci počtu nykturií o více než polovinu.

V případě podílu snížené kapacity močového měchýře jsou v terapii využívána zejména anticholinergika. Je třeba je dávkovat tak, aby jejich sérová hladina dosahovala maxima asi za 3–5 hodin po užití. V poslední době byly publikovány práce o příznivém působení alfa-blokátorů na redukci epizod nykturie.

Mnohdy jsou příčinou nykturie poruchy spánku. V tom případě lze v terapii využít i hypnotika, anti-depresiva a anxiolytika.

Vzhledem k tomu, že se příčiny nykturie často kombinují, lze využít i kombinovanou terapii.

Při léčbě nykturie je nutno mít stále na paměti její multifaktoriální etiopatogenezi a v maximální možné míře využít mezioborové spolupráce s internistou, endokrinologem a dalšími odborníky.

*MUDr. Jan Krhut, PhD.
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz*

MINIRIN A VÝSLEDKY STUDIÍ

Vrtal R.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Desmopresin je syntetický analog antidiuretického hormonu. Oproti přirozenému hormonu se liší tím, že má podstatně vyšší účinek antidiuretický, ale téměř žádný účinek na hladké svalstvo, nezpůsobuje tedy systémovou vazokonstrikci. Doporučená dávka pro dospělého pacienta je 0,1–0,2 mg desmopresinu v tabletě nebo 60–120 µg ve formě lyofilizátu. Desmopresin má velmi rychlý nástup účinku. Produkce moči se začíná snižovat již po 30 minutách po perorálním podání a přetrvává 8–12 hodin. Donedávna byla nykturie úzce spojována hlavně s muži a jejich prostatickými obtížemi. Nyní je však již jasné, že prevalence nykturie je u mužů i žen velmi podobná. V současnosti již jsou k dispozici výsledky studií, jež hodnotí užití desmopresinu u žen i u mužů. U žen bývá nykturie velmi často spjata se symptomy OAB. Epidemiologická studie EPIC (Irwin a kol.) prokázala, že asi 13 % žen trpí symptomy hyperaktivního měchýře. Je zajímavé, že až 74 % z nich trpí zároveň nykturií. Dle studie L. Brubaker pak 62 % ženských ale i mužských pacientů s OAB a nykturií trpí noční polyurií. Dle jejich výsledků je jasné, že část pacientek, která je léčena antimuskarinikem v monoterapii a není s léčbou spokojena, má nedostatečnou korekci nočních mikcí. U části pacientek byl tento neúspěch i příčinou předčasného přerušování léčby antimuskarinikem, resp. tyto pacientky byly zařazeny do skupiny pacientek refrakterních k běžné OAB terapii. Velmi dobrých výsledků dosáhli ve své placebem kontrolované studii Lose a kol. Vyhodnotil klinickou odpověď desmopresinu u pacientek s nykturií a došlo k signifikantní redukci nočních mikcí z 2,9 na 1,6 již po třítydenním podávání desmopresinu. V placebo větví byla změna statisticky nesignifikantní (2,9 na 2,4 nočních epizod). Jako klinicky signifikantní odpověď byla brána více jako 50% redukce nočních mikcí. Zároveň prokázal i velmi dobrou toleranci jak v krátkodobém horizontu, tak i při dlouhodobém užívání (12 měsíců). U mužů se nykturie zpravidla vyskytuje zpravidla s BPH či OAB symptomy. Dle studie Changa a kol. je až 83 % nočních mikcí u mužů způsobeno noční polyurií. Efekt TURP přinesl zlepšení jen u 23 % mužů. U 77 % přetrvávala nykturie beze změny i po desobstrukční operaci. Stejně tak efekt alfablokátoru byl hodnocen jako zcela nedostatečný v 75 %.

Desmopresin je tedy velmi kvalitní a bezpečný lék určený jak k monoterapii nykturie, tak je vhodný ke kombinované léčbě spolu s alfablokátory či antimuskariniky. Desmopresin obdržel na 3. mezinárodní konzultaci o inkontinenci (2004) pro léčbu nykturie polyurické etiologie stupeň doporučení 1.

*MUDr. Radovan Vrtal, Ph.D.
e-mail: vrtalr@fnol.cz*

SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI ZENTIVA

pondělí 12. ledna (18.00–19.00)

HYPERAKTIVNÍ MĚCHÝŘ – DIAGNOSTIKA

Krhut J.

Urologické oddělení FN, Ostrava – Poruba

Hyperaktivní měchýř patří k nejčastějším zdravotním problémům naší populace. V poslední době je této problematice věnována velká pozornost z mnoha úhlů pohledu.

Předpokladem efektivní terapie hyperaktivního měchýře je adekvátní diagnostický postup.

Donedávna se hlavní důraz v diagnostice hyperaktivního měchýře kladl na urodynamické vyšetřovací metody. V současné době jsme však svědky mohutné diskuze o tom, zda před zahájením léčby hyperaktivního měchýře je, či není nutné provedení invazivních urodynamických vyšetření, zejména plnění cystometrie („urodynamics or no urodynamics debate“). Nutnost zařazení invazivní urodynamiky do vyšetřovacího algoritmu před zahájením léčby hyperaktivního měchýře má své velmi renomované zastánce i odpůrce. Hlavním a velmi logickým argumentem odpůrců diagnostiky pomocí invazivních urodynamických metod je fakt, že urodynamický nálezn ve velké většině případů neovlivní výběr léčby první volby, kterou jsou perorálně podávána anticholinergika. Navíc nebyl prokázán rozdíl v klinické úspěšnosti léčby anticholinergiky u pacientů, u nichž byla zahájena léčba na podkladě urodynamického nálezu a u pacientů, u nichž byla zahájena léčba na podkladě výsledků neinvazivní urodynamiky.

Stále více zastánců proto nachází diagnostický algoritmus postavený na tzv. neinvazivní urodynamice: anamnéze, mikční kartě, lokálním klinickým vyšetření (průkaz příp. komitující stresové inkontinence), vyšetření moči (vyloučení infekce) a uroflowmetrii se stanovením postmikčního rezidua (vyloučení obstrukce, eventuálně hypokontraktility detruzoru). Údaje získané tímto neinvazivním, rychlým a ekonomickým způsobem jsou většinou dostačující k rozhodnutí o zahájení terapie hyperaktivního měchýře.

Podle tohoto přístupu je invazivní urodynamické vyšetření indikováno u pacientů, u nichž je podezření na přítomnost neurogení dysfunkce dolních cest močových, subvezikální obstrukce nebo hypokontraktility detruzoru, dále u pacientů, u nichž je zvažována invazivní terapie a konečně v případě neúspěchu léčby první volby. Tento trend rovněž reflektuje doporučení Evropské urologické asociace pro léčbu inkontinence a závěry 4. mezinárodní konzultace o inkontinenci.

MUDr. Jan Krhut, Ph.D.
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz

LÉČBA HYPERAKTIVNÍHO MĚCHÝŘE

Broďák M.

Urologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Úvod

Hyperaktivní močový měchýř (OAB) je časté onemocnění s prevalencí až 16% u dospělé populace. Dle posledních epidemiologických dat je podobně rozšířený mezi ženami i muži. Dle dotazníkových studií je hyperaktivní měchýř označován jako stav výrazně zhoršující kvalitu života a přáním pacientů o co nejefektivnější léčbu. Nejdůležitější léčebnou metodou OAB je farmakoterapie. Ta zaznamenala v posledních letech velký pokrok a v současné době jsou k dispozici nové účinnější preparáty s nižšími nežádoucími účinky.

Farmakoterapie OAB

Oxybutin – dříve nejpoužívanější preparát je stále považován za zlatý standard v léčbě OAB. Nové preparáty jsou často porovnávány s oxybutinem. Na detrusor má dvojitý účinek, jednak anticholinergický – bloádou M-receptorů – a dále spazmolytický – inhibicí fosfodiesterázy. Jedná se o poměrně účinný preparát a jeho největší nevýhodou jsou poměrně časté nežádoucí účinky.

Propiverin – jedná se terciální amin, který působí anticholinergně a spazmolyticky. Klinická účinnost je podobná jako u oxybutinu a bývá spojena s nižším výskytem nežádoucích účinků. Na rozdíl od oxybutinu s propiverinem bylo provedeno pouze omezené množství randomizovaných klinických studií.

Trospium – je chemicky kvarterní amin. Jeho dominantní anticholinergní efekt je u receptorů M1 a M3, méně k M2. Neprochází hemato-encefalickou membránou a nemá tedy nežádoucí účinky spojené s CNS. Nevýhodou je jeho nízká biologická dostupnost. Výhodou jsou minimální nežádoucí účinky. Také s trospium je jen omezené množství randomizovaných klinických studií.

Tolterodin – měchýř selektivní blokátor muskarinových receptorů zejména M2 a M3. Jeho výhodou je vysoká účinnost a snížený výskyt nežádoucích účinků.

Byla provedena řada klinických studií, které prokázaly jeho účinnost a bezpečnost a pravděpodobně nahradí oxybutin v kategorii zlatý standard v léčbě OAB. Tolterodin je po perorálním požití změněn esterázami na aktivní metabolit. Nežádoucí účinky jsou méně časté, ale může se objevit porucha salivace nebo obštipační obtíže.

Solifenacin – měchýř selektivní inhibitor M3 receptorů. Jedná se spolu s tolterodinem o tak zvanou druhou generaci antimuskarinových preparátů v léčbě OAB. Má vysokou účinnost a sníženou četnost nežádoucích účinků na rozdíl od dříve zavedených preparátů. Byla provedena řada klinických studií, které potvrzují jeho vlastnosti. Nežádoucí účinky jsou méně časté a podobné tolterodinu.

Fesoterodin – jedná se o nejnovější preparát v léčbě OAB uvedený na trh v roce 2008, podobně jako tolterodin se jedná o pro lék, který je v těle měněn esterázami na účinný preparát. Je to měchýř selektivní antimuskarinový preparát bez selektivity k jednotlivým subtypům M-receptorů. Dle klinických studií se ukazuje jako vysoce účinný s minimem nežádoucích účinků. Darifenacin – selektivní M3 antimuskarinikum s vysokou afinitou k močovému měchýři. Dle klinických studií prokázal vysokou efektivitu i bezpečnost.

Závěr

Farmakoterapie OAB je základní a neúčinnější metodou léčby. Jednotlivé preparáty prokazují vysokou účinnost. Velkým problémem byly nežádoucí účinky, pro které velká část pacientu předčasně ukončila léčbu. Nejnovější preparáty, jako jsou tolterodin, fesoterodin a solifenacin, jsou nejen vysoce účinné, ale mají i méně nežádoucích účinků.

*MUDr. Miloš Brodák
e-mail: brodak@fnhk.cz*

NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

úterý 13. ledna 2009 (8.00–11.00)

DIAGNOSTIKA NÁDOROV MOČOVÉHO MECHÚRA

Minčík I.

Urologická klinika FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Karcinóm močového mechúra predstavuje 5–10 % všetkých maligných nádorov v USA a Európe a je štvrtým najčastejšie sa vyskytujúcim sa nádorom u mužov. Incidencia nádorov močového mechúra stúpa s vekom pričom riziko vzniku nádoru je väčšie u fajčiarov a u ľudí vystavených expozícii niektorým priemyselným karcinogénom. V rozvojových krajinách je schistosomiazová infekcia významným faktorom podieľajúcim sa na vzniku karcinómu mechúra (1). Manažment liečby neinvazívnych nádorov a invazívnych nádorov je odlišný, pričom v oboch kategóriách sa uplatňujú chirurgické a medikamentózne postupy. Výsledky liečby karcinómu močového mechúra sa opierajú o diagnostické postupy (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, vyšetrenie močového sedimentu, cytologické vyšetrenie moču, intravenózna urografia, ultrasonografia horných a dolných močových ciest, CT, MRI).

Cystoskopická diagnostika nádorov močového mechúra a sledovanie pacientov po primárnej liečbe sú základom štandardných postupov. Senzitivita cystoskopie je iba 70 %, preto je logická snaha zaviesť do diagnostiky a sledovania nádorov močového mechúra nové presnejšie metódy. Medzi novšie postupy v diagnostike nádorov močového mechúra patria fluorescenčná cystoskopia a využitie močových a biomarkerov.

U pacientov s jedným papilárnym nádorom močového mechúra je zvyčajne indikovaný diagnostický a terapeutický postup uvedený na obrázku 1.

Pacienti sú po TUR ďalej pravidelne cystoskopicky sledovaní. Pri suspektom náleze je znovu indikovaná transuretrálna resekcia (reTUR). Indikácie k reTUR sú nasledovné: inkompletná prvá resekcia, alebo nález veľkých alebo mnohopočetných tumorov, nezachytená svalovina v preparáte, high grade Ta a T1, ktoré znamenajú vysoké riziko recidívy. Pozitívna reTUR je významným rizikovým faktorom progresie.

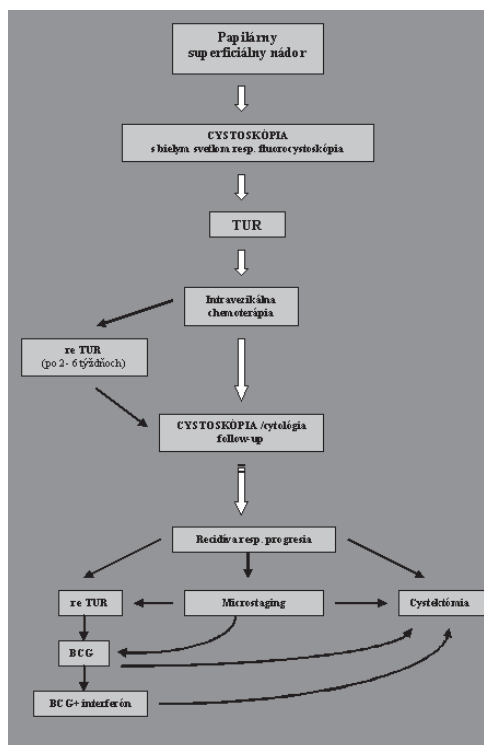
Pretože recidíva povrchových nádorov močového mechúra po TUR je prítomná v 60–70 %, potrebný je kontinuálny program sledovania pacientov, ktorý zahŕňa predovšetkým cystoskopia (2). U pacientov s vysokým rizikom recidívy je indikovaná aj cytológia moču. Recidíva povrchových nádorov močového mechúra sa vyskytuje skôr včasná, no pretože sú možné aj oneskorené recidívy, je potrebné celoživotné sledovanie pacienta s povrchovým nádorom močového mechúra (3). Najčastejšie doporučované sledovanie zahŕňa cystoskopia každé tri mesiace počas prvých dvoch rokov, následne v 6 mesačných intervaloch ďalšie dva roky, potom 1× ročne. Takýto dlhodobý algoritmus liečby a sledovania pacientov

s nádormi mechúra je príčinou toho, že v súčasnosti patria neinvazívne nádory mechúra medzi najdrahšie maligne ochorenia v prepočte na jedného pacienta. Jednou z príčin tohto stavu je vysoká miera recidívy povrchových nádorov močového mechúra v dôsledku suboptimálnej iniciálnej diagnostiky a následnej liečby. EORTC štúdia (4) zistila, že recidíva povrchových nádorov tri mesiace po TUR sa pohybuje od 3,4 % do 20,6 % u solitárnych lézií a 7,4–45,8 %, ak sú primárne prítomné mnohopočetné lézie. Je pravdepodobné, že mnohé tieto recidívy po troch mesiacoch sú nepoznané nádory pri primárnej resekcii. Táto skutočnosť nutne vyžaduje zlepšenia primárnej resekčnej techniky tým viac, že v štúdiách hodnotiacich výsledky reTUR sa uvádza až 50 % prítomnosť reziduálneho tumoru.

Alternatívou k reTUR pri suspektých nálezoch (pozitívnej cytológii a negatívnej cystoskopii) je fluorescenčná cystoskopia. Fluorescenčná cystoskopia s použitím roztoku 5-ALA (kyselina 5-aminolevulová) alebo HAL (hexyl ester – hexaminolevulanát) významne zlepšuje detekciu nádorov mechúra, zvlášť CIS v porovnaní so štandardnou cystoskopiou približne o 20–25 %. Princípom PDD (Photodynamic Diagnosis) je syntéza hemu, v ktorej kyselina 5-aminolevulová je prekursor hemu v molekule hemoglobínu. Posledné údaje ukazujú, že HAL v porovnaní s 5-ALA poskytuje lepšie kontrastné zobrazenie s menšími svetelnými odrazmi (5).

Fluorescenčná cystoskopia zlepšuje detekciu nádorov močového mechúra zvýšením vizuálnych

Obr. 1. Diagnostický a terapeutický postup u povrchového nádoru močového mechúra



rozdielov medzi malignými a benignými bunkami sliznice mechúra. Problémom ostávajú falošné pozitívne výsledky. Viaceré klinické štúdie potvrdzujú že fluorescenčná cystoskopia je najviac užitočná u pacientov s pozitívnou močovou cytológiou a u pacientov s mnohopočetnými nádormi mechúra, ktorí sú po primárnej operácii vystavení väčšiemu riziku recidívy nádoru (6). Fluorescenčná cystoskopia v modrom svetle sa v súčasnosti používa ako doplnok štandardnej cystoskopie. Do močového mechúra sa cez katéter aplikuje 50 ml roztoku hexaminolevulanátu (Hexvix). Pacient by si mal udržať v sebe tento roztok približne 60 minút. Po intravezikálnej instilácii hexaminolevulanátu sa porfyríny akumulujú intracelulárne na léziách stien močového mechúra. Intracelulárne porfyríny (vrátane metabolitu PpIX) sú fotoaktívne, fluoreskujúce zlúčeniny, ktoré po excitácii modrým svetlom emitujú červené svetlo. V dôsledku toho premaligne a malígne lézie vyžarujú na modrom pozadí červené svetlo. V prípade zápalu je možný falošne pozitívny fluorescenčný nález. Interpretácia cystoskopického nálezu vyžaduje iba malú learning curve (< 5 pac.). Použitie flexibilnej cystoskopie v kombinácii s fluorescenčným zobrazením mechúra je rovnako spoľahlivé ako diagnostika nádorov mechúra pomocou rigidnej cystoskopie. Kvalita transuretrálnej resekcie nádorov je takisto lepšia pomocou PDD. Tento fakt sa potvrdil aj v znížení recidívy povrchových nádorov mechúra pri hodnotení dlhobých sledovaní (7).

Pacienti v klinických štúdiách mali rakovinu močového mechúra potvrdenú, alebo predpokladanú na základe cystoskopie alebo na základe pozitívneho cytologického vyšetrenia moču. V porovnaní so štandardným cystoskopickým vyšetrením v bielom svetle bolo pri cystoskopii v modrom svetle diagnostikovaných podstatne viac karcinómov *in situ* (CIS) a papilárnych lézií. Podiel diagnostikovaných karcinómov *in situ* bol 49,5% pri štandardnej cystoskopii v bielom svetle a 95,0% pri cystoskopii v modrom svetle, podiel diagnostikovaných papilárnych lézií sa pohyboval v rozsahu od 85,4% po 94,3% u cystoskopie v bielom svetle a v rozsahu od 90,6% po 100% u cystoskopie v modrom svetle.

Zobrazenie zúženým prúdom svetla (NBI – narrow band imaging) je nová zobrazovacia technológia, ktorá umožňuje presnejšiu diferenciáciu architektúry povrchových slizničných štruktúr a usporiadania kapilár (capillary pattern – CP). Táto nová diagnostická metóda zlepšuje viditeľnosť ciev na povrchu sliznice. Pri NBI je spektrum bieleho svetla filtrované na zúžený svetelný prúd (zelené a modré svetlo), ktorý je absorbovaný hemoglobínom v povrchových cievach sliznice. Zelené a modré svetlo o vlnovej dĺžke 415 a 540 nm penetruje do sliznice močového mechúra iba do povrchových častí a tým umožňuje lepšiu viditeľnosť vaskulárnych štruktúr. Lepšou vizualizáciou cievnych štruktúr je možné diferencovať medzi patologickou a normálnou vas-

kularizáciou. Cievny sú zobrazené tmavo, ostatné štruktúry sliznice svetlo. Podľa usporiadania povrchových kapilár pri NBI (Narrow Band Imaging) cystoskopii rozdeľujeme uroteliálne lézie na tri typy: nenádorový typ (CP typ I) a nádorové typy (CP typ II, CP typ III). NBI cystoskopia je podľa doterajších údajov veľmi efektívnou diagnostickou metódou umožňujúcou diferenciáciu nenádorových a nádorových lézií močového mechúra pri štandardnej skriningovej cystoskopii.

V návaznosti na cystoskopia sa používa v diagnostike a sledovaní nádorov mechúra cytologické vyšetrenie močového sedimentu na prítomnosť malígnych buniek.

Cytologická analýza moču má svoje limitácie, ktoré spočívajú: Celkove nízkej senzitivite je zafarbená subjektívou hodnotením so signifikantnou interpersonálnou variabilitou.

Pre tieto dôvody sa v súčasnosti intenzívne hľadajú nové biomarkery, ktoré by boli schopné signifikantne zlepšiť diagnostiku nádorov močového mechúra, zvlášť v skorých štádiách. Žiadúce sú také biomarkery na diagnostiku a sledovanie, ktoré by boli schopné redukovať frekvenciu cystoskopických vyšetrení, resp. ich celkom nahradiť, pretože cystoskopické metódy predstavujú invazívne vyšetrenie, ktoré nesie riziko rôznych komplikácií. V posledných rokoch sa objavilo viacero močových biomarkerov, ktoré sú sumarizované v tabuľke, v ktorej sú rozdelené do skupín podľa spôsobu detekcie. Pri jednotlivých **močových biomarkeroch** sú uvedené ich výhody a nevýhody.

V súvislosti s pokrokmí v molekulárnej biológii močové biomarkery zahŕňajú rôzne štádia patologického vývoja karcinómu močového mechúra, ktoré boli detekované ako možné diagnostické nástroje (antigény, rastové faktory, proteíny bunecného cyklu, resp. apoptózy, extracelulárne proteíny, faktory zrážania krvi, cytosolové proteíny, nukleárne kyseliny, chromozómy atď.). Z metodologického hľadiska sa delia na tri základné skupiny: rozpustné močové proteíny, bunkové biomarkery a nukleárne biomarkery (tab. 1). Ideálny biomarker by mal byť schopný nahradiť cystoskopia a mal by byť cenovo prístupný (3). Požiadavky charakterizujúce vlastnosti ideálneho močového biomarkera sú uvedené v tabuľke 2.

BTA statTM je jednoduchý test, ktorý sa dá robiť ambulantne v priebehu niekoľkých minút. **BTA-TRAKTM** je kvantitatívny test vyžadujúci dobré laboratórne podmienky. Obe testy majú limitované použitie pre ich nízku špecificitu a falošne pozitívne výsledky u pacientov s benignými ochoreniami močového systému. **NMP-22** (Nuclear matrix protein) je nukleárny proteín, ktorý je dôležitý regulátor mitózy. U nádorových buniek je mitotická aktivita zvýšená a preto je NMP-22 vo zvýšenej miere uvoľňovaný z buniek. Na jeho detekciu sa používajú monoklonálne protilátky s cut-off hladinou 10 U/ml. Výsledky publikované Grossmanom a spol. (8), ktorí testovali jeho spoľahlivosť na detekciu ma-

Tab. 1. Prehľad v súčasnosti používaných močových biomarkerov na detekciu karcinómu močového mechúra

Solubilné močové proteiny	Názov testu	Výhody	Nevýhody
H- protein (mechúrový antigén)	BTA stat, BTA-TRAK, doporučené len na sledovanie	senzitivita 50–70 %	špecificita 50–75 %, falošne pozit. pri hematúrii, infekcii, konkrementoch, zápale a niektorých liekoch a potravinách
NMP -22	NMP-22, doporučený pre sledovanie a screening	cenovo dostupný, výsledky nie sú ovplyvnené vyšetrujúcim	široké rozpätie senzitivity (69–89 %) a špecificity (65–91 %), falošne pozit. pri hematúrii, infekcii, konkrementoch a po cystoskópii
BLCA4 (nukleárny transkripčný faktor)	vo vývoji	95% senzitivita ,89% špecificita	prebiehajúce klinické štúdie
Survivin (antiapoptický protein)	vo vývoji	predbežné výsledky – vyššia senzitivita a špecificita ako NMP-22 a cytológia	sú potrebné klinické štúdie na zaradenie do praxe
FDP (protein z kaskády zrážania krvi)	Accu-Dx (FDP test, doporučený iba pre sledovanie)	86% špecificita, rýchly test	senzitivita 68%, falošne pozit pri hematúrii, nie je na trhu
hyaluronová kyselina a hyaluronidáza	vo vývoji	94% senzitivita pre recid. nádory, 85% senzitivita, detekcia low-grade a low-stage	prebiehajúce klinické štúdie
Bunkové biomarkery	Názov testu	Výhody	Nevýhody
Centromery na chromozómoch 3,7,17 a 9p21	Urovision™ FISH, doporučený pre primárnu dg a sledovanie	84% senzitivita, 95% senzitivita	drahé vyš., vyžaduje zaškolený personál, vyžaduje nepoškodené uroteliálne bunky
mechúrový variant CEA a mechúrový mucin	Immunocyt™ doporučený iba na sledovanie spolu s cytológou	86% senzitivita	79% špecificita, ťažká interpretácia, vyžaduje nepoškodené uroteliálne bunky
Cytokeratin 8,18,19,20	UBC-Rapid, UBC-ELISA, CYFRA21-1 (ES700)	> 90% senzitivita, > 80% senzitivita	falošne pozit. pri infekcii, kameňoch, vyžaduje nepoškodené uroteliálne bunky
bunkové jadrá a DNA	Quanticyt	kombinácia DNA ploidity s nukleárnou morfolometriou, automatický systém hodnotenia	potrebný výplach mechúra, vyžaduje nepoškodené uroteliálne bunky
Nukleárne biomarkery	Názov testu	Výhody	Nevýhody
DNA mikrosatelity	vo vývoji	vysoká senzitivita a špecificita-90%, nezávislý na štádiu a gradingu	drahý test, chýba metodologická štandardizácia
RNA Telomeráza	vo vývoji	vysoká senzitivita a špecificita 90%	nízka reprodukovateľnosť, falošne pozit pri infekcii a pri konkrementoch

Tab. 2. Dôležité kritéria charakterizujúce ideálny biomarker na detekciu karcinómu močového mechúra

technický jednoduchý a rýchly test
neinvazívny
cenovo ľahko dostupný
reprodukovateľné a spoľahlivé výsledky
vysoká úroveň presnosti výsledkov
dobře definovaná cieľová skupina a kontrolná populácia
prijateľný pre pacientov a lekárov

lignity u 1331 pacientov ukázali 55,7% senzitivitu a 85% špecificitu. Cytologické vyšetrenia mali v tomto súbore 15,8% senzitivitu a 99,2 špecificitu. Kombinácia NMP-22 spolu s cystoskópiou identifikovala 99,0% nádorov mechúra na rozdiel od 91,3% ak sa robila iba cystoskópia. NMP-22 je ľahko realizovateľný test, ktorý má lepšiu senzitivitu ako cytológia, je tiež senzitívny pri low-grade nádoroch mechúra a nie je zmenený u pacientov po BCG liečbe. Zvýšená expresia nukleárných matrixových proteínov je princípom **BCLA-4** testu, pri ktorom sa stanovuje pomocou ELISA metódy zvýšená hladina proteínu BCLA-4, ktorý je zodpovedný za zvýšený rast buniek a zmenu fenotypu buniek v prospech karcinogenézy. Senzitivita a špecificita tohto testu (89% a 96,4%) je priaznivá, na širšie zavedenie do praxe sú potrebné ďalšie klinické štúdie. **Survivin** je inhibitor apoptózy a jeho zvýšená expresia zastavuje bunecnú apoptózu. Survivin je prítomný v tkanivách počas embryonálneho vývoja, no nie je prítomný v dospelosti v diferencovaných tkanivách. Pri rakovine mechúra je vo zvýšenej miere prítomný v moči pri recidíve a progresii nádoru. Pomocou PCR je možné detekovať v moči survivin messenger RNA. Senzitivita tohto testu sa v literatúre udáva od 64% do 94%. Špecificita 93–100%. Survivin je sľubný marker, ktorý v budúcnosti môže nahradiť cystoskópiu. **Hyaluronová kyselina (HA)** je glykosaminoglykan, ktorý je normálne prítomný v tkanivách a telesných tekutinách. Pri nádoroch mechúra je zvýšená hladina HA prítomná hlavne v stróme nádorov a v moči. **Hyaluronidáza (HAza)** je enzým, ktorý fragmentuje hyaluronovú kyselinu. HYAL1- podskupina hyaluronidázy hrá úlohu pri promócií invazívneho potenciálu nádorových buniek mechúra. HA-ázový test je vhodný predovšetkým na detekciu nádorov grade 2 a 3. Senzitivita kombinovaného **HA-HA-áza** testu je udávaná medzi 83–94%. Celková špecificita tohto testu sa pohybuje v rozpätí od 77–93,4%. Ukazuje sa, že tento test je lepší ako ostatné testy, pričom je citlivejší ako cytologické vyšetrenie. Z tohto pohľadu je prínosom pre detekciu low aj high grade nádorov. Potrebné sú však ďalšie klinické skúšky (9). **FISH** (fluorescence *in situ* hybridisation) technika zisťuje chromozomálne aberácie, ktoré sú detekovateľné v exfoliovaných nádorových bunkách do moča. V súčasnosti sa používa komerčne dostupný test **UroVision™** na detekciu chromozómov 3, 7, 17 a chromozomový lokus 9p21. Senzitivita testu sa pohybuje 69–87%. Jeho využitie je pri detekcii low stage aj high stage a low a high grade tumorov mechúra (senzitivita 83–97%). Detekcia CIS je takmer 100% a je lepšia ako cytológia moču (67%) (10). Ďalším potenciálom FISH testu je možnosť detekcie nádorových lézií, ktoré nie sú viditeľné pri klasickej cystoskópii. Niektoré údaje z literatúry uvádzajú, že falošne pozitívny FISH test je signálom budúcej recidívy

nádoru. Okrem toho je ho možné používať na sledovanie pacientov liečených BCG, pretože nie je touto liečbou ovplyvnený. Nevýhodou je vysoká cena, náročné laboratórne spracovanie. **Immuno-cyt™** je test založený na vizualizácii nádorových antigénov uroteliálneho karcinómu pomocou monoklonálnych protilátok. Detekcia takto označených nádorových sa robí fluorescenčným mikroskopom. Senzitivita testu je 80%, špecificita pre nádory G1 je 84,1%, G2 92,1% a pre G3 iba 72,5%. Pre nižšiu špecificitu a rozdielnú interindividuálnu interpretáciu vyžaduje neustálu laboratórnu kontrolu kvality. **Cytokeratíny** sú bunkové filamentá zodpovedné za ochranu bunky pred mechanickým stresom. Cytokeratíny 8, 18, 19 a 20 sú spojené s nádormi mechúra. **UBC** (Urinary Bladder Cancer) test detekuje fragmenty cytokeratínu 8 a 18. Senzitivita je tohto testu varíruje medzi 35–79% a závisí na gradingu stáginu nádoru. UBC test je menej spoľahlivý ako cytologické vyšetrenie močeného moču. **CYFRA 21-1** je solubilný fragment cytokeratínu 19 analyzovaný pomocou ELISA metódy a je detekovateľný v sére a v moči (11). Odporúčaná hraničná hodnota na detekciu nádoru močového mechúra je 4,9 ng/ml. Senzitivita vyšetrenia je 79,3% a špecificita 84%. Výsledky vyšetrenia sú silno ovplyvnené intra-vezikálnou manipuláciou a rôznymi benignými urologickými ochoreniami. **Mikrosatelity** sú častice ľudského genómu. Mikrosatelitné alterácie DNA exfoliované do moča je možné detekovať pomocou PCR vyšetrenia. Senzitivita **MSA** (Microsatellite analysis) vyšetrenia je 72–97%. Špecificita 80–100%. Je rovnako využitelný pri detekcii low stage aj high stage a low a high grade tumorov mechúra. Frigerio a spol. kombinovali MSA analýzu moču s cytologickým vyšetrením a zistili takmer všetky recidívy nádorov mechúra (12). Nevýhodou je vysoká cena vyšetrenia, preto sa v klinickej praxi nevyužíva. V súčasnosti prebiehajú iba dve klinické štúdie. **Telomerázy** sú časti chromozomálneho reťazca zodpovedné za stabilitu DNA replikácie. Nádory mechúra produkujú telomerázu enzým, ktorý spôsobuje bunecnú proliferáciu. Určenie aktivity telomerázového enzýmu pomocou PCR metódy umožňuje detekciu nádorov mechúra. Senzitivita vyšetrenia je okolo 90%, špecificita 66–88%. Vyšetrenie je nákladné a je ovplyvňované zápalmi a inými ochoreniami urogenitálneho systému (13). Žiadny z uvedených biomarkerov nie je schopný nahradiť diagnostickú kombináciu cystoskópie a cytologie v diagnostike nádorov močového mechúra. V súčasnosti sa väčšina biomarkerov používa v kombinácii s cystoskópiou a cytológiou. Do budúcnosti sú potrebné výsledky veľkých multicentrických štúdií, ktoré by relevantne odpovedali na otázku, či použitie biomarkerov v detekcii nádorov močového mechúra je schopné znížiť počet potrebných invazívnych cystoskopických vyšetrení.

h. doc. MUDr. Ivan Minčík, Ph.D.
e-mail: mincik@fnspresov.sk

Literatúra

1. **Evans C, Debruyne F, Payne H, Solsona E, Teillac P, Tubaro A.** Bladder Cancer: Management and Future Directions. *Eur Urol* 2007; 6 (Suppl): 365–373.
2. **O'Brien TT.** Improving Transurethral Resection of Bladder Tumour: The Gold Standard for Diagnosis and Treatment of Bladder Tumours. *Eur Urol – Suppl* 7: 524–528.
3. **Lam T, Nabi G.** Potential of urinary biomarkers in early bladder cancer diagnosis. *Expert Rev of Anticancer Therapy* 2007; 7: 1105–1115.
4. **Brausi M, Collette L, Kurth K, et al.** **Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta/T1 transitional cell carcinoma.** *Eur Urol* 2002; 45: 105–112.
5. **Witjes F.** Hexvix as diagnostic and treatment adjunct fo Ta – T1 bladder cancer. 2nd annual european perspectives in Urologic oncology, 2008, abstract 109.
6. **Holman, S, Hedelin, H, Anderstrom, C, Johansson, S, L.** The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153: 1823–1826.
7. **Babjuk M, Soukup V, Petřík R, Jirsa M, Dvořáček, J.** 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Internat* 2005; 96: 798–802.
8. **Grossman H, Messing E, Soloway M, et al.** Detection of bladder cancer using a point-of –care proteomic assay. *JAMA* 2006; 295: 299–305.
9. **Passeroti CC, Bonfim A, Martins JRM, et al.** Urinary hyaluran as a marker of the presence of residual transitional bladder cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49: 1–75.
10. **Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman B.** Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus on bladder tumor markers. *Urology* 2005; 66(Suppl 1): 35–63.
11. **Andreadis C, Touloupidis S, Galaktidou G, Kortsaris A. et al.** Serum CYFRA21-1 in patients with invasive bladder cancer and its relevance as a tumor marker during chemotherapy. *J Urol* 2005; 174: 1771–1776.
12. **Frigerio S, Padberg B, Strebel R, et al.** Improved detection of bladder carcinoma cells in voided urine by standardized microsatellite analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 329–338.
13. **Bravaccini S, Sanchini M, Granato A. et al.** Urine telomerase activity for the detection of bladder cancer in females. *J Urol* 2007; 178: 57–61.

PROGNOSTICKÉ FAKTORY A INDIVIDUÁLNÍ INDIKACE INTRAVEZIKÁLNÍ LÉČBY U PACIENTŮ S NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE BEZ INVAZE DO SVALOVINY (Ta T1 Tis)

Babjuk M.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prognostické faktory a rizikové skupiny

Uroteliální karcinomy klasifikované jako Ta, T1 nebo Tis (dříve označované jako „povrchové nádory“) představují onemocnění s velmi heterogenním průběhem. Předpověď budoucího chování již v době diagnózy je proto základním a často diskutovaným problémem. Znalost prognózy totiž umožní individuálně, správně a včas volenou léčbu. V praxi dnes využíváme faktory vycházející z klinických a patologických parametrů tumoru, které získáme odběrem anamnézy, endoskopickým vyšetřením (transuretrální resekci – TUR) a histologickým vyšetřením odstraněné tkáně. Biologické markery jsou intenzivně studovány, jejich rutinní využití však zatím v širší míře není možné.

K předpovědi rizika recidivy a progresse onemocnění používáme nomogramy vytvořené na základě analýzy 2596 pacientů sledovaných v rámci několika studií EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Autoři na základě znalosti řady charakteristik původního tumoru a znalosti dalšího průběhu definovali významné prognostické parametry, které jsou součástí nomogramu. Konkrétně se jedná o počet tumorů v době diagnózy, jejich velikost, počet předchozích recidiv, kategorie T, grade nádoru a přítomnost nebo absence Tis (carcinoma *in situ*). Po zadání jednotlivých parametrů získáme informace o krátkodobém i dlouhodobém riziku recidivy, respektive progresse onemocnění (1).

Pro doporučení konkrétního postupu je praktické rozlišení pacientů do rizikových skupin. Doporučení jak rozlišit nízké, středně a vysoce rizikové nádory pro vznik recidivy, respektive progresse, přinášejí doporučené postupy Evropské urologické společnosti (tab. 1) (2).

Intravezikální chemoterapie

Myšlenka aplikovat cytostatikum přímo do močového měchýře se datuje od počátku 60. let minulého století, kdy byly publikovány první zkušenosti s podáním thiotepy. Hlavním cílem je prevence nebo alespoň oddálení vzniku recidiv. Mechanismus účinku intravezikální chemoterapie známe jen částečně. Při časně aplikaci po TUR zřejmě cytostatikum ničí rozptýlené nádorové buňky „plovoucí“ uvnitř měchýře, a tím zabraňuje jejich implantaci. Současně předpokládáme, že dochází i k destrukci nádorových nebo prekancerózních buněk ve sliznici měchýře.

Při vlastní aplikaci se snažíme podat cytostatikum v maximální koncentraci a v takovém objemu, aby se dostalo do kontaktu s celým povrchem urotelu. Volíme přitom určitý kompromis mezi těmito dvěma požadavky a látku ředíme 30–50 ml sterilní vody nebo fyziologického roztoku. Současně se snažíme snížit na minimum diluci chemoterapeutika močí, proto před instilací dokonale vyprazdňujeme močový měchýř a nemocnému doporučujeme snížit příjem tekutin před a po dobu retence látky. Optimální délka působení cytostatika je odhadována mezi 1 a 2 hodinami.

Ideální cytostatikum k intravezikálním instilacím by mělo splňovat řadu požadavků, mělo by být maximálně účinné proti uroteliálním nádorům při minimální lokální i systémové toxicitě a současně by nemělo být drahé. Optimální látku neznáme, ač byla použita řada chemoterapeutik. Nejčastěji je v současné době používán mitomycin C (MMC), epidoxorubicin nebo doxorubicin.

Tab. 1. Pravděpodobnost recidivy a progresse, respektive definice rizikových skupin dle výsledného skóre (elektronický kalkulátor je dostupný na <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>)

Skóre pro recidivy	Pravděpodobnost recidivy do 1 roku % (95% CI)	Pravděpodobnost recidivy do 5 let % (95% CI)	Riziková skupina
0	15 (10–19)	31 (24–37)	nízké riziko
1–4	24 (21–26)	46 (42–49)	střední riziko
5–9	38 (35–41)	62 (58–65)	
10–17	61 (55–67)	78 (73–84)	vysoké riziko
Skóre pro progresse	Pravděpodobnost progresse do 1 roku % (95% CI)	Pravděpodobnost progresse do 5 let % (95% CI)	Riziková skupina
0	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)	nízké riziko
2–6	1 (0,4–1,6)	6 (5–8)	střední riziko
7–13	5 (4–7)	17 (14–20)	vysoké riziko
14–23	17 (10–24)	45 (35–55)	

Jednorázová aplikace ihned po transuretrální resekcii

Cílem jednorázové aplikace („single shot“) je zahubit rozptýlené nádorové buňky a zabránit tak vzniku implantačních metastáz těsně po resekcii, což by mělo snížit riziko časných recidiv. Cytostatikum proto podáváme do měchýře katétrem ihned po ukončení TUR, optimálně do 6 hodin od výkonu. Bylo prokázáno, že instilace musí proběhnout v den výkonu, její odklad na následující den vede ke ztrátě efektivity. Aplikace je kontraindikována po extenzivní resekcii, při hematurii nebo při malé kapacitě měchýře, kde stoupá riziko resorpce látky do oběhu.

Přínos jednorázové aplikace jednoznačně potvrdila metaanalýza 7 randomizovaných studií EORTC zahrnujících celkem 1476 pacientů, která ukázala 39% snížení rizika recidivy ve srovnání se samotnou TUR. Účinek byl prokazatelný u solitárních i mnohočetných nádorů (3). V současné době je jednorázová intravezikální instilace cytostatika po TUR doporučována u všech pacientů s klinicky povrchovým nádorem. U pacientů s níže rizikovými nádory není nutné pokračovat v dalších aplikacích.

Dlouhodobá aplikace

U nemocných se středně rizikovými nádory je pro dosažení optimálního efektu nutno pokračovat v dalších instilacích. V současné době však není k dispozici obecně přijímané aplikační schéma a jednotný pohled není ani na celkovou délku léčby (4). Předpokládáme však, že při včasné podané první instilaci není nutno prodlužovat schéma nad 6 měsíců.

Efektivitu intravezikální chemoterapie lze posoudit díky meta-analýze 2535 pacientů zařazených do randomizovaných studií organizovaných EORTC a MRC, která prokázala zhruba 8,2% přínos na délku beznádorového intervalu, ale žádný vliv na četnost pozdních recidiv, progresi onemocnění nebo délku přežití (5).

Intravezikální imunoterapie

Intravezikální imunoterapie „povrchových“ nádorů močového měchýře má obdobný cíl léčby jako intravezikální chemoterapie a shoduje se i provedení vlastní instilace aktivní látky do močového měchýře. Zásadně jiný je však mechanismus účinku. Nejčastěji aplikovaným a neúčinnějším agens je BCG vakcína (bacillus Calmette-Guerin).

Přesný mechanismus účinku BCG vakcíny není znám, poznatky však podporují hypotézu o jeho imunologickém charakteru. Dle současných představ je založen na komplexní a dlouho trvající lokální imunitní aktivaci ve stěně močového měchýře, která je charakterizována suburotelální infiltrací makrofágy a T-lymfocyty, hlavně CD4⁺, přičemž stoupá poměr T-helperů k T-supresorům.

Schéma aplikace

Morales ve své původní práci zvolil 6 aplikací v týdenních intervalech. Toto schéma využíváme i v současnosti jako tzv. indukční fázi léčby. Z výsledků je však jasné,

že k dosažení optimálních výsledků je třeba pokračovat tzv. udržovací fází, a sice po dobu minimálně 1 roku. Byla popsána řada režimů, často je například používáno schéma doporučené Lammem, které spočívá ve 3 instilacích v týdenních intervalech ve 3, 6, 12 měsících a dále vždy po půl roce do celkové doby tří let. Celkem je tedy v průběhu tří let aplikováno 27 instilací.

Výsledky

Publikované meta-analýzy prokázaly, že BCG vakcína signifikantně snižuje riziko recidivy onemocnění a že je v tomto směru účinnější než MMC. Dle meta-analýzy 11 studií hodnotících celkem 1421 pacientů léčených BCG a 1328 MMC recidivovalo 38,6% pacientů léčených BCG oproti 46,4%, u kterých byl podán MMC. Zásadním faktorem délka udržovací fáze BCG. Všechny 6 studií, kde přesáhla celková doba aplikace 12 měsíců, dosáhlo lepšího efektu BCG ve srovnání s MMC (6).

Zásadní otázkou zůstává, zda intravezikální aplikace BCG vakcíny oddaluje nebo snižuje riziko progresi onemocnění. Z tohoto důvodu provedla EORTC meta-analýzu 24 randomizovaných studií, což umožnilo posoudit vliv BCG na progresi onemocnění u 2658 pacientů adjuvantně léčených a u 2205 nemocných, kteří byli pouze sledováni. Progrese se objevila u 9,8% jedinců s BCG oproti 13,8% bez BCG (27% snížení pravděpodobnosti progresi ve skupině s BCG). Ve 20 studiích, kde byla použita určitá forma udržovací léčby, bylo dokonce dosaženo snížení pravděpodobnosti progresi o 37% (7). Intravezikální imunoterapie BCG vakcínou tedy snižuje riziko progresi Ta, T1 a Tis močového měchýře, je-li součástí léčebného schématu udržovací fáze.

Doporučení k aplikaci intravezikální léčby

Volba konkrétního postupu u pacientů po TUR musí vycházet z prognózy nádoru a ze znalosti efektivity i vedlejších účinků jednotlivých léčebných modalit. Doporučení konkrétního postupu dle EAU je patrné z tabulky 2 (2).

Tab. 2. Doporučení adjuvantní léčby po TUR

• Konkrétní volba intravezikální léčby závisí na zařazení do rizikové skupiny (viz tab. 1).
• U nádorů s nízkým rizikem recidivy i progresi je doporučena jednorázová instilace cytostatika ihned po výkonu.
• U nádorů se středním nebo vysokým rizikem recidivy a středním rizikem progresi navazujeme na jednorázovou instilaci cytostatika dalšími instilacemi chemoterapie, případně aplikací BCG vakcíny (minimálně po dobu 1 roku).
• U nádorů s vysokým rizikem progresi navazujeme na jednorázovou instilaci cytostatika kúrou BCG vakcíny (minimálně po dobu 1 roku).
• Cystektomie je indikována u „povrchových“ nádorů s nejvyšším rizikem a po selhání BCG vakcíny.

Práce byla podpořena VZ MSM 0021620808.
doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
e-mail: marko.babjuk@lf1.cuni.cz

Literatura

1. **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al.** Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466–477.
2. **Babjuk M et al.** EAU Guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303–314.
3. **Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A.** A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–2190.
4. **Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA.** The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–719.
5. **Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al.** A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934–1941.
6. **Böhle A, Jocham D, Bock PR.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90–95.
7. **Sylvester RJ, van der Meijden, Lamm DL.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–1970.

SURGICAL TREATMENT OF MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Hakenberg O. W.

Department of Urology, Rostock University,
Rostock, Germany

The understanding of radical cystectomy as a curative procedure for the treatment of muscle-invasive bladder cancer has increased over the last 20 years due to accumulating evidence from large retrospective series performed at centres. Improvements in the understanding of the typical perioperative risks as well as improved perioperative care have led to a reduction in perioperative mortality and morbidity which, however, does not hold true for low volume institutions. The oncological outcome is clearly related to patient selection and most likely to the diligence used for pelvic lymphadenectomy which thus becomes one of the major components of the procedure. Radical cystectomy as a treatment option is underused in elderly patients who are often denied this option of cure.

Open radical cystectomy is the preferred treatment for muscle-invasive bladder cancer as this provides the option of cure more reliably than any bladder-preserving treatment such as transurethral resection, radiotherapy or partial cystectomy. Radical cystectomy remains a very major surgical procedure and requires urinary diversion. The procedure is associated with significant mortality and both short- and long-term morbidity.

However, there have been significant advances in the perioperative management of radical cystectomy patients along with improvements in anesthetic management, perioperative care and prevention of complications. Recent series from large volume centres have reported a perioperative mortality related to radical cystectomy of 0.8–2.7% within 30 days (1–4) and of 5.7% within 90 days (5).

Thus, at least in high volume centres, perioperative mortality can be considered acceptable in view of the extent of surgery associated with the procedure. Several series have clearly shown that both morbidity and mortality of radical cystectomy are associated with the volume of the procedure performed at a given institution and the general volume of complex major urological procedures (6–8). These studies have shown at least for the United States that the risk of dying perioperatively after radical cystectomy is markedly higher in smaller hospitals than in larger centres.

Oncological outcome following radical cystectomy as measured by recurrence-free survival and disease-specific survival is related to tumour stage, lymph node status and the presence of distant metastases at the time of cystectomy. Good oncological outcomes for pT1 and pT2 disease without further extent have been reported for radical cystectomy.

The largest published series published by Stein et al (1) reported excellent overall recurrence-free survival at 5 and 10 years of 68% and 65%, respectively. However, other high volume centres have reported much less favourable survival data. Ghoneim and coworkers from Egypt (with squamous cell cancer constituting 49% of their series of 2720 patients published 55% and 50% disease-free survival after 5 and 10 years (9)). Similarly, a large series from China reported a 48% 5-year disease-free survival (10). European series have reported higher disease-free survival rates than that (5-year disease-free survival in node-negative patients of 73% (11) and 10-year disease-free survival of 59% (12)).

As mortality and morbidity of the procedure have been decreased the indications for cystectomy regarding patient age and comorbidity status have come under scrutiny. A reevaluation of the large American series by Stein and coworkers (1) regarding these factors clearly showed that age was not associated with increased perioperative morbidity or mortality (13) and others have reported similar findings (2). Thus, chronological age should no longer be considered a factor relevant for the indication for cystectomy while clearly comorbidity and resulting biological age are more important (2, 3). Clark's analysis of the the relationship between oncological outcome and cystectomy according to age also clearly showed that cystectomy in the elderly is often done at later (more advanced) stages and that therefore oncological outcome in the elderly is worse (13). Thus, the elderly are often denied cure when it may be possible and cystectomy is often only used late with a palliative indication only.

An issue of discussion currently remains the extent of pelvic lymphadenectomy required with radical cystectomy for bladder cancer. The reported incidence of positive lymph nodes with conventional pelvic lymphadenectomy reaching up to ureteral crossing of the common iliac vessels is 18–25% in several series (9, 11, 12). Several studies have shown that more extensive lymphadenectomy increases the rate of positive lymph nodes removed (14, 15) while other systematic series of pelvic lymph nodes with radical cystectomy have not supported this notion (16). However, there seems to be accumulating evidence that long-term disease-free survival is better in node-positive patients who undergo an extended pelvic lymphadenectomy compared to node-positive patients who have a limited pelvic lymphadenectomy (15). As this makes much clinical sense there is an evolving understanding amongst urologists that pelvic lymphadenectomy is one of the most critical factors in radical cystectomy for the long-term outcome of radical cystectomy.

Thus, while progress has been made in the perioperative management and the understanding of the surgical components of radical cystectomy which are important for the outcome little improvements have been made for extensive disease in the fields of

neoadjuvant and adjuvant treatment. Neither neoadjuvant chemo- nor radiotherapy have improved patient survival dramatically and their role remains unclear due to a lack of data. Similarly, adjuvant chemotherapy remains a difficult topic and results are less than enthusiastic.

Functional results of urinary diversion after radical cystectomy can be considered reasonably good today. While the ileal conduit remains the most frequently performed diversion worldwide, both the ileal neobladder with its variants and the catheter-

izable pouches have become standard procedures. Thus, a reasonable choice of manageable diversions is available at most centres.

It should not be overlooked that most of our knowledge about contemporary radical cystectomy derives from retrospective series which thus report the results of patients operated on over the last two decades. There are hardly any prospective series in this field.

*Oliver W. Hakenberg, MD, PhD, FEBU
e-mail: oliver.hakenberg@med.uni-rostock.de*

References

1. **Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG.** Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–675.
2. **Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, Wirth MP.** Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007; 51: 397–401.
3. **Boström PJ, Kössi J, Laato M, Nurmi M.** Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2008 [Epub ahead of print]
4. **Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, Skinner EC, Lieskovsky G, Skinner DG.** A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006; 175: 886–889.
5. **Fairey A, Chetner M, Metcalfe J, Moore R, Todd G, Rourke K, Voaklander D, Estey E.** Associations among age, comorbidity and clinical outcomes after radical cystectomy: results from the Alberta Urology Institute radical cystectomy database. *J Urol* 2008; 80: 128–134.
6. **Hollenbeck BK, Daignault S, Dunn RL, Gilbert S, Weizer AZ, Miller DC.** Getting under the hood of the volume-outcome relationship for radical cystectomy. *J Urol* 2007; 177: 2095–2099.
7. **Hollenbeck BK, Wei Y, Birkmeyer JD.** Volume, process of care, and operative mortality for cystectomy for bladder cancer. *Urology* 2007; 69: 871–875.
8. **Gilbert SM, Dunn RL, Miller DC, Daignault S, Ye Z, Hollenbeck BK.** Mortality after urologic cancer surgery: impact of non-index case volume. *Urology* 2008; 71: 906–910.
9. **Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, el-Baz MA.** Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008; 180: 121–127.
10. **Niu HT, Xu T, Zhang YB, Pang DQ, Zhang ZL, Wu S, Cheng B, Wang Y, Chang JW, Sun G.** Outcomes for a large series of radical cystectomies for bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 911–915.
11. **Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE.** Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 15: 690–696.
12. **Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG.** Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486–492.
13. **Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG.** Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005; 104: 36–43.
14. **Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfellner R, Wolf HK.** Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004; 171: 139–444.
15. **Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE.** Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008; 179: 873–878.
16. **Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA.** Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study – a single center experience. *J Urol* 2004; 172: 1818–1821.

LAPAROSKOPIE A ROBOTIKA V LÉČBĚ NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Kočárek J., Köhler O., Kaplan O., Belej K., Pokorný J.

Urologické oddělení ÚVN, Praha

Úvod: Žijeme v době velmi rychlého rozvoje nových technologických postupů prakticky ve všech oborech lidské činnosti. Stále více se uplatňuje vstup „umělé inteligence“ do lidského konání a lékařská věda za tímto vývojem nezaostává. Proto je nezbytné učit se novým postupům s využitím nejmodernějších technologií, vždy však s cílem provádět diagnostické a léčebné úkony s co největším efektem a co možná nejmenším rizikem traumatizace pacienta. Není tak dávno doba, kdy se díky zavedení nových operačních technik začal rozvíjet obor miniinvasivní chirurgie. Dnes stojíme na prahu zcela nové epochy charakterizované zapojením umělé inteligence mezi ruku operátora a tělo nemocného. Díky tomuto „vmezení“ se stává chirurgický zákrok šetrnější. Robotická technologie výrazně zpřesňuje a usnadňuje provedení i tak náročných operačních výkonů, jako je radikální cystektomie.

Miniinvasivní chirurgie: Minimálně invazivní chirurgické postupy v urologii prošly v posledním období bouřlivým vývojem. Radu onemocnění močopohlavního traktu dnes léčíme endoskopickými postupy. Zásadní změnou v operační technice se stalo zavedení laparoskopie do urologické praxe v 90. letech minulého století. Zavedení laparoskopie tehdy způsobilo doslova revoluci. Řada lékařů se domnívala, že jde pouze o slepou a nákladnou cestičku. Dnes se však mnoho laparoskopických urologických operací stává standardem. Přes zřejmé výhody má laparoskopie své limity. Většina orgánů močových cest je obtížně přístupná (např. prostata a močový měchýř v hloubce malé pánve) a u řady výkonů je nezbytná následná precizní rekonstrukční fáze (např. provedení vodotěsné anastomózy mezi uretrou a hrdlem močového měchýře při radikální prostatektomii, konstrukce neoveziky ze středního segmentu po odstranění močového měchýře). Radikální cystektomie je náročný onkochirurgický výkon. Močový měchýř je bohatě vaskularizovaný orgán a v jeho těsné blízkosti se nacházejí funkčně velmi důležité struktury. Bohužel je karcinom močového měchýře častým maligním onemocněním u mužů i žen. Úplné vyléčení nemoci je v současné době možné pouze v časném stadiu onemocnění, ve fázi lokalizovaného karcinomu močového měchýře. Radikální cystektomie je nejefektivnějším způsobem léčby tohoto zločinného onemocnění.

Logická snaha o využití lepší vizualizace anatomických struktur v okolí močového měchýře a minimalizace invazivity vedla k rozpracování metody laparoskopické radikální cystektomie s využitím zvětšení operačního pole pomocí videořetězce.

Tento typ operace patří k vůbec nejobtížnějším v urologii a vyžaduje značné nároky na celý operační tým s poměrně dlouhou „learning curve“. Limity laparoskopie vyústily v hledání a vývoji nových, lepších a sofistikovanějších technologií. Radu limitů laparoskopické operativy nyní umožňují překonat technické přednosti nejnovějších robotických manipulátorů. Tyto robotické systémy odstraňují nedostatky laparoskopie, jako je omezená hybnost nástrojů, dvojrozměrný obraz, zkracují křivku učení, a vynikající ergonomií snižují únavu operátora při časově náročné operaci, jakou radikální cystektomie bezesporu je. Prováděný operační výkon se stává preciznější, šetrnější a bezpečnější. Robotické systémy také pomáhají při změně techniky z otevřené radikální cystektomie na laparoskopickou zkrácením doby, která je potřebná k nácvičku zkrácení „learning curve“. Tento postup minimalizuje komplikace při zavádění laparoskopického programu (1).

Historie robotické technologie: Operační robot byl popsán jako „manipulátor řízený počítačem, s uměle vytvořeným vnímáním, opakovaně programovatelný k přemísťování a umístování nástrojů v pořadí, které odpovídá operačním úkonům“ (2). Současní operační roboti tuto definici plně nesplňují. Někteří autoři proto navrhuji, aby se pro výkony prováděné pomocí robotických přístrojů současné generace raději užívalo termínu počítačově asistovaná operace (3). Telemanipulační zařízení pro využití na operačním sále byla vyvinuta a komerčně vyrobena dvěma společnostmi ze Silicon Valley. První z nich uvedla na trh systém AESOP® (Automated Endoscopic System for Optimum Positioning), což je rameno, do kterého lze připevnit laparoskopickou optiku. Přesné pohyby ramena ovládá operátor hlasem, případně pedálem. Toto zařízení poskytuje stabilnější obraz a zamezuje kolizi nástrojů, ke které dochází u zákroků, kdy je instrument veden lidskou rukou (4). O několik let později společnost Computer Motion Inc. představila jednoduchý telemanipulační systém nazvaný ZEUS®.

Vývoj těchto laparoskopických manipulátorů připravil cestu pokročilejším robotickým systémům. Druhá společnost vyvíjela robotický systém Da Vinci®. Tento systém má v sobě zabudováno velké množství patentů z extenzivních dotací Ministerstva obrany USA. Tato logistická podpora směřovala k vývoji vysoce přesných telemanipulačních systémů ovládaných na dálku pro použití ve válečné chirurgii k záchraně životů a končetin příslušníků jednotek nasazených v bojových akcích. Patenty, které byly uvolněny pro použití v civilním sektoru, umožnily sestavení robotického systému Da Vinci® pro využití k různým komplexním laparoskopickým chirurgickým aplikacím. V březnu roku 2003 proběhla fúze obou společností pod názvem Intuitive Surgical. Robotický systém Da Vinci® byl postupně zaveden do běžné klinické praxe v mnoha centrech po celém světě.

Dnešní teleoperační systémy však nejsou roboty v pravém slova smyslu, proto se zatím chirurgové

nemusi obávat, že tyto systémy odsoudí jejich odbornost do zapomnění. Jejich akceptování bude záviset na schopnosti urychlit chirurgický výkon, zlepšit bezpečnost pacienta a snížit náklady.

Preference pacienta: Značný zájem médií o tuto technologii vede k tomu, že pacienti jsou dobře informováni o našich současných možnostech, a proto použití robotických systémů při léčbě svých onemocnění vyžadují. Pacienti jsou dnes také vyzýváni ke spolurozhodování o postupu a podmínkách léčby. To platí obzvlášť pro léčbu karcinomu močového měchýře, kde je více možných terapeutických postupů. Pacient si nevybírá pouze metodu léčby, ale dokonce i operační přístup. Jeho rozhodování je velmi často ovlivněno informacemi z internetu. Není pochyb o tom, že představa méně invazivního přístupu a příslib precizní preparace v oblasti citlivých pánevních struktur je velice lákavá. Proto se mnoho pacientů rozhodne pro roboticky asistovaný výkon a hledá lékaře nebo nemocniční zařízení, kde se tato operace provádí. Kromě marketingových a konkurenčních výhod je však hlavní motivační silou potenciál robotické techniky ke zlepšení výsledků léčby. Je zde příležitost pro zlepšení pooperační bolesti, zkrácení délky hospitalizace, doby zavedení močového katétru, snížení pooperačního krvácení, zlepšení kvality života a rychlejšímu návratu k běžné fyzické aktivitě, rychlejšímu návratu plné kontinence i potence a v neposlední řadě dobrému onkologickému výsledku. Tento průkazný potenciál ke zlepšení výsledků musí být primárním motivačním faktorem pro zvyšující se počet roboticky asistovaných laparoskopických radikálních cystektomií.

Výhody robotické technologie: Roboticky asistovaný výkon má ve srovnání s otevřenou operací všechny přednosti laparoskopických miniinvazivních postupů. Zůstává však otázka, zda má roboticky asistovaná operace výraznější výhody ve srovnání s laparoskopickým zákrokem. Nejvýraznější rozdíl mezi laparoskopickým a roboticky asistovaným zákrokem je intuitivní pohyb všech instrumentů. Laparoskopická operace má nevýhodu pákového efektu, kdy se špička instrumentu pohybuje v opačném směru než ruka operátora. Robotické instrumenty tento efekt eliminují, špička instrumentu se pohybuje ve stejném směru jako ruka operátora na konzoli. To umožňuje lékařům, kteří nemají zkušenost s laparoskopickou operací, snadnější přechod od „otevřeného“ k minimálně invazivnímu zákroku. Nenarušená koordinace rukou a očí, trojrozměrné zobrazení a sedm stupňů volnosti robotických nástrojů jsou vlastnosti systému Da Vinci®, které přímo ovlivňují omezení „standardní“ laparoskopické operativy. Roboticky asistovaná laparoskopie umožňuje rychlejší nácvik šití a dalších dovedností než manuální laparoskopie (5, 6). Proto je pro začínajícího laparoskopistu nácvik komplexních laparoskopických výkonů při použití systému Da Vinci® považován za kratší. Zatímco není pochyb o tom, že zkušený laparoskopista se učí mnohem rychleji, po-

kud začínají používat systém Da Vinci®, stále není zcela jasné, zda to platí i opačně, nebo zda je robotický operátor příliš „zhýčkaný“ na to, aby výkon provedl bez robotické asistence (1).

Velkou výhodou systému Da Vinci® je pohyblivost EndoWrist® instrumentů. Tato výhoda se projeví především při složité rekonstrukční operaci, jakou je například laparoskopická pyeloplastika nebo rekonstrukční fáze radikální cystektomie (konstrukce neveziky). Lékař vyškolený pro laparoskopii, který je připraven věnovat čas trénování sutury na laparoskopickém trenážeru, to však nemusí vnímat jako výhodu (3).

Ergonomie je při laparoskopických operacích narušena, a to zvláště při dlouhém trvání operace v době nácvičku. Během roboticky asistovaného zákroku konzolový chirurg zaujímá pohodlnější, uvolněnější operační polohu (sedí, lokty má podložené hrazdičkou a čelo opřené o konzoli). Nicméně operátor je při konzoli oddělen, obvykle v rohu operačního sálu, což může narušit komunikaci se sálovým týmem. Další výhodou je 3D zobrazení, i když podobné systémy jsou dnes již dostupné i pro běžnou manuální laparoskopii (7).

Nevýhody robotické technologie: Hlavní nevýhodou systému Da Vinci® zůstává jeho cena. V České republice se cena zařízení včetně výškolení dvou operačních týmů a s nástroji na prvních 100 roboticky asistovaných laparoskopických operacích pohybuje okolo 60 milionů Kč. Náklady na jednu operaci při využití všech 4 ramen robota přesahují 120 tisíc Kč. Závažnější operační nevýhodou je nedostatek taktilní zpětné vazby. Taktilní vjem, který chybí u manuální laparoskopie, je při použití robotického systému dále omezen. Pro začátečníka vede tato absence taktilního vjemu často k roztržení sutury při dotahování uzlu. Nicméně, po náležitém tréninku si konzolový chirurg zvykne provádět i extrémně precizní a přesné úkony zcela bezpečně, pouze za dokonalé prostorové vizuální kontroly. Je to podobné jako při nácvičku uzlení vlákna silou 9/0 nebo 10/0 pod mikroskopem. Řada vědeckých týmů se dnes zaměřuje na vývoj haptických technologií a v dalších generacích master-slave systémů již zřejmě bude možné taktilní zpětnou vazbu zprostředkovat.

Budoucnost robotiky v urologii: Systém Da Vinci® je určitě cenným doplňkem pro minimálně invazivní operace, vychází však z technologie vyvinuté ve druhé polovině minulého století. Systém prodělal pouze několik drobných modifikací, například přidáním 4. ramena, v nedávné době pak podstoupil vylepšení, které nabízí rychlejší nastavení a výměnu nástrojů, přístup z více stran a interaktivní displej pro asistenta. Další generace robota slibuje menší a snadněji ovladatelnou konzoli a operační vozík s haptickou technologií, která umožní taktilní zpětnou vazbu. Spektrum nástrojů pro systém Da Vinci® se bude dále rozšiřovat. Očekáváme vývoj nových EndoWrist® instrumentů a účinnějších zdrojů

energie. Další vylepšení v následujících letech bude spočívat v přenesení informací z CT nebo MRI přímo do operačního pole. To pomůže aktuálně identifikovat citlivé struktury a zabránit infiltraci nádoru při radikální onkologické operaci. Aplikací moderních počítačových technologií, k propojení rukou operátora s mikrochirurgickými nástroji

v těle, rozšíří možnosti za hranice běžné operativy. V pánevní chirurgii, kde je přesná anatomická preparace nezbytná, se zachování kontinence a potence stane více reálné, bez rizika špatných onkologických výsledků.

MUDr. Jiří Kočárek, Ph.D.
e-mail: jiri.kocarek@uvn.cz

Literatura

1. Ahlering TE, Skarecky D, Lee D, et al. Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface. *J Urol* 2003; 170: 1738–1734.
2. Dasgupta P, Jones A., Gill IS. Robotic urological surgery: a perspective. *BJU int* 2005; 95: 20–23.
3. Gillonneau B. What robotics in urology? A current point of view. *Eur Urol* 2003; 43: 103–105.
4. Kavoussi LR, Arambula-Cosio F., Mei Q, et al. Comparison of robotic versus human laparoscopic camera control. *J Urol* 1995; 154: 2134–2136.
5. Yohannes P, Rotariu P, Pinto P, et al. Comparison of robotic versus laparoscopic skills: Is there a difference in the learning curve? *Urology* 2002; 60: 39–45.
6. Searle R, Tewari A., Shrivastava A, et al. Surgical robotics and laparoscopic training drills. *J Endourol* 2004; 18: 63–66.
7. Borin JF, Abdelshehid CS, McDougall EM, et al. Loupes vs. laparoscope vs. da Vinci robot: Does higher magnification translate into improved resolution, contrast discrimination and color differentiation *in vitro*? Abstract book of the American Urological Association 2006, Annual Conference: 1160.

POSTAVENÍ NEOADJUVANTNÍ A ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ TUMORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Katolická J., Filipenský P., Rovný A.

Ambulance urologické onkologie, FN U sv. Anny
v Brně

Radikální cystektomie je v posledních 30 letech standardním přístupem v terapii invazivního karcinomu močového měchýře. Výsledky dalšího sledování ale poukázaly na to, že pouze kolem 50 % nemocných léčených radikální cystektomií pro high grade tumor, invazivní karcinom, bylo vyléčeno a většina nemocných následně zemírá pro metastatické onemocnění během 3 let od stanovení diagnózy. Na dobu přežití má samozřejmě vliv i patologický staging a rozsah uzlinového postižení. Pacienti s postižením omezeným pouze na močový měchýř, bez postižení uzlin, přežívali 5 let v 78 % a 10 let v 56 %, po dobu 5 let se rekurentní karcinom neprojevil u 85 % léčených a po dobu 10 let u 82 %. Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem bez pozitivních uzlin přežívali bez rekurence nemoci 5 a 10 let v 58 % a 55 %, a celkově po dobu 5 a 10 let přežívalo 47 % a 27 %. U pacientů s pozitivními uzlinami byl demonstrován nejhorší výsledek 5- a 10leté přežití, bez rekurence nemoci bylo 35 % a 34 %, celkové přežití 5 a 10 let bylo v 31 % a 23 %. U 90 % nemocných k návratu nemoci došlo během prvních 3 let od stanovení diagnózy, a to u třetí čtvrtin se projevil vzdálené metastázy a u 25 % nemocných došlo k lokální recidivě.

Před volbou chirurgického zákroku lze uplatnit i neoadjuvantní chemoterapii, a to na základě obecně známých předností:

- efektivní koncentrace cytostatika v nádorové tkáni
- vzhledem k růstové kinetice nádoru je účinek cytostatik v této fázi léčby vyšší
- je nepoškozená vaskularizace
- možný downstaging s redukcí radikality chirurgického výkonu
- kontrola mikrometastáz
- účinek chemoterapie může být hodnocen před chirurgickým výkonem, také následně po něm a má prognostický význam
- lepší tolerance nemocného

Největší nevýhoda pro neoadjuvantní chemoterapii je jistá nespolehlivost v hodnocení odpovědi primárního tumoru, protože se používají hodnocení klinická a ne patologická. Potenciální nevýhodou je odložení definitivní lokální terapie během podání chemoterapie, pokud se ukáže jako neúčinná, zejména u nemocných, kteří na její podání neodpoví. V neposlední řadě je chemoterapie spojená s jistým stupněm nežádoucích účinků.

Výsledky randomizovaných studií fáze III, které srovnávaly rameno s neoadjuvantní chemoterapií a následnou lokální terapií oproti ramenu pouze s lokální terapií uvádí tabulka 1. Neoadjuvance je

systémové podání cytostatik před lokoregionální léčbou u nemocných bez prokázaných vzdálených metastáz (M0).

Individuální randomizované studie nemohly pro nedostatečnou metodiku definitivně demonstrovat signifikantní zlepšení přežití pacientů léčených chemoterapií. Některé z nich použily monoterapii cisplatinou, jiné kombinované režimy. Ačkoliv ekvivalence radioterapie či cystektomie nebo kombinace obou nebyla prokázána v randomizovaných trialech, všechny z uvedených studií použily jednu nebo obě metody jako definitivní lokální terapii svalovinu infiltruujícího karcinomu močového měchýře.

Nejrozsáhlejším z nich je mezinárodní EORTC/MRC BA06 trial publikovaný v roce 1999, ve kterém bylo randomizováno 976 nemocných s T2G3, T3, T4a, N0-Nx a M0 do dvou ramen: první, kde bylo zařazeno 491 nemocných, se třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie cisplatin/metotrexat/vinblastin (CMV) a následnou cystektomií a druhé rameno, kde bylo zařazeno 485 pacientů pouze s definitivní lokální terapií bez chemoterapie. Jako lokální terapie byla zvolena cystektomie, radioterapie nebo obojí.

Medián sledování žijících pacientů byl 4 roky, další výsledky byly publikovány po 7 letech. Během 4letého sledování zemřelo celkem 485 nemocných, z toho 78,6 % v souvislosti s nádorovým onemocněním. Mortalita při chemoterapii byla 1 %, při chirurgickém výkonu 3,7 %. Třileté přežití bylo 55,5 % pro CMV versus 50,0 % pro rameno bez chemoterapie. Statisticky signifikantní prodloužení přežití bylo v rameni s neoadjuvantní chemoterapií ($p = 0,048$, hazard ratio 0,85 : 95% CI 0,72 to 1,0). Asi u jedné třetiny (32,5 %) nemocných po neoadjuvantní chemoterapii byla při definitivní cystektomii prokázána patologická kompletní remise (pT0). Studie také ale jednoznačně prokázala 8% rozdíl v přežití bez přítomnosti metastáz (53 % pro CMV versus 45 % pro druhou skupinu: $p = 0,0007$).

Malstrom et al. (1999) v norské studii randomizoval 325 pacientů léčených dvěma cykly chemoterapie doxorubicin a cisplatinou nebo bez její aplikace, předoperační radioterapií a následně cystektomií. Podle výsledků nebyl po dobu 5 let zaznamenán signifikantní rozdíl v přežití, tj. 50 % s chemoterapií a 51 % bez chemoterapie. Výsledek je limitován malým počtem pacientů. V dílčí analýze studie byl prokázán 15% benefit celkového přežití pro pacienty s T3a a T4 tumory. Tato výhoda není některými oponenty plně akceptovaná, protože design studie analýzu této podskupiny nezahrnoval.

Positivní pohled na neoadjuvantní chemoterapii u infiltruujících nádorů močového měchýře přinesly výsledky studie SWOG 8710 (Southwest Oncology Group Intergroup 0080), která byla poprvé prezentovaná na ASCO 2001 (Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology). Podle publikovaných výsledků 57 % pacientů léčených třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie MVAC s násled-

nou cystektomií přežívalo 5 let ve srovnání s 43 % nemocných léčených pouze radikální cystektomií ($p = 0,06$). Během 8,7letého sledování byl medián doby přežití téměř dvojnásobný v rameni s neoadjuvantní chemoterapií (77 v 46 měsíců $p = 0,06$). Také zde byla následně po neoadjuvantní chemoterapii prokázána patologická kompletní remise, a to u 38 % ve srovnání s 15 % nemocných bez chemoterapie. V této skupině pacientů bylo zaznamenáno vyšší (více než 90%) přežití bez známek nemoci. Je zajímavé, že v souvislosti s aplikací neoadjuvantní chemoterapie nebyla zaznamenána vyšší mortalita ani navýšení chirurgických komplikací.

Millikan et al. publikoval trial s kombinací neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie. Studie byla zaměřena k detekci 20% prodloužení (60 % vs. 80 %) přežití pro dva cykly neoadjuvantní a tři cykly adjuvantní chemoterapie M-VAC po radikální cystektomii ve srovnání s pěti cykly adjuvantní chemoterapie M-VAC po radikální cystektomii. Tento rozdíl nebyl prokázán, v každém rameni byl stejný počet úmrtí, avšak v rameni s neoadjuvantní chemoterapií byl nižší výskyt pacientů s infiltrovanými okraji resekce (inkompletní resekce); 58 % všech nemocných během 6,8leté doby sledování přežívalo bez známek nádorového onemocnění. Při následné radikální cystektomii u 40 % pacientů léčených dvěma cykly neoadjuvantní chemoterapie M-VAC byla prokázána patologická kompletní remise (pT0).

Moor na 20. International Congress on anti-cancer treatment v Paříži v roce 2002 poukázal na obecně známý fakt, že infiltrující karcinom močového měchýře je spojen s vysokým rizikem relapsu. Potenciální užitek adjuvantní chemoterapie je podporován známou chemosenzitivitou a jen malým, ale konzistentním počtem vyléčených nemocných s metastatickým onemocněním. Přes četné studie fáze II je

role adjuvantní a také neoadjuvantní chemoterapie nejistá. Selhání studií prokázat užitek asi spočívá v jejich špatné struktuře. Šest studií v adjuvanci mělo 48–110 pacientů, tedy málo na to, aby mohly prokázat signifikantní výsledek. Dvě studie nepoužily cisplatinu a další dvě byly početně tak malé, že nebyly interpretovatelné. Jiné byly kritizovány pro defekty v analýze. Studie s neoadjuvancí jsou větší. Už výše uvedené studie jako CMV versus lokální terapie měla skoro 1000 pacientů a studie SWOG s neoadjuvantním použitím M-VAC zahrnovala 300 nemocných. Obě prokázaly trend k lepším výsledkům v ramenech s chemoterapií.

Dosavadní studie v závěrech ukazují, že podání neoadjuvantní chemoterapie v kombinačních režimech založených na platinovém derivátu přináší pro nemocné s invazivním karcinomem močového měchýře signifikantní benefit v celkovém přežití (hazard ratio, 0,87; 95% CI, 0,78 to 0,98 : $p = 0,016$) dále 13% snížení rizika úmrtí a 5% benefit celkového přežití během 5 let (celkové přežití je zvýšeno ze 45 na 50 %). Tato data ale nelze aplikovat na chemoterapeutické režimy založené na monoterapii cisplatinou.

Pacienti se zachovalým močovým měchýřem musí akceptovat častější kontroly, častější invazivní procedury a možnost, že cystektomie bude nevyhnutelná v případě relapsu. Pacienti, kteří odpovědí na neoadjuvantní podání chemoterapie, jsou kandidáti na zachování močového měchýře a tato možnost je také dobrá alternativa pro ty, kteří z jiných důvodů (např. přidružené nemoci) nejsou kandidáti k radikální cystektomii. Zachování močového měchýře je sice proveditelná možnost, ale zatím nemá potvrzení v randomizovaných prospektivních studiích.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
e-mail: jkatolicka@tiscali.cz

Tab. 1. Randomizované studie fáze III s neoadjuvantní chemoterapií

Trialy	Neoadjuvantní rameno	Standardní rameno	Počet pacientů	Doba přežití
Australie/UK (2)	DDP/RT	RT	255	bez rozdílů
Canada/NCI (3)	DDP/RT nebo perop RT + cyst	RT nebo perop RT+cyst	99	bez rozdílů
Spain(CUETO) (4)	DDP/cyst	cyst	121	bez rozdílů
EORTC/MRC (5)	CMV/RT nebo cyst	RT nebo cyst	976	bez signifk. rozdílů
SWOG Intergr. (6)	M-VAC/cyst	cyst	298	benefit pro M-VAC
Italy(GUONE) (7)	M-VAC/cyst	cyst	206	bez rozdílů
Italy(GISTV) (8)	M-VEC/cyst	cyst	171	bez rozdílů
Nordic1 (9)	ADM/DDP/RT/cyst	RT/cyst	311	bez rozdílů, 15% benefit pro ADM/DDP u T3-T4a
Nordic 2 (10)	MTX/DDP/cyst	cyst	325	bez rozdílů
Abol-Enein (11)	carboMV/cyst	cyst	194	benefit v DSF s carboMV

ADM – doxorubicin, carbo – karboplatina, cyst – cystektomie, DDP nebo C – cisplatinu,

M – metotrexat, E – epirubicin, RT – radioterapie, V – vinblastin, DSF – disease-free survival

PALIATIVNÍ CHEMOTERAPIE A NOVÉ TRENDY SYSTÉMOVÉ LÉČBY U NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Bartoš J., Richter I., Sochor M.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec a.s.

Úvod: Přibližně 30 % nemocných s nádory urotelu vykazuje invazivní růst, z nich relabuje po radikální cystektomii asi polovina pacientů v závislosti na klinickém stadiu. Lokální rekurence tvoří přibližně 30 % z relapsů a vzdálené metastázy jsou detekovatelné asi u 2/3 ze všech relapsů. Ve skupině pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře je kolem 10–15 % metastazovaných v době diagnózy. Před érou systémové paliativní chemoterapie byl medián přežití metastazovaných pacientů 3–6 měsíců. Postupy neoadjuvantní a adjuvantní onkologické terapie jsou známé a dobře zavedené, vzhledem k dobré chemosenzitivitě je účinek chemoterapie dobrý a předvídatelný. Paliativní léčba relabujících a metastazovaných karcinomů močového měchýře nemá ještě zcela standardizované postupy a stále probíhají klinické studie s různými kombinacemi, nyní doplněné i o použití biologické léčby.

Vlastní sdělení: V roce 2005 byla incidence karcinomu močového měchýře 24,16/100 000 obyvatel, mortalita 7,77/100 000 obyvatel. Za posledních 20 let se incidence nádoru zdvojnásobila, zatímco mortalita si udržuje dlouhodobě vyrovnaný stav. Již z poměru incidence a mortality je zřejmé, že karcinom močového měchýře je dobře léčitelné onemocnění. V mnoha případech se jedná o definitivní vyléčení. Časná diagnostika povrchových stadií je hlavním faktorem vyléčitelnosti. Incidence IV. klinického stadia byla v roce 2005 1,16/100 000, mortalita pak 0,9/100 000 obyvatel. Tato čísla určují výrazně nepříznivou prognózu metastazovaných pacientů. Průměrná délka přežití léčeného klinického stadia IV je přibližně 9–13 měsíců.

Systémová onkologická terapie je hlavní léčebnou modalitou pokročilých, recidivujících a generalizovaných onemocnění. Vzhledem k povaze onemocnění je její záměr v případech rozsáhlého uzlinového postižení a vzdálených metastázách pouze paliativní. Dlouhodobé přežití lze očekávat pouze u lokalizovaných recidiv s nadějí druhotného chirurgického zákroku. V paliativní chemoterapii karcinomu močového měchýře se postupně s vývojem cytostatik zkoušela většina dostupných, největší uplatnění a léčebný efekt vykazují kombináční režimy založené na cisplatině.

Standardem cytostatické léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu v první linii jsou kombináční režimy založené na cisplatině. Nejlepší léčebný efekt mezi kombináčními režimy zaujímá kombinace MVAC (metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatin). Léčebné výsledky režimu MVAC převyšují monoterapii cisplatinou, režim CISCA (cisplatin, cyklofosamid, doxorubicin) a novější režim cisplatin/docetaxel. Druhým režimem alternativním k MVAC je kombinace cisplatin/gemcitabin. MVAC a kombinace cisplatin/gemcitabin mají prodloužené přežití s délkou trvání přibližně 14,8 a 13,8 měsíců. Nadřazenost jednoho režimu nebyla hodnocena srovnávacími studiemi, léčebnou odpověď lze očekávat ve 46 % u MVAC a 49 % u GC. Výsledky dlouhodobého přežití potvrzují ekvivalenci obou režimů. Tolerance a toxicita je lepší u kombinace GC, režim MVAC je lépe tolerován při použití růstových faktorů pro bílé krvinky.

Léčebné režimy založené na karboplatině nemají stejnou účinnost jako režimy s cisplatinou, nelze proto jednotlivé režimy zaměňovat. Jediná randomizovaná studie fáze III porovnávala režim paclitaxel/karboplatina (klinická odpověď u 28 %) s režimem MVAC. Režimy založené na karboplatině nelze v první linii u pacientů s dobrým klinickým stavem doporučit jako standardní režim. Jejich efektivita co do počtu kompletních remisí a délky trvání klinického efektu včetně celkové doby přežití je nižší než režimů s cisplatinou.

Monoterapeutické režimy mají rozdílnou léčebnou odpověď a trvání klinického efektu je pouze krátko-

Tab. 1. Výsledky

Studie	Počet nemocných	Chemoterapeutický režim	RR	CR	Median přežití (měs)	Léčebná mortalita (%)	závěr
Logothesis	110	CISCA vs. MVAC	46 64	25 35	9 12	1,8 0	MVAC lepší
Loehrer	246	cDDP vs. MVAC	12 39	3 13	8,2 12,5	0 4	MVAC lepší
Mead	214	MTX + vinblastine vs. CMV	19 46	7 10	4,5 7	0 4	CMV lepší
von der Maase	405	MVAC vs. cDDP + gemcitabin	46 49	12 12	14,8 13,8	3 1	Není rozdíl
Sternberg	263	MVAC vs. HD-MVAC (s G-CSF)	50 62	9 21	14,1 15,5	4 3	Není rozdíl

dobé, bez pravděpodobnosti dosáhnout kompletní remise. Odpověď lze očekávat přibližně u 12 % pacientů léčených cisplatinou a karboplatinou, 42 % u paclitaxelu, 31 % u docetaxelu, 29 % u metotrexátu, 19 % u doxorubicinu, 15 % u epirubicinu, 13 % u mitomycinu C, 35 % u 5-fluorouracilu, 14 % u vinblastinu, 29 % u ifosfamidu a 8 % u cyklofosfamidu. Nejlépe zdokumentovaný je efekt gemcitabinu přibližně u 25 % pacientů podaným v první nebo druhé linii ve velkých klinických studiích fáze II. V literatuře nejsou popsány případy dlouhodobého přežití bez známek choroby u pacientů po monoterapii. Medián přežití u těchto pacientů je kolem 6–9 měsíců. Pacienti s PS WHO 3–4 a dalšími negativními prognostickými faktory (hladina hemoglobinu, hodnota ALP, renální funkce a počet postižených lokalizací) nemají profit z kombinační chemoterapie. Jejich léčba spočívá v podpůrné terapii nebo v aplikaci cytostatické monoterapie.

Neplatinové režimy založené na gemcitabinu nebo paclitaxelu vykazují v první nebo druhé linii klinickou odpověď u přibližně 38 % a 60 % pacientů. Vzhledem k neexistenci randomizovaných studií srovnávajících paclitaxel a gemcitabin s cisplatinovými kombinacemi, nelze neplatinové režimy doporučit v první linii léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu.

Přibližně 50 % pacientů je v době recidivy nebo záchytu metastatického onemocnění v klinicky nevyhovujícím stavu (nízký PS, špatné renální funkce, komorbiditativy vylučujícím aplikaci režimů s cisplatinou. V těchto případech lze aplikovat kombinační režimy s karboplatinou nebo cytostatickou monoterapií. V literatuře není dostatek studií srovnávajících jednotlivé kombinace nebo cytostatika u pacientů v nevyhovujícím klinickém stavu. Většina léčebných schémat je srovnávána s podpůrnou léčbou. Nelze proto určit kritéria pro aplikaci jednotlivých režimů a jejich účinnost.

Definice léčby druhé linie u recidivujícího a metastatického karcinomu močového měchýře je ještě obtížnější pro neexistenci klinických dat. Výsledky studií hodnotících II. linii léčby jsou velice variabilní a neexistují prognostické, jasně definované faktory. Mezi základní prognostické faktory patří předchozí typ chemoterapie (adjuvantní/neoadjuvantní), předchozí chemosenzitivita, PS a další. Odpověď na cytostatika ve druhé linii léčby je u preparátů paclitaxel, docetaxel, oxaliplatin, topotecan mezi 0–13 %, hodnoceno malými studii fáze II. Gemcitabin vykazuje nejlepší výsledky při hodnocení léků ve druhé linii léčby, problémem je jeho časté předchozí použití v první linii. U pacientů ve výborném klinickém stavu lze indikovat kombinační chemoterapii. Režim paclitaxel/gemcitabin vykazuje léčebnou odpověď mezi 38–60 %, v závislosti na předchozím chemoterapeutickém režimu a jeho efektu.

Dalším cílem klinických studií je hodnocení nově zaváděných cytostatik. Pemetrexed, aplikovaný po selhání platinového derivátu, prokázal dobrou účinnost kolem 28 % se slušnou toxicitou korigovatelnou profylaktickým podáním dexametazonu a vitamínu B₁₂ spolu s foláty. Vinflunin je vinca alkaloid třetí ge-

nerace vykazující objektivní klinickou odpověď v 18 % a kontrolu choroby v 67 %. Randomizovaná studie fáze III hodnotila vinflunin proti podpůrné léčbě v rámci druhé linie u nemocných předléčených cisplatinou (Bellmunt et al. ASCO 2008). Jako primární cíl bylo stanoveno celkové přežití, sekundárními cíli byl PFS, RR, kontrola nemoci, tolerance, kvalita života, klinický benefit. Délka celkového přežití byla signifikantně lepší v rameni s vinfluninem (6,9 vs. 4,6 měsíců).

Biologická systémová léčba je v posledních letech dynamicky se rozvíjející léčebná modalita v onkologii. Spočívá v aplikaci cíleně působících léčiv na určité definované struktury týkající se diferenciaci, růstu a buněčné smrti u nádorových onemocnění. Předpokladem úspěšné léčby je definování cílové struktury na nádorové buňce a její přítomnost u konkrétního pacienta. Biologická léčba je v současnosti dobře zavedená u hematologických malignit, nádorů prsu, kolorekta a ledvin. V terapii karcinomu močového měchýře je v současnosti v běhu několik studií zkoumajících využití cílené biologické terapie. V rámci první linie běží dvě studie fáze II gemcitabin/cisplatin/sorafenib a gemcitabin/bevacizumab. Ve druhé linii léčby probíhají studie fáze II, např. Gallagherova, hodnotící účinnost sunitinibu s mediánem přežití 6,9 měsíců a mediánem trvání léčebné odpovědi 4,7 měsíců. Další studie fáze II ve druhé linii léčby hodnotí docetaxel s vandetanibem (inhibitor VEGFR, EGFR, RET tyrosinkinázy) nebo everolim (inhibitor mTOR). I přes dynamický vývoj biologické léčby nelze zatím jednotlivé preparáty doporučit v léčbě relabujícího nebo generalizovaného karcinomu močového měchýře pro neexistenci klinických dat.

Závěr: Nádory urotelu jsou dobře citlivé na chemoterapeutické režimy. Performance status a přítomnost vzdálených metastáz jsou nezávislé prognostické faktory přežití, stejně důležité jako typ chemoterapeutického režimu. Chemoterapeutickými režimy založenými na cisplatině lze docílit mediánu přežití 14 měsíců. Dlouhodobě žije bez známek choroby asi 15 % pacientů s recidivujícím nádorem, vstupně s dobrým PS a pouze s uzlinovým postižením bez vzdálených metastáz. Cytostatická monoterapie vede pouze nízkému procentu léčebných odpovědí s krátkým trváním. Režimy založené na karboplatině jsou léčebně méně efektivní než režimy s cisplatinou. Prognostické faktory a celkový stav určují typ léčby indikované u recidivy a metastazování nádorů močového měchýře. Jako první linie léčby u pacientů v celkově dobrém stavu indikujeme režimy založené na cisplatině a to kombinace GC (cisplatin, gemcitabin) a MVAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin, cisplatin). Režimy s karboplatinou, neplatinové režimy nebo cytostatickou monoterapii indikujeme u pacientů v celkově zhoršeném stavu. Ve druhé linii u pacientů v dobrém klinickém stavu indikujeme monoterapii nebo kombinaci paclitaxel/gemcitabin. Využití nových cytostatik nebo biologické léčby čeká na své zhodnocení klinickými studii.

MUDr. Jiří Bartoš

e-mail: jiri.bartos@nemlib.cz

ZEVNÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Kubeš J., Zapletal R., Dědečková K.

Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Úvod: Strategie léčby každého nádorového onemocnění by měla být: 1. založena na důkazech (nejlépe randomizovaných studiích); 2. kromě úspěšnosti léčby nádoru by měla brát v úvahu kvalitu života nemocných (současný důraz na protokoly zachovávající orgány); 3. měla by vycházet ze zkušeností a tradice pracoviště provádějícího terapii. Presentace shrnuje dostupné podklady pro zařazení radioterapie do léčby karcinomu močového měchýře s důrazem na protokoly zachovávající měchýř a popisuje soubor pacientů léčených v ÚRO FNB radikální radioterapií v letech 2004–2007.

Postavení radioterapie (RT) v léčbě karcinomu močového měchýře: Dosud nebyla publikována (ani není prováděna) randomizovaná studie srovnávající výsledky radikální cystektomie s radikální radioterapií. Lze tedy vycházet pouze ze srovnání výsledků pro jednotlivé modalit. Radikální cystektomie (\pm pánevní lymfadenektomie) dosahuje 5letého přežití bez známek onemocnění 40–60 % (T2 – 70 %, T3 – 40 %, T4 – 20 %) (1). Publikované výsledky pro radikální radioterapii samotnou jsou horší než tato data (například, Bargaonkar, T2 – 48 %, T3 – 26 %) (2). Zde je však třeba si uvědomit, že existuje závislost mezi lokální kontrolou (a tak i celkovým přežitím) a aplikovanou dávkou (3). Většina publikovaných prací popisujících radikální radioterapii v léčbě karcinomu močového měchýře vychází z radioterapeutických technik používaných v 80. a 90. letech minulého století a používá nízkou celkovou dávku záření. Vzhledem k technickému rozvoji radioterapie je třeba je brát s rezervou. Logickým dalším krokem ve snaze zachovat měchýř při neuspokojivých výsledcích RT samotné je potenciace léčby. V této potenciaci se nejlépe osvědčilo podávání cisplatiny samotné nebo v kombinaci s 5-fluorouracilem. Vzhledem k nepředvídatelnému efektu radioterapie se do léčebného protokolu zařadilo zhodnocení regrese nádoru po aplikaci přibližně 2/3 dávky (40–50 Gy). Při nedostatečné odpovědi se provádí radikální cystektomie, pokud je efekt přítomen,

pokračuje se do dávky kurativní. Takový postup se v literatuře označuje jako „záchovný protokol“. Výsledky takového postupu jsou srovnatelné s výsledky dosahovanými pro radikální cystektomii (celkové 5leté přežití 65 %, 5leté přežití s měchýřem 54 %) (4). Celková aplikovaná dávka se v takových situacích pohybuje již mezi 60–74 Gy. Toxicita takovýchto režimů je akceptovatelná a se zachovaným měchýřem přežívá 50–75 % pacientů.

Vlastní soubor pacientů

Metoda: V období 2003–2008 jsme v ÚRO FNB léčili kurativní radioterapií 44 pacientů. **Věk pacientů:** Medián 73,6 let (55–81 let); 28 mužů, 16 žen; interní kontraindikace k CE (100 %); Staging: T2 – 24 pacientů (55 %), T3 – 6 pacientů (14 %), T4 – 13 pacientů (31 %); N0 – 39 pacientů (89 %), N1 – 1 pacient (2 %), N2 – 3 pacienti (7 %), NX – 1 pacient (2 %); **Histologie:** Uroteliální ca – 42 pacienti (96 %), spinocelulární ca – 1 pacient (2 %), adenokarcinom – 1 pacient (2 %); grading: G1 – 4 pacienti (9 %), G2 – 9 pacientů (21 %), G3 – 31 pacientů (70 %). U všech pacientů bylo provedeno ozáření malé pánve (44 Gy/22 fr/4,5 týdne), následně celý močový měchýř (20 Gy/10 fr/2 týdny), a u vybraných pacientů bylo provedeno dosycení dávky cíleně na tumor močového měchýře (6 Gy/3 fr/0,5 týdne). Celková aplikovaná dávka byla 64 Gy (36 %), 66 Gy (2 %) a 70 Gy (62 %).

Výsledky: Medián doby sledování: 18 měsíců (1 až 53). U pacientů s dobou sledování delší než 12 měsíců ($n = 30$) je 21 pacientů (70 %) v CR, 1 pacient v PR (3 %) a u 8 pacientů onemocnění progreduje (27 %). Akutní i pozdní toxicita léčby je přijatelná, s akutní toxicitou gr 3,4 u 1 pacienta (2 %) (urol.) a pozdní toxicitou gr 3,4 u 2 pacientů (4 %) (urol.). **Závěr:** Na základě publikovaných studií a vlastních výsledků považujeme RT za účinnou a relativně netoxickou metodu léčby karcinomu močového měchýře. Přidání konkomitantní chemoterapie a zařazení orgánzachovávajícího postupu do léčebné strategie může léčebné výsledky dále zlepšit a zároveň může vést ke zlepšení kvality života nemocných. Pro zařazení protokolu je nutná velmi těsná spolupráce urologů a radiačních, případně klinických onkologů, a velmi pečlivé hodnocení léčebných výsledků.

MUDr. Jiří Kubeš, PhD
e-mail: jiri.kubes@fnb.cz

Literatura

1. De Vita, et al. Cancer, Principles and Practice of Oncology, 5th Edition. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers 1997; s. 2059.
2. Bargaonkar S, et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder: results following the introduction of a CT planning technique. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002; 14: 141–147.
3. Pos FJ, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? Int J Radiation Oncology Biol Phys 2006; 64: 1168–1173.
4. Rodel C, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. J Clin Oncol 2002; 20: 3061–3071.

DĚTSKÁ ONKOUROLOGIE A ONKO-GYNEKOUROLOGIE REKONSTRUKČNÍ A DĚTSKÁ ONKOUROLOGIE

úterý 13. ledna 2009 (16.00–18.00)

NÁDORY VARLAT U DĚTÍ – CHIRURGICKÉ ASPEKTY, MOŽNOSTI ZÁCHOVNÝCH OPERACÍ

Kočvara R., Dítě Z., Molčan J., Sedláček J.
Urologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Podle posledních zpráv se zdá, že v prepubertálním věku převažují výrazně benigní nádory varlat, většinou teratomy či epidermoidní cysty, jen vzácně stromální nádory. Dřívější statistiky hovořily o převaze nádoru ze žloutkového váčku a byly dány nejspíše nedostatečným registrováním benigních lézí. Rozdíl je patrný zejména v prepubertálním období, kdy téměř 80 % testikulárních nádorů je benigních, zatímco u adolescentů je jich méně než 40 %. Z toho vyplývá i zcela jiná taktika v operačním přístupu k nádorům varlat v dětském věku.

Vyšetření: Nález tvrdé a nebolestivé rezistence ve varleti je třeba odlišit od ostatní skrotální extratestikulární patologie. Ultrazvukové vyšetření stanoví rozsah nádoru a dále přítomnost cyst, které svědčí spíše pro benigní charakter nádoru. Zvýšení hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) odpovídá nádoru ze žloutkového váčku. U kojenců je ale fyziologicky zvýšen, do 6 měsíců věku se mohou hladiny AFP u nádoru ze žloutkového váčku překrývat s hladinami při teratomu. Smíšené germinální nádory se v prepubertálním věku téměř nevyskytují, proto i vyšetření lidského choriového gonadotropinu (HCG) má význam hlavně u adolescentů.

Taktika léčby: V prepubertálním období je radikální ingvinální orchiektomie indikována pouze u pacientů starších 6 měsíců, kteří mají zvýšené

AFP. U ostatních je třeba z ingvinálního přístupu nejprve uzavřít testikulární cévy, provést excizi, případně jen enukleaci nádoru, a doplnit okamžitou peroperační biopsii. Urgentní přístup k operaci, který je obvyklý u dospělých, je u dětí nevhodný, je třeba vždy znát hladinu AFP a dále výkon provádět během pracovní doby, kdy je peroperační biopsie k dispozici. Záchovná operace je také indikována u většiny vzácných stromálních nádorů (nádor z Leydigových či Sertolihových buněk, juvenilní granulosa cell tumor). U starších dětí, které mají při nálezů teratomu již vyjádřeny pubertální změny v okolní tkáni varlete, se doporučuje orchiektomii provést, u prepubertálních dětí není biopsie z okolí nutná. Orchiektomie je také indikována u nádorů v dysgenetické gonádě (obvykle gonadoblastomů) pokud je přítomen Y-chromosom, v prepubertálním věku maligní přeměna tohoto nádoru většinou nehrozí, nelze ji ale vyloučit.

Sledování: Prepubertální nemocní s teratomem či epidermoidní cystou nemusí být sledováni, adolescenti s teratomem ano, a to stejným způsobem jako dospělí. Nemocní po orchiektomii pro nádor ze žloutkového váčku mohou být většinou jen sledováni, protože nádor je obvykle ve stadiu I. Pokud pak vzniknou metastázy, lze je vyléčit chemoterapií (Mann et al. 2000).

Závěr: K nádorům varlat u prepubertálních chlapců je nutno přistupovat zcela odlišně než u dospělých. Pokud diagnózu maligního onemocnění nestanoví hladina AFP, je nutná peroperační biopsie s velkou pravděpodobností pro možnost záchovného výkonu; u adolescentů je obvykle postup stejný jako u dospělých. Sdělení je doplněno analýzou vlastního souboru nemocných.

doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc.
e-mail: radim.kocvara@lf1.cuni.cz

MELANOTICKÝ PROGNOM – MELANOTICKÝ NEUROEKTODERMÁLNÍ TUMOR EPIDIDYMIS – KAZUISTIKA

Dítě Z.¹, Povýšil C.², Kočvara R.¹, Ciprová V.²,
Dvořáček J.¹, Sedláček J.¹, Molčan J.¹

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Melanotický prognom je extrémně vzácný benigní nádor neuroektodermového původu. V Pub-Medu jsou popsány pouze tři případy postižení epididymis. Prognóza nádoru je většinou dobrá, ale byla již popsána maligní transformace.

Metoda: Presentujeme případ sedmiměsíčního chlapce s měsíční anamnézou tuhé nebolestivé rezistence v pravé polovině skrota.

Výsledky: Při revizi byl nalezen tuhý částečně enkapsulovaný žlutavě zbarvený tumor. Peroperační histologií byl potvrzen nádor nejasné etiologie. Tumor byl excidovaný *in toto* a varle s částí nadvar-

lete bylo zachováno. Definitivní histologické vyšetření diagnostikovalo nádor infiltrující epididymis a dosahující resekčních okrajů. Imunohistochemické vyšetření potvrdilo diagnózu melanotického neuroektodermálního tumoru (melanotický prognom). Proliferační aktivita MIB byla 1–10% tumorózních buněk – bez průkazu angioinvasze. Vzhledem k nejasnému rozsahu nádoru (tumor zasahující do okrajů preparátu) a nejasnému biologickému chování byla ve druhé době provedena orchiektomie. Chlapec je dále sledován 13 měsíců bez průkazu relapsu tumoru včetně testikulárních biochemických markerů.

Závěr: Peroperační biopsie nemusí být dostatečně přesná pro posouzení raritních epididymálních nádorů. Je proto nezbytné provést pečlivou primární excizi celého tumoru. Rozhodnutí o zachování varlete je nezbytné odsunout až do doby, kdy je k dispozici výsledek definitivního histologického vyšetření.

MUDr. Zdeněk Dítě
e-mail: zdenek.dite@lf1.cuni.cz

ONKO-GYNEKO-UROLOGIE

MINIMUM Z ONKOLOGYNEKOLOGIE PRO UROLOGY**Freitag P.**Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN, Praha

Hlavní náplň oboru onkogynekologie tvoří tři nejčastější zhoubné nádory – karcinom děložního hrdla, karcinom endometria a karcinom ovaria. Cílem sdělení je poskytnout základní informace o těchto nádorech, zdůraznit styčné oblasti s urologickou problematikou a představit některé nové přístupy.

Incidence karcinomu děložního hrdla v České republice je 19,11/100 000 žen za rok, tj. cca 1000 nových případů ročně. Důvodem této vysoké incidence je dosavadní absence organizovaného screeningu – ten je teprve v současné době zaváděn, v podobě cytologických vyšetření v akreditovaných cytologických laboratořích a ve spojení s ročními preventivními prohlídkami. Tato sekundární prevence (diagnostika a likvidace prekanceróz) je nově doplněna unikátní možností prevence primární, tj. zavedením profylaktické vakcinace proti rizikovým typům lidských papillomavirů. Obě dostupné vakcíny (Silgard a Cervarix) budou charakterizovány včetně současných pohledů na individuální či plošnou vakcinaci. V léčbě karcinomu děložního hrdla přinesla snaha o zachování fertility některé nové operační přístupy, jako je radikální trachelektomie vaginálním či abdominálním přístupem a laparoskopické pánevní a paraaortální lymfadenektomie. V radikální hysterektomii je přesněji vyjadřována míra radikality resekce parametrií, sledován princip sentinelových uzlin (včetně jejich ultramikrostagingu) a zaváděna tzv. nerve-sparing radikální hyste-

rektomie. Snížení rizika ureterálních lézí může přinést také operace bulky T1b2 tumorů po předchozí neoadjuvantní chemoterapii.

Karcinom endometria je nejčastějším gynekologickým zhoubným nádorem. Jeho incidence je 33,13/100 000 žen za rok, tj. více než 1700 nových případů ročně a má stoupající tendenci. Převažuje relativně časný záchyt hysteroskopií nebo kyretáží, indikovanými pro peri- či postmenopauzální metroragii. I přes častou interní komorbiditu je na prostá většina nemocných řešena operacně a údaje mortality a pětiletého přežití jsou příznivější než u karcinomu děložního hrdla či ovaria.

Ovariální karcinom s incidencí 21,36/100 000 žen za rok (1121 případů) má bohužel nejvyšší mortalitu – 14,18/100 000 žen za rok a nejnižší pětileté přežití kolem 40%. Příčinou je dlouho asymptomatický průběh, který je zodpovědný za převažující záchyt pokročilých stadií III a IV nádoru. Ultrasonografie a Ca 125 marker nemají dostatečnou senzitivitu, specifitu a cost-efektivitu pro zavedení organizovaného screeningu. Expertní ultrasonografie je ale významným přínosem v diagnostice a follow-up nemocných. V operační léčbě je cílem dosáhnout nulového či minimálního nádorového rezidua – k tomu přispívá radikalita vlastního výkonu, tj. kompletní stagingový rozsah operace, včetně infra- i suprakolické omentektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie, výkonech na střevech a zavádění peritonektomie či podbráničního strippingu peritonea. U primárně inoperabilních nálezů je možné konvertovat nemocné do operability (po ověření nálezu tru-cut biopsií) neoadjuvantní chemoterapií a následnou tzv. IDS – interval debulking surgery. V chemoterapii zůstává zlatým standardem režim paclitaxel/karboplatina. Nové možnosti terapie může přinést biologická léčba, zatím ověřovaná v rámci klinických studií.

*doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.
e-mail: pfreitag@vfn.cz*

EXENTERACE PÁNVE U ŽEN

Cibula D.¹, Babjuk M.², Svárovský J.¹, Sláma J.¹, Freitag P.¹, Fischerová D.¹, Pavlišta D.¹, Zikán M.¹

¹Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Exenterace pánve patří k nejradiálnějším operacím v onkochirurgii. Jsou provázeny častou morbiditou, u většiny pacientek zhoršují kvalitu života, především v důsledku nutnosti zajištění derivace moče a stolice stomií. Přesto jsou standardním výkonem v indikacích, ve kterých není jiná alternativa léčby s možností dlouhodobé nebo trvalé remise. Ve velkých souborech se 5- i 10leté přežití pacientek po těchto výkonech pohybuje okolo 50%. Přežití pacientek referovaných k exenteraci, u kterých nebyl proveden operační výkon, se pohybuje okolo 5–6 měsíců.

Nejčastější indikací exenterace pánve je recidiva pánevního nádoru po předchozí primární radioterapii. Ve velkých souborech jsou nejvíce zastoupeny recidivy karcinomu děložního hrdla, méně často karcinomu pochvy, vulvy, endometria a močového měchýře. Základní podmínkou pro provedení výkonu je absence metastáz mimo pánev. Hlavními prognostickými parametry jsou velikost nádoru,

dosah a fixace k pánevním stěnám a interval recidivy od ukončení předchozí onkologické léčby. Z uvedeného vyplývá, že pro prognózu pacientky má zásadní význam včasná diagnostika recidivy a včasné referování k chirurgickému výkonu.

Exenterační výkony vyžadují úzkou mezioborovou spolupráci, zejména při rekonstrukční fázi výkonu, která je rozhodující pro další kvalitu života. Na našem pracovišti jsou exenterační výkony pánve standardně prováděny od roku 2003, od počátku v úzké spolupráci s Urologickou klinikou. Do konce roku 2007 bylo referováno k tomuto výkonu pro recidivu pánevního nádoru celkem 49 pacientek, z toho 31 bylo indikováno k exenteraci a 19 žen výkon podstoupilo. Hlavní limitací zůstává v České republice pozdní referování vhodných pacientek ke zvážení výkonu. Téměř u 40% referovaných žen není možné výkon provést pro lokální progresi nebo nález vzdálených metastáz, ve srovnání se zahraničními soubory jsou exenterace prováděny u žen s vyšším zastoupením nepříznivých prognostických parametrů. Medián intervalu od zjištění recidivy k referování pacientky do Centra dosáhl 15 týdnů.

V práci bude prezentován aktualizovaný soubor pacientek, u kterých byl proveden exenterační výkon, se zaměřením na morbiditu a dlouhodobé výsledky.

doc. MUDr. David Cibula, Ph.D
e-mail: david.cibula@iol.cz

SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI PFIZER

úterý 13. ledna 2009 (18.00–19.00)

FESOTERODIN – NOVÉ ANTICHOLINERGIKUM PRO LÉČBU HYPERAKTIVNÍHO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Zachoval R.

Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Charakteristika

Fesoterodin je nové antimuskarinikum, které funkčně účinkuje jako proléčivo. Rychle a extenzivně se hydrolyzuje v těle všudypřítomnými nespecifickými esterázami na 5-hydroxymethyltolterodin (5-HMT), což je aktivní metabolit zodpovědný za veškerou antimuskarinovou aktivitu. Přeměna fesoterodinu na aktivní metabolit tak na rozdíl od svého farmakologického předchůdce tolterodinu obchází dráhu jaterního enzymatického systému CYP, který může mít individuálně velmi rozdílnou aktivitu. Po podání fesoterodinu je proto hladina aktivního metabolitu v krvi a jeho klinický účinek méně variabilní než u tolterodinu.

Farmakologie

Receptorová afinita a selektivita: 5-HMT je silný, ale neselektivní inhibitor vazby radioligandu na všech 5 podtypů muskarinového receptoru, přičemž hodnoty K_i leží v nízkém nanomolárním rozmezí.

Absorpce a distribuce: Fesoterodine je fumarátová sůl účinné látky ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním (4 nebo 8 mg) pro podávání jednou denně. Řada léků, které se užívají u lidí, je hydrolyzována nespecifickými esterázami, široce klasifikovanými jako cholinesterázy, karboxylesterázy a arylesterázy. Cholinesterázy se primárně zapojují do hydrolyzy léčiva v plazmě; arylesterázy v plazmě a červených krvinkách a karboxylesterázy v játrech, střevěch a jiných tkáních. Léčivo může být hydrolyzováno více než jednou esterázou na různých místech. Esterová proléčiva se široce užívají ke zlepšení absorpce léků. Fesoterodin funkčně účinkuje jako proléčivo. Rychle a extenzivně se hydrolyzuje nespecifickými esterázami na 5-HMT, aktivní metabolit zodpovědný za veškerou antimuskarinovou aktivitu. Přeměna fesoterodinu na aktivní metabolit obchází jaterní systém CYP. Systém CYP může mít individuálně velmi rozdílnou aktivitu, a tím i vliv na hladinu aktivního metabolitu v krvi. Díky rychlé a extenzivní hydrolyze nespecifickými esterázami na aktivní metabolit není fesoterodin v plazmě detekovatelný.

Biologická dostupnost 5-HMT je 52%. Po podání jednotlivé dávky nebo více dávek per os bývají plazmatické koncentrace 5-HMT úměrné dávce. Maximálních plazmatických hladin se dosahuje po přibližně 5 hodinách. Terapeutických plazmatických hladin se dosahuje po prvním podání preparátu a po aplikaci více dávek přípravku nedochází k žádné kumulaci.

Vazba 5-HMT na plazmatické bílkoviny je nízká (50%), primárně se váže na albumin a kyselý glykoprotein. Průměrný distribuční objem 5-HMT v ustáleném stavu po nitrožilním podání je 169 l.

Metabolismus: 5-HMT se dále metabolizuje v játrech se zapojením CYP2D6 a CYP3A4 na karboxy-, karboxy-N-desisopropyl- a N-desisopropyl-metabolit. Ani jeden z těchto metabolitů významně nepřispívá k antimuskarinové aktivitě fesoterodinu.

Část populace (až 10% bělochů a až 19% černochů) vykazuje nedostatečnou aktivitu enzymu CYP2D6 a patří k pomalým metabolizátorům. Zbytek populace se označuje jako rychlí metabolizátoři. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 je expozice 5-HMT zhruba dvojnásobná oproti rychlým metabolizátorům, přičemž průměrná C_{max} a AUC aktivního metabolitu je 1,7x, respektive 2x vyšší.

Vylučování: Jaterní metabolizace a exkrece ledvinami významně přispívají k vylučování 5-HMT. Po podání fesoterodinu se přibližně 70% podané dávky objeví v moči ve formě 5-HMT (16%), karboxy-metabolitu (34%), karboxy-N-desisopropyl-metabolitu (18%) či N-desisopropyl-metabolitu (1%) a menší část (7%) se vyloučí do stolice.

Poločas 5-HMT činí po nitrožilním podání asi 4 hodiny. Zdánlivý poločas po podání ústy činí zhruba 7 hodin a je omezen rychlostí vstřebávání.

Klinická účinnost

Účinnost v klinických hodnoceních fáze II: Fesoterodin byl posuzován ve 2 multicentrických, placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických hodnoceních dávkovacího rozpětí fáze IIb, s paralelními skupinami. Mezinárodní klinické hodnocení (SP582) zahrnuje 628 zkoumaných osob (fesoterodin) a americké klinické hodnocení (SP588) randomizovalo 173 zkoumaných osob s hyperaktivním měchýřem (OAB) a s urodynamicky potvrzenou hyperaktivitou detruzoru. V obou klinických hodnoceních byly zkoumané osoby léčeny placebem nebo fesoterodinem 4, 8 nebo 12 mg. Primárními výslednými ukazateli byly změna průměrného počtu močení za 24 hodin a změna průměrného počtu epizod urgentní inkontinence (UI) za 24 hodin.

- všechny 3 dávky vedly ke statisticky významnému zlepšení u počtu močení a epizod UI za 24 hodin oproti výchozím hodnotám ($p < 0,05$)
- dávka 8 mg byla při zlepšování příznaků OAB účinnější než dávka 4 mg
- dávka 12 mg vykazovala oproti dávce 4 mg vyšší účinnost, nikoliv však oproti dávce 8 mg

Spolu s tím, že dávka 12 mg nevedla k dalšímu zvýšení účinnosti, docházelo zároveň k nárůstu incidence a tíže suchosti v ústech a v souvislosti s tím i k tomu, že zkoumané osoby tento lék ve zvýšené míře vysazovali. Dávka 12 mg tedy pravděpodobně neposkytuje větší výhody oproti dávce 8 mg a nebyla zahrnuta do klinických hodnocení fáze III.

Účinnost v klinických hodnoceních fáze III:

Uspořádání klinických hodnocení: Účinnost fesoterodinu byla posuzována ve 2 klinických hodnoceních fáze III u více než 1000 zkoumaných osob s OAB. Klinické hodnocení 1 bylo mezinárodní, 12týdenní, dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami, které probíhalo ve 150 centrech v Evropě, jižní Africe, Austrálii a na Novém Zélandu u 1135 zkoumaných osob ve věku ≥ 18 let. Klinické hodnocení 2 bylo 12týdenní klinické hodnocení s paralelními skupinami, které probíhalo v 83 centrech ve Spojených státech amerických u 836 zkoumaných osob s OAB. Obě klinická hodnocení posuzovala účinnost a bezpečnost fesoterodinu 4 a 8 mg ve srovnání s placebem, přičemž klinické hodnocení 1 zahrnovalo rovněž rameno aktivní kontroly léčené jednou denně tolterodinem SR 4 mg.

Klinické hodnocení: Léčba fesoterodinem vedla oproti placebo ke statisticky významnému zlepšení příznaků OAB včetně:

- frekvence močení za 24 hodin,
- epizod UI za 24 hodin,
- léčebné odpovědi,
- epizod urgencye za 24 hodin,
- močení během dne,
- mikčního objemu,
- počtu kontinentních dní v týdnu,
- epizod středně těžké a těžké urgencye s UI.

Tyto účinky byly zaznamenány během prvního klinického posuzování, 2 týdny

po zahájení léčby a přetrvávaly po celé klinické hodnocení. Jak bylo pozorováno v jiných randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních u zkoumaných osob s OAB, u všech proměnných z mikčního deníku byl patrný výrazný placebo efekt. Tento efekt lze pravděpodobně alespoň zčásti připisat používání mikčních deníků a následnému tréninku močového měchýře, který vyplývá z toho, jak si zkoumané osoby zvyšují povědomí o svém chování v souvislosti s močením.

Klinická snášenlivost a bezpečnost

Profil snášenlivosti: Bezpečnost fesoterodinu byla podrobně ověřována v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních na celkem 2859 pacientech s hyperaktivním měchýřem:

na základě svých antimuskarinových vlastností může fesoterodin vyvolat příslušné mírné až středně závažné nežádoucí účinky;

sucho v ústech, nejběžnější nežádoucí účinek, se vyskytoval s frekvencí 28,8 % ve skupině užívající fesoterodin, oproti 8,5 % ve skupině užívající placebo; výskyt přerušení léčby z důvodu suchosti v ústech a zácpy byl nízký ($< 1\%$);

výskyt jediného nežádoucího účinku nikdy nevedl k přerušení léčby u více než 1 % pacientů.

Podíl těch, kteří léčbu vysazovali, byl celkově nízký. Kvůli nežádoucím účinkům ukončilo svou účast v registračních klinických hodnoceních celkem 5 % zkoumaných osob (placebo 3 %, fesoterodin 4 mg 5 %, fesoterodin 8 mg 7 %). Kvůli suchosti v ústech a zácpě léčbu vysadilo $\leq 1\%$ zkoumaných osob užívajících fesoterodine.

Profil bezpečnosti:

Kardiovaskulární systém: Vliv fesoterodinu na interval QTc byl posuzován v důkladném dvojité zaslepeném, randomizovaném, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin 400 mg) kontrolovaném klinickém hodnocení u 261 zkoumaných osob. U moxifloxacinu bylo prokázáno, že vede k prodloužení QTc až o 20 ms. Ve změně QTc vypočítávaného pomocí Fridericiovy metody korekce oproti výchozí hodnotě nebyl prokázán žádný rozdíl mezi aktivní léčenou a placebovou skupinou.

Centrální nervový systém: Incidence nežádoucích účinků v CNS, například bolesti hlavy, únavy a závratí, byla nízká a podobná jako u placeba.

Kontraindikace:

- přecitlivělost k účinné látce nebo k burským oříškům či sóji nebo ke jakékoli pomocné látce,
- močová retence,
- žaludeční retence,
- nekontrolovaný glaukom s úzkým úhlem, myastenia gravis,
- těžké poškození jater (Child Pughova třída C), současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 u pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní nebo renální insuficiencí,
- těžká ulcerózní kolitida,
- toxické megacolon.

doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz

SPOKOJENÝ PACIENT JAKO OPTIMÁLNÍ CÍL LÉČBY EREKTILNÍ DYSFUNKCE

Zámečník L.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Porucha erekce (erektilní dysfunkce – ED) je definována neschopností dosažení a udržení erekce potřebné pro uspokojivý pohlavní styk. Tato porucha je častá – odhaduje se, že problémy má v České republice každý druhý muž ve věku 35–65 let. Celosvětově se jedná o 13–28 % mužů ve věku 40–80 let. I když toto onemocnění významným způsobem ovlivňuje kvalitu pacientova života, většina jich lékařskou pomoc nevyhledá. Moderní léčbou ED jsou inhibitory fosfodiesterázy 5. typu. Zlepšující se erektilní funkce vede k větší spokojenosti pacienta s léčbou. Spokojenost je pak pro lékaře velmi důležitým údajem. I přes adekvátní léčbu může však

být někdy erekce pacientem hodnocena jako nedostatečná.

Požadavky na léčbu perorální medikací se od počátku éry inhibitorů fosfodiesterázy 5. typu v podstatě nemění. Pacienti chtějí lék spolehlivý, bezpečný, s minimem nežádoucích účinků, za rozumnou cenu a s různou délkou trvání efektu na erekci. Prezentované klinické práce referují o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti (Murray, 2007), kardiovaskulární bezpečnosti (Jackson, 2006), spokojenosti pacientů i jejich partnerek (Gil, 2001). Podrobně je rozebrán faktor tvrdosti erekce na spokojenost pacientů s léčbou a vliv sildenafilu na tvrdost erekce.

Sildenafil v desetileté klinické praxi dokázal, že je lékem volby u všech pacientů s erektilní dysfunkcí. Je lékem s dostatečnou účinností a kardiovaskulární bezpečností a zajišťuje léčbu vyhovující požadavkům pacientů i jejich partnerek.

*MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.
e-mail: libor.zamecnik@lf1.cuni.cz*

KARCINOM PROSTATY

středa 14. ledna 2009 (8.00–11.00)

PSA ÉRA A JEJÍ DŮSLEDKY

Dvořáček J.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Adenokarcinom prostaty (CaP) je na starém kontinentu 2. nejčastěji se vyskytující nedermatologický solidní zhoubný nádor a u mužů 3. nejčastější onkologickou příčinou úmrtí. Tvoří přibližně 11 % všech karcinomů a je příčinou 9 % ze všech úmrtí na zhoubný nádor (1). V Evropské Unii onemocnělo v roce 1998 145 000 mužů tímto nádorem a 56 000 na něj zemřelo (2). Podle údajů WHO mělo v roce 2002 na celém světě 22 milionů mužů CaP, nově diagnostikovaných bylo 10 milionů a 2,6 miliony mužů na tento nádor zemřelo. Vývoj v České republice je obdobný jako ve vyspělých západních zemích. V roce 2005 bylo v České republice hlášeno 4846 CaP a zemřelo na něj 1427 mužů. V roce 2004 byla u nás incidence 52,32/100 000 a mortalita 17,2/100 tisíc (3). Mortalita CaP přes veškerý pokrok nepoklesla, pouze se zpomalil její nárůst. Výjimku tvoří USA, kde se aktuálně dostala na úroveň počátku 90. let minulého století, je téměř konstantní a její křivka nyní nepatrně klesá. Díky velkému nepoměru mezi nárůstem incidence a poklesem mortality se počet mužů zmírājících na CaP nesnižuje, naopak jich přibývá. K těmto změnám přispívá i prodlužující se délka života, neboť přibývá mužů nad 50 let, kteří jsou rizikovou skupinou pro vznik CaP (4). Uplatňují se také silné poválečné ročníky, jejichž mužská část se nyní dostává do věku s vysokým rizikem CaP. Větší informovanost laické veřejnosti i obce lékařské a širší dostupnost kvalitní zdravotní péče vedou ke zvyšování požadavků na PSA vyšetření, a i to je jedním z vysvětlení, proč CaP neustále přibývá.

Adenokarcinom prostaty (CaP) je obecně charakteristický velmi **pomalým růstem a minimálním sklonem k agresivitě**. Je to nádor vyššího věku, jehož nebezpečí zhruba začíná po 50. roce života a s přibývajícím věkem jeho prevalence i incidence narůstají. Hlavními příčinami jeho vzdorovitosti jsou **neznalost etiologie, heterogenita a neexistence univerzální kauzální léčby**. Pozitivní rodinná anamnéza (zvláště v první linii – otec, bratr) spolu s vyšším věkem a negroidní rasou jsou hlavními rizikovými faktory. Vzniku CaP napomáhají některé nutriční vlivy (obezita, západní způsob stravování) a faktory zevního prostředí (např. nedostatek slunečního záření). Tak lze také vysvětlit nápadné geografické rozdíly v jeho výskytu. Ve vyspělých západních zemích, kde je „blahobyť“ a také se potýkají s ekologickými problémy, je jeho incidence 100× vyšší než v zemích Středního a Dálného východu, kde je tato diagnóza ojedinělá. Ve prospěch tohoto vysvětlení hovoří fakt, že migraci obyvatelstva se tyto rozdíly stírají.

Za heterogenitou CaP se skrývá pestrá škála nádorů, které se diametrálně liší přirozeným vývojem (většina nádorů roste velmi pomalu – do je-

jich manifestace uběhne od vzniku až 30 let) (5, 6) i maligním potenciálem (lokální nebo systémovou progresí). Klinicky němé jsou tzv. **okultní CaP**, odhalované zcela náhodně v rámci vyšetřování nebo léčení z jiných příčin anebo až na pitevním stole. Ty rostou tak pomalu, že se za celý život nemají šanci uplatnit, anebo vznikly v pokročilém věku postiženého, kdy je „předběhla“ jiná choroba. Další kategorií, která se objevila v souvislosti se zavedením prostatického specifického antigenu (PSA) a následně s ním svázaného screeningu, je **indolentní CaP**. Tento typ je diagnostikován v preklinickém stadiu (v době kdy nevyvolávaly žádné obtíže) a jeho osud je nejistý. V průběhu let se však může, ale nemusí klinicky uplatnit, a to vzhledem v závislosti na předpokládané době dožití (čím mladší je nemocný, tím větší je jeho potenciální nebezpečí) anebo obecně pro svoji „benigní“ povahu. Nejzávažnější kategorií jsou klinicky manifestní, **signifikantní CaP**, které bez léčení, s výjimkou mužů jinak těžce nemocných nebo ve vysokém věku, progredují a nemocného zahubí. Stávající možnosti přesně jednotlivé nádory odlišit jsou nedostatečně spolehlivé, a proto okultní a částečně i indolentní jsou diagnostikovány a léčeny zbytečně nebo předčasně. U signifikantního CaP je léčení naopak někdy opožděné a u části z nich dokonce nedostatečné (vysoce rizikové CaP). Situaci komplikuje i možnost náhlé změny chování nádoru, které není ojedinělá. Zde jde těžko říci, zda nešlo o chybný staging anebo zda se skutečně chování nádoru změnilo. Na vysvětlení čeká zřetelný **nepoměr mezi histologickou prevalencí CaP (30 % u 50letých mužů) a jeho klinickou incidencí**.

Klíčové pro kliniku CaP zůstává, že **presnou biologickou povahu jednotlivých CaP nelze zatím stále stanovit** a že jsme na základě klinických i histologických charakteristik schopni chování nádoru pouze předpovídat, a to s různou přesností. Obojí hodnocení má své limity, a tak nejsme například schopni určit **přítomnost mikrometastáze** klinickými metodami jasně lokalizovaného (na prostatu ohraničeného) nádoru. V této situaci proto nelze zcela přesně stanovit, zda změna růstového potenciálu je proti našim předpokladům skutečnou změnou chování anebo chybou prognózování.

„PSA éra“

Počátkem 90. let minulého století byl do klinické praxe zaveden prostatický specifický antigen (PSA), který vedl k převratným změnám v problematice CaP. Od jeho zavedení se hovoří o tzv. **PSA éře** (7). Zásadní změnou je především posunutí diagnostiky CaP do preklinického stadia (do doby, kdy se klinicky ještě neprojevil). Před 20 lety byl u více než 50 % nemocných CaP diagnostikován v pokročilém, metastatickém stadiu a 75 % z léčených zemřelo během 3 let (8). Díky PSA počet metastatických CaP poklesl na méně než 10 %. Převážná většina CaP (více než 90 %) je nyní diagnostikována v raném stadiu. Jde o lokalizované anebo lokálně pokročilé CaP, u kterých je velká pravdě-

podobnost vyléčení některým ze způsobů definitivní terapie (radikální prostatektomie, ozáření). V USA se u léčených CaP 5leté přežití pohybuje kolem 98% (9). Charakteristické pro dnešní CaP je nižší iniciální PSA, jehož hodnota se snížila ve značném procentu i pod 4 ng/ml (v PCPT studii mělo 26,9% mužů s PSA 3,1–4,0 ng/ml) (10). Pokles je patrný u Gleasonova skóre (nyní převažují CaP s PSA ≤ 7) a snížil se i průměrný věk ze 70 na 65 let. Omlazení pacientů s CaP přináší nové problémy, které jsou spojeny hlavně s tím, že podstatná část z nich vede po všech stránkách aktivní život včetně pohlavního a i jejich předpokládaná délka dožití (life expectancy) překračuje latentní časový interval, po jehož překročení se zvyšuje pravděpodobnost, že i dosud insignifikantní CaP se může klinicky uplatnit. Většina současných CaP je diagnostikována z biopsie prostaty (BP). Nejčastějšími indikacemi pro BP (T1c) jsou zvýšená hladina PSA (hraniční hodnota 4 ng/ml s tzv. šedou zónou 4–10 ng/ml, které byly stanoveny arbitrárně) a méně častěji nález na prostatě při per rectum vyšetření. (11). Ojediněle je zdrojem pro histologickou diagnózu operačního preparátu získaný po operacích pro benigní hyperplazii prostaty (T1a–T1b), případně po cystoprostatektomii. PSA je marker specifický pro epitelální prostatickou buňku, a proto může být zvýšen i u prostatitidy nebo BHP. Nízká specifita PSA (asi 50%) nedovoluje přesné rozlišení výše uvedených onemocnění od CaP, což vede ke zbytečným indikacím k BP (12).

Podstatnou změnou je **vyjadřování rizikosti progresu anebo recidivy po definitivní lokální léčbě**, která je nadřazena rozsahu nádorového postižení (TNM). Na počátku PSA éry existoval názor, že definitivní lokální léčba vede k vyléčení lokalizovaného nádoru. Ukázalo se však, že až 40% mužů i po správně indikaci a lege artis provedené definitivní lokální léčbě má do 10 let PSA a následně i klinickou recidivu. To si vynutilo zcela jiný přístup u časných stadií CaP, které nyní dělíme podle rizika progresu na: nízko-, středně a vysokorizikové (13). U středně- a vysoko rizikových je lokální léčba nedostačující, a proto je nutné léčit multimodalitně. Pevnou součástí multimodalitní léčby je androgenní deprivace. Také u CaP se stále více prosazuje trend k menší invazivitě. Projevuje se to například snahou o konzervativní způsob léčby u nízko rizikových CaP a také zaváděním fokální ablační léčby, jejíž příchod se váže na zdokonalení zobrazovací metod (magnetická rezonance – spektroskopie) při diagnostice a lokalizaci CaP.

Završila se „honba“ za všemi CaP bez rozdílu, která končila jeho nemilosrdným zničením, aniž by byly brány ohledy na nežádoucí důsledky aktivní léčby,

a to bez ohledu na jeho povahu a na životní „vyhlídky“ postiženého. Cílem moderní urologie je léčit pouze signifikantní CaP a pokud možno s co nejmenším sekundárním poškozením nemocného. Úkolem musí být dosažení maximálního léčebného efektu při minimalizaci nevyhnutelného iatrogenního poškození. Nechceme také, aby nevléčitelní nemocní doživořili, ale důstojně dožili, a u ostatních, aby léčebný efekt provázela co nejpříjemnější újma v důsledku nežádoucích nebo vedlejších účinků léčby. Z tohoto pohledu se také stále více uplatňuje při rozvahách o způsobu léčby i hledisko komorbidit (např. Charlesonův index komorbidit) (14), které s přibývajícím věkem nabývají na významu. Jsou pro nemocné větším nebezpečím než CaP a také převažující příčinou smrti.

U potenciálně signifikantních, které aktuálně anebo perspektivně nemocného ohrožují, lze zvolit vyčkávací taktiku.

Před jaké problémy urologii postavila PSA éra?

Jsou to zbytečné léčení tzv. okultních – indolentních CaP (takových, které byly objeveny PSA screenin- gem a které by se velmi pravděpodobně za života nemocného klinicky neprojevíly) a nedostatečné léčení vysokorizikových CaP. Nádorů s vysokým maligním potenciálem, které lze současnými léčebnými prostředky ovlivnit s velkou nejistotou.

Patří sem ale také problémy spojené s odloženou léčbou CaP (aktivní sledování). U ní existuje několik pro a proti. Nemocný se musí při rozhodování o způsobu léčby vyrovnat nejenom se stresem, který vzniká z obavy o vlastní život, ale i s problémy, kterému přinese zvolená léčba. Každá aktivní léčba CaP má vedlejší nežádoucí účinky, které v menší či větší míře poškozují nemocného a vedou ke snížení kvality jeho života (QoL). Zejména mladší muži (v dobré kondici a sexuálně aktivní), jejichž partnerky jsou léčebnou „perspektivou“ velmi frustrovány, vítají možnost „bezpečného“ oddálení začátku léčby CaP (15–17). Zde je podmínkou compliance nemocného, spolehlivost při pravidelných kontrolách a souhlas k rebiopsii.

Aktuální dilemata CaP

1. Aktivní léčbu vyžaduje ~ 50% CaP.
2. Každý způsob aktivní léčby v různé míře nemocného poškozuje.
3. Přehnaná diagnostika.
4. Přehnané léčení.

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
e-mail: jan.dvoracek@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of Cancer incidence and Mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002; 38: 99–166.
2. Schersten T, et al. Prostate cancer screening: evidence synthesis and update (INAHTA Point Project). Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department Basque Government (Oesteba), 1999.

3. <http://www.svod.cz>
4. **Walsh PC, Wirthington JF.** Dr Patric Walsh 's Guide to Surviving Prostate cancer., 2nd edn. New York: Warner Books Inc. 2007.
5. **Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S.** Prostate-specific anigen levels in the United States: impli-cationc of various definition for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1132–1137.
6. **Klotz L.** Conservative treatment strategies for localized fovourable-risk prostate cancer. In Feneley M, Payne H. *Thrapeutic Strategies in Prostate Cancer*, clinical Publishing Oxfords an imprint oh Atlas Medical Publishing Ltg. 2007; 89–98.
7. **Wang MC, Valenyuela LA, Murphy GP, Chu TM.** Purification of a human prostate specific anti-gen. *Invest Urol* 1979; 17: 159–163.
8. Cancer of the prostate. *The Lancet* 1959; 273: 398–399
9. SEER Cancer Statistic Review, 1975–2003. Bethesda: National Cancer Institute 2005.
10. **Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al.** Assessing prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–534.
11. **Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr, et al.** Prostate cancer detection in clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146–1152; discussion 1152–1154.
12. **Dvořáček J.** Rakovina prostaty. In Dvořáček J, Babjuk M, et al. *Uronkologie*. Praha: Galen 2005; 225–230.
13. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowitz SB, et al.** Biochemical outcomes after radical prosta-tectomy, external beam radiation, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974.
14. **Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–383.
15. **Robertson C, et al.** Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruption in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centrers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 319–329.
16. **Sainsbury R, et al.** Effect on surfoval of delays in referral of patiens with Brest-cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet* 1999; 353: 1132–1135.
17. **Roncoroni L, et al.** Delay in the diagnosis and outcome of colorectal cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 173–178.

SCREENING KARCINOMU PROSTATY (CAP) A JEHO ÚSKALÍ EUROPEAN RANDOMIZED STUDY OF PROSTATE CANCER (EORTC) A PROSTATE, LUNG, COLON AND OVARY (PLCO) STUDY (NATIONAL CANCER INSTITUTE)

Študent V.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Pokud je plánován screeningový program pro nějaké onemocnění, měly by být položeny nejméně tyto klíčové otázky:

- Existuje screeningový test signifikantní pro závažné onemocnění?
- Je screeningový test dostatečně přesný pro detekci daného onemocnění?
- Ovlivní screeningový test výsledky léčby onemocnění?
- Může použití screeningového testu způsobit nějaké poškození pacienta?
- Přinese užití screeningového testu více prospěchu či užítku než je škody?

Následující sdělení shrnuje odpovědi na některé aktuální otázky týkající se screeningu karcinomu prostaty.

Existuje screeningový test signifikantní pro závažné onemocnění?

Po rakovině plic je karcinom prostaty (CaP) druhou nejčastější příčinou úmrtí v USA a v Kanadě. Ve věku 79 let má muž 1 : 8 šanci, že u něj bude diagnostikován KP. Ale mnohem menší šanci, že na KP skutečně zemře. V letech 1998–2002 stoupla incidence CaP u Afro-Američanů až k číslu 272/100 000 mužů. Jedná se o nejvyšší incidenci na světě.

V USA incidence CaP roste stabilně od roku 1969, ale podstatně se zvýšila ke konci 80. a počátkem 90. let minulého století. Epidemiologové soudí, že zprvu incidence stoupla díky rozšíření TURP během 70. a 80. let. Ale koncem 80. let a počátkem 90. let se začal užívat k diagnostice CaP prostatický specifický antigen (PSA) a díky tomu patrně stoupla i incidence CaP. V současné době se odhaduje incidence CaP v USA na 164/100 000, mortalita 30,3/100 000 mužů (2006).

V České republice patří CaP mezi nejčastěji diagnostikovanou malignitu mužské populace. Jeho incidence neustále narůstá a je 96,8/100 000 mužů (2005). Mortalita CaP zůstává v České republice i přes nárůst incidence relativně na stejné úrovni, představuje 28,2/100 000 mužů.

V České republice neprobíhá žádný celostátní screeningový program záchytu CaP. Jen v Olomouckém kraji probíhá program včasné detekce karcinomu prostaty Capros, který má některé zajímavé výsledky; přesto není incidence ani mortalita CaP v tomto regionu ve srovnání s okolními regiony nějak

významněji odlišná, snad z důvodů jeho poměrně krátkého trvání.

O to zajímavější jsou dvě rozsáhle studie, které současně probíhají ve světě.

Jejich současné aktuální výsledky jsou shrnuty v následující části abstraktu.

ERSPC study (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)

- situace v říjnu 2008
- ERSPC study cíle
- mortalita CaP
- morbidita CaP
- kvalita života
- analýza od 2004–2007

Studie ERSPC proběhla v Belgii, Španělsku, Francii, Švýcarsku, Holandsku a ve Švédsku.

Provedena analýza 267 352 mužů v 8 centrech. Bylo 31 535 úmrtí z různých příčin, což je 11,8 %. Bylo diagnostikováno 14 060 karcinomů prostaty, z nich zemřelo 2800 mužů, na karcinom prostaty asi 25 % z nich, což bylo v absolutních číslech 608 mužů.

Pacienti zachyceni s metastázami v době diagnózy

Ve švédské části studie (randomizováno 20 000 mužů) bylo s metastázami ve screeningovém rameni zachyceno 24 mužů vs. 47 mužů v kontrolním rameni. To znamená redukci výskytu metastáz o 48,9 %.

V holandské části studie (randomizováno 42 376 mužů) bylo zachyceno 116 mužů vs. 158 mužů s metastázami. V tomto případě byla zjištěna redukce výskytu metastáz o 27 %.

Sekundární analýza prokázala význam screeningu pro jednotlivce již v dřívějších studiích (Cuzick et al. 1997).

Sekundární analýza studie ERSPC prokázala statisticky významný ($p = 0,01$) výsledek screeningu pro jednotlivce s metastatickým onemocněním.

Závěry: ERSPC by měla ukázat význam screeningu na mortalitu karcinomu prostaty. Užití nomogramů a rizikových faktorů (PSA, PSAV, PSAD, fPSA) snižuje nadbytečné biopsie.

Plátcí zdravotní péče budou vyžadovat konzistentní informace, jakým způsobem provádět screening.

Musíme se vyhnout overtreatmentu.

Studie PLCO (Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial)

Své výsledky shrnuje v BJUI dec. 2008 skupina autorů hodnotící výsledky multicentrické randomizované studie PLCO.

V období 1993–2001 byl nábor do studie a screening probíhal v letech 1993–2006. Ukončení studie je plánováno v roce 2015. Cílem bylo popsat výsledky prvních 4 kol screeningu (T0–T3) rakoviny prostaty. V PLCO pro rakovinu prostaty bylo posuzováno, zda roční screening KP za použití PSA a DRE (vyšetření per rectum) snižuje mortalitu na karcinom prostaty (prostate cancer-specific mortality).

Bylo hodnoceno 38 349 mužů ve věku 55–74 let, byli randomizováni dle každoročního screeningu pomocí PSA (abnormalní > 4,0 ng/mL) a DRE.

Výsledky: Karcinom prostaty byl diagnostikován u 1902 mužů (4,9 %). Při screeningu zachycený KP byl v prvním roce u 549 případů, v 5,8% se jednalo o klinická stadia T3–4 a v 34% s Gleasonovým skórem 7–10. Kdežto v následujících obdobích detekované KP bylo detekováno 1054 případů, ve stadiu T3–4 (4,2 %), 24–27% s Gleasonovým skórem 7–10.

Závěry: Současné výsledky seriálu screeningu karcinomu prostaty jsou obdobné těm, které byly publikovány v předchozích multicentrických studiích. Určení efektu využití PSA pro screeningové metody ovlivňující mortalitu karcinomu prostaty vyžaduje další sledování.

Jak provádět screening po roce 2008?

Screening není v současné době doporučováno provádět plošně. Je ale doporučována „Včasná detekce karcinomu prostaty“.

Tzn., že muž informovaný o možném riziku i asymptomatické existence karcinomu prostaty s životní vyhlídkou nejméně 10 let má zájem se sám nechat vyšetřit a eventuálně dále léčit. K včasné detekci CaP využíváme PSA a vyšetření per rectum.

Pokud užíváme PSA a jeho hodnota je vyšší než jeho věkově střední hodnota PSA, reálně existuje zvýšené riziko karcinomu prostaty.

Věkově střední hodnoty doporučovány jsou uvedeny v tabulce.

Věková skupina	Medián PSA (ng/ml)
40–49	0,7
50–59	0,9
> 60	1,4

doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D
e-mail: studentv@seznam.cz

JE OPRAVDU NUTNÉ LÉČIT KAŽDÝ LOKALIZOVANÝ KARCINOM PROSTATY?

Fillo J.

Urologická klinika LF UK, Bratislava

Medzi incidenciou karcinómu prostaty (KP) a mortalitou na KP je významný rozdiel. Incidencia na KP celosvetovo bola v roku 2000 (štandardizovaný prepočet prípadov podľa veku) 542 990. Mortalita na KP pritom bola -204 313 prípadov (1). Podľa štatistických údajov z roku 2000 bola pravdepodobnosť úmrtia na KP 1 : 6. Toto viedlo mnohých autorov k úvahám či neliečime väčšinu pacientov s KP zbytočne.

Vďaka skríningu pribúda tých, u ktorých liečenie nie je potrebné. Muži umierajú viac s KP, ale nie na samotné ochorenie. Problémom ostáva ako ich odlišiť od tých, ktorí liečbu potrebujú.

Skríning pre KP je založený na biopsii prostaty u mužov s PSA nad empiricky stanovenou hladinou s alebo abnormálnym nálezom pri vyšetrení cez konečník. Welch a spol. (2) vypočítali, že v USA je 2,74 milióna mužov vo veku 50–70 rokov s PSA nad 2,5. Ak by mali všetci muži v tejto skupine urobiť PSA test a PSA nad 2,5 by bolo ako kritérium pre biopsiu prostaty, to by znamenalo, že len v samotných USA by bolo diagnostikovaných 775 000 prípadov. Toto je o 543 000 viac ako 232 000 prípadov, ktoré boli diagnostikované v roku 2005 a 25× viac ako 30 350 mužov, ktorí umierajú na KP ročne v USA.

Viaceré štúdie autopsií u mužov, ktorí zomreli na inú príčinu, potvrdili, vysokú prevalenciu histologickej diagnózy KP (3). Veľká časť z týchto histologických, alebo (latentných) KP nikdy neprogreduje a neprejaví sa počas života. Od zavedenia PSA skríningu, riziko výskytu KP počas života sa skoro zdvojnásobilo z okolo 10 % pred PSA érou na 17 % (4).

Agresivita ochorenia sa dá do určitej miery predpovedať pomocou existujúcich klinických parametrov. Najčastejšie a najviac sa používajú stupeň diferenciácie nádoru (grade) alebo Gleasonovo skóre (GS), PSA a rozsah (stage) nádoru. Pacienti s priaznivým rizikom majú GS 6 alebo menej, PSA 10 alebo menej a stage T1c–T2a ochorenia.

Výsledkom skríningu je vyšší počet novo diagnostikovaných pacientov s priaznivým rizikom, ktorý predstavuje 50–60% pacientov. Aj keď majú pacienti s týmto charakteristikami mnoho priaznivejších prirodzených priebehov a progresiu ako tí s vyšším GS alebo PSA, niektorí predsa progredujú do pokročilého štádia KP a smrti.

Nedávno boli referované aktualizované výsledky 20-ročného sledovania veľkého súboru pacientov zo štátu Connecticut, ktorí boli liečení len (watchful waiting) – pozorným sledovaním. S GS 6 zomrelo na KP za 20 rokov 23 % pacientov, v skupine s GS 7 umrelo na KP 65 % (5). Tieto výsledky potvrdili význam GS. Navyše nedávno znova prezreli a prehodnotili pôvodné histologické nálezy podľa súčasného GS. Zistili, že mnohé pôvodné GS 6 by boli dnes 7

(6). Výsledky z tejto štúdie predstavujú najhoršie očakávané výsledky neliečených pacientov s GS 6. Prirodzená mortalita neliečených pacientov s KP a GS 6 môže byť asi 10 % za 20 rokov.

Štúdie z autopsie dokázali (2), že KP typicky začína v 3. alebo 4. dekáde života. To znamená, že u väčšiny pacientov môže byť obdobie pomalej subklinickej progresie, ktorá trvá približne 30 rokov a je nasledovaná obdobím klinickej progresie potenciálne metastatického ochorenia a smrti trvajúce asi 15 rokov. Z tohto vyplýva, že väčšina pacientov má dlhé obdobie, kedy sú liečiteľní. Zvlášť to platí pre pacientov s priaznivým rizikom a malým objemom nádoru.

V štúdií Prostata Cancer Prevention Trial (PCPT) boli opakovane robené biopsie prostaty bez ohľadu na PSA. Prekvapivo až 24 % pacientov z placebovej skupiny malo v priebehu 7 rokov diagnostikovaný KP. Rutinnými biopsiami prostaty bez ohľadu na PSA sa diagnostikujú latentné mikrofokusy KP u mnohých mužov. Pritom celoživotné riziko ochorenia na KP zostáva menej ako 3% (7).

Dve štúdie sa pokúsili zistiť rozsah diagnostikovaného klinicky nesignifikantného ochorenia. Predpokladajú, že sa pohybuje od 30–84% pacientov (8, 9). Faktory, ktoré k tomuto prispievajú, sú zvýšené použitie PSA skríningu a rozšírenie biopsií na 8–13 vzoriek. Navyše biopsie sa často opakujú, pokiaľ nie je diagnóza KP. Viac biopsií znamená viac KP diagnostikovaných a viac klinicky nesignifikantného ochorenia (tak isto aj klinicky signifikantné prípady). Pacienti s diagnostikovaným KP pri skríningu s priaznivými prognostickými faktormi sú diagnostikovaní omnoho skôr vo vývoji ochorenia ako ostatná nevyšetrovaná populácia. Pravdepodobne majú KP s dlhším a benignejším priebehom.

Identifikácia agresívneho ochorenia u pacientov s priaznivým rizikom

Egawa a spol. (10) vyšetřovali PSA doubling time (PSADT) (je to čas, za ktorý sa PSA zdvojnásobí) pred radikálnou prostatektómiou a zistili, že ak bol (PSADT) kratší ako 3 roky, bol častejší výskyt pT3 pri radikálnej prostatektómii. Mc Laren a spol. (11) tiež sledovali PSADT pri pozornom sledovaní pacientov a zistili, že ak bol PSADT menej ako 3 roky, bol spojený s klinickou progresiou (zväčšenie palpovateľného uzlíka, alebo nárast v T) u viac ako 80 % pacientov. D'Amico a spol. (12) referovali, že u pacientov, ktorí mali nárast PSA viac ako 2 ng/ml ročne pred operáciou, bola KP špecifická mortalita po 7 rokoch 15%. Žiadny pacient s PSADT menej ako 2 ng/ml/rok pred operáciou neumrel na KP. Vzostup PSA viac ako 2 ng/ml ročne u pacientov s PSA 6 ng/ml korešponduje s PSADT okolo 3 roky alebo menej a identifikuje túto skupinu ako rizikóvu. Asi 20 % pacientov zo skupiny s priaznivou prognózou má PSA rýchlosť (velocity) viac ako 2,0 ml ročne; 7 % z nich umrie do 10 rokov.

Aktívne sledovanie

Pretože predpoveď klinicky nevýznamného ochorenia bola problematická a nepresná, bola vyvinutá

alternatívna stratégia. Každý pacient bol zaradený do protokolu s prísny monitorovaním. Pri prejavoch progresie ochorenia sa vykoná kuratívna záchranná liečba. Toto sa nazýva aktívne sledovanie. Choo and Klotz (13) prví referovali o prospektívnom aktívnom dohlade. Do protokolu zahrnuli aj prípadnú neskoršiu intervenciu pre prípady s rýchlou progresiou PSA, alebo histológie (grade) pri opakovanej biopsii. Vstupné kritériá boli T1c, alebo T2a KP, GS menej ako 6 a PSA menej ako 10. Pre pacientov s vekom nad 70 kritéria boli rozšírené na GS 7(3+4) a PSA menej ako 15. V štúdiu bolo 299 pacientov s priemerným vekom 70 rokov (od 49 do 84). 80% pacientov malo GS 6, alebo menej a PSA menej ako 10 (priemerne 6,5 ng/ml). U pacientov sme sledovali PSA každé 3 mesiace prvých 2 rokov, potom každých 6 mesiacov. Biopsiu opakovali po roku, a potom každých 4–5 rokov až do veku 80 rokov (tab. 1). 101 (34%) pacientov vystúpilo z tohto protokolu po 72 mesiacoch priemerného sledovania, 198 ostalo pod aktívnym dohľadom. Z pacientov, ktorí vystúpili, malo rýchlu progresiu PSA 15%, klinickú progresiu 3%, histologickú progresiu 4%. Samovoľne vystúpilo zo sledovania len 12,5% pacientov. Pri priemernom sledovaní 7 rokov (2–11 rokov) bolo celkové prežitie 85% a na KP špecifické prežitie 99%.

Tab. 1. Aktívny dohľad (14)

<p>Vstupné kritériá</p> <p>Gleason skóre ≤ 6</p> <p>T1c–T2a</p> <p>V závislosti od veku a komorbidít: < 3 vzorky pozitívne a < ako 50% pozit. z každej vzorky</p>
<p>Schéma sledovania</p> <p>PSA, DRE každé 3 mesiace prvých 2 rokov, potom každých 6 mesiacov, pokiaľ je PSA stabilné.</p> <p>Biopsia prostaty (10–12 vzoriek) po prvom roku a potom každé 3 roky do veku 80 rokov.</p> <p>Voliteľné TRUS pri každej 2 návšteve.</p>
<p>Intervencia</p> <p>Ak je PSADT < ako 3 roky (u väčšiny prípadov založené na aspoň 8 pozorovaniach).</p> <p>Ak je progresia v grade na GS 7 (4+3) alebo vyšší (asi 5% pacientov).</p>

Len 3 pacienti zomreli na KP. Všetci mali PSADT menej ako 2 roky a umreli v 3,0, 5,1 a 5,2 roku po stanovení diagnózy. Táto rýchla progresia po stanovení diagnózy naznačuje, že títo pacienti mali skryté metastázy už v čase prvých prejavov ochorenia a výsledok by neovplyvnila ani skoršia liečba. Priemerné PSADT bol 7 rokov; 22% malo PSADT menej ako 3 roky, 42% malo PSADT viac ako 10 rokov. Toto naznačuje neaktívny priebeh ochorenia u týchto pacientov.

GS ostalo stabilné u 92% pacientov, 8% malo progresiu alebo pôvodne podhodnotenie. Toto je podobné ako v iných prácach a predstavuje 4% rýchlosť progresie za 3 roky. Z tejto skupiny 29 pacientov (10% z celej štúdie) malo radikálnu prostatektómiu pre skrátenie PSADT alebo progresiu v grade. Všetci mali pôvodne GS 5–6 a PSA menej ako 10 ng/ml a stage T1–2. Konečná his-

tológia bola PT2 u 18 pacientov (64%), PT3a malo 11 pacientov a pT3c 1 pacient a N+ 1 pacient. Medzi pacientmi s PSADT menej ako 3 roky (18 pacientov) len 7 malo pozitívny okraj. Toto ukazuje, že aj pri oddalenej liečbe ostala väčšina pacientov kurabilnom štádiu.

Diskusia: Široké využitie PSA skriningu malo pozitívny výsledok, keď sa identifikovali pacienti a život ohrozujúcim KP v čase keď je ešte liečiteľný a negatívny výsledok, že sa zistilo mnoho pacientov s nie život ohrozujúcou chorobou, ktorí sú pravdepodobne nadbytočne liečení. Rozumné riešenie je ponúknuť agresívnu liečbu pacientom s stredným a vysokým rizikom a malú, alebo žiadnu liečbu skupine s nízkym rizikom. Títo pacienti by mali byť starostlivo sledovaní a liečení až vtedy, ak sa ukáže dôkaz o rýchlej progresii PSA, alebo zhoršenie histologického nálezu pri opakovanej biopsii.

U mladších pacientov na aktívnom dohlade veríme, že optimálny prah PSADT pre radikálnu intervenciu je okolo 3 roky alebo menej (bolo to 22% pacientov v štúdiu). Pre pacientov s PSA 6–10 ročný nárast o 2 ng/ml je tiež nepriaznivý faktor popísaný D'Amicom. Tiež treba brať do úvahy psychologický efekt žiť mnoho rokov s neliečenou rakovinou ako časovnou bombou, alebo Damoklovým mečom. Môže to viesť k depresii alebo iným nepriaznivým účinkom? Na tieto otázky odpovedala štúdia zo Švédska (15). V randomizovanej štúdiu radikálna prostatektómia alebo sledovanie nezistili žiadne rozdiely po 5 rokoch v oboch skupinách pacientov. Ustarostenosť, strach a depresia boli rovnaké v oboch skupinách. Aj keď dohľad je stresujúci pre niektorých mužov, skutočnosť je, že väčšina pacientov s KP, či už sú liečení alebo nie, sa obáva rizika progresie. Strach z vzostupu PSA je bežný medzi oboma skupinami. Poučením pacientov o nízkom riziku ochorenia možno tieto pocity významne ovplyvniť.

Záver: PSA testovanie zisťuje KP častejšie v liečiteľnom štádiu. Pacienti so stredným a vysokým rizikom majú výhodu včasnej diagnózy a liečby. Liečenie všetkých pacientov s KP zistených pri PSA testovaní má za následok státisíce pacientov, ktorí sú podrobení zbytočnej liečbe s jej vedľajšími účinkami. V súčasnej dobe nemožno vypracovať návrh stratégie aktívneho sledovania, ktorý by bol založený na dôkazoch. Odporúčania s zhrnuté v tabuľke 2.

Vždy je nutné rešpektovať pranie pacienta (informovaný súhlas). Hodnota PSADT menej ako 2 roky, zhoršenie GS pri opakovanej biopsii by mali viesť k prehodnoteniu liečby.

Tento prístup prebieha v súčasnosti vo viacerých štúdiách a predbežné výsledky ukazujú, že je to možné. Napríklad vo švédskych štúdiu, kde je sledovaných 7784 mužov, po 4 rokoch ostáva na aktívnom sledovaní len 2065 mužov (26%) (16).

EAU guidelines 2008 Lokalizovaný KP – pozorné vyčkávanie, aktívne sledovanie.

Indikácie pre odloženú liečbu pacientov s KP (Nx – N0, M0):

Tab. 2. Návrh stratégie aktívneho sledovania (1)

Návrh	Kritériá
I. Výber	<ul style="list-style-type: none"> – pacienti vo veku < 75 rokov, predpokladané prežitie > 10 rokov – T1a, T1c alebo T2a – PSA < 5–8, alebo PSAD > 0,1, alebo f/PSA ≥ 19% – GS ≤ 6 žiadny GS 4 – žiadosť pacienta (kvalita života) – jedna bioptická vzorka pozitívna so zastúpením KP < 30%
II. Odporúčenie pre sledovanie	
načasovanie	každé 3 mesiace 1. a 2 rok. Potom 1× za 6 mes.
fyzikálne vyšetrenie	DRE
laboratórne vyšetrenie	PSA, PSADT, kreatinín
zobrazovacie metódy	TRUS 1× ročne (pri indikácii aj s biopsiou)
biopsia	každých 12–18 mesiacov
III. Znaky pre začatie aktívnej liečby	
1. žiadosť pacienta	
2. lokálna progresia ochorenia T (DRE alebo TRUS)	
3. PSADT menej ako 2 roky	
4. progresia stupňa GS alebo GS 4	

- Stage T1a dobre a stredne diferencovaný KP. U mladších pacientov s očakávaným prežitím nad 10 rokov, opakované hodnotenie PSA, odporúča sa TRUS a opakované biopsie neskôr (stupeň dôkazu 2a).
- Stage T1b–T2b dobre a stredne diferencované KP. U asymptomatických pacientov s očakávaným prežitím menej ako 10 rokov (úroveň dôkazu 2a).
doc. MUDr. Juraj Fillo PhD.
e-mail: juraj.fillo@faneba.sk

Literatúra

1. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. 1. vydanie Praha: Galén 2005; 336–345.
2. Welch HG, Schwartz LM., Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1132–1137.
3. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993; 150: 379.
4. Jamal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8.
5. Albeertsen PC, Hanley JA, Fine J. Outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005, 293: 2095–2101.
6. Albeertsen PC, Hanley JA, Barrows GH. Prostate cancer and the Will Rogers Fenomenon. Natl Cancer Inst 2005; 97: 1248–1253.
7. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004 CA Cancer J Clin 2004; 54: 8.
8. Etzioni R, Penson DR, Leger JM, et al. Overdiagnosis due to prostate specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 981.
9. D'Amico AV, Whittington R, Maalkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localised prostate cancer JAMA 1998; 280: 969–974.
10. Egawa S, Arai Q, Tobisu K, et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2000; 3: 269.
11. Mc Laren DB, Mc Kenzie M, Duncan G, et al. Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. Cancer 1998; 82: 342.
12. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004; 351: 125–135.
13. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen histological and/ or clinical progression. J Urol 2002; 167: 1664.
14. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer for whom? J Clin Oncol 2005; 23: 8165–8169.
15. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting N Engl J Med 2002; 347: 790–796.
16. Stattin P, Holmberg E, Bratt O, Adlfson J, Johansson JE, Hugosson J. Surveillance and Deferred Treatment for Localized Prostate Cancer. Population Based Study in the National Prostate Cancer Register of Sweden. J Urol 2008; 180: 2423–2430.

POSTAVENÍ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY LOKALIZOVANÉHO NA PROSTATICOU ŽLÁZU

Pacík D.

Urologická klinika LF MU a FN, Brno

Radikální prostatektomie má dnes již více než stoletou historii. Přes poměrně vynikající onkologické výsledky, pro přetrvávající vysokou morbiditu, byla prakticky až do poslední dekády 20. století operací obávanou a nepřilíživě vyhledávanou. Pacienti byli ohrožováni závažným peroperačním krvácením, prakticky všichni byli po operaci impotentní a významné procento (až 25 %) trpělo závažnou a trvalou poruchou močové kontinence.

Dobře známá věta urologa Willett F. Whitmora: „Je vyléčení možné tehdy, když je nezbytné a je nezbytné tehdy, když je možné.“ měla ve své době svoje oprávnění, stejně jako tvrzení „Pacient po operaci sice nebyl mrtev, i když by si mnohdy přál, aby byl.“ Na tomto místě se sluší připomenout, že Whitmore sám zemřel na karcinom prostaty a že v jeho době vyléčení řady starších pacientů s komorbiditami opravdu nebylo nezbytné, protože mnoho z nich zemřelo s karcinomem prostaty na jiná (především kardiovaskulární onemocnění) a vyléčení řady z nich nebylo ani možné, protože v době diagnózy měli karcinom prostaty ve stadiu nevléčitelného pokročilého symptomatického onemocnění a ta malá skupina s onemocněním v kurabilním stadiu (většinou pT1a) vyléčení ani nepotřebovala.

Od té doby se opravdu hodně změnilo a díky pokroku medicíny bylo dosaženo nemalého pokroku ve snížení mortality mužů na kardiovaskulární a jiná onemocnění, v možnostech diagnostikovat karcinom prostaty v časném kurabilním stadiu (a tedy řadu mužů bylo a je dnes nejenom možné, ale i potřebné vyléčit).

Pokrok se samozřejmě nevyhnul ani technice samotné radikální prostatektomie. Možná se zdá překvapující a z určitého pohledu až neuvěřitelné, že ještě v 80. letech minulého století jsme neměli příliš jasnou anatomii prostaty přes to, že anatomie je historicky velmi starým a tradičním odvětvím medicíny. Bylo to způsobeno artefakty po fixaci při studiu pitevního materiálu, stejně jako kompresí pánevních struktur břišními orgány. A tak nebyly dostatečně zmapovány struktury Santoriniho plexu a dorzálního venózního komplexu, lokalizace autonomní inervace pánevních orgánů a kavernózních těles i anatomie komplexu svěrače močové trubice. Cesta k vyřešení těchto problémů vedla především studiem peroperačních anatomických nálezů a pitvami plodů. Zásluhy a úspěchy, kterých v této oblasti dosáhl profesor P. C. Walsh, není třeba příliš zdůrazňovat a jeho anatomický přístup k provádění této operace dramaticky změnil její provádění, ať již jakoukoliv technikou v následující budoucnosti.

Význam dosažení kontroly nádoru byl po desetiletí diskutován. Statistiky poklesu mortality na karcinom prostaty (od poloviny 90. let v USA i západní Evropě a v posledních letech i v České republice) umožnily spekulovat, že je to spojeno s časnou detekcí a radikální léčbou tohoto onemocnění, nicméně první opravdu vědecký důkaz na úrovni EMB přišel až počátkem tohoto tisíciletí v podobě publikovaných článků tzv. Scandinavian Prostate Group v New England Journal of Medicine. Randomizace k pouhému sledování nebo radikální operační léčbě a dlouhodobé sledování pacientů s karcinomem lokalizovaným na prostatickou žlázu ukázaly, že skupina operovaných pacientů měla signifikantně nižší progresi do metastatického (tedy dnes stále nevléčitelného) stadia, nižší celkovou mortalitu a u mužů mladších 65 let v době randomizace byla prokázána velmi signifikantně nižší mortalita specifická pro karcinom prostaty ve srovnání se skupinou pacientů pouze sledovaných.

Technologie používané při operacích se je snaží zdokonalit a přinést lepší výsledky. Obvykle jsou nákladné a je tedy třeba prověřit, zda vždy naplňují kladená očekávání. Nejinak je to i v případě zavedení laparoskopických a roboticky asistovaných technik u radikální prostatektomie. Často dnes vznikají místy až konfrontační a emotivní diskuse na téma, „která metoda je lepší“, a na tomto místě je třeba se od všech emocí oprostit a zcela racionálně se podívat na výsledky prizmatem medicíny založené na důkazech. Je nepochybné, že roboticky asistovaná radikální prostatektomie přináší (za cenu nemalých pořizovacích nákladů) větší zvěštění, které ale při otevřené operaci můžeme docela dobře kompenzovat (za náklady několika řádů nižší) použitím lupových brýlí. Je mimo vší diskusi, že krevní ztráty jsou při roboticky asistované operaci nižší, je třeba podotknout, že při otevřené operaci se díky zdokonalené technice krevní ztráty rovněž významně snížily, a rovněž tak, že potřeba podání krevní transfuze je při obou modalitách zcela srovnatelná. Ve spojitosti s laparoskopickými a roboticky asistovanými operacemi se vždy hovoří o tzv. menší invazivitě. Je to naprosto opodstatněné například u operací ledviny, u radikální prostatektomie řada studií (včetně těch nejnovějších) prokázala, že vnímání bolesti, potřeba analgetik, rychlost rekonvalescence a návrat k běžným aktivitám jsou při obou modalitách naprosto srovnatelné. U laparoskopické a roboticky asistované operace nám chybí taktilní vjem. Vzhledem k tomu, že v určité fázi operace je nutno ho považovat za významný faktor rozhodující o radikalitě výkonu a šetření nervové cévních svazků, je to jednoznačný a zatím nenahrazený handicap těchto operací a s vysokou pravděpodobností souvisí s vyšším výskytem pozitivních chirurgických okrajů. Otázka „snadného“ zvládnutí roboticky asistované operace není zcela jednoznačná a skuteční experti, kteří ji provádějí, považují její rutinní expertní zvládnutí s excelentními výsledky až po provedení 1000 ope-

rací. V roce 2004 způsobila velký rozruch publikace průkopníka roboticky asistované radikální prostatektomie M. Menona s excelentními výsledky zachování erektilní funkce po operaci. Při jejich analýze se ukázalo, že při preparaci postupuje nikoliv interfasciálně (mezi facií prostatickou a facií m. levator ani), ale intrafasciálně a dostává se, jak sám uvádí, až na vzdálenost 0,3 mm od nádoru (onkologickou bezpečnost tohoto okraje je třeba velmi zvážit a jistě rovněž souvisí s již uvedeným vysokým výskytem pozitivních chirurgických okrajů).

Jakkoliv je možno vést diskusi, nepochybně nové techniky zvedly pomyslnou laťku nahoru a vedly ke snaze zdokonalit i techniku tradiční otevřené operace. Byla zkrácena incize na polovinu vzdálenosti mezi pupkem a symfýzou (přinášející velmi pěkný kosmetický výsledek) a přitom došlo k lepší expozici oblasti apexu prostaty. V souvislosti s výzvou výsledků zachování erektilní funkce byla modifikována technika ve smyslu tzv. vysokého anteriorního uvolnění facie m. levator ani v oblasti apexu prostaty. Jak ukázaly její výsledky, později umožnila bez ohrožení onkologické bezpečnosti a při zachování interfasciální preparace dosáhnout srovnatelných excelentních výsledků zachování erektilní funkce.

Velmi současné publikace ukazují, že proces zvládnutí techniky roboticky asistované operace je dlouhodobý, protože i po 100 provedených operacích zůstával výskyt již zmíněných celkových pozitivních chirurgických okrajů vyšší než 20%. Tyto výsledky potvrzují i údaje z českých pracovišť. Současně víme, že při otevřené operaci je možné dosahovat až desetkrát lepších výsledků a protože pozitivní chirurgické okraje jsou ve většině případů spojeny s nevléčením pacienta a potřebě adjuvantní léčby (zvyšující morbiditu léčby ale významně i náklady), není možno tyto skutečnosti opomíjet.

Velké rezervy dnes stále máme v možnosti přesné lokalizace a stanovení rozsahu nádoru prostaty a stanovení, který nádor je natolik malý a málo agresivní, že léčbu ani nepotřebuje, a který je na-

opak tak rozsáhlý, že monoterapie není dostatečná. Podobné zobrazovací vyšetření zatím neexistuje a možnosti dostupných nomogramů umožňují sice kvalifikovaný, ale stále jenom odhad.

Srovnání jednotlivých léčebných modalit mezi sebou (především operace a ozáření, ale i těch dalších, co zatím svoje místo hledají) je velmi obtížné. Zněmožňuje to jak skutečnost, že vytvoření randomizovaných studií se ukázalo nereálné v klinické praxi (protože se je zdaleka nepodařilo početně naplnit), tak fakt, že pro hodnocení úspěchu onkologických, ale i funkčních výsledků je používáno různých a nesrovnatelných definic. Odpověď mohou přinést pouze rozsáhlé multiinstitucionální prospektivní a dostatečně dlouhodobě vedené studie při vytvoření jednotných a srovnatelných definic.

Závěrem lze konstatovat několik následujících skutečností a z nich vycházet v dalším vývoji:

Primární prevence karcinomu prostaty bohužel doposud nejsme schopni (k tomu budeme potřebovat hlubší pochopení patogeneze tohoto onemocnění).

Zbývá nám tedy stále sekundární prevence (tedy diagnostikovat nádor včas, abychom mohli vyléčit pacienta tehdy, když je to možné a potřebné). V časně diagnostice do doby klinického zavedení specifitějšího markeru (pravděpodobně Early Prostate Cancer Antigen 2), je třeba více využívat kinetiku PSA.

V léčbě je třeba seriózně (u velmi pečlivě vybraných a dokonale poučených pacientů) zvažovat modalitu aktivního sledování. V případě operační léčby je potřebné i stále možné zdokonalovat techniky radikální prostatektomie, ať již prováděné jakýmkoliv způsobem).

Je třeba vyvinout nové zobrazovací techniky, které umožní exaktní diagnostiku rozsahu nádoru v prostatě.

Ke srovnání jednotlivých modalit léčby je třeba dlouhodobých prospektivních studií srovnávajících výsledky na základě srovnatelných definic.

prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

e-mail: dpacik@fnbrno.cz

ZEVNÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ LOKALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY

Kubeš J.

Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka,
Praha

Úvod: Radioterapie (RT) je vedle chirurgie základní léčebnou metodou lokalizovaného karcinomu prostaty. Pro dosažení kurativního potenciálu této modality je nutno využít všechny dostupné technické možnosti radioterapie a dodržovat promyšlený protokol pro provádění radiační léčby. Cílem prezentace je popis techniky radioterapie prováděné na ÚRO FN Bulovka s důrazem na radioterapii s modulovanou intenzitou (IMRT), radioterapii řízenou obrazem (IGRT) a možné použití alternativních frakcionačních režimů.

Metoda: Léčebné výsledky RT u lokalizovaného karcinomu prostaty jsou závislé na výši aplikované dávky. Totéž platí pro nežádoucí účinky léčby, zejména pro pozdní gastrointestinální toxicitu. Při provádění RT je třeba brát v úvahu anatomické poměry v ozařované oblasti, změny polohy orgánů mezi jednotlivými frakcemi, fyzikální limity distribuce dávky a technické možnosti pracoviště. Významným faktorem je stanovení akceptovatelné toxicity a hodnocení toxicity ve vztahu k dávce na kritické orgány. V ÚRO jsme na základě vyhodnocení výsledků pro jednotlivé okruhy problémů vytvořili následující protokol.

1. Anatomické poměry v pánvi při plánování RT: konečník dilatovaný stolicí či plynem je výrazně blíže prostatě, deformuje ji a posouvá ji směrem k symfýze. Tím se zvyšuje dávka na přední stěnu rekta a – v případě vyprázdnění konečníku – se prostata posouvá dorzálně, částečně mimo ozařovaný objem. Dilatace konečníku při plánovacím CT vyšetření je prokázáným negativním prognostickým faktorem pro radikální radioterapii. Proto je nutné provádět plánovací CT s vyprázdněným konečníkem.

2. CT vyšetření zobrazuje prostatu hůře než MRI – pro plánování radioterapie tedy využíváme fúzi CT a MRI vyšetření. Tento postup kromě zpřesnění stagingu zlepšuje delineační cílových objemů.

3. Dříve používané techniky RT (například box technika, křížový oheň a podobně) nemohou chránit přední stěnu rekta. Tohoto cíle je možno dosáhnout pouze technikami IMRT nebo složitějšími technikami konformní radioterapie. Vyvinuli jsme techniku šesti polí, která se dosahovanými parametry velmi blíží technice IMRT, s významně nižšími nároky na lékaře a fyziky.

4. Nastavení pacientů pro každé ozáření je zdrojem další nejistoty (spolupráce pacienta, pečlivost radiologického asistenta). Řešením tohoto problému je kontrola polohy pacienta před každou frakcí RT pomocí systému pro radioterapii řízenou obrazem s korekcí podle kostních struktur. Používáme protokol pro on-line korekci a detekci systematických a náhodných chyb nastavení. Podle našich výsledků je používán bezpečnostní lem pro chybu v nastavení 10 mm dostačující u 95 % pacientů.

5. Další redukce chyby nastavení je možná pouze při denní detekci polohy prostaty. Za velmi snadný a efektivní postup považujeme implantaci kontrastních markerů do prostaty s následnou denní detekcí pomocí OBI (on-board imaging) a korekcí polohy. Protokol ÚRO používá dvě dávkové úrovně – pro pacienty s nízkým rizikem dávku 70–74 Gy a pro pacienty s vysokým rizikem dávku 78 Gy, vždy normofrakcionovaně, tj dávkou 2 Gy na frakci. Toto frakcionační schéma je však patrně suboptimální z následujících důvodů: 1) radiobiologicky se karcinom prostaty chová spíše jako pozdně reagující tkáň (poměr α/β přibližně 1,5) obklopená akutně reagujícími tkáněmi (rektem, poměr α/β přibližně 4); 2) část pozdních nežádoucích účinků na rektu je způsobena výraznou akutní reakcí. Pro karcinom prostaty je tedy vhodnější režim používající vyšší dávku na frakci, například 3–6 Gy, s redukcí počtu frakcí a celkové dávky. Takové režimy mohou zlepšit toxicitu léčby a zmírnit její náročnost pro pacienty, jsou však mimořádně citlivé na kvalitu provádění RT.

Závěr: Technické možnosti kurativní zevní radioterapie se v posledním desetiletí dramaticky zlepšily a otevřely prostor pro eskalaci dávky za současného udržení přijatelné úrovně toxicity léčby. Podmínkou takové kurativní léčby je využití všech technických možností, vytvoření a dodržování léčebného protokolu a hodnocení výsledků léčby, včetně pečlivého sledování její toxicity.

MUDr. Jiří Kubeš, PhD
e-mail: jiri.kubes@fnb.cz

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ, REGISTRY

středa 14. ledna 2009 (16.00–18.00)

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ ON-LINE V ČESKÉ REPUBLICĚ A SLOVENSKÉ REPUBLICĚ

Dušek L.¹, Ondrušová M.^{1,2}, Mužík J.¹,
Koptíková J.¹, Žaloudík J.³, Vyzula R.³,
Ondruš D.^{1,4,5}

¹Institut biostatistiky a analýz, Masarykova
Univerzita, Brno

²Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

³Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴I. onkologická klinika LF UK a OUSA, Bratislava

⁵Národní onkologický register SR, NCZI,
Bratislava

Úvod: Význam epidemiologie zhoubných nádorů v posledním období výrazně roste. Pozorujeme stoupající zájem odborné i laické veřejnosti a také všeobecně orientovaných sdělovacích prostředků. Zájem lze z velké části zdůvodnit rostoucí incidencí nádorových onemocnění, která z nich dělá významný společenský problém se závažnými sociálními a ekonomickými důsledky. Výrazně roste i poptávka po populačních datech umožňujících hodnocení a plánování nákladů na péči o onkologické pacienty. A bychom byli vůči epidemiologii nádorů spravedliví, musíme zmínit i její význam pro plánování programů primární a sekundární prevence. Dostupná populační data tedy neslouží jen k retrospektivnímu studiu, ale napomáhají optimalizovat projekty, které bojují proti nádorovým onemocněním na jejich samotném počátku.

Dostupnost dat je limitujícím prvkem populačních analýz

Je smutnou skutečností, že sama existence populačních dat – byť kvalitních – výše nastolené problémy neřeší. S daty je nutno pracovat, analyzovat je, následně je interpretovat a používat. Toto zdánlivě banální konstatování však vyžaduje skutečně inovační řešení, uvážíme-li objem a složitou strukturu populačních onkologických dat a také heterogenitu zájmů poten-

ciálních uživatelů. Žádný tým složený z analytiků a informatiků by ani při sebevětším nasazení nezvládl „ad hoc analýzami“ naplňovat všechny požadavky. Jediným možným řešením je zajištění určité formy automatizované analýzy pomocí všeobecně dostupného software nastaveného pro poskytování výstupů v konečné formě, tedy v tabulkách a grafech. Právě takové řešení se podařilo na základě akademické spolupráce správců populačních dat a univerzit vytvořit v České republice a Slovenské republice. Oba národní onkologické registry jsou vybaveny informačním systémem, který mimo jiné nabízí veřejně dostupný analytický webový portál.

Epidemiologie zhoubných nádorů nyní on-line v České republice i Slovenské republice (obr. 1)

Pro zajištění dostupnosti dat v konečné podobě grafických a tabelárních výstupů jsme vyvinuli analytický software, který je volně dostupný na internetu. Zcela kompatibilní nástroje byly takto zprovozněny nad českým (2004–2005) a následně i slovenským národním onkologickým registrem (2007–2008). Portály mají veškeré potřebné zázemí včetně demografických dat, jsou garantovány reprezentativním panelem expertů a jsou uznány národními vědeckými knihovnami jako oficiální publikační médium, které lze citovat. Český portál je dostupný na adrese www.svod.cz (2), slovenský portál najdete na adrese www.nor-sk.org (2, 3).

Co vše lze na národních analytických portálech nalézt

Oba portály mají shodnou architekturu i spektrum nabízených funkcí. Vedle agendy týkající se správy dat a publikací zde lze zejména provádět následující analýzy:

- analýzu incidence a mortality v populační agregaci i v časových trendech,
- regionální analýzy epidemiologické zátěže,
- věkově specifické hodnocení incidence, prevalence a mortality,
- mezinárodní srovnávání epidemiologických dat proti databázi GLOBOCAN,

Obr. 1. Vstupní stránky národních webových portálů pro analýzu epidemiologie zhoubných novotvarů v České republice a Slovenské republice



- rozbor záchytu klinických stadií po jednotlivých onkologických diagnózách,
- komplexní typologii pacientů se zhoubnými nádory.

Oba portály takto zpřístupňují dlouhodobá epidemiologická data, přímo podpořená demografickými daty a daty z databáze zemřelých obou států. Obsah databáze v celkových počtech záznamů shrnuje tabulka 1 a obrázek 2.

Přidaná hodnota portálového řešení prezentace národních onkologických registrů

Oba národní portály jsou dostupné v národním i anglickém jazyce. Uživatel je může využívat

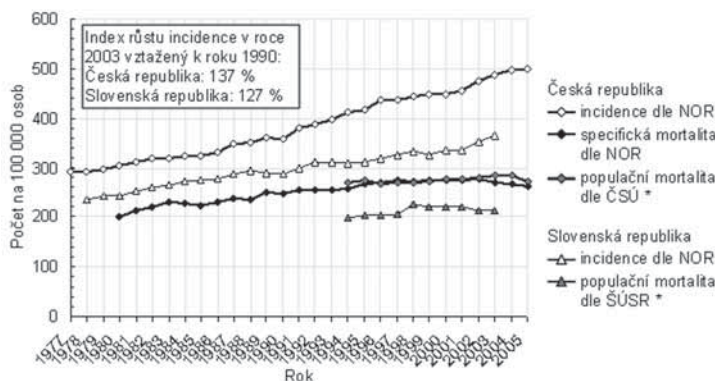
k přímým on-line výpočtům a prezentacím, nebo z nich může připravovat zprávy určené na tisk. Hlavní přidanou hodnotu lze stručně specifikovat následovně:

- **Volná dostupnost komplexních dat.** Uživatel nemusí zajišťovat žádné datové zdroje, údaje o incidenci i demografické údaje má k dispozici v agregované podobě, již vhodné k analýzám.
- **Bezpečnost.** Portály pracují s agregovanými daty, nelze je zneužít pro nekorektní srovnávání např. zdravotnických zařízení. Data jsou anonymní, neumožňují analýzy na úrovni jedince, ani identifikaci jedince.

Tab. 1. Přehled počtu záznamů v národních onkologických registrech České republiky a Slovenské republiky

	Česká republika		Slovenská republika	
	období 2000–2005	celkem (1977–2005)	období 2000–2003	celkem (1978–2003)
dutina ústní a hltan (C00-C14)	6 957	26 448	3 570	19 392
jícen (C15)	2 645	9 654	1 075	5 494
žaludek (C16)	10 394	66 036	3 875	30 490
tlusté střevo a konečník (C18-C21)	47 499	175 859	12 027	55 905
játra a intrahepatální žlučové cesty (C22)	4 798	19 766	1 177	7 232
žlučník a žlučové cesty (C23, C24)	6 081	28 956	1 593	9 629
slinivka břišní (C25)	10 089	40 279	2 447	13 339
hrtan (C32)	3 160	14 611	1 213	7 928
průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)	36 757	170 795	9 003	61 418
melanom kůže (C43)	9 681	29 355	1 924	7 875
jiný kožní nádor (C44)	85 387	260 975	14 070	67 432
pojivové a měkké tkáně (C47, C49)	1 520	6 728	403	2 527
prs u žen (C50)	32 826	116 852	7 694	36 106
hrdlo děložní – cervix uteri (C53)	6 253	32 033	2 122	13 210
děloha (C54,C55)	10 395	42 872	2 916	14 783
vaječník (C56)	7 420	30 261	1 792	9 317
předstojná žláza – prostata (C61)	22 501	63 214	4 152	18 798
varle (C62)	2 455	8 568	900	3 924
ledvina (C64)	15 362	48 705	2 619	11 791
močový měchýř (C67)	13 254	44 122	2 566	13 931
mozek a mícha (C70-C72)	4 661	16 999	1 324	7 207
štítná žláza (C73)	3 782	11 188	889	3 697
Hodgkinův lymfom (C81)	1 570	8 725	480	2 909
non-Hodgkinův lymfom (C82-C85, C96)	6 826	24 484	1 539	7 685
mnohočetný myelom (C90)	2 611	10 489	925	4 069
leukémie (C91-C95)	6 880	29 664	2 011	11 485
ostatní zhoubné nádory	16 356	70 305	4 536	25 244
nádory in situ (D00-D09)	18 640	42 526	2 391	8 728
novotvary nejistého / neznámého chování (D37-D48)	5 746	13 888	1 270	4 448
nezhoubné novotvary (D10-D36)	–	–	642	3 344
novotvary celkem	402 506	1 464 357	93 145	489 337

Obř. 2. Trendy incidence a mortality zhoubných novotvarů kromě kožních (C00-C97 bez C44) dle dostupných dat v České republice a Slovenské republice



* Údaje národních statistických úřadů o mortalitě jsou v kódování příčin úmrtí dle Mezinárodní klasifikace nemocí - 10. revize k dispozici až od roku 1994.

- **Univerzálnost výstupů.** Nabízené výstupy komplexně vytěžují epidemiologická data v podobě, která vyhovuje odborníkům, ale je srozumitelná i pro širokou veřejnost. Pro laiky mají portály zřízené diskusní kluby, kde je možno klást dotazy.
- **Možnost iniciovat vysoce odborné analýzy.** Volně otevřené portály nabízejí analýzy pouze epidemiologických údajů. Data o přežití pacientů, diagnostická data a data o léčbě nelze pro jejich komplikovanou interpretaci volně zpřístupnit. Odborné společnosti mohou iniciovat podrobnější zpracování těchto údajů v „ad hoc“ analýzách. Tato forma odborného zpravodajství je již plně rozvinutá v České republice, ve Slovenské republice je připravena ke spuštění v roce 2009.

Zajímavou výhodou nabízí skutečnost, že oba portály jsou spuštěny nad databázemi, které jsou totožné ve své parametrické struktuře. Vzájemné srovnání dat tak může napomoci výzkumu rizikových faktorů nebo pomoci při optimalizaci diagnostických a léčebných přístupů. Nadto se oba systémy mohou vzájemně poučit z případných chyb, neboť samotná správa dat je v současnosti organizována v obou zemích odlišně. Liší se i rozsah dostupnosti některých populačních údajů, především dat o mortalitě.

Zdrojem údajů o mortalitě jsou v České republice i Slovenské republice databáze příčin úmrtí, které zpracovávají národní statistické úřady. Zpracování probíhá dle mezinárodních metodik na základě údajů z listu o prohlídce mrtvého. Zemřelému je určena jedna hlavní příčina úmrtí, na základě které jsou zpracovávány oficiální statistické výstupy. Tyto statistiky jsou k dispozici ve výstupech národních statistických úřadů a v mezinárodních databázích organizací Eurostat a WHO. Dalším zdrojem informací o mortalitě jsou samotné populační onkologické registry, ovšem pouze pokud jsou u jednotlivých záznamů vedeny též údaje o příčině úmrtí dle listu o prohlídce mrtvého, ze kterých je pak možno určit specifickou mortalitu jednotlivých nádorových onemocnění. V současnosti lze specifickou mortality

tu hodnotit pouze z dat NOR ČR (www.svod.cz), v Slovenské republice se tato data připravují.

Způsob registrace zhoubných novotvarů v České republice a Slovenské republice

Registrace novotvarů je v České republice i Slovenské republice legislativně zakotvena a je povinná, v organizaci a způsobu sběru však jsou některé odlišnosti.

- V České republice je správcem Národního onkologického registru Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS ČR). Garantuje metodickou a obsahovou jednotu registru. Odpovídá za stav databáze, provádění kontrol správnosti dat, distribuci metodiky, zpracování a poskytování statistických výstupů a jejich zveřejňování, určuje přístupová práva oprávněných uživatelů. Zpracovatelem NOR na celostátní úrovni je Koordinační středisko pro rezortní zdravotnické informační systémy (KSRZIS), které je odpovědné za plynulý provoz registru, stav databáze, technické zabezpečení a ochranu dat. Zajišťuje informační technologie (HW, SW, komunikace), autentizaci a autorizaci. Poradním orgánem a odborným garantem NOR je Rada NOR. Jejimi členy jsou zpravodajští zástupci ÚZIS ČR, regionálních (územních) center NOR, KSRZIS, zástupci MZ ČR a zástupci České onkologické společnosti ČLS JEP. Zpravodajskými jednotkami, které provádí hlášení novotvaru, jsou zdravotnická zařízení, na kterých bylo onemocnění diagnostikováno, léčeno a dispenzarizováno. Údaje o pacientech do registru zasílají speciálně určení a vyškolení zdravotničtí pracovníci. Zdravotnické zařízení vyplňuje Hlášení novotvaru, které je součástí povinné zdravotnické dokumentace. Předává se v písemné nebo elektronické podobě, v souladu s platnými zákony, v daném rozsahu do jednoho měsíce od stanovení diagnózy na určené územní pracoviště NOR. Povinností zpravodajských jednotek je předat územnímu pracovišti NOR všechny potřebné podklady pro kompletaci Hlášení novotvaru.

Vývoj onemocnění je sledován prostřednictvím Kontrolních hlášení, jejichž vyplnění je pro dispenzární pracoviště povinné v daném rozsahu a časových intervalech a dispenzární pracoviště je předává územním pracovištím NOR k dalšímu zpracování. Stav registru je z územních pracovišť NOR prostřednictvím regionálních zpracovatelů předáván celostátnímu zpracovateli v elektronické podobě pravidelně, minimálně 1× ročně, v termínu určeném správcem registru NOR. ÚZIS ČR dále zajišťuje kontrolu a doplňování obsahu NOR z registru zemřelých ČR.

- Ve Slovenské republice je správcem Národního onkologického registru Národní centrum zdravotnických informací (NCZI). Metodika práce spočívá ve sběru, třídění, kódování, zpracování a analýze údajů z povinných Hlášení zhoubného nádoru, Kontrolních hlášení zhoubného nádoru a ve spolupráci s Oddělením epidemiologie nádorů Ústavu experimentální onkologie SAV i Listů o prohlídce zemřelého. Každý lékař, který diagnostikuje onkologické onemocnění, je ze zákona povinen vypsat dvojmo Hlášení zhoubného nádoru, které se zasílá spolu s kopií propouštěcí zprávy pacienta (či výpisu z jiné zdravotní dokumentace) a výsledkem mikroskopického (histologického, cytologického) vyšetření na spádové oddělení (ambulanci) klinické onkologie podle místa bydliště pacienta, a to do tří měsíců od stanovení diagnózy. Vedoucí lékař

spádového oddělení klinické onkologie zodpovídá za kompletnost údajů v hlášeních v jeho regionu, což zajišťuje ve spolupráci s onko-epidemiologickou sestrou svého oddělení a zainteresovanými poskytovateli zdravotní péče. Oddělení patologické anatomie, resp. cytologie, zasílají pozitivní výsledek mikroskopického vyšetření (resp. pitevni protokol) diagnostikujícímu lékaři a také v kopii na spádové oddělení klinické onkologie. Lékař z oddělení klinické onkologie zasílá po shromáždění a doplnění všech údajů po jedné kopii hlášení nádoru, zdravotní dokumentaci a výsledek mikroskopického vyšetření do centra NOR SR, a to do dvou měsíců, nejpozději však do 31. května následujícího kalendářního roku.

Hlavní rozdíly v registraci zhoubných nádorů mezi oběma zeměmi jsou tedy v organizaci regionálních pracovišť sběru dat (regionální centra NOR v ČR, spádová oddělení klinické onkologie v SR) a ve způsobu kódování a předávání hlášení do centra NOR (v České republice je hlášení kódováno na regionálním centru NOR a elektronicky předáváno k centrálnímu zpracování do ÚZIS prostřednictvím KSRZIS, ve Slovenské republice je kódování prováděno na centrálním pracovišti NOR na základě kopií hlášení a dokumentace předaných spádovými odděleními klinické onkologie).

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Literatura a použité zdroje dat

1. Demografické údaje České republiky a Databáze zemřelých České republiky, Český statistický úřad.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 30. 10. 2008]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Šnajdrová L, Ondrušová M. Národní portál epidemiologie zhoubných nádorů ve Slovenské republice [online]. Masarykova univerzita, Brno 2007 [cit. 15. 11. 2008]. Dostupný z: <http://www.nor-sk.org/>. ISBN 978-80-89292-05-9.
4. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch, Obšitníková A, Štefaňáková D, Ondruš D. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhoubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 [cit. 30. 10. 2008]. <http://www.nor-sk.org/>. ISBN 978-80-89292-05-9.
5. European health for all database (HFA-DB). World Health Organisation. 2008 [cit. 30. 10. 2008] <http://www.euro.who.int/HFADB>
6. Koordinační středisko pro resortní zdravotnické informační systémy (KSRZIS), Národní onkologický registr (NOR), [20. 12. 2007]. Dostupné z: <http://www.ksrzis.cz/registry-pro-odborniky/narodni-zdravotni-registry/nor/nor.html>
7. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní zdravotnický informační systém (NZIS) legislativa [20. 12. 2007]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/info.php?article=32&mnu_id=7110
8. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR), [20. 12. 2007]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/info.php?article=368&mnu_id=7300
9. Závazné pokyny NZIS: Národní onkologický registr – pokyny k obsahu datové struktury, verze 051-20060101/2, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2006. Online verze: <http://www.uzis.cz> sekce NZIS, část Závazné pokyny

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ LEDVIN – SROVNÁNÍ POPULACE ČESKÉ REPUBLIKY A SLOVENSKÉ REPUBLIKY

Abrahámová J.¹, Ondruš D.^{2,3,4}, Babjuk M.⁵,
Ondrušová M.^{4,6}, Mužík J.⁴, Dušek L.⁴

¹Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

³Národní onkologický register SR, NCZI, Bratislava

⁴Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

⁵Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁶Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

Česká republika

Nádory ledvin jsou častou diagnostickou skupinou tvořící 2–3 % malignit u dospělé populace. Česká republika v tomto není výjimkou, ba naopak v mezinárodním srovnání oficiálně dostupných dat obsazuje s ročně nově diagnostikovanými 2600–2800 nádory neradostné světové 1. místo v incidenci (tab. 1). Muži jsou v České republice ve shodě s mezinárodními údaji postiženi 1,6× častěji než ženy. Nádory ledvin se u dospělých nejčastěji vyskytují ve věkových kategoriích 55–75 let, data NOR vykazují incidenční vrchol mezi 65.–75. rokem života, shodně u mužů i žen. Počet ročně nově hlášených nádorů ledvin v České republice významně roste, v období 1990–2005 jde o nárůst o 1303 případů, což činí průměrný meziroční růst 6 %.

Ledviny postihuje několik typů zhoubných nádorů, dominantní je ale karcinom tvořící v recentních datech NOR 72 % všech nádorů ledvin. Nejčastější

ší tzv. světlóbněčný (konvenční) karcinom tvoří v datech NOR 67 % hlášených nádorů ledvin. Zřetelným problémem je vysoká agresivita ledvinových karcinomů. Více než 40 % nemocných na toto onemocnění zemře. Nebezpečnost onemocnění dále zvyšuje schopnost těchto nádorů progredovat v dalším průběhu, a to i po mnoha letech od diagnózy. V důsledku vysoké incidence vede Česká republika v mezinárodním srovnání i u mortality (tab. 1). V roce 2005 zemřelo na nádory ledvin 720 mužů (4,6 % všech úmrtí na maligní onemocnění) a 432 žen (3,5 % úmrtí na maligní onemocnění). Přesto lze v trendu mortality a incidence pozorovat pozitivní trend „rozevírajících se nůžek“ (obr. 1), který je odrazem zvyšující se účinnosti léčby a také narůstajícího podílu včasné diagnostikovaných nádorů, jak bude doloženo dále.

Vysoká incidence uváděná v datech NOR ČR je zarážející a vyvolává řadu otázek nejen o možných rizikových faktorech, ale i o kvalitě samotných českých populačních dat. Z tohoto důvodu bude v letech 2008–2009 provedena ve vybraných regionech České republiky verifikační studie, která prověří záznamy NOR proti zdravotnické dokumentaci pacientů a vyloučí případná zkreslení. Objektivně lze totiž nalézt faktory podporující reálnost vysoké incidence v české populaci, ale i faktory zpochybňující konkrétní údaje:

- Rostoucí trend incidence se netýká pouze české populace, ale lze jej pozorovat u většiny států Severní Ameriky a Evropy s typickým ročním nárůstem 3–5 %. Níže dokládáme rostoucí incidenci i pro Slovenskou republiku (obr. 1).
- Rostoucí trend je u českých dat provázen tzv. migrací klinických stadií, tedy rostoucím podílem zachycených nižších stadií (v roce 2005 49,7 %)

Tab. 1. Základní epidemiologické charakteristiky nádorů ledvin v České republice a Slovenské republice

Parametr, incidence	Česká republika	Slovenská republika
počet/ASR (W) (rok 2004)	muži: 22,2/100 000 ženy: 10,6/100 000	muži: 14,1/100 000 ženy: 7,4/100 000
absolutní počet nových onemocnění (rok 2004)	muži: 1704 ženy: 1056	muži: 466 ženy: 307
podíl ze všech malignit (rok 2004)	muži: 4,9 % ženy: 3,3 %	muži: 3,6 % ženy: 2,5 %
trend ČR 1995–2004	muži: mírný růst ženy: stabilizovaný	muži: mírný růst ženy: mírný růst
typický věk nemocných (25–75% kvantil)	muži: 56–72 let ženy: 59–76 let	muži: 54–70 let ženy: 55–74 let
výskyt muži : ženy	1,6 : 1	1,6 : 1
Mortalita		
mortalita/ASR (W) (rok 2004)	muži: 9,3/100 000 ž ženy: 3,9/100 000	muži: 5,6/100 000 ženy: 2,4/100 000
podíl na celkové mortalitě na nádory (rok 2004)	muži: 4,6 % ženy: 3,5 %	muži: 2,8 % ženy: 2,5 %
trend 1995–2004	stabilizovaný	stabilizovaný

(obr. 2). V rámci lokalizovaných stadií je patrná i tendence k snižování velikosti primárně diagnostikovaných nádorů (data nedokládáme – blíže viz www.svod.cz). Tyto skutečnosti odrážejí účinnost moderní diagnostiky a zřejmě souvisí s nárůstem a dostupností moderních vyšetřovacích modalit, zejména ultrasonografie. Zavádění těchto technik do praxe v ČR časově koreluje s počátkem rostoucí incidence nádorů ledvin v letech 1988–1993.

- Vysokou incidenci nelze vysvětlit prostou korekcí systému kódování zhoubných nádorů ledviny před a po roce 1994 (obr. 3).
- Na druhou stranu je ale nutné přiznat, že 20 % nádorů ledvin nemá v datech NOR ČR řádně vyplněnou histologickou verifikaci a dalších 7 % nemá uvedeno klinické stadium bez udání objektivního důvodu. Logicky vzniká podezření o kvalitě těchto incidentálních záznamů a jejich skutečném původu.

Zpětná verifikace těchto záznamů bude předmětem studie České onkologické společnosti v roce 2008–2009.

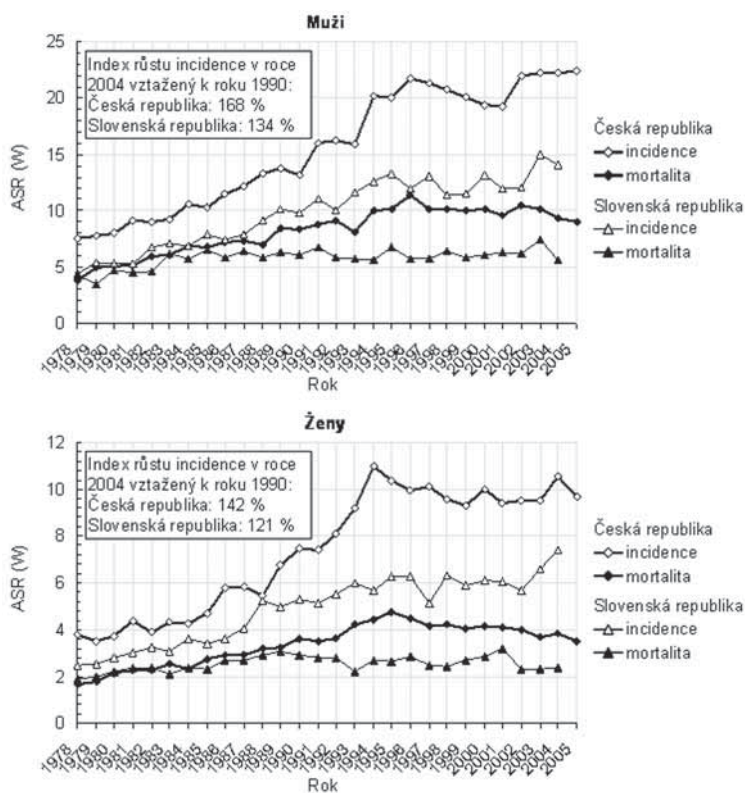
Podíl zachycených časných stadií I + II je v posledním období srovnatelný v obou zemích, sledování

delších časových trendů je však omezeno užíváním TNM klasifikace III. vydání v datech NOR SR až do roku 1999.

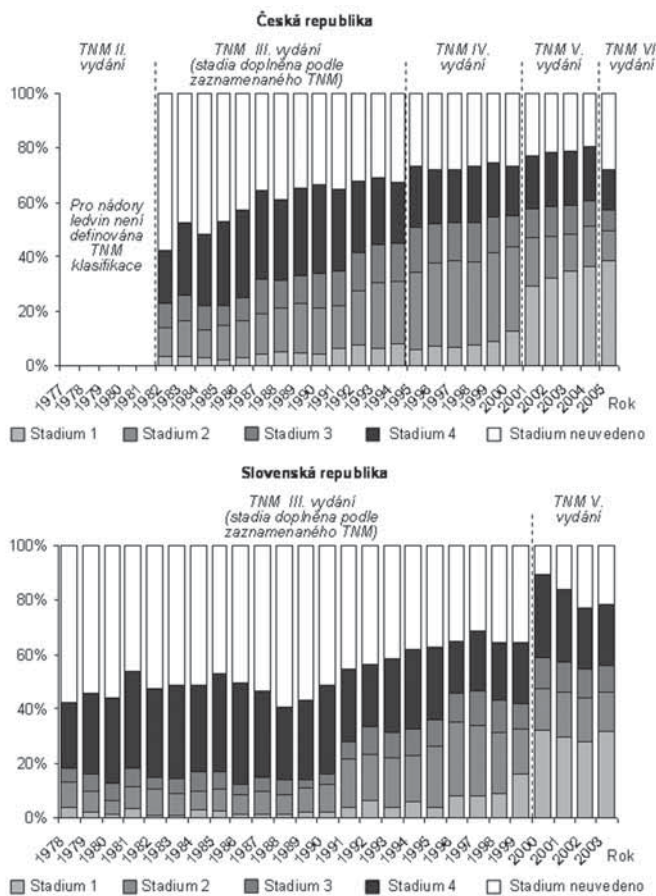
O příčinách rostoucí incidence nádorů ledvin v České republice nelze v tomto krátkém sdělení spekulovat. Plánovaná verifikační studie jistě přinese řadu vysvětlení i podnětů. Nutno ale podotknout, že i kdyby verifikace zpochybnila většinu nedostatečně vyplněných záznamů NOR, stále bude incidence nádorů ledvin v České republice jednou z největších na světě a výše zmíněný vliv moderní diagnostiky tedy s vysokou pravděpodobností zpochybněn nebude. Verifikace dat může také přispět k vysvětlení markantních rozdílů v incidenci nádorů ledvin mezi regiony České republiky (obr. 4).

Do roku 1993 byl ZN ledviny mimo páničku (C64) registrován pod MKN9 kódem 189.0. Část nádorů však byla zřejmě zaznamenána pod kódem 189 (bez uvedení 4. místa), který byl převeden na MKN10 kód C68. Dle poměru diagnóz po roce 1993 dříve zahrnutých ve skupině 189 dle MKN9 lze usoudit, že přibližně 85–88 % záznamů do roku 1993 vedených pod kódem C68 jsou pravděpodobně nádory ledviny mimo páničku (C64).

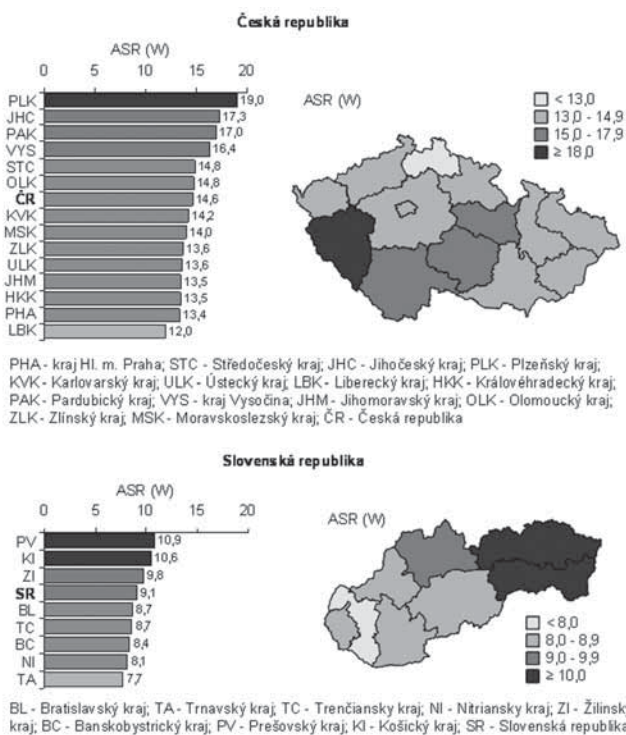
Obr. 1. Trend vývoje incidence a mortality nádorů ledvin v České republice a Slovenské republice

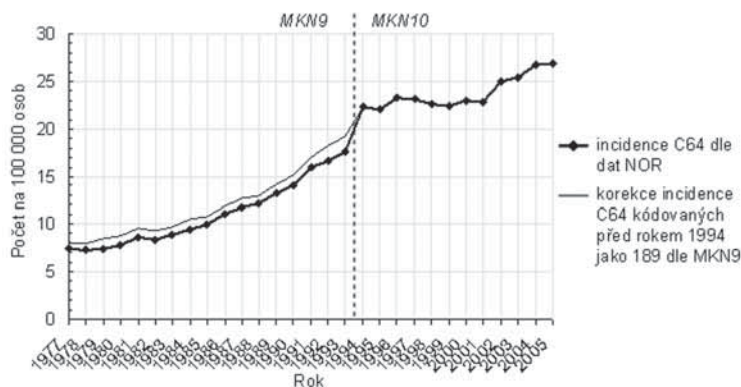


Obr. 2. Zastoupení klinických stadií u nově diagnostikovaných nádorů ledvin v České republice a Slovenské republice



Obr. 3. Korekce trendu incidence ZN ledviny mimo páničku (C64) v datech NOR ČR



Obr. 4. Regionální rozdíly v incidenci nádorů ledvin (období 2000–2003)

Budou-li tyto rozdíly objektivně potvrzeny, bude nutno zvažovat i možný regionální vliv environmentálních rizikových faktorů, zejména kvality pitné vody.

Slovenská republika

Incidence nádorů ledvin je ve Slovenské republice poloviční ve srovnání s Českou republikou, z čehož ale nelze bez exaktní validace českých dat na nich usuzovat (viz výše diskuze o kvalitě českých dat v NOR ČR). Ve slovenské populaci jsou nádory ledvin 7. nejčastějším nádorem u mužů a 11. nejčastějším nádorem u žen, muži jsou v postižení 1,6× častěji než ženy. Nádory ledvin se u dospělých nejčastěji vyskytují ve věkových kategoriích 54–74 let. Počet ročně nově hlášených nádorů ledvin v SR stále roste, v období 1990–2003 jde o nárůst o 291 případů, což činí průměrný meziroční růst 5%.

U mužů bylo v roce 2004 diagnostikováno 466 nových případů zhoubných nádorů ledvin, což představuje standardizovanou incidenci (WSR) 14,1/100 tisíc (hrubé hodnoty incidence – CR 17,8/100 000). U žen bylo v roce 2004 diagnostikováno 307 nových případů, což je standardizovaná incidence (WSR) 7,4/100 000 (hrubé hodnoty CR 11,1/100 000).

Ledviny postihuje několik typů zhoubných nádorů, dominantní je ale karcinom tvořící v recentních datech NOR 79% všech nádorů ledvin. Nejčastější tzv. světlobuněčný (konvenční) karcinom tvoří v datech NOR 77% hlášených nádorů ledvin.

Mortalita na nádory ledvin v roce 2004 představovala u mužů 5,6/100 000 (WSR), tedy 186 zemřelých (CR 7,1/100 000, 2,8% úmrtí na zhoubné novotvary) a u žen 2,4/100 000 (WSR), tedy 120 zemřelých (CR 4,3/100 000, 2,5% úmrtí na zhoubné novotvary). Trend mortality lze označit za stabilizovaný (obr. 1).

Tab. 2. Mezinárodní srovnání epidemiologie nádorů ledvin

Parametr	ZN ledviny mimo pánevku (C64)
Mezinárodní srovnání – incidence	
nejvyšší výskyt celosvětově	> 18/100 000 mužů: Česká republika, Estonsko, Maďarsko, Island, Německo, Itálie, Rakousko, Litva > 10/100 000 žen: Česká republika, Litva, Estonsko, Rakousko, Finsko, Maďarsko, Německo, Island, Švýcarsko
nejnižší výskyt v Evropě	< 8/100 000 mužů: Malta, Bulharsko, Srbsko a Černá Hora, Rumunsko, Makedonie, Moldavsko, Albánie < 6/100 000 žen: Bosna a Hercegovina, Srbsko a Černá Hora, Portugalsko, Rumunsko, Moldavsko, Bulharsko, Makedonie, Albánie
pozice ČR ve světě/Evropě	muži: 1./1. ženy: 1./1.
pozice SR ve světě/Evropě	muži: 14./13. ženy: 17./16.
Mezinárodní srovnání – mortalita	
nejvyšší mortalita celosvětově	> 9/100 000 mužů: Česká republika, Estonsko, Lotyšsko, Litva, Maďarsko, Německo, Švýcarsko, Ruská federace > 6/100 000 žen: Česká republika, Estonsko, Švýcarsko, Maďarsko, Dánsko, Rakousko, Německo, Island, Lotyšsko, Litva, Ruská federace
nejnižší mortalita v Evropě	< 5/100 000 mužů: Lucembursko, Irsko, Malta, Bulharsko, Bosna a Hercegovina, Portugalsko, Srbsko a Černá Hora, Rumunsko, Moldavsko, Makedonie, Albánie < 3/100 000 žen: Řecko, Španělsko, Srbsko a Černá Hora, Bosna a Hercegovina, Malta, Rumunsko, Portugalsko, Bulharsko, Moldavsko, Albánie, Makedonie
pozice ČR ve světě/Evropě	muži: 1./1. ženy: 1./1.
pozice SR ve světě/Evropě	muži: 13./13. ženy: 15./15.

Tab. 3. Úplnost záznamů nádorů ledvin v NOR ČR a NOR SR v období 2000–2003

Morfologické typy nádorů	Česká republika (N = 9 846)		Slovenská republika (N = 2 619)	
	N	%	N	%
karcinom z renálních buněk	6973	70,8 %	2066	78,9 %
jiné nádory ledvin	896	9,1 %	141	5,4 %
histologicky nepotvrzený nádor ledvin	1977	20,1 %	412	15,7 %
Stadia onemocnění	N	%	N	%
1	2696	27,4 %	796	30,4 %
2	1903	19,3 %	408	15,6 %
3	1087	11,0 %	282	10,8 %
4	1900	19,3 %	664	25,4 %
stadium neuvedeno/morfologie známa	1303	13,2 %	304	11,6 %
stadium neuvedeno/morfologie neznáma	957	9,7 %	165	6,3 %

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
e-mail: jitka.abrahamova@ftn.cz

EPIDEMIOLOGIA ZHUBNÝCH NÁDOROV PROSTATY – POROVNANIE POPULÁCIE ČESKEJ REPUBLIKY A SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Kliment J.¹, Ondrušová M.^{2,3}, Abrahámová J.⁴, Babjuk M.⁵, Ondruš D.^{3,6,7}, Mužík J.³, Dušek L.³

¹Urologická klinika JLF UK, Martin

²Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

³Institut biostatistiky a analyz, Masarykova Univerzita, Brno

⁴Onkologické oddelení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

⁵Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁶I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

⁷Národný onkologický register SR, NCZI, Bratislava

Karcinóm prostaty (CaP) patrí medzi najčastejšie onkologické ochorenia u mužov s postupne narastajúcim trendom výskytu vo väčšine krajín sveta. Sekulárny trend celosvetového nárastu incidencie ochorenia o približne 3 % ročne sa pripisuje aj vysokému a postupne sa predlžujúcemu priemernému veku populácie najmä vo vyspelých krajinách. Celosvetovo je CaP na 2. mieste v rebríčku výskytu zhubných nádorov u mužov (s výnimkou nemela-

nómových nádorov kože, hneď za nádormi pľúc), čo predstavuje asi 11 % zo všetkých onkologických ochorení. Na počtoch zomretých sa však podieľa menej často, v roku 2002 sa počet úmrtí odhadoval na približne 6 % zo všetkých nádorov a 6. miesto v hodnotách štandardizovanej (WSR) mortality.

Česká republika

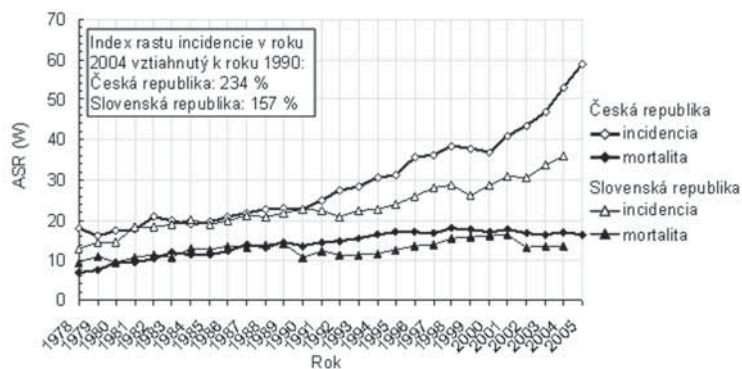
Česká republika sa zaraďuje výskytom CaP medzi európske krajiny s vysokými hodnotami. CaP je v Českej republike jedným z najčastejších zhubných nádorov u mužov, v roku 2005 bolo v Českej republike 4846 novodiagnostikovaných prípadov ochorenia (WSR – 58,81/100 000, hrubá hodnota incidencie – CR 96,9/100 000). Najčastejším histologickým typom je adenokarcinóm, ktorý podľa údajov NOR ČR tvorí 80 % zo všetkých nádorov prostaty. Celkový výskyt tejto malignity predstavuje u mužov v Českej republike 11 % zo všetkých zhubných nádorov, čím sú na 4. mieste za nádormi kože, pľúc a kolorekta. Česká republika svojim vzostupným trendom incidencie tohto ochorenia kopíruje trend typický pre vyspelé krajiny Európy a USA (tab. 1).

Na rastúcej incidencii sa podieľa predovšetkým zavedenie vyšetrenia PSA do klinickej praxe na prelome 80. a 90. rokov uplynulého storočia, ktoré okrem iného posunulo stanovenie diagnózy do skorších štádií ochorenia. Tým možno tiež vysvetliť stabilizovanú mortalitu aj pri neustále rastúcej incidencii (obr. 1).

Tab. 1. Základné epidemiologické charakteristiky nádorov prostaty v ČR a SR

Parameter	Česká republika	Slovenská republika
Incidencia		
počet/100 000 mužov (rok 2004)	46,8 (WSR)	36,0 (WSR)
absolútny počet nových ochorení (rok 2004)	4354	1220
podiel zo všetkých malignít (rok 2004)	12,6 %	9,5 %
trend 1995 – 2004	vzostup	vzostup
typický vek pacientov (25–75% kvantil)	66–78 rokov	67–78 rokov
Mortalita		
mortalita/100 000 mužov (rok 2004)	17,2 (WSR)	13,6 (WSR)
podiel na mortalite nádorov (rok 2004)	8,9 %	7,1 %
trend 1995–2004	stabilizovaný	stabilizovaný

Obr. 1. Zastúpenie štádií u novo diagnostikovaných nádorov prostaty v ČR a SR



CaP je typické ochorenie vyššieho veku (medián veku je v ČR 72 rokov, najviac pacientov je vo veku 70–80 rokov). Táto malignita predstavuje v ČR približne 13 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov vo veku > 50 rokov a zodpovedá za 9 % úmrtí na nádorové ochorenie v tejto vekovej kategórii. V prepočte na celú mužskú populáciu je v ČR celoživotné riziko (kumulatívne pre 0–74 rokov veku) tohto ochorenia 4,7 % a rovnako počítané riziko úmrtia na tento nádor 1,5 % (Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX, IARC, 2007).

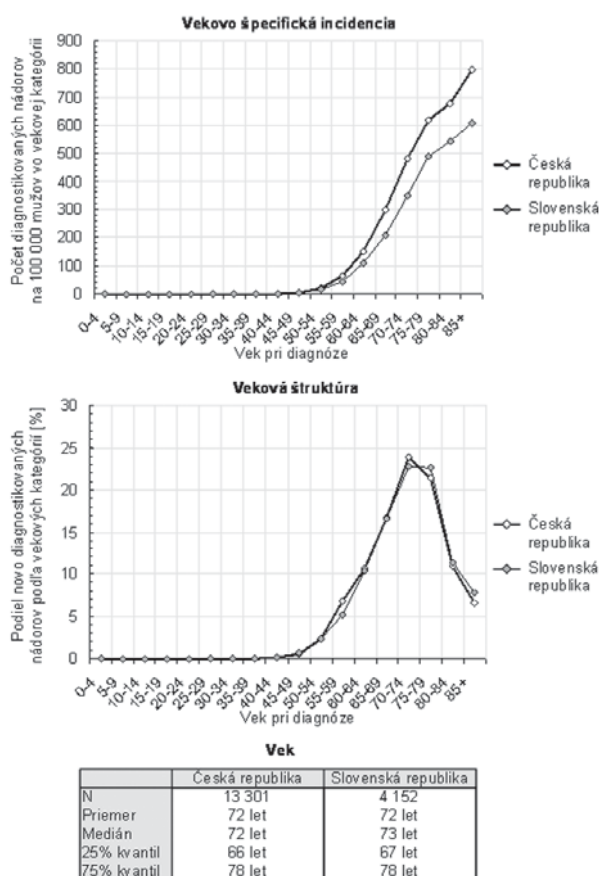
Hoci je mortalita na nádory prostaty v ČR dlhodobo stabilizovaná, je stále vysoká a zaraďuje ČR do nie celkom uspokojivej pozície v porovnaní s ostatnými vyspelými krajinami. V roku 2005 v ČR zomrelo 1427 mužov s nádorom prostaty, čo predstavovalo mortalitu (WSR) 16,3/100 000 (CR – 28,5/100 000). Údaje WHO 2002 (Cancer incidence, Mortality

and Prevalence World-wide, WHO-IARC: GLOBOCAN 2002) ukazujú, že vzhľadom k vysokému výskytu CaP je v ČR stále relatívne vysoká mortalita (index mortalita/incidencia sa pre ČR uvádza 0,46, čo znamená 18. miesto v Európe).

Slovenská republika

Slovenská republika sa zaraďuje hodnotami štandardizovanej incidence (WSR) CaP v roku 2004 ku krajinám Európy so stredným výskytom tohto ochorenia. V danom roku sa v SR diagnostikovalo 1220 nových prípadov ochorenia, čo predstavuje incidenciu (WSR) 36,0/100 000 mužov (hrubá hodnota incidencie – CR 46,7/100.000). CaP je tak v SR 4. najčastejším zhubným nádorom u mužov, vyskytuje sa hneď za zhubnými nádormi kolorekta, pľúc a nemelanómovými nádormi kože a predstavuje 9,5 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov. Podľa údajov

Obz. 2. Trend vývoja incidence a mortality nádorov prostaty v ČR a SR



NOR SR tvorí adenokarcinóm prostaty 87% všetkých nádorov prostaty. Incidencia ochorenia má stúpajúci charakter a možno očakávať podobný vývoj ako vo vyspelých krajinách Európy a USA. Na Slovensku sa v posledných rokoch zaznamenala určitá tendencia k stabilizácii, resp. k spomaleniu nárastu mortality na CaP. V roku 2004 zomrelo na Slovensku 481 mužov s touto malignitou, čo predstavuje mortalitu (WSR) 13,6/100 000 (CR 18,4/100 000) (obr. 2). Fakt, že nárast mortality je výrazne pomalší, ako je to v prípade incidence, sa vysvetľuje zvýšeným zachytním incidentálnych foriem karcinómu (v I. a II. štádiu sa v priemere rokov 2000–2003 diagnostikovalo 39% všetkých prípadov ochorenia).

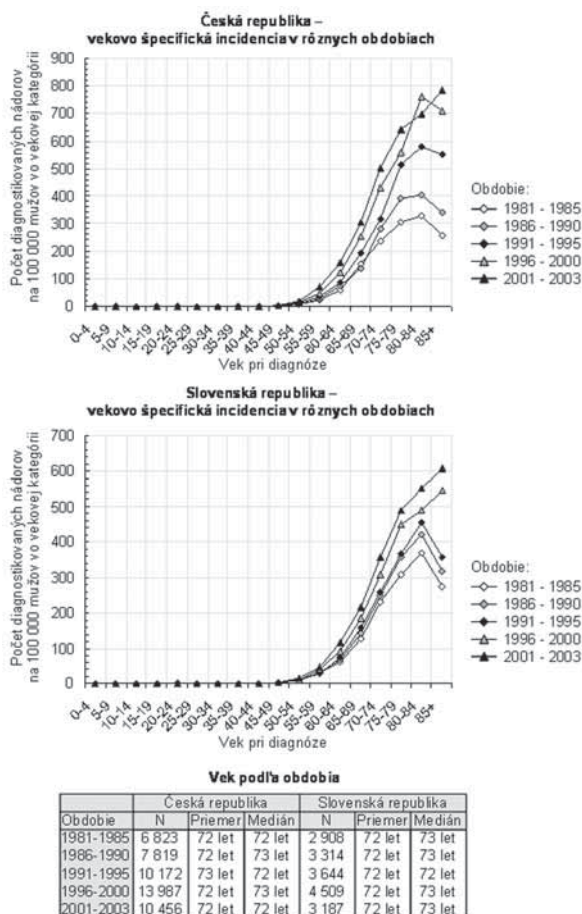
CaP je typické ochorenie vyššieho veku (medián veku je v SR 73 rokov, najviac pacientov je vo veku 70–80 rokov) a zodpovedá za 7% úmrtí na nádorové ochorenie. V prepočte na celú mužskú populáciu

je v SR celoživotné riziko (kumulatívne pre 0–74 rokov veku) ochorenia 3,3% (Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX, IARC, 2007).

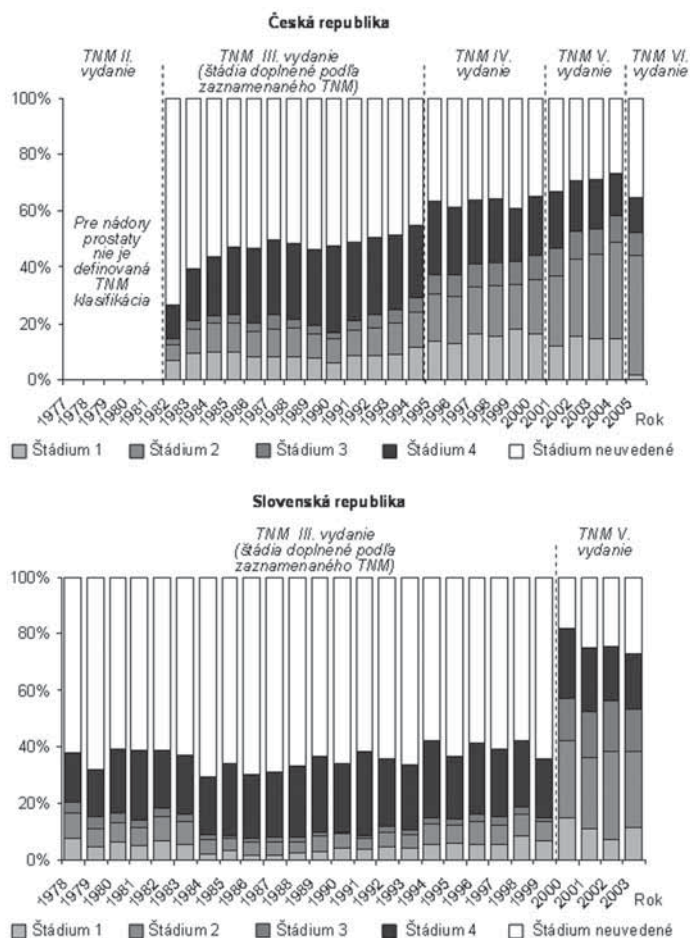
Hoci je mortalita na CaP v SR dlhodobo stabilizovaná, je stále vysoká a podobne ako v prípade ČR zaraďuje SR do neuspokojivej pozície v porovnaní s vyspelými krajinami. Údaje WHO 2002 (Cancer incidence, Mortality and Prevalence World-wide, WHO-IARC: GLOBOCAN 2002) ukazujú, že vzhľadom k vysokému výskytu CaP je mortalita pomerne vysoká (index mortalita/incidence sa pre SR uvádza 0,54, čo znamená 27. miesto v Európe).

prof. MUDr. Jan Kliment, CSc.
e-mail: kliment@jfmed.uniba.sk

Obr. 3. Vek pacientov s nádorom prostaty v ČR a SR (obdobie 2000–2003)



Obr. 4. Vývoj incidencie nádorov prostaty v ČR a SR podľa veku v čase



Tab. 2. Medzinárodné porovnanie epidemiológie nádorov prostaty

Parameter	
Medzinárodné porovnanie	
Incidencia	
najvyšší výskyt celosvetovo	> 130/100 000 mužov: Švajčiarsko, USA, Švédsko, Nový Zéland, Finsko, Belgicko, Nórsko
najnižší výskyt v Európe	< 25/100 000 mužov: Bielorusko, Bosna a Hercegovina, Ukrajina, Srbsko a Čierna Hora, Rusko, Albánsko, Moldavsko
pozícia ČR vo svete/Európe	26./18.
pozícia SR vo svete/Európe	40./26.
Medzinárodné porovnanie – mortalita	
najvyššia mortalita celosvetovo	> 35/100 000 mužov: Barbados, Švajčiarsko, Nórsko, Švédsko, Dánsko, Belgicko, Cyprus, Portugalsko, Kuba
najnižšia mortalita v Európe	< 14/100 000 mužov: Bosna a Hercegovina, Srbsko a Čierna Hora, Bielorusko, Ukrajina, Macedónia, Rusko, Albánsko, Moldavsko
pozícia ČR vo svete/Európe	26./18.
pozícia SR vo svete/Európe	39./26.

Tab. 3. Hlavné morfológické typy nádorov prostaty zaznamenané v NOR ČR a NOR SR (obdobie 2000–2003)

	Česká republika		Slovenská republika	
	N	%	N	%
adenokarcinom	10 003	75,2 %	3 616	87,1 %
iný typ	2 264	17,0 %	199	4,8 %
neurčené	1 034	7,8 %	337	8,1 %
celkom	13 301	100 %	4 152	100 %

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE – SROVNÁNÍ POPULACE ČESKÉ REPUBLIKY A SLOVENSKÉ REPUBLIKY

Babjuk M.¹, Ondrušová M.^{2,3}, Abrahámová J.⁴, Ondruš D.^{2,5,6}, Mužík J.², Dušek L.²

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

³Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

⁴Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

⁵I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava

⁶Národní onkologický register SR, NCZI, Bratislava

Česká republika

Zhoubné nádory močového měchýře jsou poměrně častou malignitou (po nádorech prostaty a ledviny jde o 3. nejčastější maligní onemocnění v urologii) postihující většinou muže ve věku > 60 let. Podle dat NOR ČR šlo v roce 2005 o 6. nejčastější nádorové onemocnění u mužů (ročně 1827 nově diagnostikovaných pacientů) a 13. nejčastější nádorové onemocnění u žen (ročně 650 nově diagnostikovaných pacientek). Nejvyšší incidenci zaznamenáváme u české populace ve shodě s mezinárodními údaji ve věkových kategoriích 61–76 let, s patrnou převahou postižení mužů v poměru k ženám 2,8 : 1 (tab. 1). Ačkoli v časových trendech incidence a mortality nádorů močového měchýře nenajdeme tak dramatické výkyvy jako u nádorů ledvin nebo prostaty, jejich incidence setrvale narůstá. V období 1990 až

2005 jde o nárůst o 1166 případů, což představuje průměrný meziroční růst o 6%. Nejvyšší nárůst připadá na věkové kategorie 70 a více let a je patrnější více u žen než u mužů.

Více než 90% nádorů močového měchýře má původ v přechodním epitelu (urotelu), zbytek tvoří nádory z jiných epiteliálních buněk, mezenchymu, metastazující nádory a raritní nálezy. Rozbor morfologických kódů uváděných u těchto nádorů v datech NOR ukazuje následující zastoupení hlavních histologických typů: uroteliální karcinomy 93%, jiné nádory 7%. Dostupné údaje o klinických stadiích onemocnění svědčí o stabilizaci trendů, ve stavu lokalizovaného onemocnění (stadium I a II) je diagnostikováno 57% pacientů. Podíl pacientů diagnostikovaných ve stadiu I se nadto v posledních letech mírně zvyšuje.

Relativně vysoký podíl pacientů zachycených s méně pokročilým onemocněním je jistě jednou z příčin dlouhodobě stabilizované a v letech 2004 až 2005 dokonce mírně klesající mortality na toto onemocnění. Stabilizace mortality při rostoucí incidenci ovšem navyšuje prevalenci, která v roce 2005 dosáhla 14 532 pacientů. Zvyšují se tak nároky na dispenzární péči ve finanční i organizační rovině, neboť tyto nádory se vyznačují vysokou frekvencí recidiv.

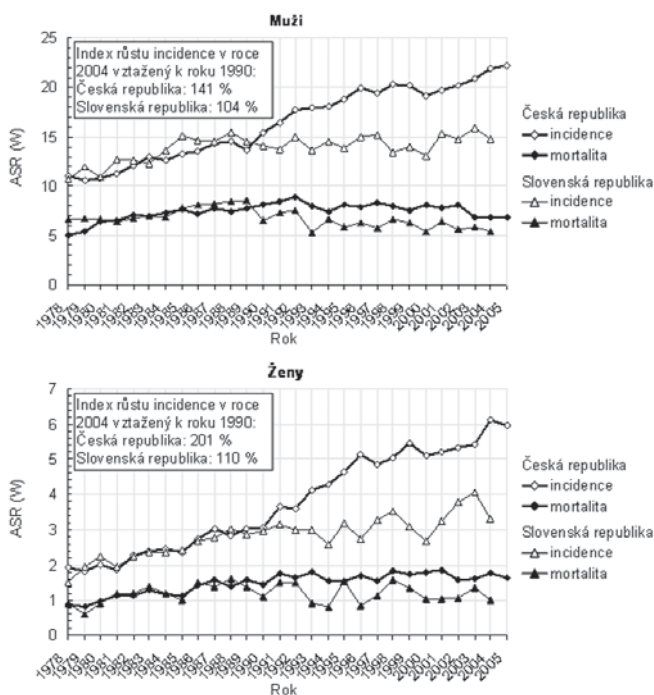
Slovenská republika

Zhoubné nádory močového měchýře jsou rovněž ve slovenské populaci relativně častým onemocněním, stejně jako u české populace postihující většinou muže ve věku > 60 let. Podle dat NOR SR šlo v roce 2003 o 5. nejčastější nádorové onemocnění u mužů a 13. nejčastější nádorové onemocnění u žen. Nej-

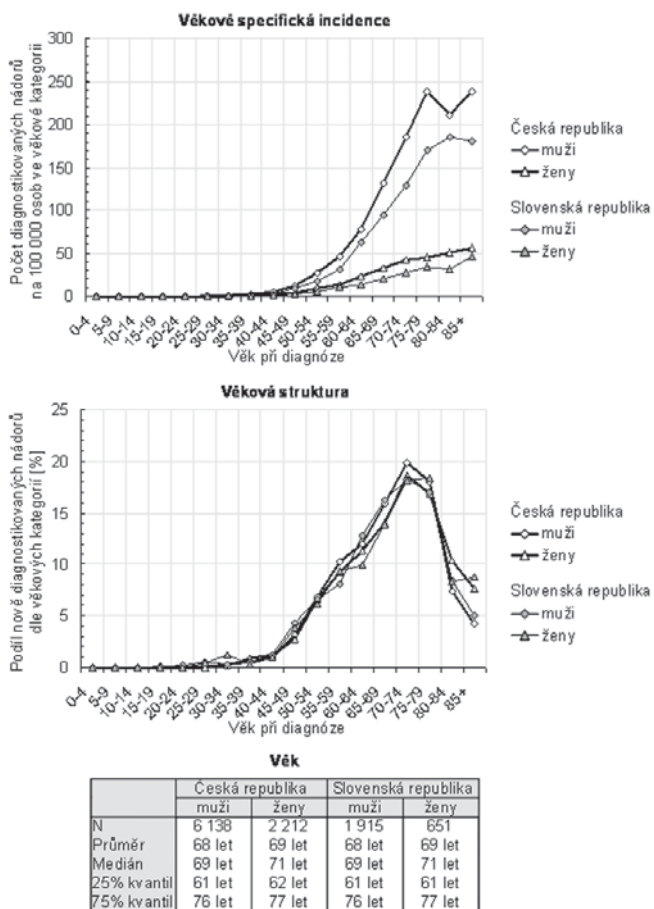
Tab. 1. Základní epidemiologické charakteristiky nádorů močového měchýře v ČR a SR

Parametr	Česká republika	Slovenská republika
Incidence		
počet/ASR (W) (rok 2004)	muži: 21,8/100 000 ženy: 6,1/100 000	muži: 14,7/100 000 ženy: 3,3/100 000
absolutní počet nových onemocnění (rok 2004)	muži: 1 761 ženy: 666	muži: 505 ženy: 159
podíl ze všech malignit (rok 2004)	muži: 5,1 % ženy: 2,1 %	muži: 3,9 % ženy: 1,3 %
trend 1995–2004	muži: růst ženy: růst	muži: růst ženy: růst
typický věk nemocných (25–75% kvantil)	muži: 61–76 let ženy: 62–77 let	muži: 61–76 let ženy: 61–77 let
výskyt muži : ženy	2,8 : 1	2,9 : 1
Mortalita		
mortalita/ASR (W) (rok 2004)	muži: 6,8/100 000 ženy: 1,8/100 000	muži: 5,4 /100 000 ženy: 1,0/100 000
podíl na celkové mortalitě na nádory (rok 2004)	muži: 3,5 % ženy: 1,7 %	muži: 2,8 % ženy: 1,2 %
trend 1995–2004	stabilizovaný	stabilizovaný

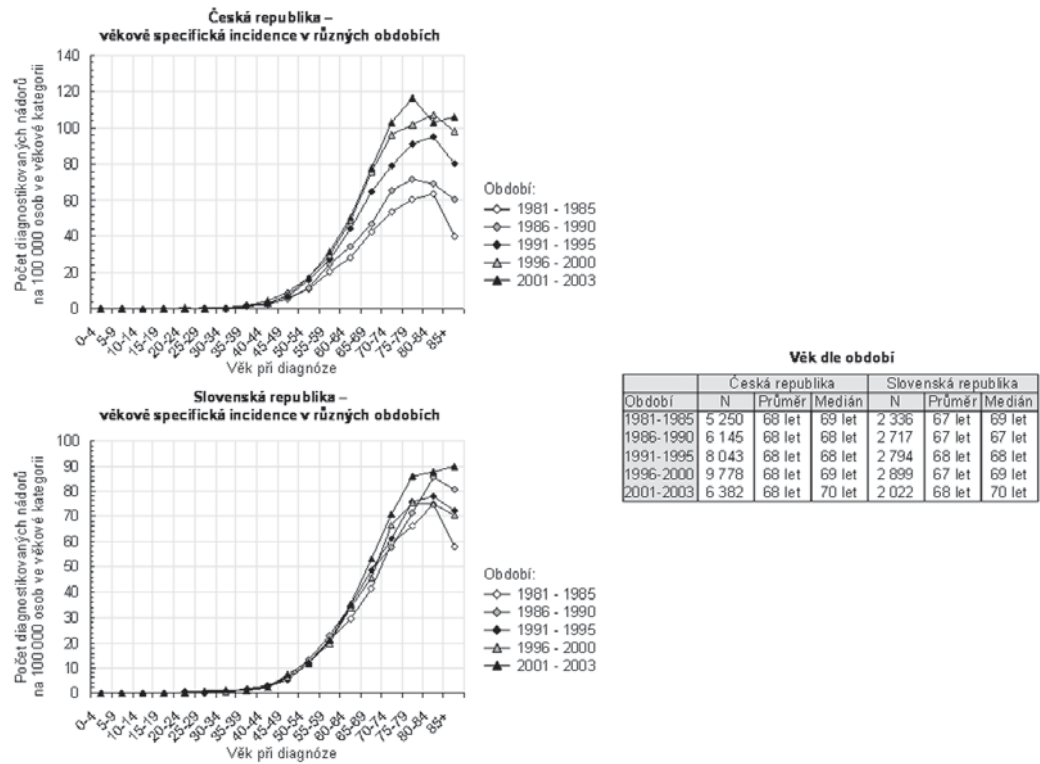
Obr. 1. Trend vývoje incidence a mortality nádorů močového měchýře v ČR a SR



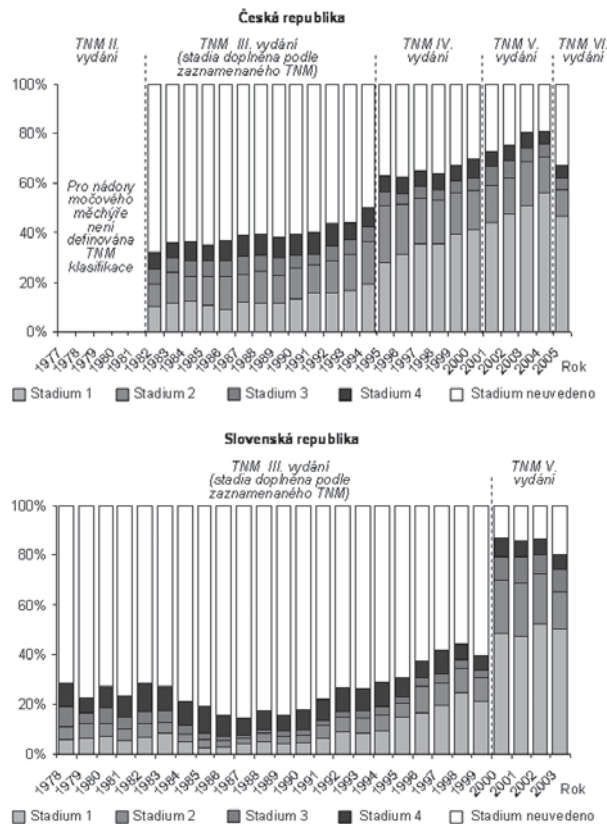
Obr. 2. Věk pacientů s nádorem močového měchýře v ČR a SR (období 2000–2003)



Obr. 3. Vývoj incidence nádorů močového měchýře v ČR a SR dle věku v čase



Obr. 4. Zastoupení stadií u nově diagnostikovaných nádorů močového měchýře v ČR a SR



vyšší incidence ve slovenské populaci je zaznamenávána ve věku 61–76 let, s patrnou převahou postižení mužů v poměru k ženám 2,9 : 1 (tab. 1). Věková distribuce onemocnění se nijak podstatně neliší od populačních dat České republiky.

Incidence nádorů močového měchýře má ve Slovenské republice do roku 2000 stagnující nebo mírně rostoucí trend, od roku 2001 lze však pozorovat výrazný nárůst (obr. 1). V období 1990–2003 jde o nárůst o 205 případů, což představuje průměrný meziroční růst o 3%. V roce 2004 bylo v SR u mužů diagnostikováno 505 nových případů onemocnění, což představuje incidenci 14,7/100 000 (WSR) (hrubá incidence – CR 19,3/100 000), u žen pak 159 případů onemocnění, což je incidence 3,3/100 000 (WSR) (hrubá incidence – CR 5,7/100 000).

Rozbor morfologických kódů uvážených u těchto nádorů v datech NOR SR ukazuje následující zastoupení hlavních histologických typů: uroteliální karcinomy 92%, jiné 8%. Dostupné údaje o zachytu stadií onemocnění svědčí o stabilizovaném trendu s převahou lokalizovaného onemocnění (ve stadiu I a II je diagnostikováno 69% pacientů). Vysoký a rostoucí podíl pacientů diagnostikovaných v méně pokročilém stadiu onemocnění je trend, který je společný pro slovenská i česká data.

Relativně vysoký podíl pacientů zachycených s méně pokročilým onemocněním je rovněž v SR jednou z příčin dlouhodobě stabilizované mortality na toto onemocnění (obr. 1), která dosahuje hodnoty u mužů 5,4/100 000 (WSR) a u žen 1,0/100 000 (WSR).

doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
e-mail: marko.babjuk@lf1.cuni.cz

Tab. 2. Mezinárodní srovnání epidemiologie nádorů močového měchýře

Parametr	
Mezinárodní srovnání – incidence	
nejvyšší výskyt celosvětově	> 35/100 000 mužů: Egypt, Itálie, Španělsko, Nizozemsko, Německo, Lucembursko, Švédsko, Řecko, Belgie, Švýcarsko > 11/100 000 žen: Zambie, Mosambik, Zimbabwe, Egypt, Německo, Lucembursko, Švýcarsko, Rakousko, Nizozemsko, Švédsko, Velká Británie, Itálie, Norsko
nejnižší výskyt v Evropě	< 18/100 000 mužů: Bosna a Hercegovina, Lotyšsko, Ukrajina, Slovensko, Srbsko a Černá Hora, Bulharsko, Slovinsko, Ruská federace, Albánie < 5/100 000 žen: Slovinsko, Bulharsko, Bělorusko, Albánie, Ukrajina, Moldavsko, Ruská federace
pozice ČR ve světě/Evropě	muži: 17./15. ženy: 11./10.
pozice SR ve světě/Evropě	muži: 42./33. ženy: 38./28.
Mezinárodní srovnání – mortalita	
nejvyšší mortalita celosvětově	> 13/100 000 mužů: Egypt, Kypr, Dánsko, Španělsko, Arménie, Belgie, Itálie, Řecko, Libye > 4/100 000 žen: Dánsko, Mosambik, Zambie, Belgie, Velká Británie, Německo, Egypt, Švýcarsko, Nizozemsko, Švédsko, Rakousko, Maďarsko
nejnižší mortalita v Evropě	< 8/100 000 mužů: Makedonie, Srbsko a Černá Hora, Slovensko, Bosna a Hercegovina, Moldavsko, Irsko, Finsko, Albánie < 2/100 000 žen: Bělorusko, Ukrajina, Ruská federace, Malta, Makedonie, Island, Albánie, Moldavsko
pozice ČR ve světě/Evropě	muži: 20./15. ženy: 14./11.
pozice SR ve světě/Evropě	muži: 41./33. ženy: 39./26.

Tab. 3. Hlavní morfologické typy nádorů močového měchýře zaznamenané v NOR ČR a NOR SR (období 2000–2003)

	Česká republika		Slovenská republika	
	N	%	N	%
karcinomy z přechodního epitelu	7359	88,1 %	2236	87,1 %
adenokarcinomy	123	1,5 %	34	1,3 %
jiné	497	6,0 %	112	4,4 %
neurčeno	371	4,4 %	184	7,2 %
celkem	8350	100 %	2566	100 %

EPIDEMIOLOGIA ZHUBNÝCH NÁDOROV TESTIS – POROVNANIE POPULÁCIE ČESKEJ A SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Ondruš D.^{1,2,3}, Abrahámová J.⁴, Babjuk M.⁵,
Ondrušová M.^{3,6}, Mužík J.³, Dušek L.³

¹I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

²Národný onkologický register SR, NCZI,
Bratislava

³Institut biostatistiky a analýz, Masarykova
Univerzita, Brno

⁴Onkologické oddelení, Fakultní Thomayerova
nemocnice, Praha

⁵Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁶Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

Nádory testis patria medzi pomerne zriedkavé malignity, ktoré sa podieľajú iba zhruba 1–2% na celkovom počte novovzniknutých zhubných nádorov u mužov. Ich epidemiologická a klinická závažnosť spočíva v signifikantnom vzostupe hodnôt ich incidence v posledných desaťročiach, čo viedlo v niektorých vyspelých krajinách k označeniu ich vývoja za epidémiu. V krajinách s kvalitnými populačnými onkologickými registrami sa zaznamenáva 3–4 násobný vzostup incidence pri súčasnej stabilizácii, eventuálne poklese hodnôt mortality. Pokles mortality bol najmarkantnejší v západnej Európe v 70. rokoch uplynulého storočia, v ostatných krajinách asi o dekádu neskôr, čo sa vysvetľuje oneskorenou dostupnosťou modernej terapie v stredo a východo-

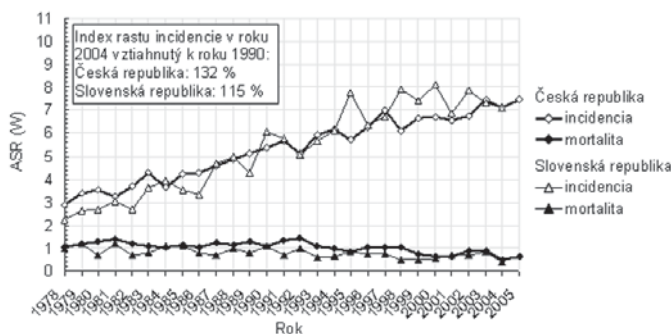
doeurópskych krajinách. Zníženie mortality je podmienené účinnosťou liečby a včasnou a adekvátnou diagnózou so skorým začatím liečby.

Česká republika

V ČR sa v roku 2005 diagnostikovalo 444 nových prípadov nádorov testis, čo predstavuje štandardizovanú incidencia (WSR) 7,5/100 000 mužov (hrubé hodnoty incidence – CR 8,9/100 000). Významnosť nádorov testis spočíva v tom, že predstavujú najčastejší zhubných nádor u mužov vo vekovej skupine 20–35 rokov (31–38% nádorov v tejto vekovej skupine). Za sledované obdobie (1977–2005) je trend incidence vzostupný a podobný vývoj možno predpokladať aj v budúcnosti. Mortalita na nádory testis predstavovala v roku 2005 0,7/100 000 (WSR), teda 41 zomretých (CR 0,8/100 000).

Z germinatívnych nádorov hlavné morfológické skupiny nádorov testis predstavujú seminómy (54%) a neseminomatózne nádory – NSGCT (42%). Nádory testis celkovo sú ochorením, ktoré postihuje predovšetkým mladých mužov, pacienti so seminómom sú vyššieho veku (31–45 rokov) v porovnaní s pacientmi s NSGCT (24–35 rokov). Zastúpenie klinických štádií ochorenia sa u seminómov a NSGCT líši, u NSGCT je podiel pokročilých štádií vyšší (21%) než u seminómov (9%). Úspešnosť liečby nádorov testis je veľmi vysoká, čo sa prejavuje tiež dlhodobou mierne klesajúcou mortalitou. V porovnaní s krajinami s vyššou incidenceou je však mortalita stále relatívne vysoká a ČR zaujíma 5. miesto v Európe (v incidencii 8. miesto).

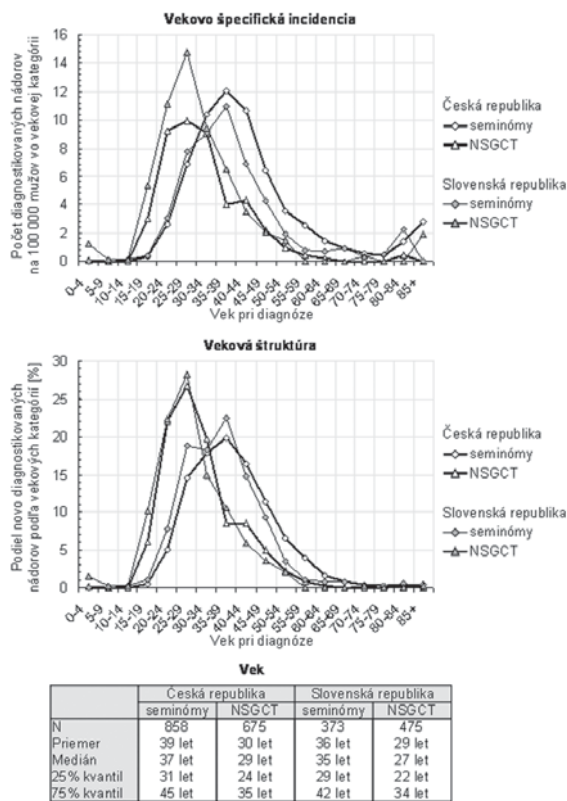
Obr. 1. Trend vývoja incidence a mortality nádorov testis v ČR a SR



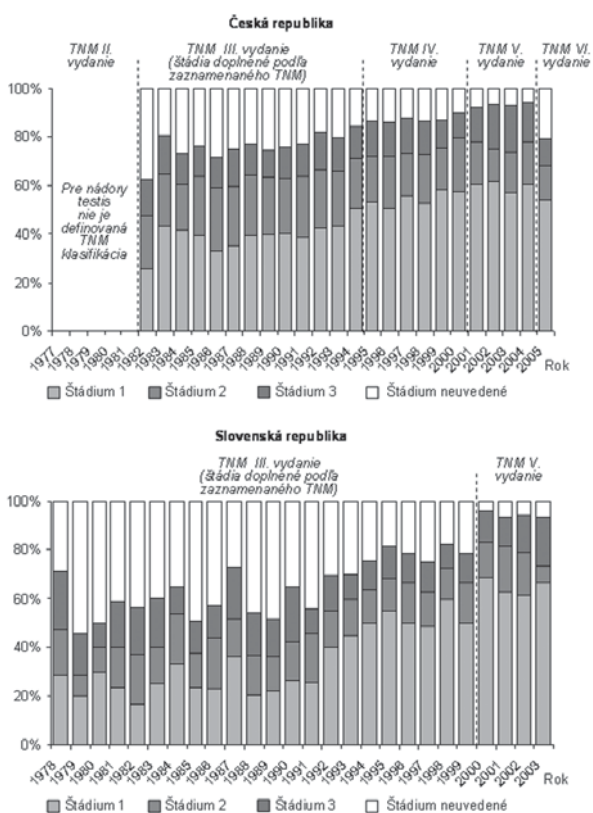
Tab. 1. Základné epidemiologické charakteristiky nádorov testis v ČR a SR

Parameter	Česká republika	Slovenská republika
Incidenca		
počet/100 000 mužov (rok 2004)	7,5 (WSR)	7,1 (WSR)
absolútny počet nových ochorení (rok 2004)	414	218
podiel zo všetkých malignít (rok 2004)	1,2 %	1,9 %
trend 1995–2004	vzostup	vzostup
typický vek pacientov (25–75% kvantil)	27–42 rokov	25–39 rokov
Mortalita		
mortalita /100 000 mužov (rok 2004)	0,5 (WSR)	0,4 (WSR)
podiel na mortalite nádorov (rok 2004)	0,2 %	0,2 %
trend 1995–2004	stabilizovaný	stabilizovaný

Obr. 2. Vek pacientov s nádorom testis v ČR a SR (obdobie 2000–2003)



Obr. 3. Zastúpenie štádií u novo diagnostikovaných nádorov testis v ČR a SR



Tab. 2. Medzinárodné porovnanie epidemiológie nádorov testis

Parameter	
Medzinárodné porovnanie – incidencia	
najvyšší výskyt celosvetovo	> 7/100 000 mužov: Nórsko, Dánsko, Švédsko, Nemecko, Rakúsko, Slovinsko, Luxembursko, Chile, ČR, Francúzsko
najnižší výskyt v Európe	< 3/100 000 mužov: Estónsko, Lotyšsko, Rusko, Ukrajina, Španielsko, Bielorusko, Litva
pozícia ČR vo svete/Európe	9./8.
pozícia SR vo svete/Európe	33./24.
Medzinárodné porovnanie – mortalita	
najvyššia mortalita celosvetovo	> 1/100 000 mužov: Arménsko, Azerbajdžan, Gruzínsko, Bolívia, Cyprus, Chile, Kazachstan, Bulharsko, Maďarsko
najnižšia mortalita v Európe	< 0,4/100 000 mužov: Veľká Británia, Holandsko, Grécko, Taliansko, Belgicko, Francúzsko, Švajčiarsko, Finsko, Španielsko, Luxembursko, Island
pozícia ČR vo svete/Európe	22./5.
pozícia SR vo svete/Európe	37./17.

Tab. 3. Hlavné histologické typy nádorov testis zaznamenané v NOR ČR a NOR SR (obdobie 2000-2003)

	Česká republika		Slovenská republika	
	n	%	n	%
seminómy	858	53,7 %	373	41,4 %
neseminomatózne nádory (NSGCT)	675	42,3 %	475	52,8 %
iné nádory	45	2,8 %	35	3,9 %
neurčené	19	1,2 %	17	1,9 %
celkom	1597	100 %	900	100 %

Tab. 4. Zastúpenie štádií u novo diagnostikovaných nádorov testis v ČR a SR podľa hlavných histologických typov (obdobie 2000–2003)

	Česká republika				Slovenská republika			
	seminómy		NSGCT		seminómy		NSGCT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
štádium 1	557	64,9 %	361	53,5 %	280	75,1 %	289	60,8 %
štádium 2	149	17,4 %	127	18,8 %	43	11,5 %	77	16,2 %
štádium 3	84	9,8 %	149	22,1 %	30	8,0 %	97	20,4 %
štádium neuvedené	68	7,9 %	38	5,6 %	20	5,4 %	12	2,5 %
celkem	858	100 %	675	100 %	373	100 %	475	100 %

Slovenská republika

V SR sa v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2004 diagnostikovalo 218 prípadov nádorov testis, čo predstavuje incidenciu (WSR) 7,1/100 000 mužov (hrubé hodnoty incidencie – ČR 8,3/100 000) a podiel 1,7 % na všetkých zhubných nádoroch u mužov. Od roku 1968 sa zaznamenáva prudký vzostup hodnôt incidencie o viac ako 470 %, pričom mortalita má dlhodobu stabilizovaný trend a pohybuje sa v rozmedzí 0,1–0,4 % zo všetkých úmrtí na zhubné nádory. V roku 2004 zomrelo na Slovensku 14 mu-

žov s nádorom testis (mortalita WSR 0,4/100 000, ČR 0,5/100 000).

Seminómy predstavujú 41 % nádorov testis a NSGCT 53 %, čo je opačný pomer, než je v ČR. Vek pacientov so seminómom je typický 29–42 rokov, u pacientov s NSGCT 22–34 rokov, v porovnaní s ČR sú teda pacienti s nádormi testis mladší. Podiel pokročilých štádií je vyšší u NSGCT (20 %) než u seminómov (8 %).

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
e-mail: dondrus@ousa.sk

NOVÝ INFORMAČNÍ SYSTÉM UMOŽŇUJÍCÍ PREDIKCE EPIDEMIOLOGICKÉ A LÉČEBNÉ ZÁTĚŽE U UROLOGICKÝCH MALIGNIT V ČESKÉ REPUBLICCE

Dušek L.¹, Pavlík T.¹, Koptíková J.¹, Mužík J.¹,
Májek O.¹, Abrahámová J.², Vyzula R.³,
Fínek J.⁴, Študent V.⁵, Babjuk M.⁶

¹Institut biostatistiky a analýz, Masarykova
univerzita, Brno

²Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova
nemocnice, Praha

³Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Fakultní nemocnice, Plzeň

⁵Fakultní nemocnice, Olomouc

⁶Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Příspěvek představuje nový informační systém zaměřený na analýzu dostupných populačních dat ČR s cílem odhadovat incidenci a prevalenci pravděpodobně léčených onkologických pacientů v následujících letech. Dále představujeme statistickou metodiku zajišťující predikci počtu pacientů, kteří v daném roce pravděpodobně absolvují protinádorovou terapii. Odhady respektují věk pacienta a pokročilost onkologického onemocnění a jsou provedeny s ohledem na měnící se demografické složení populace. Epidemiologické odhady jsou korigovány pomocí modelů přežití. Zvláštní pozornost je věnována nově diagnostikovaným onemocněním a dále relapsům a progresivním dříve diagnostikovaným onemocněním. Odhady slouží k hodnocení populační zátěže, k analýze rizik a k optimalizaci ekonomických nákladů souvisejících s péčí o onkologické pacienty. Odhadnuté počty léčených pacientů dále slouží k posuzování nákladů pro jednotlivé modalitativní protinádorové terapie. Populační hodnoty jsou upřesňovány a lokalizovány pro pod-

Tab. 1. Ukázka predikce incidence a prevalence pro renální karcinom v roce 2009

Renální karcinom (C64; 72 % všech ZN ledvin)	Predikované hodnoty pro rok 2009 ¹	
	incidence	(90 % interval spolehlivosti)
stadium I+II	1288	(1179; 1397)
stadium III	139	(117; 161)
stadium IV	202	(170; 234)
klinické stadium neznámo z objektivních důvodů ²	228	(174; 282)
celkem	1857	(1729; 1985)
	prevalence (90 % interval spolehlivosti)	
stadium I+II	10 780	(10 441; 11 119)
stadium III	1710	(1586; 1834)
stadium IV	1060	(938; 1 182)
klinické stadium neznámo z objektivních důvodů ³	2173	(2021; 2325)
celkem	15 723	(14 986; 16 460)

¹ Při predikcích jsou uvažovány pouze první nádory v dané lokalizaci u jednoho člověka (zjištěno dle databáze NOR). Všechny odhady jsou doplněny 90 % intervalem spolehlivosti (v závorkách). Predikce vychází výhradně ze záznamů NOR s histologicky verifikovaným karcinomem z renálních buněk – tyto záznamy tvoří 72 % všech ZN ledvin (9 % tvoří jiné nádory, 19 % záznamů je v databázi NOR histologicky neurčeno).

² Skupina pacientů bez známého klinického stadia (nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby nebo diagnóza stanovena náhodně pitvou).

³ Skupina pacientů bez známého klinického stadia (predikovaná časná úmrtí do 30 dnů od diagnózy u pokročilého onemocnění, dále nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby). Tyto záznamy nejsou z objektivních důvodů zahrnovány do kalkulace odhadovaných nákladů na léčbu.

Tab. 2. Ukázka predikce počtu pravděpodobně léčených pacientů v roce 2009 – renální karcinom

Renální karcinom C64	Nově diagnostikovaní pacienti v roce 2009 (klinické stadium I–III)		Počty pacientů potenciálně léčených v roce 2009 v klinickém stadiu IV	
			nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	relapsy a progresse u pacientů diagnostikovaných v minulých letech
	Stadium I+II	1288 (1179; 1397)	202	429
Stadium III	139 (117; 161)	(170; 234)	(371; 487)	
celkem	1427 (1296; 1558)	631 (541; 721)		
	2058 (1837; 2279)			

Poznámka pro následné kalkulace nákladů: podíl pacientů s renálním karcinomem léčených protinádorovou terapií (tedy nikoli pouze symptomaticky nebo paliativně) musí být dále korigován. Korekce na podíl protinádorově léčených dle dat NOR za období 2001–2005: stadium I+II 99,3 %, stadium III 99,0 %, stadium IV 85,1 %.

mínky regionů ČR. Modely jsou vypracovány pro všechny hlavní urologické malignity s predikcemi pro roky 2009–2010. Zde uvádíme jako ukázkou výstupů predikce pro renální karcinom (tab. 1 a 2).

Zdrojová data a definice referenčního souboru

Základem jsou epidemiologická data (Národní onkologický registr ČR, viz též www.svod.cz), demografická data ČR a data databáze zemřelých ČR. Do analýz vstupují pouze validní data, oficiálně získaná od zákonem určených správců. Data jsou vždy anonymizována, tedy bez přímých i nepřímých identifikátorů pacienta:

Národní onkologický registr ČR (správce a poskytovatel dat: ÚZIS ČR). Epidemiologická databáze o zhoubných nádorech s více než 1,4 mil. záznamů od roku 1977. Časově aktuálnější referenční soubor dat definovaný pro období 1995 - 2005 zahrnuje záznamy od více než 530 000 pacientů.

Demografická data ČR a registr zemřelých (správce a poskytovatel dat: ČSÚ ČR) tvoří nepostradatelnou informační základnu pro prediktivní hodnocení epidemiologických dat. Pomocí těchto dat korigujeme věkově standardizované modely přežití.

Expertní odhady hodnot, které není možné z populačních dat věrohodně získat: pravděpodobnost diseminovaných relapsů u různých stadií onemocnění v různou dobu od ukončení primární terapie a pravděpodobnost absolvování různých linií léčby u metastatických onemocnění.

Chceme-li definovat populační rámec pro hodnocení výsledků a nákladů péče, musíme z populačních registrů čerpat údaje s jistým omezením. Data musí být aktuální a musí reflektovat současnou situaci ve zdravotnictví. Zásadní jsou záznamy pacientů, kteří skutečně prošli zdravotnickým zařízením a byli léčeni. Počty pacientů diagnostikovaných například při pitvě sice mají epidemiologický význam, ale hodnocení nákladů nijak neovlivňují. Těto analýzy jsme podrobili Národní onkologický registr ČR a rozsah analyzovaných dat jsme omezili na období 1995–2005, kdy můžeme pracovat s validními záznamy podle novějších verzí klasifikace TNM. Velmi podstatné je vyčlenění záznamů o pacientech s nedokončenou diagnostikou v důsledku odmítnutí léčby, komplikací nebo časného úmrtí, neboť tyto záznamy by zkreslovaly analýzy o nákladech na protinádorovou terapii (tab.1 a 2). Ve shodě s literaturou byla použita hranice časného úmrtí do 1 měsíce od diagnózy. Výsledkem auditu dostupných populačních dat je tedy referenční soubor kvalitních a věrohodných záznamů, které zachycují léčbu a výsledky léčby u pacientů s řádně dokončenou diagnostikou.

Stručný popis metodiky prediktivních výpočtů

1. Odhady incidence a mortality. Odhady jsou prováděny jednak pro celková data a jednak odděleně pro klinická stadia. Metodika vychází z epidemiologických trendů za známé období a koriguje je s ohledem na pravděpodobné demografické změny populace. Základem je Poissonův regresní model s odhady doplněnými intervaly spolehlivosti.

2. Odhad prevalence pacientů se zhoubnými nádory. Metodicky komplikovaný výpočet, neboť prospektivní odhad prevalence musí počítat s odhadem počtu nově diagnostikovaných pacientů v daném roce a s pravděpodobností x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech. Jde tedy o vícesložkový odhad, který kombinuje regresní odhady incidence a analýzy x-letého přežití.

3. Odhad prevalence pacientů s protinádorovou terapií. Statistická metodika je stejná jako u odhadu celkové prevalence (bod 2 výše), hodnoty ale musí být korigovány na základě dalších klinických údajů: Určité procento nově diagnostikovaných pacientů nebude v daném roce léčeno z důvodu pokročilosti onemocnění, komplikací, vysokého věku, odmítnutí léčby nebo časného úmrtí; pouze určitá část pacientů léčených v minulých letech přežije do hodnoceného roku a dále pouze určitá část z nich prodělá relaps nebo progresi onemocnění, a je tedy v daném roce opět protinádorově léčena.

4. Odhad x-letého přežití onkologicky nemocných pacientů. Velmi podstatný údaj, nezbytný pro odhad počtu žijících pacientů, diagnostikovaných a léčených v předchozím období. Historie dat NOR (od roku 1977) poskytuje dostatečný časový rámec pro věrohodné modelování přežití.

5. Odhad četnosti (pravděpodobnosti) relapsu nebo progresse nádorového onemocnění v daném roce. Velmi podstatný parametr, nezbytný pro odhad počtu pacientů léčených pro relaps nebo progresi základního onemocnění. Při konstrukci těchto odhadů byla využita data o mortalitě na zhoubné nádory z NOR a z registru zemřelých. (přesné datum a příčina úmrtí). Ze záznamů o smrti pacienta z důvodu základního onkologického onemocnění lze odvodit vývoj četnosti relapsů v čase. Jelikož právě tyto „poslední“ relapsy nebo progresse vedou k diseminovanému onemocnění, jde o odhad relevantní právě pro hodnocení nejnákladnější fáze terapie. Populační odhady jsou nezávisle ověřovány pomocí odhadů provedených panelem klinických expertů.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
e-mail: dusek@iba.muni.cz

PROJEKT UJO (UROLOGY JOINS ONCOLOGY): PŘEDSTAVENÍ KOMUNIKAČNÍHO NÁSTROJE PODPORUJÍCÍHO PÉČI O PACIENTY S NÁDORY PROSTATY

Brabec P.¹, Babjuk M.², Fínek J.³, Petruželka L.⁴, Pacík D.⁵, Matoušková M.⁶, Dušek L.¹

¹IBA, Masarykova univerzita, Brno

²Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³Onkologická klinika FN, Plzeň

⁴Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁵Urologická klinika FN Bohunice, Masarykova Univerzita, Brno

⁶Urocentrum Praha

Projekt UJO (Urology Joins Oncology) a jeho cíle

Projekt UJO (Urology Joins Oncology) je koncipován jako klinický registr pro neintervenční sledování pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty (HRPC) v České republice. Nosným cílem projektu je usnadnění spolupráce dvou lékařských specializací, urologů a onkologů. Specialista urolog iniciuje vstup pacienta do informačního systému zadáním prokázané diagnózy HRPC. Paralelně odesílá pacienta ke konzultaci a případně následné protinádorové terapii na vybrané onkologické pracoviště. Projekt nijak nepředepisuje ani samotné odeslání pacienta ani místo, na které má být odeslán. Veškerá rozhodnutí včetně indikace k protinádorové léčbě provádí ošetřující lékař, projekt UJO pouze poskytuje nástroje k usnadnění komunikace a ke sběru dat. Je-li pacient na onkologické pracoviště odeslán, existuje k němu již parametrický záznam v informačním systému projektu. Na tento záznam onkologické pracoviště navazuje a dále s ním pracuje. Podle potřeby může být diagnóza dále verifikována, je zahájena terapie zhoubného nádoru a následně je pacient k udržovací terapii a dispenzarizaci odeslán zpět na urologické pracoviště. Informační systém umožňuje přímou komunikaci zapojených lékařů nad zadanými daty i vzájemné sdílení těchto záznamů. Pro snazší komunikaci cílů projektu UJO byl vyvinut webový portál www.ujo.registry.cz, který poskytuje i nástroje pro diskusi mezi lékaři. Projekt UJO je schválen a garantován vedením obou zapojených odborných společností (Česká urologická společnost ČLS JEP a Česká onkologická společnost ČLS JEP). Projekt je otevřený pro spolupráci s libovolným počtem klinických pracovišť ČR, která budou respektovat systém řízení a sběru dat.

Problematika HRPC a klinické cíle projektu UJO

Předpoklady označení karcinomu prostaty jako hormonálně refrakterní jsou metastatický charakter onemocnění a současně selhání II. linie hormonál-

ní léčby. Dle doporučených postupů schválených Českou urologickou společností i Českou onkologickou společností je hormonálně refrakterní karcinom definován přítomností kostních nebo jiných vzdálených metastáz, kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastročních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení antiandrogenů.

Péče o pacienty s HRPC představuje závažný medicínský problém. Zatímco léčba lokalizovaného onemocnění a částečně i metastatického onemocnění reagujícího na hormonální léčbu je převážně doménou urologů, případně radioterapeutů, vyžaduje HRPC mnohem komplexnější přístup a zapojení dalších specialistů – na prvním místě klinických onkologů. U vhodných pacientů je základem onkologické léčby systémová chemoterapie. Zásadní informace přinesly dvě studie fáze III publikované v roce 2004, které prokázaly, že podání taxanů může prodloužit pacientovo přežití (Studie TAX 327 a SWOG 99-16).

Léčba symptomatického nemocného nemůže spočívat v pouhé aplikaci chemoterapie. Významný je multidisciplinární přístup vedoucí k eliminaci bolesti a optimalizaci kvality života. Pravidlem by měla být účinná analgetická terapie a nasazení bisfosfonátů, konkrétně kyseliny zoledronové, která snižuje riziko skeletových komplikací a u které byl prokázán protinádorový účinek. Možností je i analgetická radioterapie nejvýznamnějších ložisek. Součástí péče je i ovlivnění případných urologických komplikací, jako je obstrukce ureterů nebo hematurie. Účinná pomoc tedy není možná bez úzké spolupráce urologa, radioterapeuta a onkologa. Kritériem úspěchu je prodloužení pacientova života a zmenšení jeho utrpení. Základním předpokladem je včasná a správná indikace jednotlivých terapeutických kroků. Projekt UJO by měl přinést sjednocení definice a pohledu na HRPC a usnadnit komunikaci mezi jednotlivými odbornostmi. Logickým vyústěním by měla být pružnější indikace příslušných léčebných kroků.

Data sbíraná v informačním systému UJO

Struktura sbíraných dat kopíruje posloupnost kroků při vlastní diagnostice a léčbě pacienta. Záznamy jsou odděleny na urologickou a onkologickou část, které jsou vyplňovány nezávisle. Projekt UJO zahájil pilotní provoz v roce 2008 a za období od 1. července do 30. září bylo urology zaznamenáno celkem 102 pacientů. Z těchto průběžně vedených záznamů je možno N = 55 považovat za uzavřené a validní (tj., mají uzavřený formulář primární diagnostiky a formulář o HRPC). U N = 49 pacientů je dostupný záznam o odeslání pacienta na onkologii. Základní přehled pilotních dat projektu shrnují tabulky 1 a 2.

Ing. Petr Brabec
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Tab. 1. Sumarizace zaznamenané spolupráce urologů s onkology v registru UJO (N = 49, pilotní sběr dat 07-09/2008)

Odeslání pacienta na onkologii	N	%
pacient odeslán na onkologii ve stejném kraji	45	91,8 %
pacient odeslán na onkologii v jiném kraji	0	–
nelze zjistit, zda byl pacient léčen na onkologii ve stejném kraji	4	8,2 %
Onkologický záznam	N	%
pacient odeslán a léčen onkologem (zaznamenána onkologická léčba)	5	10,2 %
pacient odeslán zatím bez dalšího onkologického záznamu	44	89,8 %
pacient odeslán a neléčen onkologem	0	–

Tab. 2. Základní charakteristiky souboru validních pacientů v registru UJO (N = 55, pilotní sběr dat 07-09/2008)

Kritéria HRPC	N	%
splňuje	49	89,1 %
nesplňuje	1	1,8 %
nevyplněno	5	9,1 %
Věk a doba od diagnózy	Medián	Min-Max
věk při stanovení HRPC (roky)	72	52–88
doba od diagnózy C61 do HRPC (roky)	2,5	0,4–14,5
Morfologie ca prostaty	N	%
adenokarcinom	51	92,7 %
jiný adenom	1	1,8 %
jiný typ	1	1,8 %
neuveдено	2	3,6 %
Klinické stadium v době diagnózy	N	%
I	1	1,8%
II	8	14,5%
III	18	32,7%
IV	17	30,9%
Neuveдено	11	20,0%

CAPROS – PROJEKT SCREENINGU KARCINOMU PROSTATY

Študent V.¹, Brabec P.², Dušek L.²

¹Urologická klinika UP a FN, Olomouc

²Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Karcinom prostaty a nutnost screeningu mužské populace nad 50 let je v posledních letech velmi intenzivně diskutovaným tématem. Ačkoliv se názory různí, rozbíhá se celá řada národních programů zaměřených na včasný záchyt tohoto onemocnění.

V České republice byl v lednu 2008 zahájen projekt CAPROS (Carcinoma PROstate Screening), který je koncipován jako parametrický klinický registr s prospektivním sběrem dat a jeho hlavním cílem je zajistit regionálně řízený a validovaný program screeningu karcinomu prostaty, a to nejprve na modelu Olomouckého kraje, později s výhledem rozšíření na celou Českou republiku.

Koordinujícím centrem projektu CAPROS je Urologická klinika FN Univerzity Palackého, Olomouc, hlavním řešitelem a odborným garantem přednosta kliniky doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D. Informační, technologické a analytické zázemí poskytuje Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno. Veškeré technologické aspekty řešení jsou vyvíjeny v souladu s normami ISO 20000 (jakost v oblasti poskytování IT služeb). Databázový systém byl původně založen na modifikované verzi systému TrialDB a je nyní uzpůsoben pro sběr specifických klinických dat projektu CAPROS. Systém je navržen jako robustní základna pro sběr dat z velkého množství klinických studií či provozování velkého množství klinických registrů. Registr je uživatelům přístupný on-line pomocí běžného internetového prohlížeče, nevyžaduje tedy instalaci speciálního softwaru.

Celý registr je rozdělen na tři části: screening, diagnostika a léčba. V rámci screeningu jsou sbírána následující data: anamnéza (rodinná zátěž, kouření, alkohol), hodnoty celkového a volného PSA, testosteron (nepovinně), fyzikální vyšetření per rectum, IPSS (7 otázek), IIEF-5 (5 otázek). Na základě těchto údajů je pak rozhodnuto o případném odeslání pacienta k dalšímu vyšetření.

K 29. září 2008 bylo ve screeningové části registru 116 vyšetřených osob s celkem 127 záznamy (někteří pacienti podstoupili více vyšetření). Jejich

věkovou strukturu znázorňuje tabulka 1. Za velmi významný lze považovat fakt, že téměř třetina mužů ve screeningu je ve věkové kategorii 50–59 let, přičemž dle údajů z Národního onkologického registru (NOR) tvoří tato skupina mezi pacienty s nádorem prostaty pouhou desetinu. Stejně tak je patrný i posun věkové kategorie s nejvyšším procentuálním zastoupením – zatímco v NOR je to 70–79 let, ve screeningové části CAPROSu 60–69 let. To svědčí o úspěšné snaze zapojit muže do screeningu v co nejnižším věku po dovršení 50 let.

Tab. 1. Věková struktura pacientů v době screeningu

Věková kategorie	Procento pacientů
< 50 let	11,8
50–59 let	29,9
60–69 let	49,6
≥ 70 let	7,9
neznámo	0,8

Významným parametrem z hlediska podezření na výskyt karcinomu prostaty je hodnota PSA (prostatický specifický antigen). Přestože dělení výsledků na „dobré“ a „špatné“ s hraniční koncentrací 4 ng/ml je dnes již překonané a existují pochybnosti o vypovídací síle tohoto parametru vzhledem ke karcinomu prostaty, je stále důležitou součástí vyšetření. Hodnoty PSA v jednotlivých věkových kategoriích ukazuje tabulka 2. I přes tyto nízké hladiny PSA se nám díky sledování dynamiky PSA, ale i zlepšení techniky biopsie podařilo zvýšit procento záchytu karcinomu prostaty z 25,5 % v roce 2007 na 35,5 % v roce 2008.

Tab. 2. Hodnoty PSA v jednotlivých věkových kategoriích

Věková kategorie	Průměr	Medián	5%-95% percentil	Min-Max
< 50 let	1,1	0,8	0,4–3,6	0,4–3,6
50–59 let	3,1	1,4	0,3–12,0	0,2–17,0
60–69 let	6,9	3,6	0,7–12,4	0,2–150,0
≥ 70 let	6,0	6,1	0,2–12,7	0,2–12,7

Start regionálního projektu CAPROS lze po necelém roce jeho provozování označit za velmi nadějný. Vzhledem k zdravotně-společenské závažnosti a významně rostoucí incidenci nádoru prostaty můžeme projekt systematického screeningu považovat nejen za užitečný, ale téměř nezbytný pro efektivní diagnostiku a léčbu této nemoci.

doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D

e-mail: studentv@seznam.cz

SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI NOVARTIS KOSTNÍ METASTÁZY U UROLOGICKÝCH NÁDORŮ

středa 14. ledna 2009 (18.00–19.00)

HORMON-REFRAKTERNÍ KARCINOM PROSTATY

Babjuk M.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Základním kamenem léčby generalizovaného karcinomu prostaty je androgenní blokáda. Příznivý efekt po jejím nasazení lze pozorovat u 80–90 % léčených. Jedná se však o léčbu paliativní, když prakticky u všech nemocných dojde časem k rozvoji onemocnění nereagujícího na hormonální manipulace. Průměrná doba do vzniku hormon-refrakterního onemocnění je 18–24 měsíců.

Dle doporučených postupů schválených Českou urologickou společností (ČUS) i Českou onkologickou společností (ČOS) je hormonálně refrakterní karcinom definován přítomností kostních nebo jiných vzdálených metastáz, kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastročních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení antiandrogenů.

Typickým rysem HRPC je skutečnost, že buňky nádoru mají schopnost růstu přes pokračující hormonální léčbu.

Péče o pacienty s HRPC představuje závažný medicínský problém, onemocnění má navíc individuální průběh. Zatímco léčba lokalizovaného a částečně i metastatického onemocnění reagujícího na hormonální léčbu je převážně doménou urologů, případně radioterapeutů, vyžaduje HRPC mnohem komplexnější přístup a zapojení dalších specialistů, na prvním místě klinických onkologů.

Systémová chemoterapie

Karcinom prostaty byl v minulosti považován za rezistentní vůči chemoterapii. V roce 1993 publikoval Yagoda výsledky 26 studií, které prokázaly odpověď na léčbu pouze u 8,7 % léčených pacientů (1). Změnu přinesly až dvě studie fáze III publikované v roce 2004, které prokázaly, že podání taxanů může prodloužit přežití pacientů s HRPC. Systémová chemoterapie se tak stává základem onkologické léčby u těchto nemocných.

První studie (TAX 327) srovnávala kombinaci docetaxelu a prednizonu s kombinací mitoxantronu a prednizonu u celkem 1006 nemocných. Jednalo se o studii se třemi rameny, kde v prvním byl podáván docetaxel 75 mg/m² v třítydenních intervalech spolu (q3w) s prednizonem (10 mg denně), ve druhém docetaxel 30 mg/m² jedenkrát týdně (vždy v 5 ze 6 týdnů) (q1w) s prednizonem a ve třetím mothoxantron 12 mg/m² v třítydenních intervalech opět s prednizonem. U pacientů léčených docetaxelem q3w byl zaznamenán výraznější pokles PSA a snížení bolesti, ale hlavně i prodloužení přežití průměrně o 3 měsíce (19,2 vs. 16,3 měsíce u docetaxelu q3w

ve srovnání s mothoxantronem). Toxicita stupně 3/4 byla vzácná s výjimkou neutropenie, která byla pozorována v 32 %. Febrilní neutropenie se však objevila pouze ve 3 % případů (2).

Druhá studie s označením SWOG 99-16 se zaměřila na srovnání kombinace docetaxelu a estramustinu proti kombinaci mitoxantronu a prednizonu. Studie, do které bylo zařazeno 770 mužů, prokázala prodloužení přežití průměrně o 1,9 měsíce v rame-ni léčeném docetaxelem a estramustinem (3). Zařazení estramustinu do studovaného režimu však vedlo ke zvýšení gastrointestinální a kardiovaskulární toxicity.

V současné době je za léčbu první řady považována kombinace docetaxelu a prednizonu. Je samozřejmě diskutována i otázka, zda několikaměsíční prodloužení života skutečně vyváží vedlejší účinky způsobené potenciálně toxickou chemoterapií. U symptomatických pacientů je možno zvážit nasazení mitoxantronu, u kterého bylo prokázáno ovlivnění bolesti. Efekt dříve často podávaného estramustinfosfátu v monoterapii není jednoznačně prokázán a měl by proto být spíše rezervován do druhé linie léčby. Limitací je i jeho výrazná gastrointestinální a kardiopulmonální toxicita.

Rozhodnutí, zda zahájit chemoterapii ihned po vzniku hormonálně refrakterního onemocnění či zda čekat až do vzniku jasných klinických symptomů, je často diskutováno. Hlavním argumentem pro odloženou léčbu jsou vedlejší účinky chemoterapie, které nepříznivě ovlivňují kvalitu pacientova života. Roli zde hrají prognostické faktory, které byly definovány na základě analýzy výsledků studie TAX 327. Muži s jaterními metastázami, s mnohočetnými metastázami, s progresí metastatických ložisek, s vysokou iniciační hodnotou PSA (nad 114 ng/ml) a s rychlým nárůstem hodnot PSA mají špatnou prognózu. S nasazením chemoterapie bychom u nich neměli čekat do vzniku symptomů, zvláště jsou-li v celkově dobrém stavu.

Další léčebná opatření

Léčba symptomatického nemocného nemůže spočívat v pouhé aplikaci chemoterapie. Významný je multidisciplinární přístup vedoucí k eliminaci bolesti a optimalizaci kvality života. Pravidlem by měla být účinná analgetická terapie a nasazení bisfosfonátů, konkrétně kyseliny zoledronové, která snižuje riziko skeletových komplikací a u které byl prokázán protinádorový účinek. Možností je i analgetická radioterapie nejvýznamnějších ložisek. Součástí péče je i ovlivnění případných urologických komplikací, jako je obstrukce ureterů nebo hematurie. Účinná pomoc tedy není možná bez úzké spolupráce urologa, radioterapeuta a onkologa.

Perspektivní možnosti

V blízké budoucnosti očekáváme uplatnění řady látek působících cíleně na podstatu nádorového růs-

tu, jejichž účinnost je v současné době ověřována. Jen namátkou lze uvést preparáty cíleně ovlivňující produkci androgenů (abiraterone), angiogenesu (bevacizumab, sorafenib, thalidomede), růstové

faktory (gefitinib, pertuzumab, trastuzumab), látky ovlivňující interakci mezi nádorem a kostní matrix (atrasentan) nebo agens zaměřená na ovlivnění buněčného cyklu (oblimersen).

*doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
e-mail: marko.babjuk@lf1.cuni.cz*

Literatura

1. **Yagoda A, Petrylak D.** Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 1098–1109.
2. **Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
3. **Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN. Jr., Jones JA, Taplin ME, et al.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.

KARCINOM PROSTATY

čtvrtek 15. ledna 2009 (8.00–11.00)

PSA RELAPS PO RADIOTERAPII KARCINOMU PROSTATY

Odrážka K.

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Oddělení radiační onkologie, Multiscan s.r.o., Pardubická krajská nemocnice a.s., Pardubice

Relaps po kurativní léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty nastane přibližně u poloviny pacientů. PSA relaps po kurativní radioterapii (RT) je dle ASTRO konsenzu (1996) definován jako tři po sobě jdoucí vzestupy PSA, přičemž moment relapsu je uprostřed mezi nadírem a prvním vzestupem. V roce 2006 byla přijata Phoenix definice, která jako PSA relaps označuje vzestup PSA o 2 ng/ml nebo více oproti nadíru. Existují důkazy o tom, že Phoenix definice lépe predikuje vývoj nemoci. ASTRO definici lze nadále používat pro samostatnou RT, nikoliv pro RT v kombinaci s hormonální terapií (HT). Také čas zdvojení hodnoty PSA (PSADT) koreluje s průběhem choroby. PSADT kratší než 6 měsíců znamená 7× vyšší riziko rozvoje distančních metastáz nebo smrti v porovnání s PSADT delším než 12 měsíců. Chování nemoci po PSA relapsu po RT dokumentují výsledky RTOG studie 8610. U pacientů s lokálně pokročilým onemocněním bylo 8leté riziko PSA relapsu, rozvoje distančních metastáz a smrti na karcinom prostaty 76 %, 34 %, respektive 23 %. Pravděpodobnost smrti na karcinom prostaty byla 3x nižší než pravděpodobnost PSA relapsu, přestože se dle současných kritérií jednalo o skupinu pacientů s vysokým rizikem. Potenciální léčba PSA relapsu po RT je lokální či systémová. Záchraná lokální terapie zahrnuje především tyto modalities: radikální prostatektomie (RP), kryochirurgie, brachyterapie. Systémovou léčbu reprezentuje HT. Problémem záchrané lokální léčby je toxicita, která je nepochybně vyšší než stejná léčba v intaktním terénu. Riziko inkontinence moči po záchrané RP či kryoterapii dosahuje až 40 %. Úspěch záchrané lokální léčby je podmíněn především selekcí vhodných pacientů. Potenciálním kandidátem záchrané RP je pacient s následujícími znaky: vstupně časný karcinom prostaty, pozdní relaps, dlouhý PSADT, absence lokální progresse tumoru, akceptování relativně vysokého rizika komplikací, dlouhá životní expektace. Pokud jde o systémovou léčbu relapsu v podobě HT, otázkou stále zůstává čas jejího zahájení. Opakovanou a zásadní chybou je zahájení HT po RT v době, kdy pacient vykazuje vzestup PSA, avšak nemá dle Phoenix definice PSA relaps. Také HT má nezanedbatelnou toxicitu, a proto nesprávná indikace přinese pacientovi vedlejší účinky, nikoliv efekt. HT při PSA relapsu zvažujeme především u pacientů s PSADT kratším než 12 měsíců a/nebo při absolutní hodnotě PSA v rozmezí 2–4 ng/ml s přihlédnutím ke komorbiditě a životní expektaci.

doc. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
e-mail: odrazka@seznam.cz

PREVENCE KOSTNÍCH KOMPLIKACÍ KARCINOMU PROSTATY

Pavlík I.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Karcinom prostaty (KP) je druhým nejčastějším karcinomem u mužů. Ročně je po celém světě diagnostikováno téměř 700 000 nových onemocnění. Léčebné modalities lokalizovaného onemocnění (radikální prostatektomie a radioterapie) často selhávají a nedokážou zabránit rozvoji metastáz. V okamžiku, kdy nádor opustí hranice prostaty, jsou další léčebné možnosti již omezené a progresi obvykle nelze zcela zabránit. Vedle lymfatických uzlin zakládá nádor metastázy nejčastěji do kostí, což vede ke komplikacím, které podstatným způsobem ovlivňují morbiditu a mortalitu. Nádor postihuje nemocné starší 50 let, tedy v době, kdy k úbytku kostních minerálů začíná docházet přirozeným procesem stárnutí. Často používaná deprivace androgenů u nemocných s vysoce KP nebo u recidivy onemocnění po primární léčbě dále přispívá k demineralizaci tkáně. V důsledku ní jsou nemocní ohroženi patologickou frakturou, neobávanější komplikací metastatického postižení skeletu. Konečnou fází onemocnění KP je hormonálně refrakterní stadium, kdy nádor přestává reagovat na androgenní deprivaci a dochází k akceleraci růstu nádorových buněk následované rozvojem osteoblasticko-osteolytických metastáz s klinickým doprovodem a symptomy snižujícími podstatně kvalitu zbývajícího života. Úporné bolesti přestávají reagovat na perorální léčbu, objevují se komprese míchy jako důsledek patologických fraktur. Řešení komplikací vyžaduje multidisciplinární přístup – kooperaci urologů, onkologů, radioterapeutů a specialistů z center bolesti. Protože medián přežívání nemocných s metastatickým postižením skeletu je u KP tři roky, nelze opomenout i ekonomickou náročnost péče o tyto nemocné.

Patogeneze kostních metastáz u karcinomu prostaty

Na rozdíl od ostatních solidních nádorů jsou kostní metastázy u KP převážně osteoblastické a v menší míře i osteolytické. Nejčastěji je nalézáme v bederních obratlích a v pánvi, ale postižení může být i difuzní. Narušená kostní stavba může vést v důsledku nižší pevnosti k obratlovým kolapsům a patologickým kostním frakturám. Pacienti trpí bolestmi, jsou ohroženi kompresemi míchy s následnou invalidizací. Při vzniku metastáz se uplatňuje vzájemná interakce buněk kostní dřene a buněk nádorových. Kostní buňky, hlavně osteoblasty, exprimují řadu cytokinů a růstových faktorů, které se spolu s kolagenem typu I stávají součástí kostní matrix. Aktivní formy těchto faktorů se uvolňují během resorpce kostní matrix osteoklasty. Nádorové buňky produkují jak faktory aktivující osteoblasty a stimulující proliferaci

ci buněk vývojové řady osteoblastů – transformující růstový faktor β (TGF- β), kostní morfogenetické proteiny (BMPs), inzulínu podobné růstové faktory (IGFs), endotelin-1 (ET-1) a řadu dalších, tak faktory aktivující osteoklasty – hlavně peptid podobný parathormonu (PTHrP) a interleukin-6 (IL-6). Vystupňovaná osteoblastická aktivita vede obratem k uvolňování dosud neznámého osteoblastického růstového faktoru, který rovněž stimuluje růst nádorových buněk, a přispívá tak k udržení cyklu abnormální kostní formace. Aktivované osteoblasty vytvářejí novou kostní tkáň v místech, kde předtím neproběhla resorpce a aktivované osteoklasty resorbují tkáň v místech, kde následně neproběhne novotvorba kosti a produkují dále růstové faktory jako TGF- β , které podporují růst nádoru. Předpokládá se, že exprese faktoru inaktivujícího osteoklasty endotelinu-1 narušuje rovnováhu kostního obratu ve prospěch novotvorby kosti. Vystupňovaná osteoblastická aktivita je lokálně spřažena se zvýšenou osteoklastickou aktivitou, ale má i celkové projevy. K nim patří sekundární hyperparatyroidismus s následným „syndromem kostního hladu“. Zajištění obrovského množství kalcia pro excesivní osteoblastickou aktivitu jde na vrub nadprodukce parathormonu. Stimulovaná osteoklastická aktivita na vzdálených místech mimo vlastní metastázy může vést ke vzniku patologických fraktur i mimo metastázami postižených míst skeletu.

Buňky nádoru prostaty dosahují povrchu kostí obvyklými cestami metastatického šíření (krevními a lymfatickými cévami, lokoregionální expanzí atd.). Má se za to, že důležitým kanálem metastatického rozsevu do těl obratlů je Batsonův venózní plexus. Nádorové buňky se mohou pohybovat napříč tímto vertebrálním venózním plexem a jejich stěhování a vytváření depozit na povrchu obratlů může urychlovat i přechodná zvýšení intraabdominálního tlaku během běžných životních aktivit. Tuto hypotézu podporuje vysoký výskyt metastatického postižení lumbosakrálního skeletu. Vedle toho fibroblasty kostní dřevě secernují faktory, které mohou nádorové buňky přivábit k povrchu kostí. Tyto interakce korelují s klasickou hypotézou Sira Stephena Pageta o vytváření kostní metastatické formace „seed and soil“.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga přirozeně se vyskytujících pyrofosfátů, která se v místech aktivní

kostní remodelace ochotně vážou s kostní matrix, a inhibují osteoklasty zprostředkovanou resorpcí. Od roku 1970 se jejich generace postupně zdokonalovaly v aktivnější a účinnější formy. Všechny inhibují kostní aktivitu osteoklastů vedoucí k resorpci kostní tkáň, se kterou se setkáváme u osteoblastických i osteolytických kostních lézí. Ze všech dostupných a zkušovaných bisfosfonátů pouze zoledronová kyselina vykazovala dlouhodobý a statisticky signifikantní benefit týkající se snížení výskytu a oddálení SRE a snížení kostní bolesti u mužů s kostními metastázami a HRPC. Struktura této sloučeniny obsahuje další dusíkatý atom v dusíkatém kruhovém řetězci, což má za následek zvýšení účinnosti, které bylo prokázáno v řadě kontrolovaných studií. Při aplikaci kyseliny zoledronové dochází k řadě přímých (apoptóza osteoklastů, synergický efekt s protinádorovou léčbou) i nepřímých (inhibice angiogenezi, snížení adheze nádoru ke kosti, migrace nádoru a aktivace imunitního systému) nádorových účinků.

Bisfosfonáty u nemocných s KP a generalizovaným do skeletu

Léčba nemocných s KP generalizovaným do skeletu je pouze paliativní (analgetika, hormonální preparáty, chemoterapie, radioterapie lokální léze, radioizotopy). U naprosté většiny tato postižených mužů se objeví bolesti a ve zbývajícím životě alespoň jedna SRE. Během dvouletého pozorování u bisfosfonáty neléčených pacientů mělo 49 % nemocných SRE a 25 % nemocných prodělalo její nejobávanější formu – patologickou frakturu, která je spojená s významně kratším přežíváním. Možnost prevence SRE u této skupiny nemocných byla hodnocena v několika randomizovaných studiích. Pouze u zoledronové kyseliny byl demonstrován signifikantní, objektivní a dlouhodobý efekt, který se projevil oddálením začátku a snížením rizika vzniku SRE, dlouhodobým snížením úrovně kostní bolesti při zachování uspokojivého bezpečnostního profilu. Podle posledních poznatků je třeba zahájit léčbu bisfosfonáty dříve, než se objeví bolesti. Časná identifikace a léčba pacientů s vysokým rizikem ohrožení SRE může u řady z nich komplikacím zabránit a v konečném důsledku tak vést k prodloužení jejich života.

*prim. MUDr. Ivan Pavlík
e-mail: ivan.pavlik@vfn.cz*

SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI ROCHE LÉČBA POKROČILÝCH NÁDORŮ LEDVIN

čtvrtek 15. ledna 2009 (11.00–12.00)

PŘÍNOS OPERAČNÍ LÉČBY U NEMOCNÝCH S GENERALIZOVANÝMI NÁDORY LEDVIN V ÉŘE CÍLENÉ BIOLOGICKÉ TERAPIE

Babjuk M.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Chirurgické metody představují významnou součást léčby renálního karcinomu a platí to nejen u lokalizovaných, ale do značné míry i u metastatických nádorů. V této situaci může být operační léčba zaměřena na odstranění primárního tumoru v ledvině případně na odstranění metastáz ve vzdálených orgánech (metastazektomie).

V současné době máme k dispozici data o přínosu cytoreduktivní nefrektomie u pacientů léčených imunoterapií (převážně interferonem α) a obdobně známe pozitivní přínos metastazektomie. Jaká je však skutečnost v době, kdy máme k dispozici cílenou biologickou léčbu? Nová situace s sebou přináší řadu otázek. Týkají se konkrétní implementace jednotlivých metod do terapeutických postupů, možností jejich vzájemné kombinace i časové soulednosti jednotlivých kroků.

Cytoreduktivní nefrektomie v éře cílené biologické léčby

Není zcela jasné, zda lze výsledky získané u nemocných léčených imunoterapií aplikovat i době, kdy máme k dispozici účinnější a na jiných principech fungující terapeutické možnosti. Příčinou je absence příslušných studií a neznalost mechanismu příznivého účinku nefrektomie.

Přesto je v současnosti stále obvykle upřednostňováno provedení cytoreduktivní nefrektomie před zahájením systémové léčby. Autoři většinou požadují průkaz účinnosti jiného postupu prospektivními randomizovanými studiemi (1). Dalším argumentem pro cytoreduktivní nefrektomii je prevence možných komplikací, jako je hematurie nebo lokální bolesti, které by mohly zkomplikovat podávání systémové léčby. Přínosem je rovněž znalost přesné histologie a pozitivní psychologický efekt zahájené léčby.

Potenciálně lze uvažovat i o provedení nefrektomie až po systémové léčbě. V kombinaci s imunoterapií tento postup prospektivně testován nebyl vzhledem k minimálnímu účinku cytokinů na primární nádor, u cílené biologické léčby však může být situace jiná. Hlavním teoretickým argumentem pro primární aplikaci cílené léčby je potenciální morbidita operačního výkonu. Případné komplikace mohou oddálit zahájení systémové terapie a mohou vést i ke snížení výkonnosti imunitního systému. Odložená nefrektomie nám přináší možnost zhodnotit odpověď na systémovou léčbu a dle toho individuálně indikovat následnou operaci (2).

Studie srovnávající provedení nefrektomie před a po systémové léčbě v současné době probíhají a jejich výsledky jsou netrpělivě očekávány. Do jejich zveřejnění jsou všechny výše diskutované argumenty pouze spekulativní. O primární systémové léčbě lze v současnosti uvažovat hlavně u pacientů s lokálně pokročilými nádory, kde není jejich úplné odstranění pravděpodobné a navíc může být spojeno s vysokým rizikem komplikací. Další možnou indikací jsou pacienti s větším množstvím komorbidit.

Metastazektomie v éře cílené biologické léčby

Choueiri definoval prognostické faktory u 120 pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených sunitinibem, sorafenibem, bevacizumabem nebo axitinibem a navrhl jejich stratifikaci do rizikových skupin. Multivariantní analýza identifikovala nezávislé prognostické faktory pro předpověď přežití bez progresu onemocnění, mezi které patří doba mezi diagnózou a současnou léčbou (< 2 roky), hladina krevních destiček a neutrofilů, hladina sérového korigovaného kalcia, a celkový stav pacienta dle ECOG kritérií (3). V souvislosti s mechanismem účinku cílené léčby lze předpokládat i význam molekulárních faktorů, jako je mutace VHL genu, hladina VEGF apod.

Ze zkušeností víme, že radikální chirurgická resekce omezeného počtu metastáz renálního karcinomu přináší dlouholeté přežití u významného počtu pacientů. V souvislosti s cílenou biologickou léčbou se navíc objevuje možnost resekce metastáz až po předchozí systémové terapii. Tyto úvahy umožňují skutečnost, že až v 70 % případů pozorujeme po cílené léčbě zmenšení a sraštění tumoru. Byly například popsány nadějně výsledky u rozsáhlých lokálních recidiv s využitím primární cílené biologické léčby a s následným chirurgickým odstraněním residuálního tumoru (4).

Teoreticky tedy lze očekávat naopak stoupající význam chirurgie metastáz. Zajímavé bude jistě i posoudit histologické nálezy v okrajích zmenšených ložisek po ukončení systémové terapie.

Riziko chirurgických komplikací po ukončené cílené léčbě

Vzhledem k mechanismu účinku jsou pacienti léčení cílenou biologickou léčbou teoreticky ohroženi poruchou hojení rány a poruchou integrity cév s rizikem krvácení a cévní trombózy. Dle studií na zvířatech předpokládáme, že toto riziko je nejvyšší u bevacizumabu, který má také poměrně dlouhý poločas (21 dní) (5). V současné době máme k dispozici jen málo údajů kvantifikujících výši tohoto rizika v klinické praxi. Dle zprávy z M. D. Anderson Cancer Centre v Houstonu nebyla zaznamenána vyšší mortalita ani morbidita u 44 pacientů operovaných po léčbě bevacizumabem, sunitinibem nebo sorafenibem. Bevacizumab přitom vysadili 4 týdnů a sunitinib a sorafenib 24 hodin před operací (6).

V současnosti je obvykle doporučováno přerušení léčby sunitinibem a sorafenibem 7–10 dní před výkonem (7). U bevacizumabu by tento interval měl být delší, cca 3–4 týdny. Výši rizika jednotlivých komplikací a potřebný odstup mezi ukončením terapie a operačním výkonem by však měly přesněji specifikovat větší prospektivní studie.

*doc. MUDr. Marko Babjuk, CSc.
e-mail: marko.babjuk@lf1.cuni.cz*

Literatura

1. **Patard J.-J.** New treatment options for renal cell cancer – critical evaluation. *Eur Urol Supplements* 2008; 7: 443–446.
2. **Ruutu M, Bono P, Taari K.** Resection of renal cell cancer metastases: where do we stand in 2008? *Eur Urol Supplements* 2008; 7: 436–442.
3. **Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, et al.** Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2007; 110: 543–550.
4. **Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al.** Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008; 102: 692–696.
5. **Roman CD, Choy H, Nanney L, et al.** Vascular endothelial growth factor – mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rate. *J Surg Res* 2002; 105: 43.
6. **Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al.** Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 94–98.
7. **Rini BI, Campbell SC.** The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007; 177: 1978–1984.

BEZPEČNOST POUŽITÍ KOMBINACE BEVACIZUMAB + INTERFERON ALFA V LÉČBĚ NEMOCNÝCH S KARCINOMEM LEDVINY

Zemanová M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Bevacizumab má velmi dobře popsáný profil bezpečnosti u populace více než 200 000 nemocných léčených pro různé onkologické diagnózy. Údaje od více než 10 000 pacientů jsou k dispozici z klinických studií prováděných v souladu s mezinárodními požadavky správné klinické praxe a jsou tedy garancí objektivit. V České republice je zdrojem informací „Registr biologické léčby“, který je pod patronací České onkologické společnosti. Jedním z jeho cílů je kromě evidence nákladné léčby v první řadě také sledování její efektivity a bezpečnosti.

V několika raných studiích byl bevacizumab použit bez kombinace s chemoterapií či imunoterapií. To umožnilo identifikovat nežádoucí účinky vyskytující se v souvislosti s léčbou bevacizumabem.

Nejčastějšími nežádoucími příhodami ve vztahu k použití bevacizumabu obecně byly proteinurie, hypertenze a drobné krvácení (nejčastěji epistaxe). Hypertenzi je možno pohodlně zvládnout perorální léčbou antihypertenzivy a v léčbě bevacizumabem pokračovat po stabilizaci stavu. Ze vzácných nežádoucích příhod je na místě zmínit možnost vzniku perforace GIT (řadíme sem mimo případů vyžadujících akutní chirurgický zákrok i drobné píštěle diagnostikovatelné pouze dle přítomnosti vzduchu v podbrániční oblasti) i možnost vzniku arteriální tromboembolie. Riziko vzniku tromboembolie mírně narůstá s věkem nad 75 let a za předpokladu přítomnosti podobné události v nedávné anamnéze.

Česká zkušenost s léčbou hovoří o 85 % případů nemocných, kde se nežádoucí příhoda vůbec nevy-

skytla. U zbylých 15 % zaznamenaných nežádoucích příhod se objevovala nejčastěji hypertenze – 4,1%, perforace GIT není uvedena.

Informace o toleranci použití bevacizumabu v kombinaci s interferonem alfa pochází zejména z registrační studie fáze III, AVOREN, u nemocných s metastazujícím karcinodem ledviny. Žádné nové bezpečnostní signály a jiné nežádoucí účinky, než známe z publikovaných dat a profilů jak interferonu, tak bevacizumabu, nebyly zaznamenány. Pro nemocné jsou zcela jistě nejvíce zatěžujícími nežádoucí příhody ve vztahu k interferonu alfa (únava, horečka s třesavkou, flu-like symptomy, průjem a deprese) nikoli samotného bevacizumabu. Analýza podskupiny nemocných ve studii Avoren, kterým byla dávka interferonu snížena, ukazuje na podstatné snížení toxicity kombinace. Účinnost snížené dávky INF-alfa a bevacizumabu zůstává však zachována.

V současné době je pro nemocné s diagnózou metastazujícího karcinomu ledviny v první linii k dispozici ještě další typ léčby související s inhibicí signální cesty VEGF. Jsou jimi perorální inhibitory tyrosinkinázy receptoru VEGFR. Spektrum nežádoucích účinků takové léčby je poněkud odlišné. Je přítomna vyšší frekvence únavy, průjmů, poruch krevního obrazu (anemie, neutropenie a trombocytopenie), kožní změny (hand-foot syndrom, změny zbarvení pokožky a ochlupení) a u části nemocných je třeba pro intoleranci dávku snížit anebo celou léčbu ukončit. K hodnocení účinnosti nižší dávky chybí v současnosti dostatečné informace.

Závěr: Možnosti léčby nemocných s karcinodem ledviny se v posledním roce dramaticky rozšiřují jak v první, tak vyšších liniích léčby. Individuální volba léčby podle poměru riziko/benefit se tak po stanovení úhrady těchto nových přípravků stane reálnou možností denní praxe.

MUDr. Milada Zemanová
e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Literatura

1. Escudier B, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal carcinoma: a randomised, double blind phase III trial (AVOREN). *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
2. Motzer R, et al. *NEJM* 2007; 356: 115–124.
3. Melichar B, et al. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470.

NÁDORY VARLAT A PENISU

pátek 16. ledna 2009 (8.00–11.00)

RIZIKOVÉ FAKTORY NÁDORŮ VARLAT U POPULACE ČESKÝCH MUŽŮ VE STUDII SHRNUJÍCÍ EPIDEMIOLOGICKY REPREZENTATIVNÍ DATA

Abrahámová J.¹, Dušek L.², Lakomý R.³,
Vyzula R.³, Koptíková J.², Pavlík T.², Mužík J.²

¹Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

³Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod: Studium rizikových faktorů nádorů varlat je vysoce aktuálním tématem. I přes velké množství publikovaných prací nejsme stále schopni uspokojivě vysvětlit rostoucí incidenci těchto nádorů ani jejich etiologii. Vedle všeobecně známých rizikových faktorů, jako je kryptorchismus, carcinoma *in situ* (CIS) a prenatální expozice estrogeny, jsou stále častěji zmiňovány i faktory související s postnatálním vývojem a s environmentálními vlivy. Situace v české populaci je obdobná jako v zahraničí a nádory varlat vykazují rostoucí incidenci. V příspěvku prezentujeme rozsáhlou dotazníkovou studii zaměřenou na potenciální rizikové faktory nádorů varlat. Primárním cílem studie bylo jednak popsat pozici a význam rizikových faktorů u českých mužů a jednak přispět k metodice studia v této oblasti. Mnoho rizikových analýz je totiž zkráceno vzájemnými interakcemi faktorů. Z tohoto důvodu naše studie zahrnuje široké spektrum parametrů a pokryla genetická a prenatální rizika, perinatální a postnatální vývoj, sociální faktory i faktory životního stylu.

Metoda a získaná data: Údaje o rizikových faktorech jsme od pacientů a zdravých kontrol získali pomocí parametrického dotazníku, u jehož vyplňování vždy asistoval lékař. Zpracování dat kladlo důraz na úplnost klíčových záznamů, tedy především diagnostických údajů u pacientů, dále údajů o přítomnosti nádorových onemocnění v rodině a údajů týkajících se prenatálního období. Výsledný soubor zahrnuje 356 pacientů s germinálními nádory varlat (seminomy: n = 195; nádory neseminomového typu: n = 161) a 317 zdravých kontrol. Kontroly byly nabírány stratifikovaně dle věku tak, aby bylo možné provést srovnání případ – kontrola dle frekvenčního přiřazení. Náběr probíhal v období 01/2005 až 01/2007 ve Fakultní Thomayerově nemocnici a v Masarykově onkologickém ústavu. Obě zařízení přispěla do souboru vyrovnaným počtem pacientů i kontrol a analýzy nezjistily žádný významný vliv nemocnice na hodnocení rizikových faktorů. Náběr byl u pacientů omezen na osoby diagnostikované s primárním nádorem varlete v letech 2000–2006, a to ve věku od 18 do 64 let. Věk rodičů nebyl nijak kontrolován. Kontroly byly nabírány mezi dárci krve a částečně mezi nemocničním personálem. Vedle standardních statistických metod byla do

analýzy rizikových faktorů zapojena především logistická regrese, jednorozměrná i vícerozměrná. Význam rizikových faktorů jsme hodnotili pomocí tzv. poměru šancí („odds ratio“) doplněného odhadem 95% intervalu spolehlivosti.

Stručný přehled výsledků: Významné rizikové faktory a s nimi související hodnoty OR z jednorozměrných analýz jsou uvedeny na obrázku 1. Jednorozměrné analýzy odhalily významnou rizikovou asociaci ke skupině TGN u následujících faktorů (v závorkách OR): testikulární atrofie (5,3), kouření v intenzitě vyšší než 12 balíčko-roků (4,9), kryptorchismus (2,9), skrotální trauma (2,0), porodní váha < 3000 g (1,6), základní vzdělání nebo vyučen (3,0) v korelaci s manuálním zaměstnáním (2,3) a výskyt zhoubného nádoru v rodině (1,5), konkrétně pro nádor prsu (1,8) a prostaty (3,9). Věk matky při porodu nad 20 let a rekreační sportování naopak významně snižují riziko vzniku TGN (OR < 0,5).

Riziko související s kryptorchismem (OR = 2,9; 95% interval spolehlivosti = 1,5–5,9) bylo ještě významně zvýšeno u osob s orchidopexí po pátém roce života (OR = 5,2; 95% interval spolehlivosti = 1,5–18,1). Oddálená orchidopexie zvyšovala riziko především u seminomů (OR = 7,5; 95% interval spolehlivosti = 2,1–26,7).

Výsledné vícerozměrné modely jsou dokumentovány v tabulce 1, a to jednak pro všechny germinální nádory a dále odděleně pro seminomy a nádory neseminomového typu. Jenom některé z potenciálních rizikových faktorů uspěly ve výsledných vícerozměrných rizikových modelech: testikulární atrofie (5,9), nádory prostaty v rodině (4,8), kryptorchismus (3,8) a interakce nižší úroveň vzdělání + manuální práce (3,0). Historie karcinomu prsu v rodině zvyšovala riziko pouze u seminomů (OR: 2,01–2,18). Nízká porodní váha byla zařazena pouze do modelu pro celou skupinu TGN, a to na hranici statistické významnosti (OR = 1,67).

Studie také ukázala na řadu faktorů, které se sice v jednorozměrné analýze významně asociovaly s rizikem vzniku TGN (obr. 1), ale tento vztah byl buď zprostředkovaný, nebo bez příčinné interpretace. Takto se chová shluk vzájemně korelovaných faktorů, jako je nižší stupeň vzdělání, manuální práce (typicky s nočními směnami), v našem souboru asociovaný s významně vyšším podílem kuřáků a lidí žijících na vesnici. Spíše než specifické mechanismy vlivu odrážejí tyto parametry určitý životní styl, který je sám o sobě obecně rizikový. Nositelé těchto znaků také typicky téměř vůbec nesportují a jsou tak připraveni o jistý protektivní účinek rekreačního sportu. Dalším typickým zástupcem problematických faktorů je skrotální trauma s hodnotou OR = 2,02 vůči všem TGN (obr. 1), ale bez významného umístění ve vícerozměrné analýze (tab. 1). Detailní analýza prokázala, že k většině deklarovaných traumat došlo v relativně krátké době před diagnózou TGN a šlo tedy o událost, která s vysokou pravděpodobností pouze uspořádala již existujícího

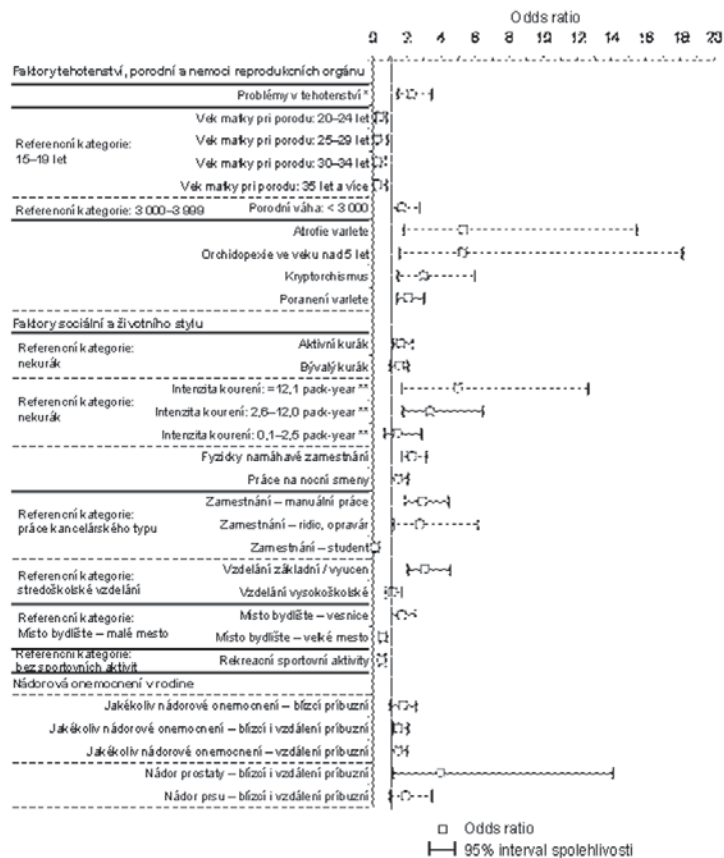
Tab. 1. Vícerozměrné modely s rizikovými faktory pro germinální nádory varlat¹

Všechny germinální nádory (n = 356) rizikové faktory a OR ²		Seminomy (n = 195) rizikové faktory a OR ²		Nádory ne seminomového typu (n = 161) rizikové faktory a OR ²	
testikulární atrofie	5,88 (2,04; 16,78)	testikulární atrofie	6,25 (2,41; 17,52)	testikulární atrofie	6,31 (1,96; 19,81)
nádor prostaty v rodině	4,81 (2,33; 16,83)	kryptorchismus	4,11 (2,42; 7,10)	nádor prostaty v rodině	4,91 (2,18; 18,18)
kryptorchismus	3,83 (2,46; 5,70)	nádor prostaty v rodině	4,01 (1,61; 17,11)	nízké vzdělání & manuální práce	3,44 (2,17; 5,47)
nízké vzdělání & manuální práce	3,01 (2,15; 5,41)	nízké vzdělání & manuální práce	2,81 (1,92; 4,40)	kryptorchismus	2,29 (1,56; 5,59)
nádor prsu v rodině	2,01 (1,05; 3,66)	nádor prsu v rodině	2,18 (1,06; 4,48)		
porodní hmotnost < 3000 g	1,67 (1,03; 2,60)				

¹ Tabulka obsahuje pouze parametry, které dosáhly statistické významnosti alespoň u jedné skupiny.

² OR: odhady „odds ratio“ doplněné 95% intervalem spolehlivosti (korigováno na věk mužů a na parametry zahrnuté ve vícerozměrném modelu).

Obr. 1. Hodnoty OR pro významné rizikové faktory u všech germinálních nádorů varlat (n = 356)



*binární hodnota agregující specifické komplikace v těhotenství (krvácení, zvracení, proteinurie, diabetes, hypertenze) a jiné rizikové události

**zohledněna doba od ukončení kouření, kategorizováno dle kvartilů rozložení hodnot kontrolního souboru

nádoru. Pacienti, kteří prodělali skrotální trauma, také uváděli vyšší intenzitu samovyšetřování varlat než ostatní.

U některých faktorů s nízkou prevalencí nemohla studie poskytnout průkazné srovnání pacientů a kontrol (ureter fissus, polytelie, hypospadie, virové orchitidy). Taková důkazní nouze nastala bohužel i v případě testikulárních nádorů v rodině, které jsme zachytili pouze u 1,3 % kontrol a 2,8 % pacientů.

Pacienti i zdraví muži byli ve studii také dotazováni na samovyšetřování varlat. Výsledky nejsou nijak uspokojivé, neboť pouze cca 70 % pacientů zná techniku samovyšetřování a pouze 50 % se pravidelně

samovyšetřuje. U zdravých mužů jsou výsledky ještě horší, znalost techniky potvrdilo 35 % mužů a pravidelné samovyšetřování necelých 9 % dotázaných.

Studie vznikla za podpory grantu IGA (č. NR8442-3/2005) a výzkumného grantu společnosti Astra-Zeneca v rámci projektu Národní onkologický program on-line. Studie je částí rozsáhlejšího výzkumného programu zaměřeného na nádory varlat, který je prezentován na portálu www.uranos.registry.cz.

*prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
e-mail: jitka.abrahamova@ftn.cz*

RADIOTERAPIE V LÉČBĚ TESTIKULÁRNÍCH TUMORŮ

Ondrová B., Čoupková I., Čoupek P.
Klinika radiační onkologie, Masarykův
onkologický ústav a LF MU, Brno

Zhoubné nádory varlat vycházející se zárodečných buněk patří k relativně vzácným nádorům, tvoří celkem asi 2 % všech solidních tumorů. Přesto se jedná o nejčastější solidní nádory u mužů ve věku mezi 15–34 lety. Celkové přežití pacientů s testikulárními tumory se pohybuje okolo 90 %, v případě pokročilých tumorů mezi 70–80 %, proto je v poslední době pozornost směřována zejména k chronické toxicitě adjuvantní terapie (chemo- i radioterapie).

Testikulární tumory jsou rozděleny na dvě hlavní skupiny: seminomy a neseminomy. Toto dělení spolu se stadiem onemocnění určuje další léčebnou strategii.

Léčba testikulárních tumorů je multidisciplinární – podílí se na ní urolog, klinický a radiační onkolog. Radioterapie je častěji zařazována do léčebného algoritmu v terapii seminomů, u neseminomů bývá součástí paliativní léčby (např. reziduální uzlinové infiltráty po vyčerpání možnosti chemoterapie či ozáření krania při mozkových metastázách).

Přehled indikací radioterapie

1. Seminomy
 - stadium IA, IB a IS: adjuvantní radioterapie na oblast paraaortálních lymfatických uzlin s eventuálním ozářením i ipsilaterálních pánevních uzlin,
 - stadium IIA a IIB: kurativní radioterapie na oblast paraaortálních a ipsilaterálních pánevních lymfatických uzlin, s eventuálním ozářením i kontralaterálních pánevních lymfatických uzlin,
 - stadium IIC a III: ozáření rezidua po chemoterapii při nemožnosti provedení chirurgického zákroku, EF radioterapie při nemožnosti podání chemoterapie u stadia IIC.
2. Neseminomy
 - paliativní terapie – indikace shodné jako při paliativní léčbě jiných solidních nádorů,

- adjuvantní terapie – výjimečně, ozáření reziduální viabilní nádorové masy při inoperabilním nálezu (po skončení chemoterapie).

3. Karcinom *in situ*

- kurativní/profylaktická radioterapie.

Kontraindikací k provedení radioterapie je nespoupráce nebo nesouhlas pacienta s ozářením, předchozí ozáření stejné lokality v anamnéze, chronické zánětlivé onemocnění dutiny břišní, podkovovitá nebo pánevní ledvina (překročení toleranční dávky pro orgán), AIDS s nízkým počtem CD4, značná obezita (relativní kontraindikace).

Jako každá léčebná metoda má i radioterapie nežádoucí účinky. Nejčastěji se setkáváme s *GIT toxicitou* (dyspepsie, nauzea). Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce – při dávkách pod 25 Gy (obvyklá dávka při adjuvantním ozáření u seminomu I. stadia) nejsou popisovány žádné závažné (G3 a výše), zatímco při dávkách 40–45 Gy (v minulosti užívaných) se nauzea nebo dyspepsie G3 a více vyskytuje až u 6 % pacientů. Vliv radioterapie na *fertilitu* je mnohdy obtížné hodnotit, vzhledem k tomu, že až u 50 % pacientů je fertilita snížena již v době diagnózy. Literární údaje o dávkách záření a jejich vlivu na spermiogenezi se různí, lze ale říci, že aspermie nebyla popsána při dávkách nižších než 0,5 Gy a naopak dávka větší než 2 Gy vede s vysokou pravděpodobností k trvalému poškození spermiogeneze.

Nejvíce obávanou – a vzhledem k výborným léčebným výsledkům i nyní nejvíce diskutovanou – toxicitou radioterapie je *indukce sekundárních malignit*. Jednoznačně byl prokázán vliv radioterapie na incidenci nádorů žaludku a močového měchýře, je popisováno i zvýšení četnosti výskytu leukémie při ozáření retroperitonea.

Závěr: Léčba testikulárních tumorů je multidisciplinární. Vzhledem k výborným léčebným výsledkům je nutné hodnotit nejen benefit pro pacienta, ale i toxicitu. Trendem v radioterapii je minimalizace rozsahu ozáření oblasti, redukce dávek a přesnější plánování i samotného ozařování. Otázkou diskutovanou zůstává vynechání radioterapie nebo adjuvantní léčby vůbec u stadia I seminomů.

MUDr. Barbora Ondrová
e-mail: ondrova@mou.cz

LÉČEBNÉ MOŽNOSTI I. STADIA TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

Lakomý R., Poprach A., Němeček R., Kocák I., Kocáková I.

Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Brno

Zhoubné nádory varlat jsou nejčastější malignitou mladých mužů bílé rasy ve věkové skupině mezi 20–40 lety. Za posledních 30 let se jejich incidence celosvětově zvýšila, v České republice téměř trojnásobně (8,2/100 000 v roce 2004). Nádory varlat dělíme na dvě základní skupiny, a to nádory germinální (seminomy a neseminomy), které zaujmají cca 95 % a nádory negerminální (lymfomy, sarkomy, nádory ze Sertoliho a Leydigových buněk).

Léčba časných stadií germinálních nádorů varlat není stále uzavřenou kapitolou a neustále se vyvíjí. Díky aktuálním léčebným metodám se daří ve více jak 95 % případů dosáhnout vyléčení. V posledních letech je hodně úsilí věnováno nejen zvýšení účinnosti jednotlivých léčebných modalit, ale především snaze co nejvíce redukovat akutní a především pozdní nežádoucí účinky.

V případě adjuvantní radioterapie je trend zmenšovat velikost ozařovacího pole a dávku záření, u retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) používat modifikované operační postupy se zachováním ejakulace a u adjuvantní chemoterapie volit co nejmenší počet cyklů, aniž by tím byla snížena její účinnost.

Základním východiskem k volbě optimálního postupu po orchiektomii je dostatečná znalost prognostických faktorů relapsu.

Seminomy

Seminomy jsou nádory vysoce radiosenzitivní i chemosenzitivní. Rostou relativně pomalu, šíří se hematogenně a především lymfogenně. V I. klinickém stadiu je diagnostikováno přibližně 75 % seminomů.

V roce 2009 máme u seminomů I. klinického stadia po inguinální orchiektomii k dispozici 3 možné léčebné postupy, a to adjuvantní radioterapii, adjuvantní chemoterapii s karboplatinou a sledování.

V případě sledování bylo dle studií zjištěno, že k relapsu po orchiektomii dochází u cca 18–20 % pacientů. K uznávaným rizikovým faktorům relapsu dnes patří velikost nádoru > 4 cm a invaze do rete testis. Pokud není přítomen žádný z těchto faktorů, pak je riziko relapsu relativně malé, a to kolem 10 %, v případě jednoho rizikového faktoru cca 15 % a v případě obou faktorů cca 30 %. Většina, cca 70 % relapsů, se objeví během prvních 2 let. Vzácností ale nejsou ani pozdní relapsy, u cca 20 % mužů se objevují i po 4 letech od operace. Optimální histologickou jednotkou pro sledování je spermatocytární seminom, který téměř nemetastazuje a tvoří cca 5 % seminomů.

K dnešní zatím nejužívanější léčebné metodě patří adjuvantní radioterapie paraaortálních uzlin. Během posledního desetiletí i u této metody nastaly změny. Dříve standardně užívané ozařovací pole typu „hokejka“ bylo zmenšeno jen na oblast paraaortálních uzlin a též byla redukována celková dávka na 20–25 Gy. Vysoká účinnost radioterapie dle studií byla zachována, riziko relapsu v ilických uzlinách je totiž pouze cca 2 %, ostatní relapsy bývají mimo ozařované pole (plíce, mediastinum). Předpokládá se, že bylo sníženo riziko pozdních nežádoucích účinků, ke kterým se řadí vyšší incidence kardiovaskulárních onemocnění, sekundárních malignit a chronických gastrointestinálních potíží. Pole typu hokejka je dnes určeno jen pro pacienty s porušenou lymfatickou drenáží (např. po operaci tříselné kýly nebo orchiopexi).

V posledních letech je hodně diskutovanou alternativou adjuvantní chemoterapie. Proběhla řada nerandomizovaných klinických studií s karboplatinou s nadějnými výsledky. Dle klíčové randomizované klinické studie fáze III (EORTC 30982) srovnávající jednu sérii karboplatiny (AUC 7) versus standardní adjuvantní radioterapie nebyla prokázána horší účinnost adjuvantní chemoterapie. Dle publikovaných výsledků 6,5letého sledování na ASCO 2008 bylo v rameni s chemoterapií po 5 letech 95 % pacientů bez relapsu, v rameni s radioterapií 96 %. Signifikantní rozdíl ve prospěch chemoterapie byl ale v počtu druhostranných metachronních nádorů varlat. V rameni s chemoterapií byly zaznamenány pouze 2 případy nádoru druhého varlete, kdežto v rameni s radioterapií to bylo 15 případů ($p = 0,03$). Zvýšená předléčebná hladina FSH (> 12iu/l) byla spojena s vyšším rizikem vzniku druhostranného nádoru varlete. I přes výše uvedené pozitivní výsledky adjuvantní chemoterapie má tato alternativa skupinu odpůrců, kteří argumentují zatím nedostatečnými daty stran dlouhodobého follow-up z hlediska četnosti pozdních relapsů a pozdní toxicity.

Neseminomy

Po pojmem neseminomy je zahrnuto několik histologických podjednotek, jako embryonální karcinom, choriokarcinom, nádor ze žloutkového vaku a teratom. Tyto histologické varianty se mohou vyskytovat samostatně nebo častěji v různých kombinacích. Na rozdíl od seminomů se neseminomy vyskytují u mladších mužů (cca o 1 dekádu), mají vyšší stupeň agresivity a větší tendenci k hematogenní diseminaci. U stadia IS (pozitivita tumorózních markerů) je vysoce pravděpodobná okultní diseminace a jedinou metodou volby je chemoterapie (standardně 3 série v režimu BEP). U klinického stadia IA a IB jsou dnes po radikální inguinální orchiektomii uznávány 3 možné postupy.

Dle proběhlých klinických studií byly vytipovány rizikové faktory relapsu onemocnění a jejich přítomnost či absence by nám měly napomoci ke správnému rozhodnutí. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům patří přítomnost lymfovaskulární invaze a predomi-

nance (> 50%) embryonálního karcinomu. Pokud není přítomen ani jeden rizikový faktor, pak se jedná o onemocnění s nízkým rizikem relapsu – cca 20% – a zde metodou volby může být též pečlivé sledování pacienta. Pokud je přítomen pouze jeden rizikový faktor, tak se riziko relapsu zvyšuje na 30–50%, při současném výskytu obou rizikových faktorů je pak riziko relapsu poměrně vysoké, a to mezi 50–80%. U pacientů se středním a vyšším rizikem není taktika zvýšeného dohledu (surveillance) obecně doporučována a je indikována modifikovaná RPLND nebo adjuvantní chemoterapie.

Modifikovaná RPLND má své zastánce především v USA, kde byla tato technika vypracována. Výhodou tohoto výkonu je snížení rizika relapsu na cca 5–10%, možnost přesnějšího stagingu a především odstranění chemorezistentního teratomu, který bývá příčinou pozdního relapsu. K nevýhodám se řadí nutnost podstoupení poměrně rozsáhlého operačního výkonu, který je zatížen cca 5% poruchou ejakulace, 2% rizikem tenkostřešní obstrukce a u přibližně 20% pacientů je třeba po provedené modifikované RPLND podat adjuvantní chemoterapii. Riziko relapsu se tak při kombinaci obou metod sníží na cca 1%. RPLND pacienta navíc neoch-

rání před možnou hematogenní diseminací do plic nebo jiných vzdálených orgánů.

Adjuvantní chemoterapie je naopak preferována v Evropě. Standardně jsou u stadia IA, IB indikovány 2 série chemoterapie v režimu BEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatina). Dle studií je při tomto postupu riziko relapsu sníženo na cca 2–3%. Odpůrci naopak argumentují selháním chemoterapie u teratomů a možnými pozdními nežádoucími účinky. Významnější riziko závažných pozdních nežádoucích účinků jako sekundární malignity (AML – akutní myeloidní leukémie), vyšší incidence kardiovaskulárních onemocnění, periferní neuropatie, ototoxicity, poklesu plicní difuze a glomerulární filtrace je spíše pozorováno po třech a více sériích chemoterapie.

Závěr: Trendem dnešní onkologie je minimálně zachovat vysokou účinnost adjuvantních léčebných metod a současně snížit riziko pozdních a trvalých nežádoucích účinků léčby. U seminomů se z tohoto pohledu jeví nadějně 1 aplikace karboplatiny dle AUC 7, u neseminomů bude v budoucnu pravděpodobně trend k redukci počtu sérií chemoterapie a optimalizace léčby dle přítomnosti rizikových faktorů relapsu.

MUDr. Radek Lakomý
e-mail: lakomy@mou.cz

Literatura

1. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b; 4: 738–747.
2. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4092–4099.
3. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004; 46: 209–214; discussion 214–215.
4. Oliver RT, Mason M, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 293–300.
5. Gilligan T. Retroperitoneal lymph node dissection versus chemotherapy for stage I testicular nonseminomas, *Annals of Oncology* 2005; 16: 172–173.
6. Gilligan T. Carboplatin for Stage I Seminoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2971–2972.
7. Vudarla N, Jawed I, Kaya H, et al. Survival and secondary malignancy rates for adjuvant radiation therapy versus observation in stage I testicular seminoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl): 5020.
8. Moore CJ, Daneshmand S, Hayes-Lattin B, et al. Outcomes of surveillance in unselected patients with clinical stage I testicular germ cell tumors: Results of a modern single institution series. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl): 5085.
9. Powles T, Oliver T, Ostrowski M, et al. The long term side effects of adjuvant carboplatin for stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(Meeting Abstracts): 5089.
10. Aparicio J, Germa JR, del Muro XG, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8717–8723.
11. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448–4452.
12. Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ, Stenning SP, and MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214) *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 1 [Abstract].
13. Tandstad T, Olav D, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner UK, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Klepp OH. Risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1), non-seminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT) *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 5034 [Abstract].
14. Abrahámová J. Léčebné postupy u nepokročilých testikulárních germinálních nádorů neseminomového typu. *Klin Onkol* 2008; 21: 81–85.
15. Abrahámová J. Germinální nádory varlat. Referátový výběr 2007; 1(24): 3–26.

PORUCHY HORMONÁLNEHO PROFILU A KOSTNÉHO METABOLIZMU U DLHODOBO PREŽÍVAJÚCICH PACIENTOV S NÁDORMI TESTIS

Ondruš D.^{1,2,3}, Dušek L.³, Ondrušová M.^{3,4}, Špániková B.⁵

¹I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

²Národný onkologický register SR, NCZI, Bratislava

³Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

⁴Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

⁵Osteologická ambulancia, OUSA, Bratislava

Úvod a ciele: Zlepšenie prežívania pacientov s testikulárnym nádorom v posledných rokoch viedlo k zvýšenému záujmu o dôsledky tohto ochorenia na celý organizmus. Nielen samotný nádor, ale aj jeho liečba, najmä rádioterapia (RT) či chemoterapia (CHT) môžu vplývať na hormonálny stav i na kostný metabolizmus pacienta. Cieľom práce je poukázať a zdôvodniť potrebu zavedenia vyšetrenia hormonálneho profilu a kompletného osteologického vyšetrenia v algoritme sledovania nielen pacientov s bilaterálnym ochorením, ale aj u pacientov s jednostranným nádorom testis.

Metódy: V období 11/2005–10/2008 sa vyšetřilo 859 pacientov s testikulárnym nádorom po mediáne sledovania 97 mesiacov (5–95 % kvantil 18–255). Z nich 805 pacientov malo unilaterálny nádor (skupina A) a 54 pacientov malo bilaterálne ochorenie (skupina B). U každého pacienta sa vyšetřil hormonálny profil (hladina testosterónu a LH v sére), biochemické markery kostného metabolizmu (C-terminálny telopeptid prokolagénu I – CTx) v sére a hladina kalcia v sére. Merala sa kostná hustota (BMD) pomocou dvojenergetickej fotónovej röntgenovej absorpciometrie (DEXA) na prístroji Holoxic Explorer štandardne so zameraním na predlaktie, proximálny femur a lumbálnu chrbticu. Výsledky osteologického vyšetřenia a hormonálneho profilu sa korelovali s liečbou po orchiektómii (orchiektómia samotná, CHT, RT resp. CHT+RT) a s časovým intervalom od primárnej liečby.

Výsledky: Skupina A: 805 pacientov s unilaterálnym nádorom testis malo medián sledovania 91 mesiacov (5–95 % kvantil 18–248) od primárnej liečby. V čase vyšetřenia boli v mediáne veku 31 rokov (5–95 % kvantil 20–49). Znížená hladina sérového testosterónu (TST) (< 10,0 nmol/l) sa pozorovala u 80 pacientov (9,3 %). Zvýšená hladina LH v sére (> 8,2 mU/ml) sa pozorovala u 127 pacientov (15,8 %). Zvýšená hladina sérového markeru CTx sa pozorovala u 361 pacientov (49,2 %). DEXA uká-

zala osteopéniu alebo osteoporózu u 398 pacientov (49,4 %). Hladina kalcia v sére bola u všetkých pacientov v norme.

Skupina B: 54 pacientov s bilaterálnym nádorom testis malo medián sledovania 179 mesiacov (rozpätie 37–349) od začiatku liečby. V čase vyšetřenia boli v mediáne veku 27 rokov (rozpätie 15–43). Deficiencia TST sa pozorovala u 44 pacientov (81,5 %). Zvýšená hladina LH v sére sa pozorovala u 43 pacientov (79,6 %). Zvýšená hladina sérového markeru CTx sa pozorovala u 31 pacientov (60,8 %). DEXA ukázala osteopéniu alebo osteoporózu u 40 pacientov (74,8 %). Hladina kalcia v sére bola u všetkých pacientov v medziach normy.

Vplyv veku v čase vyšetřenia a intervalu od primárnej liečby do vyšetřenia: Vek v čase vyšetřenia bol signifikantne zvýšený u pacientov s osteoporózou jednak u unilaterálnych ($p < 0,001$) a jednak u bilaterálnych ($p = 0,032$) nádorov. Riziko osteoporózy sa kontinuálne zvyšuje intervalom od primárnej liečby (OR 1,03, $p < 0,05$) a navyše signifikantný „cut-off“ pre čas od primárnej liečby sa zistil u unilaterálnych nádorov (> 8 rokov, OR 1,22) a bilaterálnych nádorov (> 10 rokov, OR 3,11). U bilaterálnych nádorov, čas od stanovenia diagnózy druhého nádoru sa dokázal ako ďalší komponent zvyšujúci riziko osteoporózy (OR 1,05, 95% CI 1,03–1,16). **Vplyv primárnej liečby:** Pri unilaterálnom ochorení, použitá CHT a/alebo RT signifikantne zvyšuje vekovošpecifické riziko osteopénie alebo osteoporózy (ORs v rozpätí 1,22–3,24). Použitá RT ďalej zvyšuje vekovošpecifické riziko poškodenia kostnej denzity L-chrbtice (OR 1,25; $p < 0,05$). RT sa tiež signifikantne spája so zvýšenou hladinou TST a zníženou hladinou LH v čase vyšetřenia pri unilaterálnom ochorení. U bilaterálnych nádorov sa nezistil signifikantný vzťah medzi liečbou a rizikom osteoporózy. Bilateralita nádoru docieľuje vysoko signifikantné OR ($p < 0,001$) pre osteoporózu (3,30; 95% CI 1,44–7,31) a pre osteoporózu spolu s osteopéniou (2,56; 95% CI 1,42–5,02).

Záver: Vyšetřenie hormonálneho profilu a suplementačná liečba TST by mali patriť k významným aspektom dispenzarizácie pacientov nielen s bilaterálnym, ale aj s unilaterálnym výskytom nádoru testis. Významnou súčasťou algoritmu štandardných vyšetření by sa malo stať aj osteologické vyšetřenie, aby bolo možné včas zabrániť rozvoju osteopénie alebo dokonca osteoporózy u dlhodobo prežívajúcich pacientov po liečbe nádoru testis. U pacientov s hormonálnou deficienciou súčasne s poškodením kostnej denzity sa predpokladá zlepšenie parametrov kostného metabolizmu po dlhodobej substitúcii TST.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
e-mail: dondrus@ousa.sk

AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

Nepomucká J.¹, Abrahámová J.¹, Foldyna M.¹,
Büchler T.¹, Kordíková D.¹, Donátová Z.¹,
Pagáčová L.², Stríž I.², Greplová M.³, Bártová M.¹

¹Onkologické oddělení, Thomayerova Fakultní nemocnice, Praha

²IKEM, Praha

³FN Královské Vinohrady, Praha

Úvod: Léčba germinálních nádorů se řídí standardními doporučenými léčebnými postupy (1), vychází z TNM klasifikace zhoubných novotvarů, klinického stadia, výše hladiny markerů AFP, HCG, LDH (2), histologie a prognostického rizika podle IGCCCG – Mezinárodní pracovní skupiny pro léčbu germinálních nádorů (3). Germinální nádory se dělí na seminomy a neseminomy. Nejčastější lokalizace germinálních nádorů je testikulární (90 %), zbytek tvoří extragonadální nádory primárně retroperitoneální nebo mediastinální a vzácně pineální. Germinální testikulární nádory tvoří cca 1 % zhoubných nádorů a patří k nejlépe léčitelným solidním nádorům. Po chemoterapii 1. linie (BEP) více než 80 % nemocných dosáhne kompletní remise. Asi 20 % nemocných, obvykle s pokročilým onemocněním, je indikováno k záchranné chemoterapii 2. linie (VeIP). V případě relapsů je touto léčbou dosaženo asi 20 % kompletních remisí, v případě refrakterního onemocnění méně než 10 % kompletních remisí. Další léčba zahrnuje chemoterapii 3. linie nebo režimy s novými cytostatiky. Chirurgická resekce reziduálního tu je indikována po 1., 2. i 3. linii chemoterapie dle výsledku přešetření (4–10). Léčba vysokodávkovanou chemoterapií s následnou autologní transplantací krvinek u nemocných se špatným prognostickým rizikem je kontroverzní. Byla zařazována nejprve v záchranné léčbě 2. linie a posléze v záchranné léčbě 1. linie u nemocných se špatnou prognózou (1, 3, 8–12). IGCCCG klasifikuje metastazující germinální nádory do tří skupin s odpovídajícím poměrem vyléčení. Nemocní s dobrou prognózou se vyléčí v 90 až 95 %, s intermediární v 75 % a se špatnou prognózou v 40–50 % (3). Multicentrická randomizovaná studie IT 94 v záchranné léčbě 2. linie srovnávala dvě ramena. V prvním rameni byli nemocní s vysokodávkovanou chemoterapií CARBOPEC (karboplatina, cyklofosfamid, vepesid) s podporou krvinek, která následovala po třech cyklech chemoterapie 2. linie VEIP, ve druhém rameni se nemocní podrobili léčbě čtyřmi cykly chemoterapie 2. linie VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin). Výsledky nepřinesly prospěch nemocným se špatnou prognózou. Třileté celkové přežití (OS) u těchto pacientů bylo stejné v obou ramenech jak vysokodávkovaném, tak standardním (51 %). Naproti tomu prospěch z léčby měli nemocní v rameni vysoko-

dávkovaném s jednoletým přežitím bez známek nemoci (EFS), a to 52 % proti 48 %, a dále nemocní s tříletým přežitím bez známek nemoci, a to 43 % proti 35 %. Tyto rozdíly však nebyly signifikantní. Nemocní, kteří v předchozí léčbě dosáhli kompletní remise, měli signifikantní zlepšení třiletého přežití bez známek nemoci v 75 % proti 55 % (11). Retrospektivní analýza publikovaná Einhornem uvádí, že testikulární nádory jsou potenciale vyléčitelné v záchranné léčbě druhé linie tandemovou transplantací (CBDCA, VP), bez známek nemoci je 63 % nemocných 48 měsíců (13).

Vysokodávkovaná chemoterapie je úspěšná strategie léčby extragonadálních nádorů v 1. linii terapie s 3letým přežitím bez známek nemoci (EFS) 40 %, celkové přežití u primárně mediastinálních neseminomových germinálních nádorů se uvádí 40 % (12). Tandemová transplantace u nemocných se špatnou prognózou v 1. záchranné linii vykazuje 2leté přežití bez známek selhání (FFS) 37 % proti 21 % u jednorázové transplantace v 2. event. 3. záchranné linii u nemocných se špatnou prognózou. Při standardní terapii se uvádí dvoutleté přežití bez známek selhání FFS 5 % (14). Tandemová transplantace v randomizované studii fáze III v 1. linii terapie neprokázala statisticky signifikantní zlepšení nemocným se špatnou prognózou, jen určitý prospěch v kompletních remisích ve vysokodávkovaném rameni (15).

Retrospektivní analýza nemocných s vysokodávkovanou chemoterapií nebo bez ní v záchranné léčbě na základě prognostických faktorů (lokalizace primárního nádoru, odpověď na 1. linii chemoterapie, délka trvání odpovědi, hladina sérových markerů) prokázala prospěch vysokodávkované chemoterapie s absolutním zlepšením jak dvoutletého přežití bez událostí od 6 do 12 %, tak celkového přežití od 9 do 11 % (16). Současným trendem vysokodávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací krvinek v léčbě germinálních nádorů je indikovat tuto léčbu u chemosenzitivních nemocných s dobrou prognózou v 2. event. 3. linii terapie nebo v 1. linii terapie jako primární nebo konsolidační u nemocných se špatnou prognózou v rámci klinických studií. Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně hodnotitelný, indikační opodstatnění má v rámci klinických studií, nejedná se o standardní léčebný postup (1, 13, 15).

V poslední době se v léčbě rezistentních nebo refrakterních germinálních nádorů začala používat nová cytostatika (paclitaxel, gemcitabin, oxaliplatin, irinotekan). Léčba paclitaxelem se vyskytuje v kombinacích, jako je TI (paclitaxel, ifosfamid) a TIP (paclitaxel, ifosfamid, cisplatin). Kombinací paclitaxel s gemcitabinem se dosahuje 21 % celkových odpovědí (RR %) u nemocných předléčených třemi režimy včetně vysokodávkované chemoterapie (4, 6). Oxaliplatin v kombinaci s gemcitabinem (GEMOX) přináší vysoké RR, a to 45 % (7), v kombinaci s irinotekanem se uvádí 40 % RR (10). Italští autoři doporučují chemoterapii oxaliplatinou s gemcitabi-

nem s vyšší dávkou gemcitabinu (1250 mg/m²) než v klasické kombinaci GEMOX a považují tuto léčbu za standardní režim v léčbě nemocných ve třetí linii, jejichž nádor je refrakterní na cisplatinu (5).

Pacienti a metody: Autologní transplantace periferních krvetvorných buněk byla provedena na okol. odd. FTN od září 1997 do června 2007 u 56 nemocných s germinálními nádory (32 nemocným s relabujícím nebo refrakterním germinálním nádorem v 2. linii terapie a 24 nemocným s nepříznivou prognózou v 1. linii chemoterapie). Medián věku byl v době transplantace 28 let, markery byly zvýšeny HCG u 11 a AFP u 14 nemocných.

Mobilizace krvetvorných buněk byla provedena po 3. cyklu chemoterapie 1. nebo 2. řady s růstovým faktorem filgrastimem. Celkové množství CD34 buněk bylo v rozsahu 2,0 až 14,4.10⁶/kg hmotnosti. U všech nemocných byl použit protokol CARBOPEC (karboplatina 1600–2200 mg/m², etoposid 1800 mg/m², cyklofosfamid 6400 mg/m²). Léčba byla velmi dobře tolerována bez peritransplantační mortality. WHO nehematologická toxicita byla převážně 2. až 3. stupně, hematologická 4. stupně.

Výsledky: Přihojení v neutrofilech nad 1,0.10⁹/l a trombocytech nad 50.10⁹/l nastalo průměrně 10, resp. 13. den po převodu periferních krvetvorných

buněk při podpoře filgrastimem. Další potransplantační léčbu pro persistenci, relaps nebo progresi mělo 44 nemocných (chemoterapii 2. linie (VeIP) 8 nemocných, chemoterapii III. linie (PAGE) 16 nemocných, retroperitoneální lymfadenektomií 5 nemocných a chirurgickou intervencí 5 nemocných). Sledované období po transplantaci je 3 až 113 měsíců k září 2007, v současné době žije 42 nemocných (75 %) a zemřelo 14 nemocných (25 %). Medián dogrese onemocnění (TTP) všech nemocných je 7 měsíců, medián celkového přežití (OS) 52 měsíců. Medián přežití bez známek nemoci (DFS) bez další potransplantační terapie je 54 měsíců (32 %) a medián přežití bez známek nemoci (DFS) s a bez potransplantační terapie je 52 měsíců (58 %).

Závěr: Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk je vhodná metoda léčby nemocných s germinálními nádory s dobrou prognózou v záchranné léčbě 2. linie. U nemocných se špatnou prognózou v 1. linii chemoterapie přináší určitý prospěch jako primární nebo konsolidační terapie. U extragonádálních nádorů je významnou strategií 1. linie terapie. Nejedná se standardní léčebný postup. Další potransplantační terapie s novými kombinacemi cytostatik dává naději na lepší přežití nemocných.

MUDr. Jana Nepomucká, CSc.
e-mail: jana.nepomucka@ftn.cz

Literatura

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 1. 8. 2008, s. 47–50.
2. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6. vydání 2002; česká verze 2004; 156–160.
3. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ-cell consensus classification. A prognostic factor based staging system for metastatic germ-cell cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 594–603.
4. Foldyna M, Abrahámová J, Nepomucká J, et al. Salvage chemotherapy with Paclitaxel and Gemcitabine In Patients with Recurrent Germ Cell Tumors (GCT). European Urology Meetings 2006; 1 (Issue 1): A 62.
5. Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study oxaliplatin a gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin refractory non-seminomatous germ cell tumor. Eur Urol 2006; 50 (5): 1032–1038.
6. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors(E9897). A trial of Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2002; 20: 1859–1863.
7. Kollmannsberg C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively or refractory germ cell cancer. A study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004; 22: 108–114.
8. Nepomucká J, Abrahámová J, Foldyna M, et al. Individual treatment with high dose chemotherapy in patients with germ-cell tumors. European Urology Meetings 2006; 1(Issue 1): A 60.
9. Nepomucká J, Abrahámová J, Foldyna M, Kordíková D, Donátová Z, Pagáčová L, Stríž I, Greplová M, Bártova M. Individuální postup v léčbě germinálních nádorů včetně autologní transplantace krvetvorných buněk. Prak Léč 2007; 87: 712–715.
10. Pestacides, D, Pestacides, M, Farmakis, D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumors patients. A phase II study. Eur Urol 2004; 46: 216–221.

11. **Pico JL Rosti G, Kramar A, et al.** A randomised trial of high – dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1152–1159.
12. **Rosti G, et al.** First-line high-dose chemotherapy for patients with poor prognosis extragonadal germ cell tumors. The experience of European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Working Party. *BMT* 2004; 34: 1033–1037.
13. **Einhorn LH, Williams SD, Channes A, Brames MJ, Perlina SM, Abonour R.** High-dose chemotherapy and Stem-Cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357: 340–348.
14. **Vaena DA, Abonour R, Einhorn E.** Long term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4100–4104.
15. **Motzer RJ, Nichols CJ, Karbolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, Bajorin DF, Lara PN, Einhorn L, Mazumdar M, Bosl GJ.** Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose chemotherapy with or without High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem – cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247–256.
16. **Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al.** High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors. A matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002; 13: 599–605.

CHIRURGICKÁ LÉČBA REZIDUÁLNÍCH NÁDOROVÝCH MAS PO KURATIVNÍ CHEMOTERAPII

Pavlík I.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Máme na mysli intervenci v retroperitoneu. Nemocní s relabujícím seminomem v retroperitoneu po definitivní radiační léčbě a nemocní se zbytkovým retroperitoneálním nádorem po chemické a radiační léčbě jsou kandidáty k chirurgickému výkonu v retroperitoneu. Stejně tak nemocní s izolovanou plicní metastázou by měli být indikováni k jejímu chirurgickému odstranění, jestliže metastáza perzistuje po ukončené chemoterapii.

Technika

Po chemoterapii a někdy i po kombinaci chemoterapie s aktinoterapií přetrvává u nemocných pozitivní uzlinový nález a chirurgické odstranění nádorové masy je to jediné, co můžeme ještě pro nemocného udělat. Nezřídka mají tito nemocní postižené i suprahilární, retrokrurální, pánevní nebo mediastinální prostory. Standardní bilaterální RPLND tak musí být modifikována. Retrokrurální a mediastinální nádory vyžadují incizi torakoabdominální nebo typu chevron a následně i mobilizaci jater, sleziny, žaludku a hlavy pankreatu. Operační přístup a technika jsou vždy individuální a závisí na rozsahu postižení, lokalizaci a velikosti nádorové masy. Základní technika „rozděl a stáhni“ však zůstává stejná.

Základním principem RPLND je myšlenka, že velké cévy jsou mobilizovány kompletně a odděleny od nádoru. Poté je nádor a ostatní lymfatická tkáň uvolněna od retroperitonea. Výkon se skládá z tří kroků:

1. orientace v retroperitoneu a výběr tkání, které budou odstraněny,
2. mobilizace velkých cév, renálních artérií, vén a nervových struktur,
3. odstranění lymfatických struktur za kontroly lumbálních artérií a vén.

Komplikace

U těchto nemocných se setkáváme v perioperačním období s vyšší četností komplikací. Ty se vyskytují až u 20,7% pacientů. Jde zejména o lymfokélu, plicní komplikace (atelektáza, pneumonie, ARDS), infekce, krvácení, poranění nervů, gastrointestinální (paralytický ileus, stresový vřed, pancreatitis). Dříve rutinně prováděná apendektomie se pro vyšší četnost infekčních komplikací již nedoporučuje. Retroperitoneální lymfadenektomie je většinou dobře tolerována. Mortalita nedosahuje obvykle 1% a morbidita se pohybuje mezi 5–25%. Nejčastějšími komplikacemi bývají atelektáza, pneumonie, ileus, lymfokéla a pancreatitis.

prim. MUDr. Ivan Pavlík
e-mail: ivan.pavlik@vfn.cz

ROLE RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PENISU

Ondrová B., Hynková L., Šlampa P., Čoupek P.

Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Nádory penisu patří mezi zřídka se vyskytující onemocnění s rozdílnou geografickou distribucí – v některých zemích Afriky, Asie a Jižní Ameriky dosahuje četnost tohoto nádoru 10–20% všech malignit, zatímco v Evropě se pohybuje okolo 0,1–2% malignit.

K primárním nádorům penisu patří nádory epitelové: spinocelulární a bazocelulární karcinom, extramamární Pagetův karcinom, dále asi 3% tvoří nádory mezenchymové. Penis může být i místem výskytu metastáz – například u nádorů urogenitálního traktu nebo rekta.

Léčba nádorů penisu je často multidisciplinární, podílí se na ní nejčastěji urolog a radiační onkolog. Chemoterapie je pouze okrajově využívánou léčebnou modalitou, a to zejména v paliativní léčbě. Volba léčebného postupu závisí na rozsahu onemocnění, jeho lokalizaci, věku a celkovém stavu pacienta s přihlédnutím i k preferencím pacienta.

V léčbě karcinomů penisu existuje mnoho stále ještě nevyjasněných otázek, týkajících se jednak volby vhodné léčebné modality („to cut or not to cut“), jednak i rozsahu provedeného výkonu – v radioterapii ozářený objem, v chirurgii např. rozsah lymfadenektomie.

Radioterapie patří mezi metody orgán zachovávající léčby. Uplatňuje se jak zevní, tak brachyradioterapie, a to jak samostatně, tak v kombinaci.

Přehled indikací radioterapie

1. *radioterapie v léčbě primárního tumoru*
kurativní radioterapie (N0 postižení) u karcinomů rozsahu T1 (v případě G3 tumorů u vybraných pacientů) a v případě dobře diferencovaných nádorů rozsahu T2 do velikosti 4cm, u karcinoma *in situ* (Tis) a neinvazivního verukózního karcinomu (Ta); pooperační radioterapie při R1 nebo R2 resekci.
2. *radioterapie v léčbě regionálních lymfatických uzlin*
adjuvantní radioterapie při pozitivitě více než 2 uzlin nebo extrakapsulárním šíření; jako alternativa disekce při nádorech T3 a T4 a nízké diferencovaných tumorech T2 (kontrolní indikace); neoadjuvantní radioterapie před disekcí u hraničně operabilního postižení uzlin (downstaging).
3. *paliativní radioterapie*
principy se neliší od paliativní radioterapie jiných typů solidních tumorů.

Obvykle aplikované dávky:

na oblast primárního tumoru nejméně 60 Gy standardní frakcionací (nebo ekvivalentní dávka), v případě rezidua boost do 70 Gy;

regionální uzliny 50 Gy standardní frakcionací, v případě rezidua individuálně zvážení boostu do dávky 60–70 (75) Gy.

Nežádoucí účinky radioterapie jsou poměrně časté. Nejčastěji se vyskytuje akutní kožní a slizniční reakce (erytém, deskvamace), a to až u 90% léčených pacientů. Dále se setkáváme s akutní cystitidou nebo proktitidou (při ozařování v oblasti pánve). Z pohledu kvality života jsou závažnější chronické (pozdí) změny – uretrální stenóza, nekróza, ulcerace, fistuly, fibróza kavernózních těles a další. Při ozáření inguinální oblasti se můžeme setkat s lymfédemem dolních končetin, fibrózou a otokem podkoží. Tyto změny mohou ztížit hodnocení, eventuálně recidivujícího onemocnění.

Závěr

Radioterapie jako metoda orgán zachovávající má své místo v léčbě vybraných stadií nádorů penisu. Stanovení optimálního léčebného postupu u konkrétního pacienta je mnohdy obtížné. Rozhodnutí by proto mělo být multidisciplinární, ideálně formou indikačních komisí i s přihlédnutím k preferencím informovaného a poučeného pacienta.

MUDr. Barbora Ondrová
e-mail: ondrova@mou.cz

MOŽNOSTI CHEMOTERAPIE U NÁDORŮ PENISU

Lakomý R., Poprach A., Němeček R., Kocák I., Kocáková I.

Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Brno

Karcinom penisu je ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky poměrně vzácnou diagnózou. Podstatně větší incidence dosahuje v Jižní Americe, Africe a jihovýchodní Asii (až 20% karcinomů u mužů). Dominantním histologickým typem je spinocelulární karcinom (95%). Příčiny jsou multifaktoriální (fimosa, špatná hygiena, kouření a infekce HPV-16). Za významný preventivní faktor je dnes považována obřízka v raném dětském věku, časné řešení prekanceróz a eliminace rizikových faktorů. Vzhledem k citlivé lokalizaci je onemocnění často diagnostikováno v pokročilém stadiu. Základní léčebnou metodou je adekvátní chirurgický výkon, pouze u vybraných pacientů v počátečních stadiích lze zvážit kurativní radioterapii (T1, N0, povrchové malé léze) nebo jiné lokální metody. V případě evidentního postižení tříselných uzlin nebo přítomnosti rizikových faktorů regionální okultní diseminace (vaskulární invaze, T2-3, vysoký grade G3) je indikována bilaterální inguinální lymfadenektomie.

Otázka standardních indikací chemoterapie není stále vyřešena. Výjimkou je jen její použití v rámci paliativní léčby u diseminovaného či lokoregionálně pokročilého inoperabilního onemocnění. Základním problémem je absence velkých randomizovaných klinických studií. Byly publikovány pozitivní výsledky řady malých nerandomizovaných studií, většinou na souborech do 30 pacientů, ve kterých byla chemoterapie použita i v rámci neoadjuvance, adjuvance či konkomitance s radioterapií.

Použitá cytostatika a kombinace byly převzaty z léčebných postupů jiných spinocelulárních karcinomů (nádory hlavy a krku, jícnu, anu). Proto se léčba léta opírá o několik základních cytostatik – cisplatina, methotrexát, bleomycin, 5-fluorouracil, vinblastin. Neoadjuvantní chemoterapii lze zvážit u lokoregionálně pokročilých onemocnění s bulky postižením spádových lymfatických uzlin, vstupně hraničně operabilní či inoperabilní. Cílem je zmenšení onemocnění, umožnění operability a potenciální ovlivnění mikrometastáz. Ve studiích bylo obvykle použito 3–6 sérií chemoterapie, standardní režim není definován. Byly zkoušeny kombinace – methotrexát/bleomycin/cisplatina, methotrexát/bleomycin/vinblastin a nejčastěji cisplatina/5-fluorouracil. Počet odpovědí těchto režimů se pohybuje až do 60%, délka trvání odpovědi bohužel nebývá dlouhá (do cca 6 měsíců), ale pokud se podaří pacienta radikálně odoperovat, může být dosaženo i dlouhodobé celkové remise.

Adjuvantní podání chemoterapie též nemá standardní indikace. Aplikaci chemoterapie lze zvážit u vysoce rizikových pacientů relapsu po operaci s postižením spádových lymfatických uzlin. Z režimů lze volit cisplatina/5-fluorouracil nebo methotrexát/bleomycin/vinkristin. Dle malých studií může chemoterapie v těchto případech významně prodloužit období bez známek choroby. Potvrzení velkými studiemi však chybí.

Podobně je na tom i indikace konkomitantní chemoterapie s radioterapií s cílem dosažení větší lokoregionální kontroly onemocnění. Zde byl s radioterapií zkoušen režim cisplatina/5-fluorouracil nebo samotný bleomycin. Četnost léčebných odpovědí byla vysoká – až 80 %, ale za cenu vysoké, především lokální toxicity.

Použití paliativní chemoterapie je vymezeno pro pacienty se vzdálenými metastázami či lokoregionálně jinak neřešitelným onemocněním. Pětileté přežití diseminovaných pacientů se pohybuje

mezi 5–30 %. Četnost léčebných odpovědí bývá kolem 30 %, toxicita není zanedbatelná. Volba režimu (výše uvedené kombinace či monoterapie) se odvíjí od celkového stavu pacienta. Je nutné brát ohled na vedlejší účinky léčby s potenciální život ohrožující toxicitou (v některých studiích až 12% úmrtnost).

Závěr

I přes pokroky v onkologii je léčba karcinomu penisu problematická. Základem je stále primární prevence (eliminace rizikových faktorů) a diagnostika onemocnění v časném stadiu. Standardní indikace chemoterapie nejsou jasně stanoveny, chybí data z velkých klinických studií. Zásadní roli v léčbě stále hraje chirurgie. V budoucnu se pravděpodobně otevře prostor pro biologickou léčbu, očekává se především využití léků blokující EGFR (cetuximab, erlotinib, gefitinib).

MUDr. Radek Lakomý
e-mail: lakomy@mou.cz

Literatura

1. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988; 27: 823–824.
2. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor Institute of Milan. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68: 169–172.
3. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991; 146: 1284–1287.
4. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992; 147: 630–632.
5. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: A Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 1999; 161: 1823–1825.
6. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 5–15.
7. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1990; 65: 433–438.
8. Modig H, Duchek M, Sjödin JG. Carcinoma of the penis: Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol* 1993; 32: 653–655.

KONTROVERZNÍ TÉMATA V ONKOUROLOGII

pátek 16. ledna 2009 (11.00–12.00)

A. CYSTEKTOMIE VS. MĚCHÝŘ ŠETŘÍCÍ POSTUPY U PACIENTŮ S INVAZIVNÍMI NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

RADIKÁLNÍ CYSTEKTOMIE – ZLATÝ STANDARD LÉČBY INVAZIVNÍCH A RIZIKOVÝCH POVRCHOVÝCH KARCINOMŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**Zachoval R.**

Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Nádory močového měchýře tvoří asi 4 % všech nádorových onemocnění. Jejich výskyt je asi 3× častější u mužů než u žen. Incidence karcinomu močového měchýře v České republice je uváděna 36,5/100 000 u mužů a 12,4 /100 000 u žen (NOR 2005). V době stanovení diagnózy tvoří asi 80 % povrchové karcinomy a 20 % infiltruje svalovinu močového měchýře. I přes velké procento povrchových tumorů je karcinom močového měchýře zatížen vysokou mírou lokálních recidiv. Přibližně 20–30 % primárně povrchových nádorů přechází do formy nádorů infiltrujících svalovinu močového měchýře, které následně zakládají vzdálené metastázy. U pacientů s infiltrujícím karcinomem močového měchýře v době diagnózy bývá až 50 % výskytu metastáz (1). Karcinomy močového měchýře lze rozdělit na základě TNM klasifikace a histopatologického gradingu:

1. povrchové karcinomy (Ta, T1, Tis, N0, M0),
2. karcinomy močového měchýře infiltrující svalovinu (T 2-3, N0, M0),
3. karcinomy metastazující do lymfatických uzlin (jakékoliv T, N1–3, M0),
4. lokálně pokročilé a metastazující karcinomy (T4, M1).

Terapie se volí podle nejvyšší kategorie T a G, které jsou zjištěny v rámci stagingu.

Radikální cystektomie představuje ve většině zemí standardní metodu léčby tumorů močového měchýře invadujících svalovou tkáň. Urologové v některých zemích (například USA a SRN) jsou zastánci časně cystektomie, zatímco urologové ve Velké Británii upřednostňují jako metodu první volby radioterapii a/nebo chemoterapii a radikální cystektomie ponechávají jako možnost záchranné terapie. Výběr léčby může záviset také na věku a celkovém stavu pacienta, kdy cystektomií lékaři upřednostňují u mladších pacientů, kteří netrpí jinými komorbiditami.

Indikace

Hlavní, primární indikací pro cystektomie je karcinom močového měchýře invadující svalovinu ve

stadiu T2-4a, N0-X, M0. Cystektomie může být dále indikována u pacientů s povrchovými tumory s vysokým rizikem (T1G3 a Tis rezistentní na aplikaci BCG) a rozsáhlým papilárním onemocněním, které není možné ošetřit endoskopicky. Záchranná cystektomie je indikována u pacientů, kteří neodpovídají na neoperační léčbu, u pacientů, u nichž dojde po orgán šetřící terapii k onkologicky rizikovému relapsu, u pacientů s vysoce lokálně pokročilým onemocněním, u nichž dojde po neoadjuvantní terapii ke snížení stagingu a umožnění operability a u pacientů s karcinomy jinými než z přechodního epitelu.

Cystektomie je kontraindikována u pacientů se závažnými komorbiditami a dále u pacientů, kteří nejsou ochotni podstoupit rizika operace.

Technika

Radikální cystektomie spočívá v odstranění močového měchýře a okolních orgánů, jako jsou prostata a semenné váčky u mužů a děloha a adnexa u žen. Při radikální cystektomii je také obvykle resekována distální část močovodu. U pacientů s Tis se doporučuje odběr peroperační biopsie z okrajů resekatu. Indikace pro provádění uretrectomie jsou rozporuplné a vzhledem k možnosti substituce močového měchýře se tato metoda provádí stále méně.

Radikální cystektomie zahrnuje také preparaci regionálních lymfatických uzlin, poskytuje významnou prognostickou informaci a u skupiny pacientů s minimálním uzlinovým postižením pravděpodobně i terapeutický efekt.

Morbidita a mortalita

V uplynulých letech došlo k poklesu operační mortality – studie Medical Research Council při European Organization for Research and Treatment of Cancer uvádí 3,7 %, Nordic Cystectomy trial I 2,3 % a Nordic Cystectomy trial II uvádí 1,2 %. Tyto studie uvádějí přibližně 30 % míru časně morbidity, která je obvykle přechodná. Pozdní morbidita je způsobena zejména problémy s různými typy derivace moči. Riziko impotence je vysoké, a závisí na věku pacientů.

Míra přežití

Většina studií uvádí 40–60 % míru pětileté doby přežití, které závisí na stagingu onemocnění. V nedávné době provedené studie se uvádí přibližně 75 % míra pětileté doby přežití u onemocnění ve stadiu pT1, 63 % u pT2, 31 % u pT3 a 21 % u pT4. Jediné prokázané nezávislé predikátory doby přežití jsou lokální postižení a zasažení lymfatických uzlin.

doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz

KONZERVATIVNÍ LÉČBA INVAZIVNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE – MOŽNÁ ALTERNATIVNÍ TERAPIE?

Čoupek P., Čoupková I., Ondrová B., Šlampa P.

Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádory močového měchýře tvoří asi 4 % všech nádorových onemocnění, jejich výskyt je asi 3× častější u mužů než u žen. Incidence karcinomu močového měchýře v České republice je uváděna 36,5/100 000 u mužů a 12,4 /100 000 u žen (NOR 2005). V době stanovení diagnózy asi 80 % tvoří povrchové karcinomy, 20 % infiltruje svalovinu močového měchýře. I přes velké procento povrchových tumorů je karcinom močového měchýře zatížen vysokou mírou lokálních recidiv. Přibližně 20–30 % primárně povrchových nádorů přechází do formy nádorů infiltrujících svalovinu močového měchýře, které následně zakládají vzdálené metastázy. U pacientů s infiltrujícím karcinomem močového měchýře v době diagnózy bývá až 50% výskyt metastáz (1).

Karcinomy močového měchýře lze rozdělit na základě TNM klasifikace a histopatologického gradingu:

1. povrchové karcinomy (Ta, T1, Tis, N0, M0),
2. karcinomy močového měchýře infiltrující svalovinu (T2–3, N0, M0),
3. karcinomy metastazující do lymfatických uzlin (jakékoli T, N1–3, M0),
4. lokálně pokročilé a metastazující karcinomy (T4, M1).

Terapie se volí podle nejvyšší kategorie T a G, které jsou zjištěny v rámci stagingu.

Invasivní karcinom močového měchýře (T2, T3a, b, N0, M0)

Standardní terapií invazivního karcinomu močového měchýře je radikální cystektomie s pelvickou lymfadenektomií. Infiltrující karcinom je spojen s vysokým rizikem relapsu.

U invazivních karcinomů močového měchýře je cystektomie hlavním a tradičním léčebným přístupem, který vykazuje dobrou lokální kontrolu nádorové choroby (2). V posledních letech se objevují stále častěji alternativní multimodální léčebné přístupy, které šetří a zachovávají močový měchýř, přičemž cystektomii ponechávají jako salvage terapii (3). Rödél et al. publikoval již v roce 2002 soubor pacientů léčených transuretrální resekci s následnou chemoradioterapií jako alternativní léčbou k cystektomii; autoři udávají 10leté přežití 42%, přičemž u 80% pacientů byla zachována funkce močového měchýře (4). Současně časná i pozdní morbidita po radikální cystektomii může být velmi problematická s rizikem krvácení, infekce, peritonitidy, ileu, pyelonefritidy, striktur apod. Pozdní komplikace po chirurgické léčbě jsou uváděny až ve 32% (5). Po radikální radioterapii na oblast malé pánve jsou uváděny chronické urologické vedlejší účinky

v 5–14%, chronické střevní potíže v 6,6–32% a u 25% pacientů se vyskytují poruchy sexuálních funkcí. Chahal et al. uvádí stejné komplikace střevní po radioterapii (6,6%) i po chirurgické léčbě (6,5%) (6). Neexistuje randomizovaná klinická studie, která by srovnávala radikální cystektomii s radioterapií (případně s chemoradioterapií). Poslední práce anglických autorů (7) dokazují, že výsledky konzervativní léčby karcinomu močového měchýře pomocí radioterapie jsou srovnatelné s radikální cystektomií. Autoři v retrospektivní studii hodnotí skupinu 169 pacientů, kteří byli léčeni buď cystektomií, nebo radikální radioterapií. Disease specific survival v 5 a 8 letech byl v obou skupinách srovnatelný (radioterapie 56,8%/5 let, cystektomie 53,4%/5 let) a celkové 5leté přežití bylo ve skupině pacientů s radioterapií 34,6%, ve skupině léčených cystektomií 41,3%. Nejde o statisticky významný rozdíl (7). Mezi oběma skupinami není významný rozdíl ani v přežívání bez známek metastáz (v uzlinách či vzdálené metastazování). Radikální cystektomie je nadále hlavním terapeutickým přístupem u invazivního karcinomu močového měchýře, ale stále častěji se objevuje zvýšený zájem i o konzervativní léčbu se zachováním funkce tohoto orgánu a ponechání cystektomie jako záchranné léčby při recidivě (8). Tento přístup má historicky mnoho příznivců v Anglii. Využitím moderní ozařovací techniky je výskyt chronických postradiačních komplikací u skupiny pacientů bez známek choroby menší než 5%. Celkové pětileté přežití po radioterapii u pacientů s invazivním nádorem močového měchýře se uvádí dle různých autorů v rozmezí mezi 30–60%. Cohranova analýza ukazuje lepší přežití u skupiny pacientů s cystektomií ve srovnání s nemocnými, kteří byli léčeni radioterapií (9).

Kurativní radioterapie je indikována u pacientů se závažnějšími interkurentními chorobami, které jsou kontraindikací radikálního chirurgického výkonu a u nemocných odmítajících operaci. U pacientů v dobrém klinickém stavu je možno během kurativní radioterapie podat konkomitantně chemoterapii. Multimodální terapie má srovnatelné výsledky dlouhodobého přežití. Pětileté přežívání u konkomitantní chemoradioterapie se udává až v 55–65%, není však dosaženo úrovně lokální kontroly po radikální cystektomii (lokální kontrola až v 90%) (4). Léčba zářením je většinou provázena přijatelnou akutní i chronickou toxicitou, hlavní výhodou radioterapie je zachování funkce močového měchýře.

Pooperační radioterapie je indikována po parciální resekci tumoru, při rozsahu nádoru pT4 a při postižení regionálních lymfatických uzlin.

Paliativní radioterapie má za cíl zmírnění symptomů včetně ovlivnění hematurie.

Při radioterapii oblasti močového měchýře se ozařuje metodou postupného zmenšování cílového objemu (shrinking-field).

Cílové objemy

Nádorový objem (GTV) tvoří **objem tumoru a postižené regionální lymfatické uzliny**.

Klinický cílový objem CTV 1 je určen objemem GTV, dále zahrnuje pánevní regionální uzliny (zevní a vnitřní ilické), proximální část uretry, močový měchýř a u mužů prostatu.

Plánovací cílový objem PTV 1, tzv. „velký objem“ – pánev, zahrnuje objem CTV 1 a lem 1–2 cm.

Plánovací cílový objem PTV 2, tzv. „malý objem“ – zahrnuje oblast tumoru (GTV), dále objem močového měchýře (CTV 2) a lem 1–2 cm (při prázdném močovém měchýři).

Plánovací cílový objem PTV 3, cílené doplnění dávky (boost), je tvořen objemem tumoru (GTV) s bezpečnostním lemem 1 cm.

Frakcionace a dávka záření

standardní frakcionace	5 × 1,8–2,0 Gy/týden,
dávky PTV 1	40–44 Gy,
PTV 2	20–24 Gy (celková dávka 60–64 Gy),
PTV 3	event. při změně PTV 2 po aplikaci celkové dávky 54–56 Gy, do celkové dávky 60–64 Gy.

Technika a plánování radioterapie

Poloha pacienta: Pacient se ozařuje v supinační poloze na zádech s podložením kolenních kloubů (vyrovnání lumbální lordózy).

Plánování: RT simulátor, CT plánovací vyšetření (vhodný p.o. a i.v. kontrast), 3D plánovací systém, event. i MR plánování nebo PET/CT.

Technika: Kombinace tří konvergentních polí (maximální šetření rekta), event. kombinace čtyř polí, BOX technika. Tvar polí je individuálně upraven vykrývacími bloky nebo vícelamelovým kolimátorem (MLC).

Literatura

1. **Katolícká J, Šlampa P, Rovný A, Vaculíková M.** Karcinomy močového měchýře. In Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie, 1. vyd. Praha: Galén 2007; 315–323.
2. **Cookson MS.** The surgical management of muscle invasive bladder cancer: A contemporary review. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 10–18.
3. **Michaelson MD, Shipley WU, Heney NM, et al.** Selective bladder preservation for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2004; 90: 578–581.
4. **Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn, et al.** Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061–3071.
5. **Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, et al.** The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999; 161: 422–427.
6. **Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, et al.** A study of the morbidity, mortality and long term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003; 43: 246–257.
7. **Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, et al.** Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 456–463.
8. **Jakse G, Algaba F, Fossa S, et al.** European Association of Urology: Guidelines on bladder cancer: Muscle-invasive and metastatic (2006) // www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online.
9. **Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD.** Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD0022079.
10. **Perez CA, Brady, LW, et al.** Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 1664–1691.
11. **Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I.** Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén 2005; 122–125.

Při plánování radioterapie celé pánve (PTV 1) jsou pacienti s plným močovým měchýřem.

Při plánování záření jen na oblast močového měchýře (PTV 2,3) jsou s prázdným močovým měchýřem, tzn., provádíme dvě plánovací CT vyšetření.

V průběhu radioterapie jsou provedeny kontroly nastavení portálovým snímkováním a ověření dávky *in vivo* dozimetrií.

Paliativní radioterapie

U lokálně pokročilého nádoru se k dosažení analgetického a hemokoagulačního efektu využívá akcelerovaná radioterapie (vyšší jednotlivé dávky) a jednoduché techniky. Celkovou dávkou a schéma aplikace je nutné přizpůsobit celkovému stavu pacienta.

U diseminovaného onemocnění lze indikovat paliativní ozáření oblasti metastáz podle lokalizace postižení (plíce, skelet) a tolerančních dávek kritických orgánů.

Závěr: Standardní terapií invazivního karcinomu močového měchýře je radikální cystektomie s pelvickou lymfadenektomií. Multimodální terapie je indikována u vybraných pacientů, kteří nemohou být operováni nebo kteří cystektomií odmítnou. Kurativní radioterapie případně konkomitantní chemoradioterapie je alternativní metodou léčby k radikální cystektomii a vykazuje přijatelné výsledky léčby. Tento léčebný postup je ovšem indikován u přísně vybraných pacientů, přičemž cystektomie zůstává jako salvage terapie. Výhodou konzervativní léčby je zachování funkce močového měchýře a dobré kvality života nemocného.

Podpořeno výzkumným záměrem MZOMOU2005.

MUDr. Petr Čoupek
e-mail: coupek@mou.cz

B. OPERAČNÍ LÉČBA VS. RADIOTERAPIE U PACIENTŮ S LOKALIZOVANÝM KARCINOMEM PROSTATY

RADIOTERAPIE VERSUS RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY

Petera J.

Klinika onkologie a radioterapie FN, Hradec Králové

Současné léčebné možnosti u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty zahrnují radikální prostatektomii (RAPE), zevní radioterapii a brachyterapii. Srovnání různých léčebných postupů je obtížné, protože neexistuje randomizovaná studie testující rozdíl v jejich výsledcích. Historická data mohou být pro volbu mezi operací a radioterapií zavádějící, protože se obě metody během posledních dvou dekád pronikavě zdokonalily. Dříve používané techniky radioterapie jsou z dnešního pohledu suboptimální a navíc tradičně byli k radioterapii indikováni pacienti starší, v horším zdravotním stavu s více rizikovými a pokročilými karcinomy.

Radioterapie do 90. let minulého století byla založena na standardních ozařovacích polích a k jejich zaměření se využívaly kostěné struktury pánve. Nebylo možné použít dávky vyšší než 65–70 Gy. Celkové přežití bylo horší v porovnání s radikální prostatektomií, ale specifické přežití vstažené ke karcinomu prostaty bylo obdobné (1, 2). Pozdní urologické a rektální komplikace stupně 3–4 se vyskytovaly v 7,7 % a 3,3 % (RTOG studie 75-06 a 77-06).

Od 90. let se uplatnila v léčbě karcinomu prostaty trojdímní radioterapie (3D RT). 3D RT je založena na využití CT k prostorovému plánování distribuce záření a na tvarovaných ozařovacích polích sledujících tvar cílového objemu. To umožňuje eskalovat dávku záření a snížit radiační zátěž zdravých tkání. Zvýšila se kontrola tumoru a zmírnily nežádoucí účinky.

Dalším pronikavým zlepšením techniky radioterapie bylo zavedení radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). IMRT umožňuje přesné ozaření konkrétních cílových objemů, což se v radioterapii prostaty uplatňuje při šetření rekta. IMRT dovoluje aplikaci dávky 81 Gy a umožňuje osmileté přežití bez PSA relapsu u 85 % u karcinomů s nízkým rizikem, u 76 % se středním rizikem a u 72 % u karcinomů s vysokým rizikem (3). Ve studii se vyskytlo 0,5% rektálních komplikací třetího stupně a 15% urinální toxicity druhého stupně.

Zlepšení techniky brachyterapie se zaváděním zdrojů záření do prostaty za interaktivní kontroly transrektálním ultrazvukem vedlo k prudkému růstu zájmu o tuto techniku a intersticiálních aplikací prostaty na celém světě lavinovitě přibývá. Brachyterapie je spojena s pětiletou biochemickou kontrolou 88–98 % u karcinomů s nízkým rizikem.

V současné době panuje konsenzus (National Comprehensive Cancer Network), že moderní zevní radioterapie, radikální prostatektomie a intersticiální brachyterapie poskytují u pacientů s nízkým rizikem srovnatelnou kontrolu tumoru (4–6). U pacientů a vysokým a velmi vysokým rizikem se radikální prostatektomie uplatňuje omezeně a brachyterapie jen v kombinaci se zevním ozařením. Volba léčebné metody u pacientů s nízkým rizikem je tak ovlivněna především spektrem nežádoucích účinků a preferencí pacienta.

Radioterapie má v porovnání s chirurgickou léčbou řadu výhod. Odpadá, byť nízké, riziko operační mortality (0,3 %). Je nižší riziko kardiopulmonálních komplikací (1,9 % vs. 5,5 %). Radioterapie nevyžaduje hospitalizaci. Riziko inkontinence moči je po radioterapii nižší (3,5 %) než po RAPE (9,6 %). Impotence je častější po RAPE (80 % vs. 62 %) (7). Po RAPE jsou u 10 % pacientů popisovány problémy s kontinencí stolice (8) a striktury uretry.

Radioterapie je asociována s akutní postradiační proktitidou asi v 18,7 %, nicméně riziko pozdních rektálních komplikací třetího stupně je nižší než 2 % (9). Radioterapie pro karcinom prostaty s sebou nese mírně zvýšené riziko sekundárních malignit (10). Nevýhodou zevní radioterapie je 8–9 týdnů trvání léčby. Výhodou brachyterapie je, že celá léčba proběhne ambulantně během jednoho dne. Tato metoda má minimální riziko inkontinence, pokud nepředcházela TURP. Dlouhou dobu je zachována schopnost erekce (70 %/6 let). Riziko radiační proktitidy je 2,2 % (11). Dráždivé dysurické obtíže obvykle ustoupí během 1 roku po aplikaci.

Závěr: Moderní zevní radioterapie a brachyterapie mohou poskytnout stejně účinnou a při tom šetrnější léčbu karcinomu prostaty než RAPE. Podmínkou je však její dokonalé technické provedení.

Závěr: Moderní zevní radioterapie a brachyterapie mohou poskytnout stejně účinnou a při tom šetrnější léčbu karcinomu prostaty než RAPE. Podmínkou je však její dokonalé technické provedení.

prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
e-mail: petera@fnhk.cz

Literatura

1. **Fowler JE Jr, Braswell NT, Pandey P, Seaver L.** Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 1026–1031.
2. **Hanks GE, Asbell S, Krall JM, et al.** Outcome for lymph node dissection negative T-1b, T2 (A2,B) prostate cancer treated with external beam radiotherapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1099–1103.
3. **Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al.** Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415–1419.
4. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowitz SB, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974.
5. **Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al.** Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radioterapy or permanenet seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71: 29–33.
6. **Kupelian PA, Potter L, Khuntia D, et al.** Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy of stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25–33.
7. **Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al.** Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cacer Inst* 2000; 92(19): 1582–1592.
8. **Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al.** Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(18): 1358–1367.
9. **Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al.** Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2460–2468.
10. **Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E.** Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88: 398–406.
11. **Benoit RM, Naskund JM, Cojen JP.** Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. *Urology* 2000; 55: 91–96.

VARIA

pátek 16. ledna 2009 (16.00–19.00)

MOŽNOSTI SUTURY VESIKOURETRÁLNÍ ANASTOMÓZY PŘI LAPAROSKOPICKÉ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII

Fejfar J., Štursa M., Janiš L.

Urologické oddělení Nemocnice s poliklinikou, Nový Jičín

Cíl: Cílem práce je obeznámení s pracovní technikou (jednotlivý versus pokračující steh) a používáními šicími materiály v rámci rekonstrukce vezikouretrální anastomózy při laparoskopických radikálních prostatektomiích prováděných na našem pracovišti.

Soubor a metoda: Slovy komentovaná fotodokumentace ze souboru 250 pacientů podstoupivších laparoskopickou radikální prostatektomii na našem pracovišti.

Výsledky: 3× revize pro netěsnost anastomózy s urinózním leakem, 2× striktura anastomózy s nutností endoskopického řešení ve smyslu transuretrální resekce.

Závěr: Laparoskopická technika sutury vezikouretrální anastomózy při laparoskopické radikální prostatektomii je technicky náročná metoda poskytující výbornou přehlednost operačního pole a po potřebné erudici operátora má vynikající výsledky, pouze s minimálními komplikacemi.

ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII

Čoupková I., Čoupek P., Šlampa P., Ondrová B., Doležel J.

Klinika radiační onkologie LF Masarykovy univerzity a oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Role adjuvantní radioterapie na oblast lůžka prostaty po radikální prostatektomii (RAPE) je po desetiletí předmětem mnoha debat. Na léčbu pacientů s vysoce rizikovým a lokálně pokročilým karcinomem prostaty po RAPE existují kontroverzní názory, neboť optimální pooperační léčba u těchto pacientů není definována. Dřívější nerandomizované studie ukázaly, že okamžitá adjuvantní radioterapie je schopna eradikovat mikroskopickou chorobu v lůžku prostaty a může významně redukovat lokální a biochemický relaps. Biochemický progression-free survival (PFS) byl v pětiletém sledování zlepšen radioterapií provedenou bezprostředně po operaci z 40–70 % na 60–90 %. Na druhé straně se nabízí možnost pečlivého aktivního sledování (watchfull waiting), zejména pomocí monitorování hodnot PSA, i u pacientů vysokého rizika lokální progresse a ozáření lůžka prostaty je indikováno pouze pro podskupinu pacientů s prokázaným biochemickým relapsem.

Nedávno byla role pooperační radioterapie objasněna třemi randomizovanými studiemi. Studie EORTC 22911 srovnávala 60 Gy pooperační radioterapie s protokolem pečlivého sledování u 1005 pacientů s jedním nebo více z následujících rizikových faktorů: invaze přes pouzdro, pozitivní resekční okraje a infiltrace semenných váčků. V pětiletém sledování byl biochemický i klinický PFS významně lepší v rameni ozářených pacientů (74,0 % oproti 52,6 %). Závažná toxicita stupně 3 byla řidká (4,2 % oproti 2,6 % v ozářené oproti neozářené skupině). Ačkoliv zemřelo na karcinom prostaty asi dvakrát více pacientů ve větvi s pozorováním ve srovnání se skupinou pooperační radioterapie (15 oproti 8), nebyl zaznamenán významný rozdíl v celkovém přežití. Z 207 relabujících pacientů ve skupině s pozorováním byla u 113 indikována záchranná radioterapie.

Ve studii SWOG 8794 bylo randomizováno 425 pacientů s karcinomem prostaty vysokého rizika do větve s adjuvantní radioterapií nebo do větve s pozorováním. Ve větvi s adjuvantní radioterapií bylo dosaženo statisticky významného prodloužení střední doby do biochemického relapsu (10,3 oproti 3,1 roku) a délky přežití bez recidivy onemocnění (13,8 oproti 9,9 roku). Ve větvi s okamžitě zahájenou radioterapií došlo navíc ke snížení počtu pacientů, u nichž se po 5 letech prováděla androgenní blokáda (21 % oproti 10 %). Ve skupině s radioterapií byl zaznamenán vyšší počet urologických a střevních

komplikací. Až do nedávné doby nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma větvemi ani v přežití bez metastáz ani v celkovém přežití. Na ESTRO kongresu v září 2008 v Goteborgu ve Švédsku byly poprvé prezentovány čerstvé výsledky 15letého sledování pacientů v této studii. Teprve nyní se prokázalo, že okamžitá radioterapie po radikální prostatektomii u pacientů s rizikovými faktory prodlužuje nejen dobu do relapsu, ale rovněž zlepšuje přežití bez metastáz (46 % oproti 38 %) i celkové přežití (47 % oproti 37 %).

Multicentrická randomizovaná studie vedená German Cancer Society potvrdila redukcí rizika biochemické progresy po RAPE pomocí adjuvantní radioterapie dokonce pro podskupinu pacientů, jejichž PSA bylo po operaci nedetekovatelné.

Samostatným problémem adjuvantní radioterapie po RAPE je určení cílového objemu, konkrétně zda ozařovat pouze lůžko prostaty či zda zaujmout i pánevní uzliny. Jednoznačné doporučení nebylo dosud definováno. Proti ozařování malé pánve se uvádí větší gastrointestinální toxicita v souvislosti s radioterapií pánevních uzlin. Neexistuje randomizovaná studie, která by se věnovala srovnání cíleného a regionálního ozáření po RAPE. Byla však publikována retrospektivní studie (Spiotto et al. 2007), která dokazuje, že ozáření pánevních uzlin po RAPE prodlužuje biochemický relapse-free survival (RFS) ve srovnání s ozářením pouze lůžka prostaty (51letý biochemický RFS 47 % oproti 21 %). Výhoda ozáření pánve se týkala pouze pacientů s vysokým rizikem postižení regionálních uzlin ($GS \geq 8$, předoperační $PSA > 20$ ng/ml, invaze přes pouzdro, infiltrace semenných váčků nebo histologicky prokázané postižení uzlin). V soulasu s výsledkem této studie a předchozí randomizované studie RTOG 9413 ukazující benefit ozáření celé pánve při kura-

tivní radioterapii pacientů s karcinomem prostaty vysokého rizika byl na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu upraven léčebný protokol radioterapie karcinomu prostaty, kdy nyní k určení cílového objemu po RAPE selektujeme pacienty pro adjuvantní nebo salvage radioterapii. U pacientů s vysokým rizikem lokálního a regionálního relapsu, u kterých je indikována bezprostředně po RAPE adjuvantní radioterapie, ozařujeme celou malou pánev s následným doplněním dávky cílené na oblast lůžka prostaty.

Adjuvantní radioterapie po RAPE by tedy měla být zvažována u pacientů, kdy konečné histologické vyšetření prokáže rizikové faktory, jako jsou pozitivní resekcční okraje, invaze přes pouzdro a infiltrace semenných váčků. Na druhé straně byly publikovány výsledky nerandomizovaných studií, které prokazují význam záchranné (salvage) radioterapie, tedy ozáření lůžka prostaty až při elevaci PSA po RAPE.

Guidelines Evropské urologické společnosti nabízejí ve svém doporučení pro pacienty po RAPE s vysokým rizikem lokálního relapsu výběr ze dvou možností: okamžitou radioterapii po obnově močových funkcí nebo klinické a biochemické sledování následované záchrannou radioterapií, když hodnota PSA přesáhne 0,5 ng/ml. Hodnota 1,0 ng/ml je považována za hranici, za níž je pravděpodobnost lokální kontroly signifikantně snížena.

Pro běžnou klinickou praxi je důležité, aby možnost adjuvantní radioterapie po RAPE bylo pamatováno nejen klinickými a radiačními onkology, ale i samotnými urology, v jejichž trvalé péči pacienti po RAPE zůstávají, a aby urologové tyto pacienty s rizikovými faktory odesílali ke konziliu radiačním onkologům.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ0M0U2005.

Literatura

1. **Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomized controlled trial (OERTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578.
2. **Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2329–2335.
3. **Wiegel T, Bottke D, Willich N, et al.** Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus „wait and see“ (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95). *J Clin Oncol*, 2005 (ASCO Annual Meeting Proceedings); 23(Suppl): 4513.
4. **Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, et al.** Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: A systemic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008; (Epub ahead of print).
5. **Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al.** Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2035–2041.
6. **Hayes SB, Pollack A.** Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7204–8211.
7. **Spiotto MT, Hancock SL, King CR.** Radiotherapy after prostatectomy: Improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 54–61.

8. **Roach III M, De Silvio M, Lawton C, et al.** Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-1911.
9. **King CR, Spiotto MT.** Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 23–27.
10. **King CR, Kapp DS.** Radiotherapy after prostatectomy: Is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 346–350.
11. **Bossi A.** Modern external-beam radiation therapy for prostate cancer: How and when? *European Urology* 2008; 7(Suppl): 22–28.
12. The European Association of Urology Guidelines, 2008 edition.
13. **Šlampa P, Petera J, et al.** *Radiační onkologie*. Praha: Galén 2007; 287–297.
14. **Swanson G, Thompson I, Tangen C, et al.** Updated results of SWOG 8794: Adjuvant radiation for high risk prostate cancer. *RadiotherOncol*, 2008; 88(Suppl 2): 148.

LÉČBA SENIORŮ S HORMONÁLNĚ REZISTENTNÍM KARCINOMEM PROSTATY (HRPC)

Holubec L., Svoboda T., Fínek J.

RTO a KOC FN, Plzeň

Karcinom prostaty je ve většině rozvinutých zemí významný zdravotní problém. Celosvětově se jedná o druhý nejčastější zhoubný novotvar u mužů. Incidence v České republice je přibližně 4,5 tisíce případů ročně, prevalence je přibližně 24 000 mužů ročně, jedná se převážně o pacienty ve věku nad 65 let. Testování PSA radikálně změnilo praxi a řada pacientů je diagnostikována v časnějších stádiích, zlepšují se i léčebné výsledky a přežití. Přesto incidence i úmrtnost v posledních letech narůstá. U metastazujícího karcinomu prostaty zůstává problémem vznikající rezistence na hormonální léčbu. Během vývoje a růstu je nádor prostaty silně dependentní na androgenech. Při amplifikaci genu pro androgenní receptory je významně snížena farmakologická účinnost antiandrogenů, neboť nádorové buňky overexprimují AR, a jsou tak schopny „vychytávat“ i reziduální androgeny. Dalším faktorem, který má vliv na hormonální rezistenci, je fokální neuroendokrinní diferenciací prostatických nádorových buněk, která se vyskytuje zhruba u 10 % nemocných s karcinodem prostaty. Současné poznatky ukazují na skutečnost, že endokrinní diferenciací tumoru má vliv na konverzi hormonálně dependentního tumoru na tumor hormonálně rezistentní. Rezistence se rozvíjí zhruba v intervalu 18 měsíců od zahájení hormonální léčby, v intervalu 3 let je rezistentní většina pacientů. Po selhání hormonální terapie u generalizovaného karcinomu prostaty je tedy indikováno nasazení paliativní chemoterapie, s cílem zmírnění klinických potíží a zlepšení kvality života nemocného. V současnosti se doporučuje zahájit chemoterapii u nemocných s minimálními příznaky a rychlou progresí (rychlá PSA kinetika nebo progresse zjištěna pomocí zobrazovacích metod) či pacientů s pomalou progresí, pokud se

objeví klinické příznaky zhoršení stavu. V klinické praxi je třeba při rozhodování o podání chemoterapie u starších nemocných brát v úvahu výkonnostní stav, symptomy spojené s vyšším věkem a současné přidružené choroby. Samotný věk by neměl zabránit podání chemoterapie nemocnému, protože z klinických studií je zřejmé, že profil riziko/benefit chemoterapie je stejný pro mladší i pro starší pacienty. Například ve studii TAX 327 pacienti nad 75 let profitovali z léčby docetaxelem stejně, jako mladší nemocní. K chemoterapii u HRPC je v současné době používáno více chemoterapeutik v monoterapii i v kombinaci. Mitoxantron, estramustin a vinorelbin neprodloužují celkové přežití, pouze vinorelbin zlepšuje dobu do progresse (PFS) o jeden měsíc. U všech těchto cytostatik je popisováno zlepšení kvality života a snížení výskytu bolestí o více než 30 %. Pouze u docetaxelu bylo prokázáno ve dvou klinických studiích fáze III signifikantní prodloužení přežití. Ve studii TAX 327 pacienti nad 75 let profitovali z léčby docetaxelem stejně jako mladší nemocní, pokud byl jejich celkový zdravotní stav dobrý. Rozhodování o léčbě musí být založeno na zhodnocení pacientova zdravotního stavu. Zdravý senior má dostat stejnou léčbu jako mladší pacient, naopak polymorbidní nemocný je kandidátem symptomatické léčby. Předmětem diskuse je optimální trvání délky chemoterapie, či zda je možné bez ztráty účinku chemoterapii načas přerušit a později pokračovat v léčbě. Tyto otázky jsou předmětem klinických studií fáze II. V první linii chemoterapie je zlatým standardem chemoterapie s docetaxelem, klinicky je staršími pacienty dobře tolerována léčba vinorelbinem. Rozhodujícím faktorem u paliativní chemoterapie je zlepšení kvality života, proto je možné u těchto nemocných volit léčbu monoterapií, v kombinaci s malou dávkou kortikoidů (prednison, hydrocortison). Častou komplikací při léčbě těchto nemocných je dekompenzace diabetu; diabetik by měl být před zahájením chemoterapie řádně zkompenzován, samotná dlouhodobá hyperglykémie může mít vliv na proliferaci nádorových buněk, a tím i na horší prognózu nemocného.

Práce byla podpořena grantem IGA NR 8918-3.

KARCINOM URACHU – KAZUISTIKA

Janiš L., Štursa M., Vágner T., Fejfar J.

Nemocnice s poliklinikou Nový Jičín, p.o.

Cíl: Připomenutí raritní onkologické diagnózy – diagnostika a terapie urachálního karcinomu.

Soubor a metoda: Etiologie a histologické subtypy urachálního karcinomu, symptomy, diagnostika.

Kazuistika 58leté pacientky s anamnézou bezbolestné makrohematurie. Cystoskopicky zjištěna tumorózní formace ve vertexu močového měchýře. CT malé pánve prokazuje infiltraci přední stěny měchýře i perivesikální tkáně.

Indikováno operační řešení – otevřeně cystotomie s nálezem tumorosní formace ve vrcholu měchýře přecházející na urachus. Provedena resekce terčiku měchýře s tumorem a excize urachu s přilehlým peritoneem – doplněno fotodokumentací.

Výsledky: Histologicky invazivní urachální mucinózní karcinom vrcholu močového měchýře vznikající ve strukturách urachu, nedosahuje resekční linie.

Závěr: Karcinom urachu je raritní záležitostí s nepříznivou prognózou způsobenou často problematickou a zdlouhavou diagnostikou, tendencí k časné lokální progresi a přítomností vzdálených metastáz.

Je nutno na něj myslet při netypicky vyhlížejících tumorech lokalizovaných ve vertexu. Jako nejprínosnější diagnostická metoda se jeví CT vyšetření. Řešením je cystektomie či parciální resekce měchýře s excizí urachu a umbiliku, při pokročilém onemocnění doplněné pánevní lymfadenektomií, eventuálně chemoterapií.

NÁHODNÝ ZÁCHYT PAPILOKARCINOMU HORNÍHO KALICHU – KAZUISTIKA

Hrabec M., Hartmann I., Grepl M., Mucha Z.,

Študent V.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Cíl: Cílem práce je prezentovat formou kazuistiky záchyt klinicky významného papilokarcinomu horních močových cest jako vedlejší nález na CT u jinak asymptomatické pacientky.

Soubor a metoda: Pětašedesátiletá pacientka byla na naše pracoviště odeslána ze spádové urologické ambulance počátkem července 2008. Důvodem byl nález dvou defektů horního kalichu pravé ledviny jako vedlejší nález na CT. Pacientka měla negativní urologickou anamnézu, makrohematurii nikdy neměla, v moči byl opakovaně normální nález. Doplnili jsme 3× cytologii moči (negativní nález) a dynamickou scintigrafii ledvin (vpravo 62 % funkce). Ureteroskopicky byl potvrzen nález dvou sesilných papilomatózních tumorů horního kalichu. Byla provedena jejich biopsie.

Výsledky: Histologicky byl potvrzen uroteliální karcinom GIII a karcinom *in situ*. Proto byla indikována nefroureterektomie vpravo. Ta byla provedena v říjnu 2008. V preparátu byl histologicky nalezen uroteliální karcinom horního kalichu s invazí do lamina propria mucosae GIII a karcinom *in situ*. Pooperační průběh byl bez komplikací, pacientka byla propuštěna domů v dobrém stavu s dostatečnou diurézou a hodnotou kreatininu 192.

Závěr: Uvedenou kazuistikou prezentujeme případ pacientky s papilokarcinomem horních močových cest, který byl diagnostikován netypicky jako náhodný nález, a to umožnilo jeho včasné radikální řešení s následnou dobrou prognózou.

METACHRONNÍ KOINCIDENCE KARCINOMU LEDVINY, PROSTATY A MOČOVÉHO MĚCHÝŘE – KAZUISTIKA

Pokorný J.¹, Drlík P.¹, Köhler O.¹, Geogriev P.²

¹Urologické oddělení ÚVN, Praha

²Oddělení klinické onkologie ÚVN, Praha

Úvod: Incidence vícečetných primárních nádorů se udává až u 37 % ze všech onkologických onemocnění. Již diagnostikovaná malignita zvyšuje riziko další u stejného pacienta o 30 % oproti běžné populaci. V minulosti byl publikován vyšší výskyt karcinomu močového měchýře u nemocných s karcinomem prostaty. Urologická triplicita je velice vzácná.

Metoda: Prezentace kazuistiky pacienta s anamnézou karcinomu ledviny, prostaty a močového měchýře.

Kazuistika: Pacient – muž, rok narození 1926, s negativní předchozí anamnesou byl od roku 2000 sledován a léčen na naší ambulanci pro LUTS. Vstupní vyšetření včetně USG bylo s normálním nálezem, PSA 3,4 ng/ml. V roce 2004 byl USG a CT vyšetřením diagnostikován tumor horního pólu pravé ledviny o velikosti 5 cm, následně byla provedena pravostranná nefrektomie. Patologicky byl prokázán konvenční světlebuněčný renální karcinom pT1 GII. Při dalším dispenzárním sledování bylo v roce 2006 zaznamenáno zvýšení hladiny PSA na 4,7 ng/ml, procento volného PSA 17 %. S ohledem na velikost prostaty (17 ml) a dobrý zdravotní stav nemocného byla indikována TRUS biopsie, kde byl ve třech vzorcích z obou laloků identifikován acinární karcinom prostaty GS 3+3, uzavřeno jako T1cN0M0. Nemocný byl odeslán na zevní radioterapii. V roce 2008 při kontrolním vyšetření byla zjištěna opakovaně mikroskopická hematurie, byl normální nález na IVU, ale endoskopicky zachyceny dva tumory zadní stěny močového měchýře (3 cm a 1 cm). Po radikálně provedené transuretrální resekci byl popsán mikroskopický nález papilárně formovaných uroteliálních nádorů s invazí do subepiteliální vazivové tkáně, hodnoceno jako pT1 GII–III. Onkologem nebyla indikována adjuvantní onkologická léčba. Nyní recentně provedené cystoskopické bylo s normálním nálezem, poslední PSA 0,2 ng/ml.

Závěr: U pacientů s již prokázanou malignitou je klíčová další dispenzarizace, nejen s ohledem na eventuelní recidivu, ale i pro vyšší riziko vzniku další malignity stejného nebo jiného orgánového systému.

LEIOMYOSARKOM NADVARLETE A PARATESTIKULÁRNÍCH TKÁNÍ

Vágner T., Štursa M., Janiš L.

Urologické oddělení FNsP, Nový Jičín

Cíl: Prezentovat kazuistiku pacienta léčeného a sledovaného na našem pracovišti pro vzácně se vyskytující maligní nádor

Soubor a metoda: Pacient s recidivující orchioepididymitidou podstoupil operační revizi s orchiektomií pro chronickou epididymitis s orchialgiemi ze skrotálního přístupu. Histologicky zjištěn leiomyosarkom nadvarlete a paratestikulárních tkání. Po doplnění stagingových vyšetření byla provedena hemiskrotektomie a rozšířená exstirpace pahýlu semenného provazce, histologicky již bez nálezů nádorových struktur. Součástí sdělení jsou peroperační fotografie z obou operačních výkonů.

Výsledky: Pacient je po roce sledování bez známek lokální recidivy onemocnění či vzdálených metastáz.

Závěr: Paratestikulární sarkomy jsou četností výskytu raritní, správná diagnóza může být stanovena až peroperačně či pooperačně, zvláště při malé velikosti nádoru.

MALIGNÍ TUMOR POCHVY PERIFERNÍHO NERVU (MPNST) RETROPERITONEA – KAZUISTIKA

Pokorný J.¹, Kaplan O.¹, Köhler O.¹, Veverová I.²

¹UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ ÚVN, PRAHA

²PATOLOGICKO-ANATOMICKÉ ODDĚLENÍ ÚVN, PRAHA

Úvod: Maligní tumor pochvy periferního nervu je raritní agresivní nádor s incidencí 1/100 000, polovina případů je spojena s neurofibromatózou. Afekce často dosahuje velikosti více než 50 mm, mikroskopicky se diferencuje z buněk periferního nervu nebo jeho pochvy. Etiologie je neznámá, terapie primárně chirurgická s možnou adjuvantní nebo neodjuvatní chemoterapií či radioterapií.

Metoda: Prezentace kazuistiky 42leté nemocné v předchorobí s negativní anamnézou, která byla vyšetřena pro tři měsíce trvající bolest v levém hypogastriu, nauzeu a dyspepsií. Vstupně bylo provedeno standardní laboratorní vyšetření s normálními hodnotami a ultrazvukové vyšetření, pro které bylo dále indikováno CT vyšetření s nálezem oválné expanze v levém retroperitoneu o velikosti 112 × 110 × 112 mm, diferenciálně diagnosticky zvažován původ z nadledviny, ledviny nebo primárně retroperitoneální tumor, cévní zásobení ana partes z a. phrenica a renalis, částečně z a. suprarenalis. Po vyloučení endokrinologické abnormality byla s ohledem na rozsah afekce indikována předoperační embolizace přírodní artérie a s měsíčním odstupem operační revize. Peroperačně byla patrna výrazná progresse tumoru, provedena jeho exstirpace *in toto* včetně levé ledviny a nadledviny.

Výsledky: Preparát o hmotnosti 1800 gramů a velikosti 175 × 145 × 130 mm na řezu žlutý s centrální nekrosou byl mikroskopicky tvořen vřetenovitými buňkami s eozinofilní cytoplazmou a velkým počtem mitóz, imunohistochemicky byl prokázán protein S-100, diagnóza uzavřena jako MPNST, klasifikován jako pT2b GIII. Adjuvantně nemocná absolvovala 6 cyklů chemoterapie Doxorubicinem. Po 24 měsících sledování nebyly i přes rozsah primárního tumoru a rychlou lokální progresi vzdálené metastázy ani lokální recidiva prokázány.

Závěr: MPNST je raritní onemocnění s celkově špatnou prognózou. Lokální recidiva či vzdálené metastázy se objevují až u 68 % případů, 5leté přežití se udává mezi 16–52 %. Zásadním terapeutickým přístupem je včasná chirurgická léčba.

SEZNAM AUTORŮ

A

Abrahámová J. 83, 88, 92, 96, 99, 111, 118

B

Babjuk M. 30, 48, 64, 83, 88, 92, 96, 99, 101, 104, 108

Bartoničková K. 19

Bartoš J. 58

Bártová M. 118

Belej K. 53

Brabec P. 101, 103

Broďák M. 41

Büchler T. 118

C

Cibula D. 64

Cihlář F. 15

Ciprová V. 62

Č

Čoupek P. 114, 121, 125, 129

Čoupková I. 114, 125, 129

D

Dědečková K. 60

Derner M. 15

Dítě Z. 61, 62

Doležel J. 129

Donátová Z. 118

Drlík P. 134

Dušek L. 79, 83, 88, 92, 96, 99, 101, 103, 111, 117

Dvořáček J. 62, 68

E

Eret V. 21, 24

F

Fejfar J. 129

Ferda J. 21, 24

Filipenský P. 56

Fillo J. 73

Fínek J. 29, 99, 101, 132

Fischerová D. 64

Foldyna M. 118

Freitag P. 64

G

Georgiev P. 134

Greplová M. 118

H

Hakenberg O. W. 51

Hanuš T. 25

Hes O. 21, 24

Holubec L. 29, 132

Hora M. 21, 24

Hynková L. 121

Ch

Chudáček Z. 21, 24

J

Janiš L. 129, 134

K

Kaplan O. 53, 135

Katolická J. 56

Klečka J. 21, 24

Kliment J. 88

Kocák I. 115, 122

Kocáková I. 115, 122

Kočárek J. 53

Kočvara R. 61, 62

Köhler O. 53, 134, 135

Koptíková J. 79, 99, 111

Kordíková D. 118

Krhut J. 19, 40, 41

Kubeš J. 60, 78

L

Lakomý R. 111, 115, 122

Laurinc P. 23

M

Májek O. 99

Matoušková M. 101

Mikuláš J. 23

Minčík I. 43

Mírka H. 21

Molčan J. 61, 62

Mužík J. 79, 83, 88, 92, 96, 99, 111

N

Němeček R. 115, 122

Nepomucká J. 118

O

Odrážka K. 106

Ondrová B. 114, 121, 125, 129

Ondruš D. 79, 83, 88, 92, 96, 117

Ondrušová M. 79, 83, 88, 92, 96,

117

P

Pacík D. 76, 101

Pagáčová L. 118

Pavlík I. 106, 121

Pavlík T. 99, 111

Pavlišta D. 64

Petera J. 127

Petruželka L. 33, 101

Pokorný J. 53, 134, 135

Poprach A. 115, 122

Povýšil C. 62

R

Richter I. 58

Rovný A. 56

S

Sedláček J. 61, 62

Skopalová M. 16

Sláma J. 64

Sochor M. 58

Stříž I. 118

Svárovský J. 64

Svoboda T. 29, 132

Š

Šimonová K. 16

Šlampa P. 121, 125, 129

Špáníková B. 117

Študent V. 71, 99, 103

Štursa M. 129, 134

U

Ůrge T. 21, 24

V

Vágner T. 134

Veverová I. 135

Vrtal R. 40

Vyzula R. 79, 99, 111

Z

Zachoval R. 37, 65, 124

Zámečník L. 67

Zapletal R. 60

Zátura F. 15

Zemanová M. 110

Zikán M. 64

Ž

Žaloudík J. 79