

NOWOTWORY UKŁADU MOCZOWEGO

AGNIESZKA SŁOWIK

NOWOTWORY UKŁADU MOCZOWEGO

- Nowotwory **częstsze u mężczyzn** (rak pęcherza ok. 3.5x częstszy; rak nerki ok. 1,5x częstszy)
- Nowe przypadki (poza rakiem jądra) **w wieku starszym >65 rż**
- Rak nerki, rak prostaty – inne metody leczenia poza chemioterapią



*Rak prostaty, jądra -> wyłącznie u mężczyzn

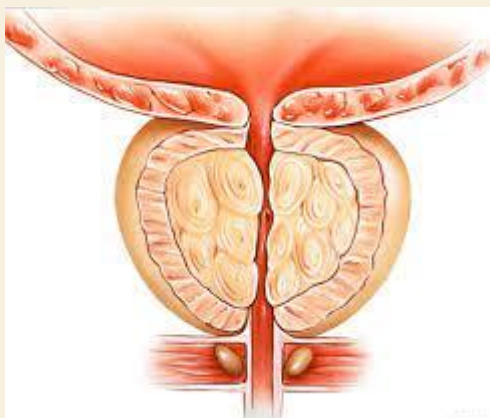
EPIDEMIOLOGIA

- **RAK JĄDRA** – **1100** zachorowań/ok. 120 zgonów; wzrasta liczba przypadków
- **najczęściej w wieku 25-45 lat**, u mężczyzn w wieku 15-30 lat najczęstszy nowotwór złośliwy
- **RAK NERKI** –ok. **4600** zachorowań/2500 zgonów; częściej u mężczyzn; wzrasta częstość
- **szczyt zachorowań 60-70 rż**
- **RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO** – ok. **6300** zachorowań (4900 u mężczyzn)/3000 zgonów; **szczyt zachorowań 70-74 rż**
- **RAK PROSTATY** – ok. **9300/3900**; 2gi najczęstszy nowotwór u mężczyzn; **najczęściej po 65 rż**, wzrasta liczba zachorowań

METODY LECZENIA

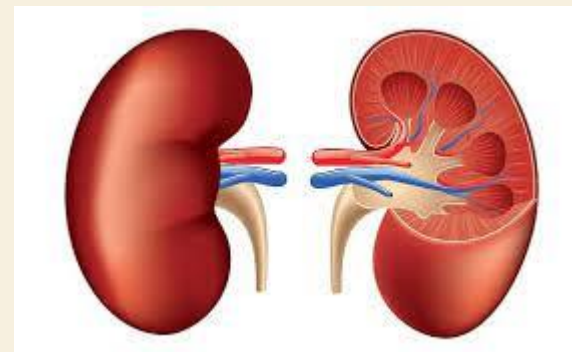
RAK PROSTATY

- Metody radykalne: CHIRURGIA, RADIOTERAPIA
- Metody paliatywne: hormonoterapia, chemioterapia



RAK NERKI

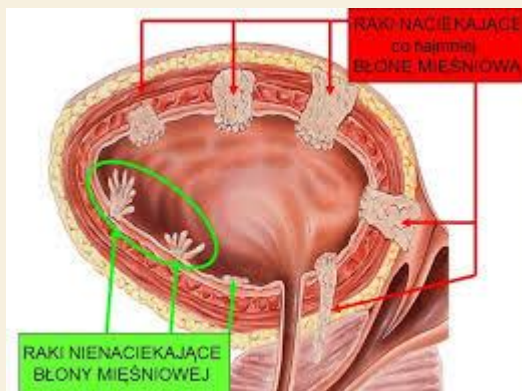
- Metody radykalne: CHIRURGIA
- Metody paliatywne: immunoterapia, drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych



METODY LECZENIA

RAK PĘCHERZA

- Metody radykalne: CHEMIOTERAPIA, CHIRURGIA, +/-RADIOTERAPIA
- Metody paliatywne: chemioterapia



RAK JĄDRA

- Metody radykalne: CHIRURGIA + chemioterapia/radioterapia
- Metody paliatywne: *większość raków jądra wyleczalna chemioterapią (brak IV stopnia zaawansowania!)



RAK JĄDRA

OBJAWY

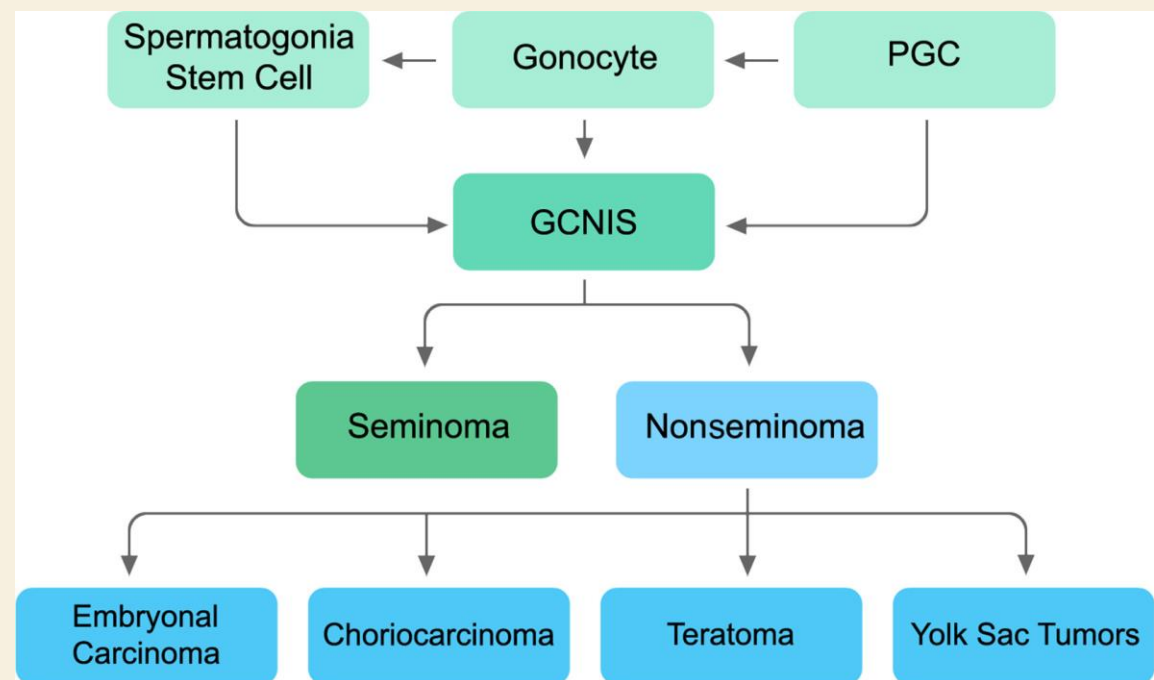
- **Nowotwory zarodkowe** dotyczą w 90% **jądra**, reszta ma lokalizację pozajądrową! np. w przestrzeni zaotrzewnowej, CSN
- Objawy związane z guzem pierwotnym (badalny guz jądra, **powiększenie jądra**, **najczęściej niebolesne**)
- Objawy **przerzutów** (węzły chłonne, wątroba, płuca, csn)

DIAGNOSTYKA

- Wywiad, badanie fizykalne
- Ocen markerów surowiczych (betaHCG, AFP, LDH)
- USG moszny i jamy brzusznej
- TK jamy brzusznej i miednicy
- RTG/KT klatki piersiowej
- Badania OUN/układu kostnego w zależności od objawów

RAK JĄDRA - HISTOPATOLOGIA

- NOWOTWORY ZARODKOWE
- 60% nienasieniaki (najczęściej kilka typów histopatologicznych -> nienasieniaki mieszane; składową może też być nasieniak)
- 40% nasieniaki („czyste”)



MARKERY W RAKU JĄDRA

- Należy oznaczyć przed wykonaniem orchiektomii
- Następnie co najmniej 7 dni po operacji
- W nienasieniakach stężenie AFP, betaHCG jest zwykle podwyższone
- Prawidłowy poziom markerów nie wyklucza rozpoznania raka jądra
- Podwyższony poziom AFP, beta/HCG jest istotnym czynnikiem ryzyka przy ocenie wskazań do chemioterapii

LECZENIE

- Zawsze konieczne **wykonanie orchiektomii**
- **Ustalenie rozpoznania (histopatologia – dane z resekcji jądra, biopsja tylko w lokalizacji pozajądrowej) & leczenie**
- **Ok. 85% Pacjentów może być trwale wyleczonych**

LECZENIE

NASIENIAKI

- **I stopień zaawansowania – możliwa obserwacja po operacji**
- II stopień zaawansowania – radioterapia
- II, III – chemioterapia
- Brak IV st zaawansowania
- Chemioterapia wg schematu BEP
- Bleomycyna, cisplatyna, etopozyd

NIENASIENIAKI

- IA – obserwacja
- IB – obserwacja/chemioterapia (2xcBEP)
- IS, II, III – chemioterapia (3x cykle BEP)
- Pośrednie lub niekorzystne rokowanie -> 4x cykle BEP
- Brak IV st zaawansowania

RAK NERKI



- Histopatologicznie najczęściej **rak jasnokomórkowy** (carcinoma clarocellulare)
- Rzadziej typ brodawkowaty, chromofobowy (<15%)
- **Stopień złośliwości** oceniany wg **Fuhrman (G1-G4)**
- Najczęściej sporadyczny
- Ok. połowa inaktywacja supresorowego genu VHL -> **stymulacja procesu angiogenezy**
- Genetycznie uwarunkowany: rzadki, ok. 5% (np. zespół von Hippel-Lindau VHL)
- Czynniki ryzyka: **palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze**

RAK NERKI

- Miejscowy często wykrywany incydentalnie -> przy okazji badań obrazowych (usg/TK/MRI jamy brzusznej)
- Ból, krwimocz, wyczuwalny guz – rzadko
- Rozpoznanie stawiane na podstawie nefrektomii (dużo rzadziej biopsja przezskórna)
- Niewielkie raki nerki mogą być poddane obserwacji



RAK NERKI - LECZENIE

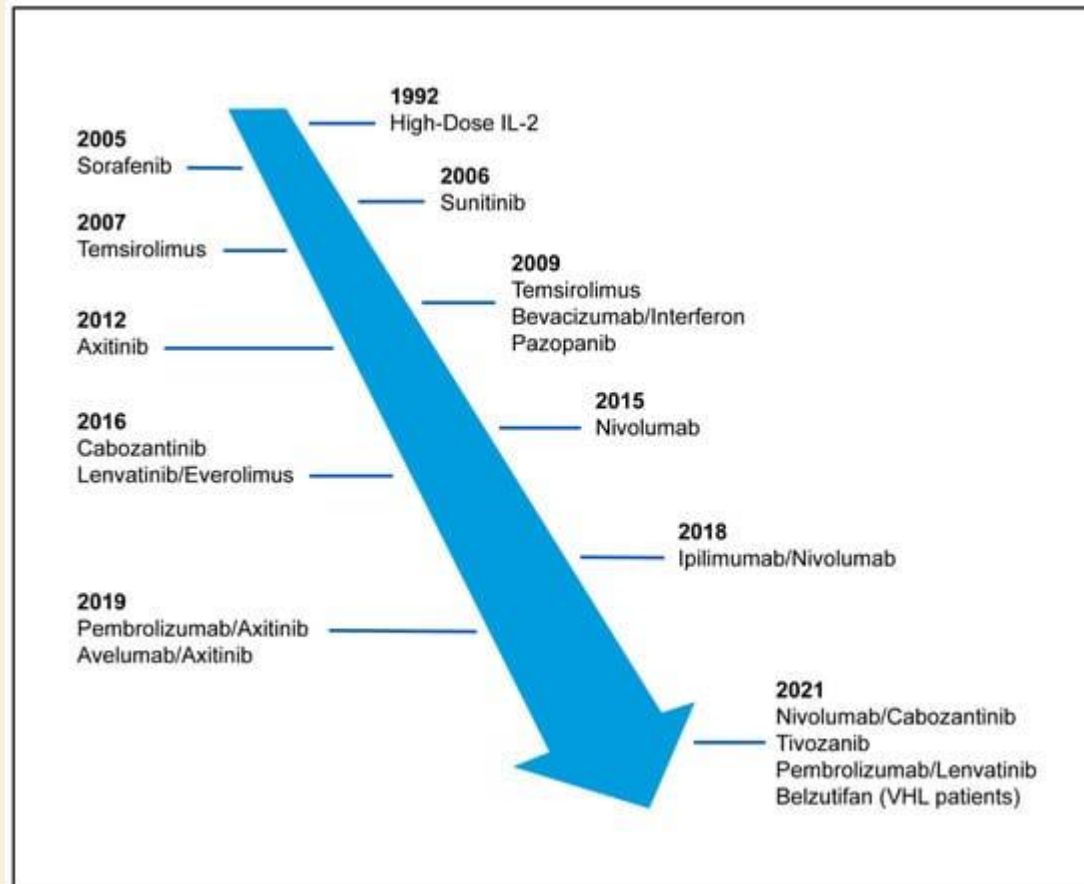
LECZENIE RADYKALNE

- Nefrektomia radykalna (st. II,III, guz umiejscowiony centralnie)
- Limfadenektomia – ograniczona do wnęki
- Bez adrenalektomii (chyba, że przerzut lub naciekanie przez ciągłość)
- NSS = nephron sparing surgery (operacja oszczędzająca) -= nefrektomia częściowa -> w I st. zaawansowania, może być wykonana laparoskopowo

LECZENIE PALIATYWNE

- Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, axitinib, pazopanib, kabozantynib, sorafenib)
- Immunoterapia (nivolumab, pembrolizumab, avelumab)
- Inhibitory mTOR
- p/c antyVEGF (bewacyzumab)
- **+wykonanie nefrektomii** (w badaniach z interferonem dłuższe przeżycie w przypadku usunięcia guza pierwotnego)
- Pojedyncze przerzuty -> resekcja

OPCJE TERAPII W RAKU NERKI



RAK NERKI - ROKOWANIE

Model prognostyczny MSKCC/IMDC:

- Ocena wapnia i albumin
- Stan sprawności
- Morfologia krwi z rozmazem
- LDH

- Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem ok. 50%, dla IV stadium ok. 8%

MODEL PROGNOSTYCZNY MSKCC

MSKCC Risk Factors	
Karnofsky performance status <80%	
Lactate dehydrogenase >1.5 × ULN (Normal: 140 U/L)	
Hemoglobin <LLN (Normal men: 13.5-17.5 g/dL; normal women: 12.0-15.5 g/dL)	
Corrected serum calcium >10 mg/dL (>2.5 mmol/L)	
Time from diagnosis to treatment < 1 year	
Risk Groups	Number of Factors
Favorable	0
Intermediate	1-2
Poor	3-5
Note: LLN, lower limit of normal; ULN, upper limit of normal	

MODEL PROGNOSTYCZNY MSKCC

Number of criteria	Group	Median overall survival
0	Favourable	43.2 months (95% CI 31.4–50.1)
1–2	Intermediate	33.5 months (95% CI 18.7–25.1)
3–6	Poor	7.8 months (95% CI 6.5–9.7)

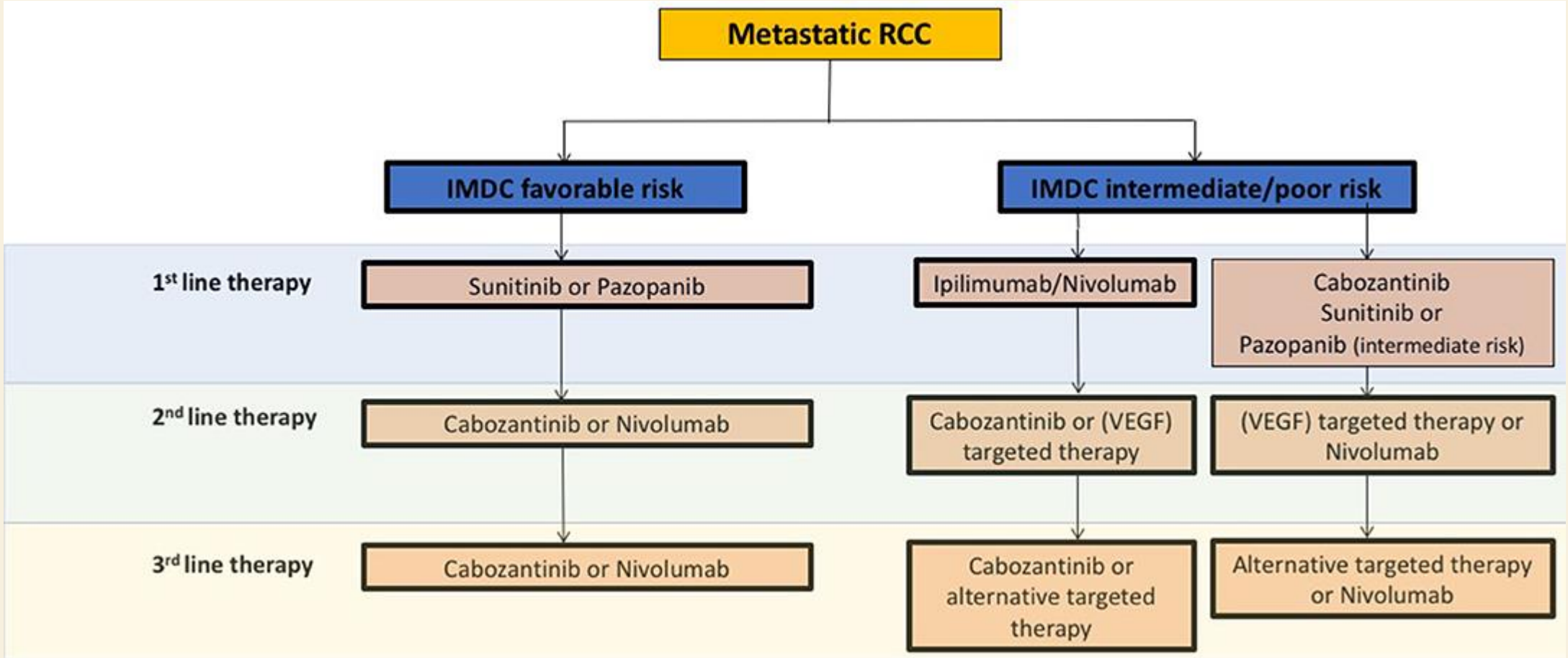
Abbreviations: LLN = lower limit of normal; ULN = upper limit of normal.

IMDC-risk factors

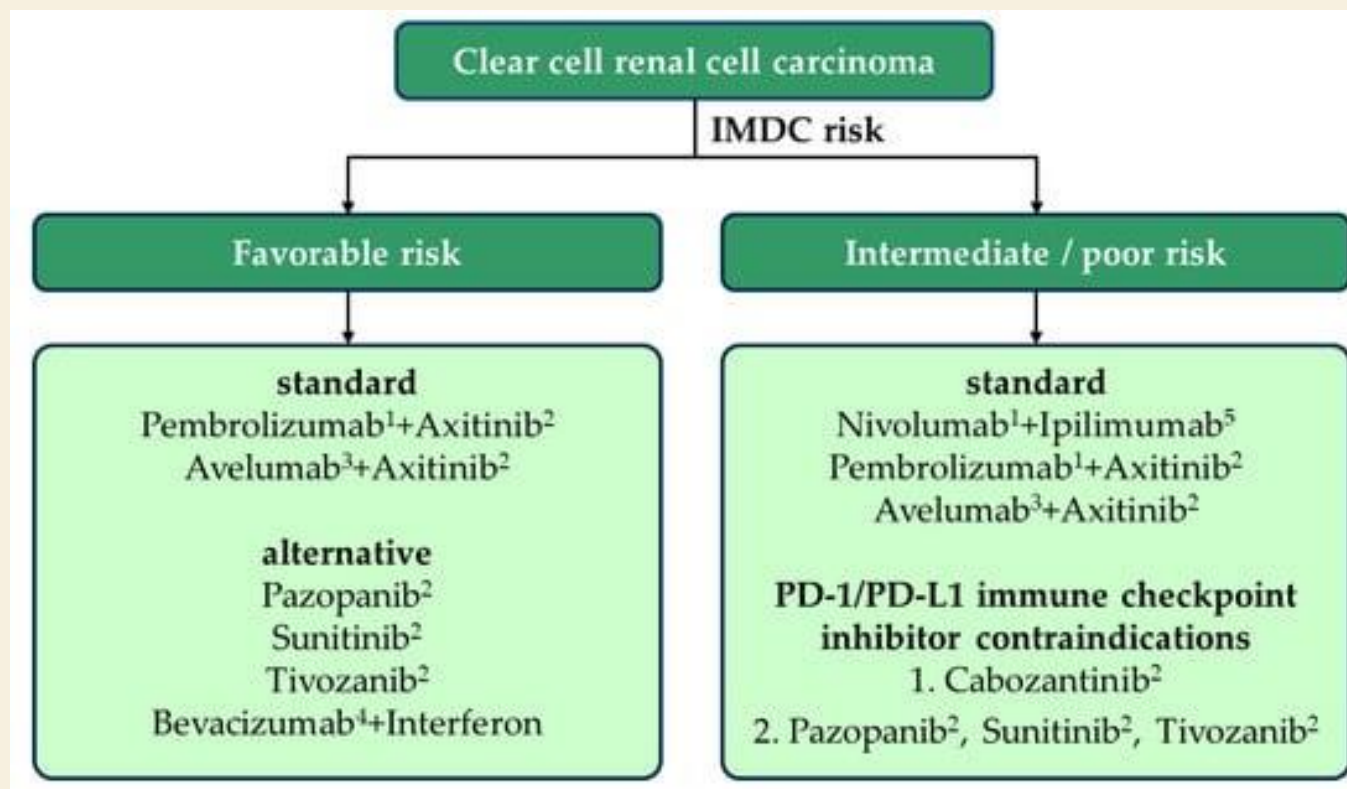
- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Time from initial diagnosis to initiation of systemic therapy < 1 year
- Decreased hemoglobin level
- Elevated corrected serum calcium (corrected calcium [mg/dL] = total calcium [mg/dL] + 0.8 (4.0 - serum albumin [g/dL]))
- Neutrophilia
- Thrombocytosis

Risk profile

- Favorable Score: 0
- Intermediate Score: 1-2
- Poor Score: ≥ 3



TERAPIA SYSTEMOWA W ZALEŻNOŚCI OD GRUPY PROGNOSTYCZNEJ



RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

- Nowotwór bardzo częsty (II miejsce wśród nowotworów u mężczyzn)
- W dużej mierze nowotwór **mężczyzn w wieku podeszłym**, o łagodnym przebiegu, często nie dającym przerzutów (wówczas klinicznie nieistotny)
- Dziedziczny w ok. 9% (jeśli u co najmniej 3 krewnych w I linii)

- Hp: **gruczolakoraki**
- Najczęściej w **strefie obwodowej stercza**

- **Objawy:** miejscowe (rzadko), wzrost PSA/TRUS, **bóle kostne**
- Przeżycia 5 letnie ogółem: ok. 60%

RAK PROSTATY - ROZPOZNANIE

- TRUS (transrektalne badanie ultrasonograficzne)
 - Biopsja zmiany w sterczu
 - jeśli zmiana niewidoczna wówczas biopsja losowa (8-10 rdzeni)
-
- Wskazania do biopsji:
 - Podwyższony poziom PSA
 - Podejrzana zmiana w prostacie w badaniu per rectum lub usg

STOPNIE ZŁOŚLIWOŚCI

- Oceniane wg skali **Gleasona**
- **<6** złośliwość niska (mała)
- 6-7 umiarkowana
- **>7** złośliwość duża

BADANIA OBRAZOWE

- Wskazanie do wykonania badań obrazowych przed leczeniem radykalnym (m.in. KT jama brzuszna i miednica z kontrastem):
- stężenie PSA > 20 ng/ml, >cT2a (guz widoczny), Gleason Score > 6

- Wskazanie do wykonania scyntygrafii kości:
- Objawy kliniczne (m.in. Bóle kostne), podwyższony poziom FA
- Jeśli stężenie PSA \geq 20 ng/ml; Gleason Score \geq 7; rak nacieka poza gruczoł krokowy

LECZENIE RADYKALNE

CHIRUGIA

- Rak ograniczony do gruczołu krokowego
- Prostatektomia radykalna -> usunięcie gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych, węzłów chłonnych (poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych)
- Radioterapia uzupełniająca jeśli dodatni wieloogniskowo margines

RADIOTERAPIA

- Rak ograniczony do gruczołu krokowego, ale również przypadki bardziej zaawansowane (T3, niektóre T4)
- Teleradioterapia samodzielna lub w skojarzeniu z brachyterapią
- 75-81 Gy; obszar: stercz+pęch.nasienne
- Również w skojarzeniu z hth (6mc-3 lata)

LOKALIZACJA I TYP PRZERZUTÓW

- Najczęściej przerzuty w **układzie kostnym**
- Najczęściej o charakterze **osteoblastycznym** lub osteoblastyczno-osteolitycznym
- Najczęściej **kręgosłup**, ale też żebra, kości miednicy, czaszki, nasady kości długich

- Leczenie: miejscowe (radioterapia), bisfosfoniany (kwas zoledronowy), leczenie systemowe (m.in. hormonoterapia)

HORMONOTERAPIA

RAK ANDROGENOZALEŻNY

- Eliminacja androgenów endogennych
- Blokowanie receptorów androgenowych

OPORNY NA KASTRACJĘ

- Rak androgenoniezależny
- Leki hormonalne nowej generacji
- Chemioterapia

POWIKŁANIA HORMONOTERAPII

Efekt zmniejszenia stężenia testosteronu:

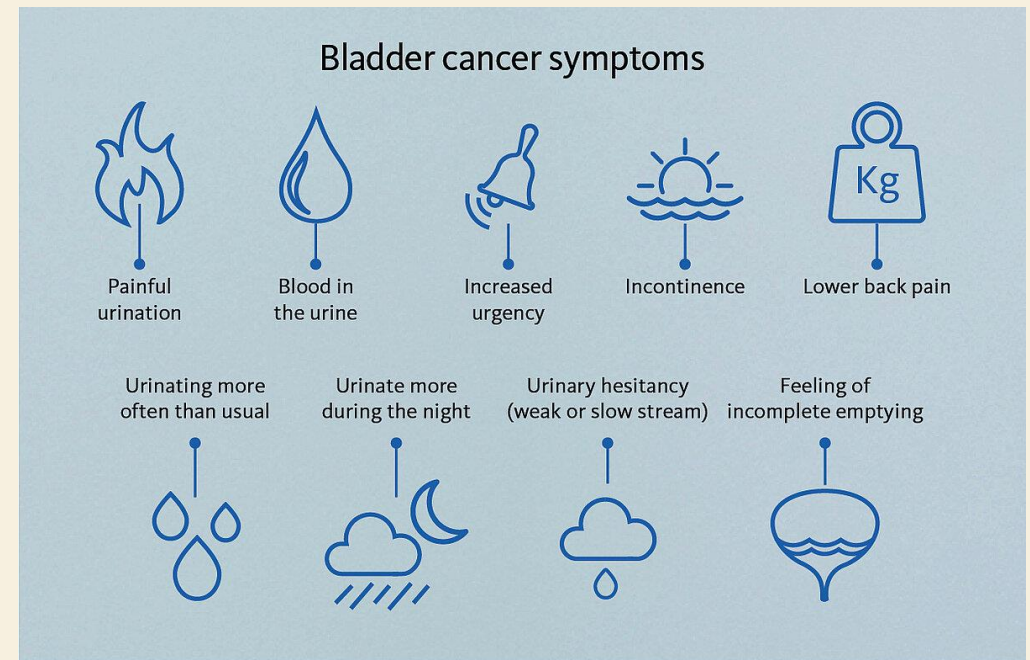
- Zespół metaboliczny
- Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego
- Spadek libido
- Uderzenia gorąca
- Osteoporoza, powikłania ze strony układu kostnego (niezwiązane z przerzutami)
- Starzenie się

RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

- CZYNNIKI RYZYKA:
- palenie tytoniu,
- praca w przemyśle (-> narażenie na chemikalia),
- przewlekłe drażnienie/stany zapalne,
- przebyta radioterapia miednicy (rak gruczołu krokowego, szyjki macicy)
- spożycie wody z obszarów, gdzie używa się duże ilości pestycydów

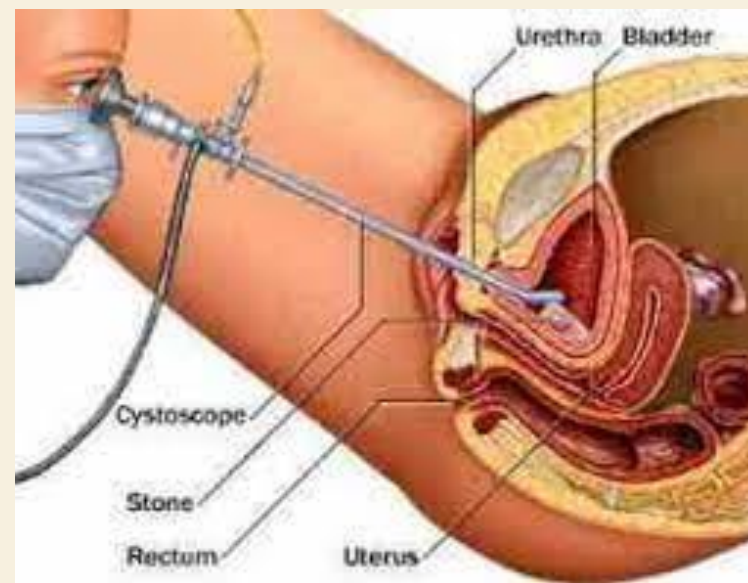
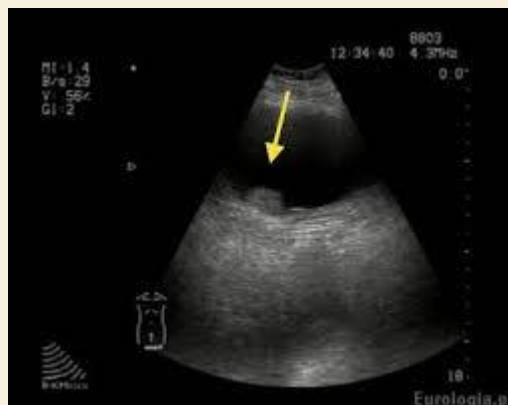
OBJAWY

- 1.) **Krwiomocz** tj.
- Krwinkomocz lub masywne krwawienie (rzadziej)
- 2.) **Zaburzenia mikcji** tj
- Częstomocz (bez towarzyszącej infekcji), nagła potrzeba oddania moczu, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza
- 3.) **Bolesność przy oddawaniu moczu**



DIAGNOSTYKA

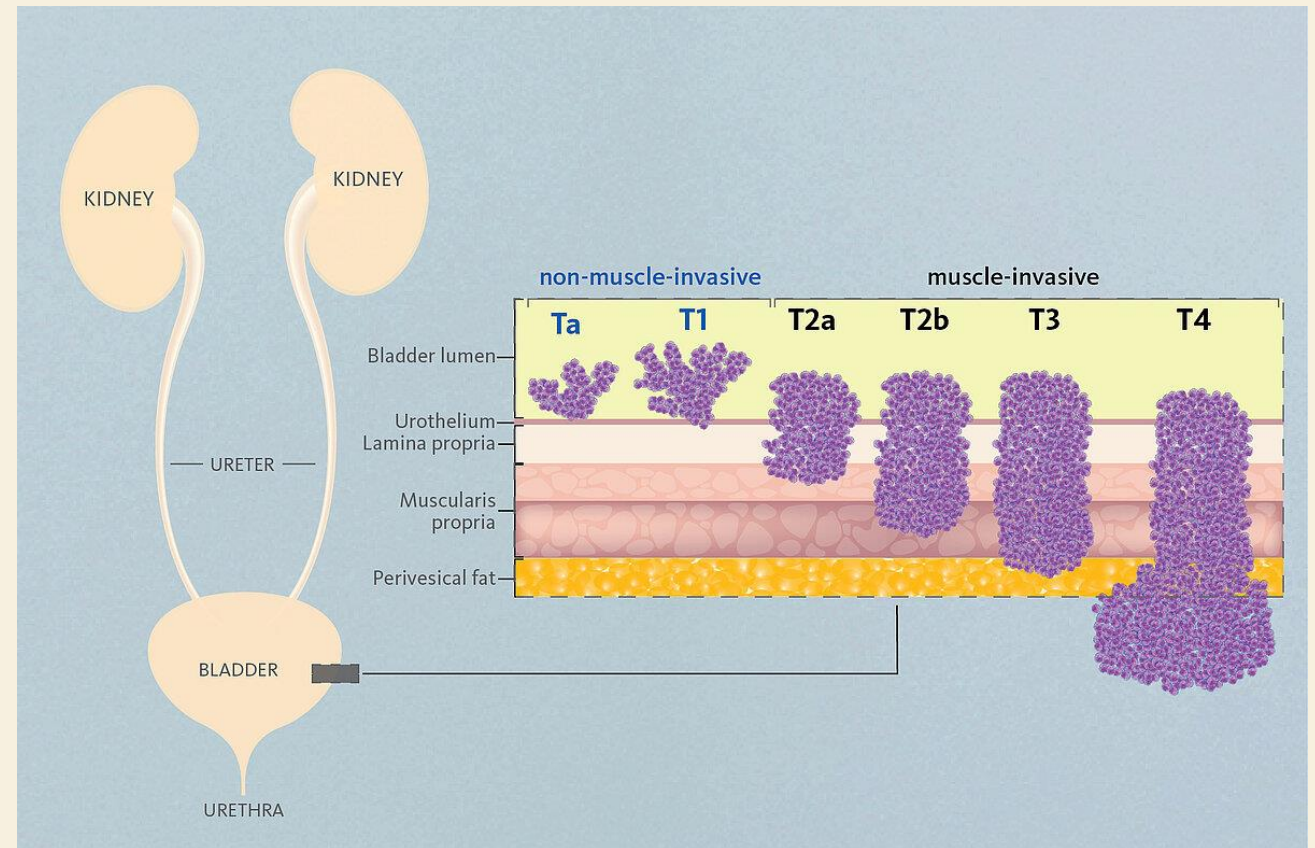
- Badanie ogólne moczu – diagnostyka różnicowa, ocena występowania krwinkomoczu (bez makroskopowych objawów)
- Cytologia osadu moczu
- **CYSTOSKOPIA**
- **USG**



***Urografia** – ubytki wypełnienia pęcherza moczowego, ocena moczowodu (!) pod kątem npl

RAK PĘCHERZA - TNM

- Ocena zaawansowania TK/MRI miednicy + badania rozsiewowe w raku inwazyjnym (klp, jb)
- scyntygrafia kości – jeśli objawy
- Dokładna ocena – hp – **cytoskopia -> TURBT** (elektroresekcja przezcewkowa)
- Ocena **nacieku mięśniówki**



RAK PĘCZERZA - BIOPSJA

- Biopsja kleszczykowa oraz TURBT
- W razie obecności **pojedynczego guza brodawkowatego nie ma wskazań do wielomejscowej biopsji niezmienionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza**
- dodatni wynik badania cytologicznego osadu moczu w przypadku braku zmiany egzofitycznej lub obecność guza o charakterze odmiennym od brodawkowatego -> biopsja wielomejskowa niezmienionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza

RAK PĘCHERZA MOCZOWEGO

HISTOPATOLOGICZNIE:

- rak uroterialny (z nabłonka przejściowego), rzadziej płaskonabłonkowy lub gruczołowy
- Występują też raki drobnokomórkowe, carcinosarcoma lub chłoniaki (=bardzo rzadkie, ok.1%)
- Złośliwość histopatologiczna – G1-G4
- G1 – rak dobrze zróżnicowany
- G4 – rak niezróżnicowany

LECZENIE RAKA NACIEKAJĄCEGO MIĘŚNIÓWKĘ

TERAPIA NEOADIUWANTOWA

- Chemioterapia neoadiuwantowa – korzyści w zakresie przeżycia dla chorych w stanie sprawności ECOG 0/I
- Schemat zalecany: M-VAC (doksorubicyna, cisplatyna, winblastyna, metotreksat)
- Czas leczenia: ok. 3 cykle
- Cystektomia radykalna

TERAPIA TRÓJMODALNA

- Leczenie z intencją zachowania pęcherza moczowego, głównie pacjenci z przeciwwskazaniami do cystektomii
- 1.) TURBT
- 2.) RTH do dawki 40 Gy + 2 cykle cisplatyny (CRTH)
- 3.) cytoskopia – ocena odpowiedzi
- 4.) jeśli brak npl kontynuacja CRTH; jeśli npl radykalna cystektomia

Cystektomia radykalna – usunięcie pęcherza moczowego, prostaty, pęcherzyków naciennych/macicy z przydatkami

LECZENIE PALIATYWNE



- Terapia systemowa:
- 1) Chemioterapia - standard leczenia I linii: schemat GC (gemcytabina+cisplatyna/gemcytabina+karboplatyna jeśli gorsza f.nerek), opcjonalnie gemcytabina/paklitaksel
- Ocena odpowiedzi na leczenie po 2-3 cyklach, standardowo do 6 kursów chemioterapii
- 2) Miejscowa radioterapia przerzutów (np. do kości), bisfosfoniany (w przerzutach do kości)
- 3) NIVOLUMAB – leczenie uzupełniające po radykalnej cystektomii
- 4) AVELUMAB – leczenie podtrzymujące w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku uroterialnym, jeśli brak progresji na chemioterapii
- 5) ENFORTUMAB WEDOTYNY – 2ga lub 3cia linia leczenia w przypadku progresji po cth opartej o platynę, immunoterapię

**DZIEKUJĘ ZA
UWAGĘ**