

SYMPOZIUM KE SVĚTOVÉMU DNI PROTI RAKOVINĚ



Symposium ke Světovému dni proti rakovině se letos konalo 3. února od 10 hod. v Lékařském domě, Sokolská 31, Praha 2. Organizátorem byla opět Liga proti rakovině Praha ve spolupráci s Českou lékařskou společností J. E. P. Akce má charakter postgraduálního vzdělávání. Českou lékařskou komorou je ohodnocena 4 kredity a Českou asociací sester je akce evidována a zařazena do vzdělávacích akcí. Letošním tématem jsou **Nádorová onemocnění ledvin a močového měchýře**.

Celý program zahájila **Iva Kurcová**, místopředsedkyně Ligy proti rakovině Praha. Zmínila se o důvodu zvolení tématu roku a připomněla blízkost se Světovým dnem proti rakovině. Dále upozornila na významné výročí Ligy proti rakovině a seznámila nás s průřezem činnosti Ligy v uplynulých 30 letech. Cílem LPR je od počátku její existence



snížit úmrtnost na nádorová onemocnění v ČR.

Činnost Ligy bude letos obohacena o užší spolupráci se ZŠ a SŠ, mobilní výstava *Prevence nejen onkologických onemocnění* je projekt zacílený na školní mládež. Postupně bude ve 30 školách umístěno 30 panelů, které budou studenty seznamovat s prevencí onemocnění, zásadami zdravého životního stylu, využívání očkování, ohrožení různými závislostmi apod. LPR



plánuje tento projekt jako dlouhodobý a bude jej nabízet zdarma školám jako doplnění výchovy a vzdělávání žáků a studentů. Úvodním slovem pozdravil plný sál Lékařského domu v Praze **prof. MUDr. Štěpán Svčina, DrSc., MBA**, předseda České lékařské společnosti J. E. P., a poděkoval Lize proti rakovině Praha za její dlouholetou činnost na poli prevence onkologických onemocnění a pozval všechny účastníky na symposium v r. 2021, které,

jak doufá, se bude opět konat v Lékařském domě.

Poté již **MUDr. Alexandra Aschermanová**, která nás provázela celým programem, přivítala prvního hosta – **MUDr. Michala Pešla, FEBU**, z Urologické kliniky VFN a 1. LF UK. Ve své přednášce s názvem „Diagnostika a chirurgická léčba nádorů ledvin a močového měchýře“ uvedl fakt, že karcinom ledvin tvoří 2–3 % ze všech nádorů, incidence: 15 / 100 000 obyvatel / rok, poměr muži : ženy je 2 : 1.



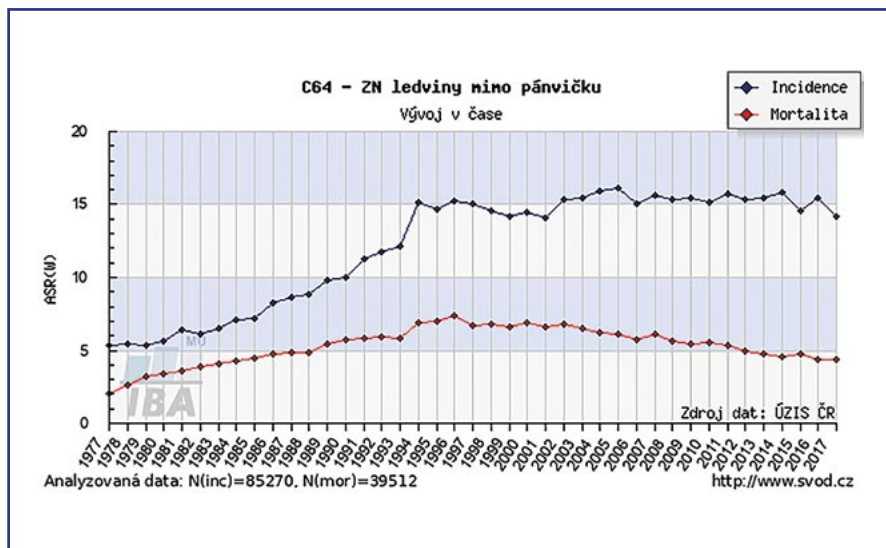
Existují dva histologické typy nádoru, a to benigní – Angiomyolipom a onkocytom, druhým typem je nádor maligní, což je karcinom ledviny (RCC).

Dříve se nádory ledvin projeví nejčastěji trojicí příznaků – bolest v bedrech + makroskopická hematurie (krev v moči) + hmatný útvar v břiše (1–3 %). Tyto projevy však bývají až pozdními příznaky, v současnosti přibývá pacientů s náhodným nálezem malého nádoru. V tomto stadiu je prognóza velmi dobrá a většina pacientů je vyléčena.

Paraneoplastickými syndromy jsou noční poty, febrilie, zhoršení jaterních funkcí a další nespecifické příznaky. Diagnostika se provádí pomocí ultrazvuku, CT s kontrastní látkou, magnetickou rezonancí.

V minulosti léčba spočívala v chirurgickém odstranění celé ledviny, nyní se stále více přistupuje k resekci ledviny, kdy se odstraňuje tumor s přilehlou částí ledviny. Operace probíhá buď laparoskopicky, roboticky nebo otevřeně. Otevřené operace jsou prováděny pacientům s objemnými nádory, tedy 10 cm a větší.

MUDr. Pešl se krátce zmínil i o nádorech močového měchýře. Histologické typy jsou: uroteliální karcinom, výskyt tohoto karcinomu je až 90 %, další



jsou spinocelulární karcinom, adenokarcinom a ostatní (sarkomy, feochromocytomy, lymfomy) se vyskytují jen v malých procentech.

Klinickými projevy jsou opět mikroskopická a makroskopická hematurie (60–70 %), obtíže při močení, zástava močení, bolest (10–15 %). Při náhodném nálezu je objeveno až 20 %.

Pozdními příznaky je celková nevěle, nechutenství a hubnutí.

Diagnostika spočívá opět v cytologii, ultrazvuku, CT (stav horních močových cest, postižení spádových uzlin) a cystoskopii.



Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, vystoupil s příspěvkem „Léčba nádorů ledvin dnes a zítra“.



Výskyt karcinomu ledvin je v České republice nejvyšší ze všech sledovaných zemí světa. V roce 2017 byl karcinom ledviny u nás zjištěn u 3 072 osob a 1 117 lidí na tento nádor zemřelo.

Prokázanými rizikovými faktory sporadických karcinomů jsou kouření cigaret, obezita a hypertenze.

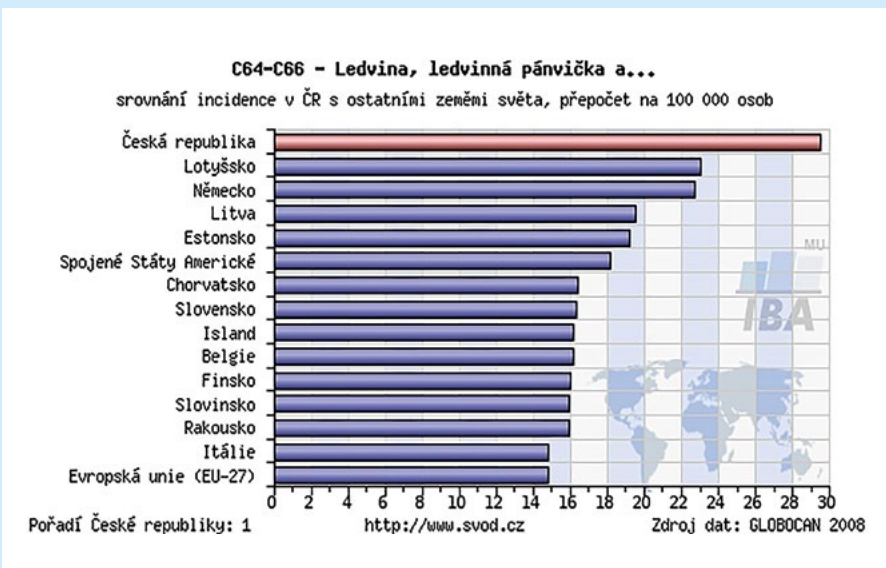
Nádory ledvin se mohou projevit příměsí krve v moči, bolestmi v břichu či zádech, často však v počátečních stadiích pacienti nemají žádné nebo

jen minimální potíže. V pozdějších stadiích je to hematurie s postupnou anemizací (70 %), hmatná rezistence v horním břišním kvadrantu (25 %) či bolesti zad.

Obecnou známkou pokročilé malignity je hubnutí, bolesti, zvýšená unavitelnost a dušnost. Paraneoplastickými projevy jsou polyglobulie, neutrofilie, trombocytémie, hyperkalcémie, hypertenze a horečka.

Část pacientů podstoupí operaci. Pokud již dojde k šíření nádorů do jiných orgánů, standardem je léčba cílená pomocí léků blokujících důležité signální dráhy v nádorových buňkách.

V poslední době se prosazuje také imunoterapie, jejímž cílem je navození imunitního útoku proti nádoru.



V následujícím předneseném příspěvku nás **MUDr. Kateřina Bílská** z Ústavu radiační onkologie NNB seznámila



s nádory močového měchýře. Ve své velmi obsáhlé a zajímavé přednášce upozornila na to, že karcinom močového měchýře je u nás 3. nejčastější malignitou urogenitální soustavy, po karcinomu prostaty a ledviny. Onemocní častěji muži, poměr mezi pohlavími je 3 : 1. V České republice je 6. nejčastějším nádorem u mužů a 13. nejčastějším u žen. Maximum výskytu je kolem 70. roku věku. Vzácně onemocní lidé ve věku pod 40 let, pokud ano, často nastoupí agresivnější formy.

Tři různá stadia významně ovlivní dobu přežití. 70–80 % pacientů přichází ve stadiu povrchového karcinomu (Ta, T1, CIS), 5leté přežití je až 90 %. 20–30 % pacientů má již primárně svalovinu infiltrující karcinom (T2, T3, T4) – 5leté přežití po radikální cystektomii je cca 40–60 %, neoadjuvantní

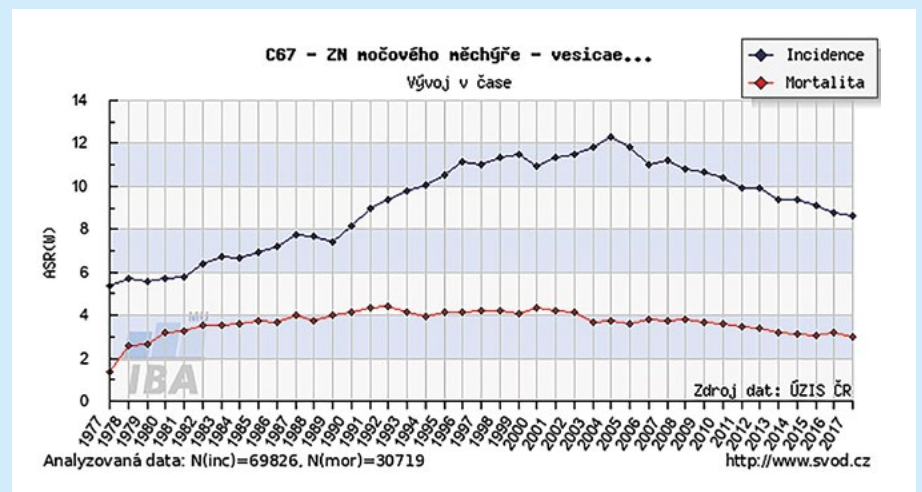
chemoterapie zvyšuje přežití o 8 %. Jen cca 5 % tvoří karcinom primárně metastatický, 5leté přežití pod 6 %. Nejvýznamnějším a zároveň nejsnáze ovlivnitelným faktorem je kouření. Profesionální riziko je 2. nejdůležitějším rizikovým faktorem, podílí se na vzniku 20–25 % nádorů MM, dalším jsou chronické záněty MM a močové kameny, ale i parazitární infekce – schistosomiáza, radioaktivní záření, ale i léky – cyklofosamid, fenacetin. Léčba nádorů močového měchýře je multimodální, podílí se na ní urolog, klinický a radiační onkolog. Celkové přežití je nejvyšší u nádorů povrchových, strmě klesá s hloubkou invaze, postižením mizních uzlin a nejnižší je ve stadiu metastatického onemocnění. MUDr. Bílská hovořila podrobně o léčbě povrchových nádorů Ta, T1,

CIS a nádorů infiltrujících svalovinu T2, T3, T4.

Novou nadějí prodloužení přežití přináší zavedení systémové imunoterapie do klinické praxe.

Prevence nádorů močového měchýře je primární, tedy vyvarovat se rizikových faktorů, a sekundární, tedy preventivní prohlídky, nepodceňovat časté záněty močových cest, přítomnost krve v moči, vždy dovoužívat antibiotika při zánětu. Prevence terciární je pečlivé sledování po vyléčení, abychom včas odhalili případnou recidivu onemocnění a mohli léčebně zasáhnout.

Bohužel není znám žádný nádorový marker, který by nám pomohl onemocnění včas odhalit.



Po přestávce spojené s obědem vystoupila se svým příspěvkem **MUDr. Teze Drbohlavová** z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Hovořila o možnostech radioterapie u nádorů ledvin a močového měchýře.

Nejdříve nám vysvětlila pojem radioterapie, což je léčba ionizujícím zářením, které ničí nádorové buňky v ozařované oblasti. Zdrojem záření je v dnešní době převážně lineární urychlovač. Cílem radioterapie je

nevratné poškození nádorových buněk – poškozením jejich DNA.

Radioterapie u nádorů močového měchýře se dělí na radikální (kurativní radioterapii), což je alternativa chirurgického výkonu s cílem vyléčení pacienta, a paliativní radioterapii – krátká ozař. schémata s cílem ulevit pacientovi od obtíží způsobených nádorem (krvácení, bolest).

Paní doktorka připravila shrnutí tématu i pro naše čtenáře:

MOŽNOSTI RADIOTERAPIE U NÁDORŮ LEDVIN A MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Radioterapie se v léčbě nádorů ledvin uplatňuje v paliativní indikaci.

Vzhledem k biologickým vlastnostem se obecně nádory ledvin řadí mezi radiorezistentní, tj. špatně reagující na klasické ozařování s nízkou dávkou na frakci. Využívá se ale k tlumení symptomů provázejících pokročilé onemocnění (bolestivé kostní metastázy, krvácení, mozkové metastázy).

V poslední době se také v léčbě renálních karcinomů s menším množstvím metastáz (tedy u oligometastatického postižení) prosazují techniky stereotaktické radioterapie, využívající vysoké jednotlivé dávky záření, které jsou schopné radiorezistenci překonat, a slibují vysokou lokální kontrolu v ozařované oblasti.

U nádorů močového měchýře prorůstajících do svaloviny či perivezikálních tkání se radioterapie v kombinaci s chemoterapií (chemoradioterapie) uplatňuje jako radikální metoda

léčby, pokud pacient není schopen podstoupit radikální chirurgický výkon z důvodu celkového stavu, či jej odmítá. Alternativou radikální cystektomie s lymfadenektomií může být u selekovaných pacientů „orgán záchovný

protokol“, kdy se v průběhu chemoradioterapie provádí přešetření – pokud nedojde ke kompletní remisi onemocnění, je indikována operace. Velmi lokálně pokročilá či diseminovaná stadia onemocnění opět

mohou profitovat z paliativní radioterapie s cílem úlevy od symptomů (krvácení, bolesti, útlak).

MUDr. Tereza Drbohlavová
Onkologická klinika 2. LF a FN Motol



Dr. Marek Šťastný, Ph.D., z Medicínského oddělení Bristol-Myers-Squibb zaujal velmi zajímavou přednáškou „Představuje imunoterapie (r)evoluci v léčbě nádorových onemocnění?“. Cílem přednášky bylo objasnit posluchačům, jak funguje imunitní systém a proč musí být velmi striktně regulován a především ukázat důležitou roli imunity v kontrole nádorů.

Jedním z hlavních úkolů imunitního systému je zabránit úmrtí jedince na infekci a umožnit dosažení reprodukčního období. Imunitní systém se tedy vyvinul primárně pro boj s bakteriálními a virovými infekcemi, ne pro boj s nádory. Nádory jsou pro imunitní systém mnohem méně viditelné než tělu cizí bakterie, viry či paraziti. Navíc se s nimi imunitní systém výrazněji „poťkává“ až v posledních 150 letech. Až ve 20. století došlo k významnému prodloužení doby přežití, což bylo nejvíce ovlivněno zlepšením hygienických postupů, zavedením očkovacích programů a používáním antibiotik.

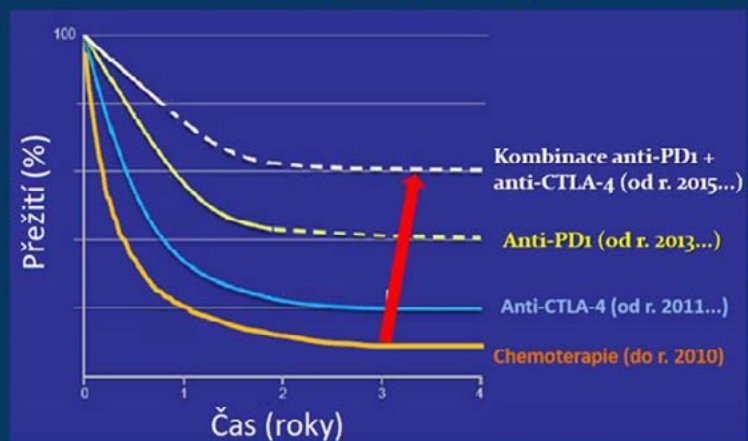
Historie imunoterapeutické léčby nádorů začíná rokem 1891, využití imunitního systému v léčbě nádorů tedy není nové. Otcem imunoterapie je pravděpodobně americký chirurg William Coley, který si všiml, že u pacienta s inoperabilním sarkomem došlo ke kompletní remisi nádoru po dvou (život ohrožujících) infekcích bakterií *Streptococcus pyogenes*. Coley se v následujících 40 letech pokusil podávat pacientům s různými typy nádorů směs několika bakteriálních kmenů obsahujících bakterie *Serratia marcescens*, *Staphylococcus pyogenes aureus* a *Escherichia coli* a tyto bakteriální přípravky byly nazvány „Coleyho toxiny“. U řady jím léčených

pacientů se opravdu dostavil protinádorový účinek, přičemž nejčastěji léčenými nádory byly sarkomy, kde se kurabilita nádoru pohybovala kolem 10 %. Ale někdy se bohužel dostavily i nepředvídatelné reakce pacientů. Výsledky léčby však byly obtížně reprodukovatelné, vědecky nedostatečně odůvodněné a infekce pak dokonce řadu pacientů ohrožovala na životě.

Další posun v imunoterapii nastal v roce 1957, kdy byla formulována teorie „imunitního dohledu“ M. Burnetem. Zjistil, že imunitní systém je v imuno-kompetentním hostiteli (kromě kontroly infekcí) zodpovědný i za prevenci rozvoje nádorového onemocnění. Imunitní systém tedy umí kontrolovat potenciální nádorové buňky. Imunitní systém umí rozpoznat a likvidovat nádorové buňky, nejdůležitější „hráči“ v boji s nádory jsou T-lymfocyty. Hlavní funkcí imunitního systému je rozlišovat nebezpečné podněty od neškodných a chránit náš organismus, ale zároveň musí být imunitní systém schopen rozpoznávat a tolerovat naše tkáně. Kdyby tato regulace selhala, bylo by výrazně vyšší riziko toho, že dojde k autoimunitním chorobám, jako je lupénka, revmatoidní artritida či Crohnova choroba. Z tohoto důvodu má imunitní systém

řadu kontrolních mechanismů, jak regulovat svou aktivitu. Na povrchu T-lymfocytů existuje řada molekul, které regulují jejich aktivitu. Jednou z klíčových molekul je inhibiční receptor CTLA-4. Druhým důležitým inhibičním receptorem na povrchu T-lymfocytů je molekula PD-1, nazývaná také „receptor programované buněčné smrti-1“. Pokud se tento receptor naváže na jeden z ligandů (PD-L1), dojde k utlumení aktivity T-buněk. To je zcela fyziologický mechanismus, který využívají naše normální buňky, aby v místě silné zánětlivé reakce minimalizovaly riziko poškození normálních zdravých buněk. Bohužel se ukazuje, že podobný mechanismus umí využít i nádorové buňky, které vznikají z našich původně normálních buněk. Řada nádorů umí využít inhibiční ligand PD-L1 k tomu, aby vypnula aktivitu T-lymfocytů, které umí nádor rozpoznat, a nádor se tak stane pro imunitní systém „neviditelný“. K obrovskému posunu v léčbě nádorů pomocí imunoterapie došlo poté, kdy se zjistilo, že blokování těchto inhibičních receptorů umožní delší a silnější aktivaci imunitního systému a v ideálním případě likvidaci nádorových buněk. Od schválení první moderní imunoterapie (anti-CTLA-4 terapie u metastatického melanomu) došlo za dalších 10 let k obrovskému

Změny v přežití pacientů s melanomem po zavedení imunoterapie (2011) jsou obrovské



1. Larkin et al. NEJM 373:23-34, 2015. 2. Wolchok et al. NEJM 377: 1345-1356, 2017. 3. Hodi et al. Lancet Oncol 19:1480-1492, 2018. 4. Ascierto et al. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4514. 5. Robert et al. NEJM 2015;372 (4):320-330. 6. Hodi et al. NEJM 2010;363: 711-23.

posunu a především terapii využívající blokády PD-1/PD-L1 osy představují opravdovou (r)evoluci v léčbě nádorů. V dnešní době už jsou tyto léky schváleny minimálně pro 15 různých nádorů, i pro karcinom ledviny. Ovšem, jak říká Dr. Marek Šťastný, Ph.D.,

každá mince má 2 strany, imunoterapie vyvolává nové typy nežádoucích účinků, které souvisejí se zvýšenou aktivitou imunitního systému. Moderní imunoterapeutické přístupy byly vyhlášeny časopisem Science za „průlom roku 2013“ a za výzkumy

v této oblasti a objev funkce obou inhibičních molekul, CTLA-4 a PD-1, dostali v roce 2018 Američan Jim Allison a Japonec Tasuku Honjo Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.

