

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 Světového dne 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 Svachna, 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).

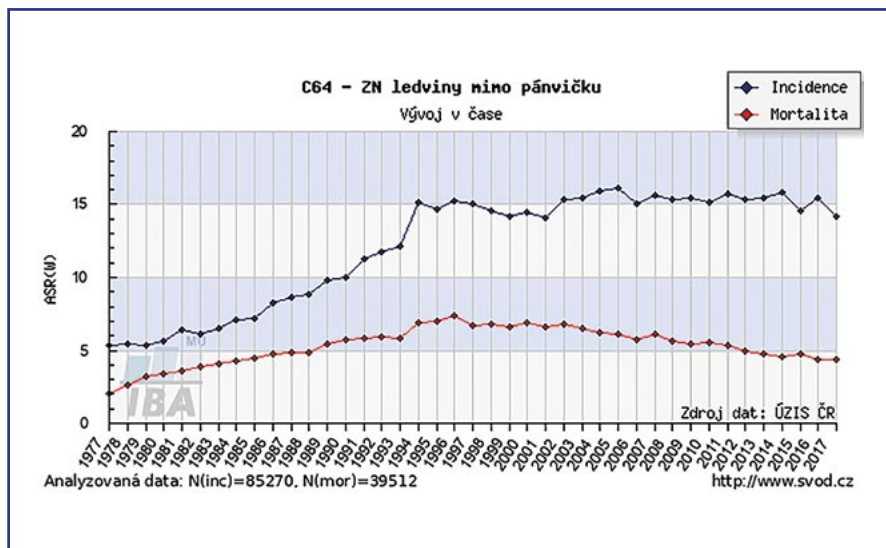


Dříve se nádory ledvin projeví nejčastěji trojicí příznaků – bolest v bedrech + makroskopická hematurie (krev v moči) + hmatný útvar v břiše (1–3 %). Tyto projevy však bývají až pozdními příznaky, v současnosti přibývá pacientů s náhodným nálezem malého nádoru. V tomto stadiu je prognóza velmi dobrá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

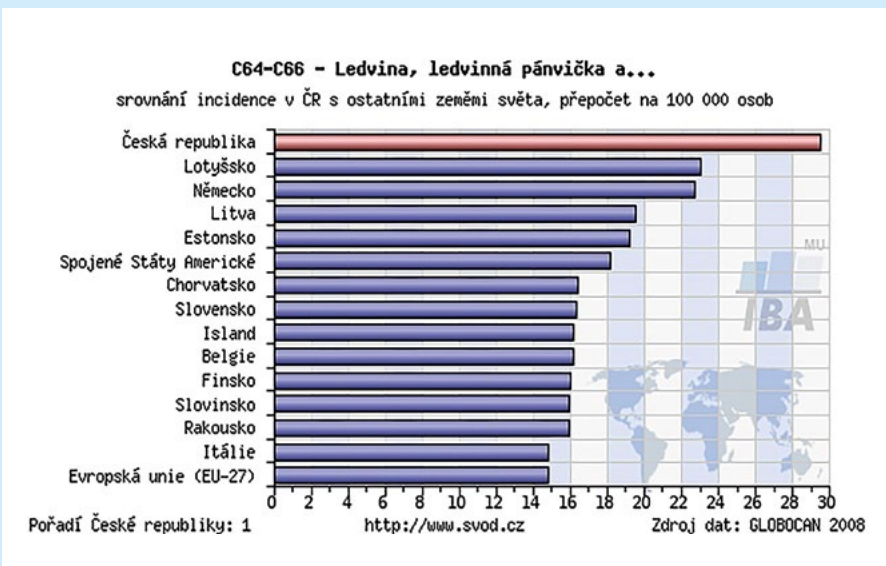
Nádory ledvin se mohou projevit příměsí krve v moči, bolestmi v břichu či zádech, často však v počátečních stadiích pacienti nemají žádné nebo

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

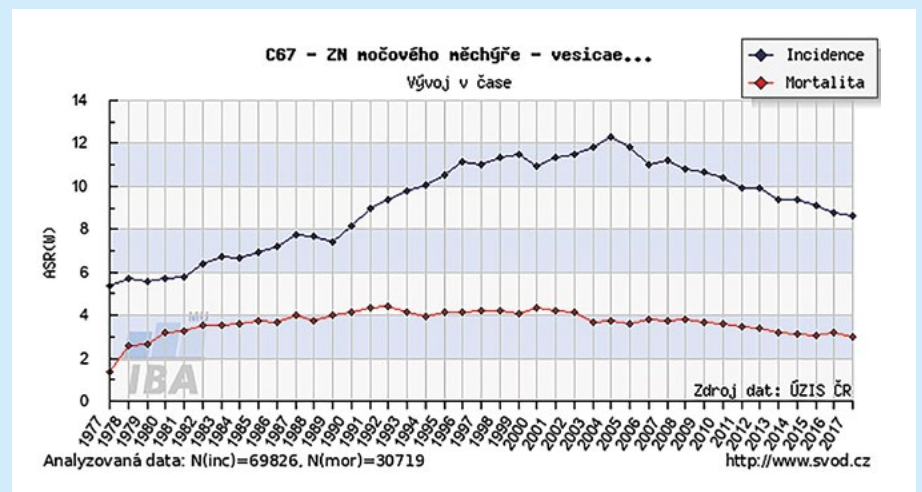
chemoterapie zvyšuje přežití o 8 %. Jen cca 5 % tvoří karcinom primárně metastatický, 5leté přežití pod 6 %. Nejvýznamnějším a zároveň nejsnáze ovlivnitelným faktorem je kouření. Profesionální riziko je 2. nejdůležitějším rizikovým faktorem, podílí se na vzniku 20–25 % nádorů MM, dalším jsou chronické 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 zachovný



Dr. Marek Šťastný, Ph.D., z Medicínské 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 „potkává“ 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

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

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.

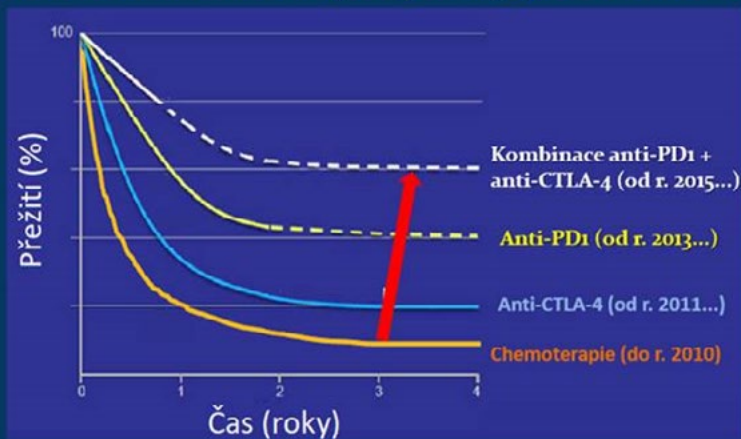
Imunitní systém umí rozpoznat a likvidovat nádorové buňky, nejdůležitější „hráči“ v boji s nádory jsou T-lymfocyty. Hlavní funkcí imunitního systému je rozlišovat nebezpečné podněty od neškodných a chránit náš organismus, ale zároveň musí být imunitní systém schopen rozpoznávat a tolerovat naše tkáně. 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

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

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

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.

