SEMINARIUM: NOWOTWORY UROLOGICZNE

RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

Epidemiologia

* 2. najczęstszy nowotwór złośliwy u mężczyzn 13,2% w 2010r
* 2. przyczyna zgonów z powodu nowotworów 7,6%
* w ostatnich latach wzrost zachorowań

Etiologia, czynniki ryzyka

* Wiek

Średni wiek zachorowania 70 rok życia

Ryzyko wystąpienia raka wzrasta wraz z wiekiem

Po 80 roku życia występuje u większości mężczyzn, większość z nich umiera z rakiem, a nie z powodu tego raka

* Czynniki genetyczne
* Wpływ androgenów

Uwarunkowania dziedziczne

* Jeśli 1 krewny 1-go stopnia ma raka prostaty ryzyko wzrasta 2x
* Jeśli 2 lub więcej krewnych 1-go stopnia ma raka prostaty ryzyko wzrasta 5-10x
* Dziedziczna postać raka tylko w < 10%

Czynniki środowiskowe

* Dieta bogata w tłuszcze nasycone
* Alkohol
* Nieprawidłowe BMI
* Działanie ochronne - witamina E i selen, dieta bogata w pokarmy rybne, dieta bogata w pomidory lub soję (isoflawony, likopeny, retinoidy)

Patomorfologia

Stany przednowotworowe

* PIN – prostatic intraepithelial neoplasia – śródnabłonkowy nowotworowy rozrost gruczołu krokowego
* High grade PIN – duże prawdopodobieństwo współistnienia raka inwazyjnego- zalecana powtórna biopsja

Klasyfikacja patomorfologiczna

* Gruczolakorak
* Skala złośliwości – skala Gleasona - wynik 2-10
* Suma 2 najczęstszych cech wzrostu guza (stopień 1 - 5)

Badania przesiewowe

* Mężczyźni po 50 roku życia
* Oznaczanie PSA i badanie per rectum co rok
* Nie udowodniono wpływu na umieralność
* Brak dowodów, aby zalecać wprowadzanie masowych badań skryningowych

Objawy

* brak objawów we wczesnej fazie choroby
* objawy typowe dla BPH
* osłabienie strumienia moczu
* trudności w rozpoczęciu mikcji
* częstomocz
* zatrzymanie moczu
* uczucie niepełnego wypróżnienia pęcherza po mikcji
* nawracające zapalenie pęcherza
* krwiomocz
* niewydolność nerek
* krwawienia z odbytnicy, trudności z wypróżnieniem
* bóle kostne
* obrzęki kończyn dolnych

PSA

* Proteaza wydzielana przez komórki prostaty, gruczolaka, gruczolakoraka
* Podstawowe badanie uwzględniane w diagnostyce, podejmowaniu decyzji terapeutycznych i monitorowaniu leczenia
* ULN rośnie z wiekiem: norma PSA ~ od wieku
* Stosunek wolnego do całkowitego, szybkość wzrostu PSA i stosunek PSA do objętości gruczołu

Diagnostyka wstępna raka prostaty

* Badanie przez odbytnicę (per rectum)
* Poziom PSA w surowicy krwi
* Biopsja pod kontrolą ultrasonografii transrektalnej

Biopsja pod kontrolą USG

* Obecnie zalecane pobranie co najmniej 10 wycinków
* Powtórna biopsja po otrzymaniu ujemnego wyniku zalecana jest w przypadku utrzymujacych się wskazań (nieprawidłowe badanie per rectum, podwyższony PSA, wynik hist pat sugerujący raka – high grade PIN)

Diagnostyka raka prostaty

* Cecha T – badanie per rectum, rezonans magnetyczny, usg transrektalne, liczba i miejsce pozytywnych biopsji, procent zajętego przez nowotwór wycinka, stopień złośliwości wg Gleasona, poziom PSA
* Cecha N – istotna tylko gdy jest planowana terapia z intencją wyleczenia. Pacjenci z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka mają >10% ryzyko zajęcia węzłów chłonnych. Rzeczywista ocena tylko na podstawie limfadenektomii

Czynniki rokownicze

* Poziom PSA
* Stopień złośliwości wg Gleasona
* Stopień zaawansowania TNM

Strategia postępowania uzależniona jest od

* preferencji pacjenta
* wieku i chorób współistniejących

Strategia postępowania

* Watchful waiting
* Radykalna prostatektomia
* Radioterapia
* Leczenie skojarzone - hormonoterapia i radioterapia
* Hormonoterapia – objawowi pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia radykalnego

Radyklana prostatektomia

* RP z zaoszczędzeniem nerwów jest metodą z wyboru u wybranych chorych bez zaburzeń erekcji i chorobą ograniczona do prostaty
* Zakres i konieczność wykonywania limfadenektomii jest ciągle kontrowersyjna
* Neoadjuwantowa hormonoterapia nie poprawia przeżyć całkowitych i przeżycia wolnego od progresji choroby

Radykalne leczenie miejscowe

* Radioterapia i chirurgia – podobne wyniki leczenia, różne profile toksyczności:
* Chirurgia -impotencja (75-100%), nietrzymanie moczu (5-50%)
* Teleradioterapia -obj. uszkodzenia przewodu pok. (10%), impotencja (20-40%)

Radioterapia

Teleterapia:

* Konwencjonalna konformalna
* IMRT
* IGRT

Brachyterapia:

* samodzielna
* skojarzona z teleterapią

Radioterapia pooperacyjna

* RATUJĄCA

Wskazania - wzrost PSA

* UZUPEŁNIAJĄCA

Wskazania:

* Naciek w linii cięcia
* pT3
* PSA > 0 3 tygodnie po operacji

Hormonoterapia

* Kastracja chirurgiczna
* Antyandrogeny
* Maksymalna blokada androgenowa-aLHRH+ antyandrogeny

RAK PĘCHERZA MOCZOWEGO

Epidemiologia

* Zachorowania 2010r

U mężczyzn na 3. miejscu- 7%

U kobiet na 11. miejscu

* Zgony

U mężczyzn na 6. miejscu

U kobiet na 11. miejscu

* Najwyższa zapadalność w Egipcie, Europie Zachodniej i Ameryce Północnej

Etiologia, czynniki ryzyka

* Palenie tytoniu
* Obciążony wywiad rodzinny
* Narażenie zawodowe na karcynogeny

- Aminy aromatyczne stosowane w przemyśle chemicznym, gumowym i farbiarskim

- PAHs – policykliczne aromatyczne wodorowęglany stosowane przy przetwarzaniu aluminium i węgla

- Zwiększone występowanie również u malarzy, lakierników i fryzjerów

* Inne czynniki:

- Przewlekłe stany zapalne •cyklofosfamid •przebyta radioterapia

Patomorfologia

* Powyżej 90% nowotworów wywodzi sieę z komórek nabłonka przejściowego, 5% to raki płaskonabłonkowe, 1% to raki gruczołowe
* W 1/3 przypadków zmiany wieloogniskowe
* 2 typy guzów z nabłonka urotelialnego:

- guzy nienaciekajaące (mięśniówki pęcherza moczowego) - brodawkowate, powierzchowne, płaskie raki in situ

- guzy naciekające

* Brodawkowaty rak urotelialny – papillary urothelial carcinoma – przebieg kliniczny zależy od stopnia złośliwości: wysoki stopień złośliwości często przechodzi w raka naciekającego, niski stopień w 90% nie ulega progresji, ale nawraca
* PUNLMP – papillary urothelial neoplasm of low malignant potential – brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskiej złośliwości – według starej klasyfikacji był to brodawczak lub dojrzały rak brodawkowaty – nawroty w 50%, bez progresji
* Naciekający rak urotelialny – infiltrating urothelial carcinoma mięśniówkę

Objawy

* Bezbolesny krwiomocz ma zmienne nasilenie i okresowo pojawia się i zanika
* Objawy dyzuryczne z częstomoczem
* Zatrzymanie moczu
* Ból w miednicy i okolicy pachwin, obrzęk kończyn
* Niedokrwistość
* Uszkodzenie nerek
* Objawy przerzutów odległych

Krwiomocz

* Bezbolesny krwiomocz stanowi wskazanie do:

- wykonania badania moczu z oceną cytologiczną

- wykonania usg jamy brzusznej z oceną nerek, pęcherza moczowego, prostaty

- skierowania pacjenta do urologa celem cystoskopii

Podstawowe znaczenie w diagnostyce i leczeniu nieinwazyjnych guzów ma TURB (transurethral resection of the bladder tumor) - Cystoskopia z dokładnym opisem i elektroresekcja przezcewkowa

W naciekających guzach diagnostyka musi być poszerzona o badania obrazowe celem wykluczenia rozsiewu i oceny zaawansowania w obrębie miednicy

Badanie przedmiotowe z badaniem przez odbytnicę

Rtg klatki piersiowej

TK miednicy lub NMR w naciekających guzach

Usg jamy brzusznej

Badanie ginekologiczne u kobiet

Leczenie

* Postacie nienaciekające – TURB i w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka wlewki dopęcherzowe (immunoterapia lub chemioterapia – wydłuża czas do nawrotu choroby) w przypadku raka T1G3 i ca in situ w przypadkach nawrotów do rozważenia cystektomia
* Guzy naciekające (≥ T2) - metodą z wyboru jest cystektomia, leczenie oszczędzające może być stosowane w wybranych sytuacjach. Kojarzenie z chemioterapią – poprawa wyników

Cystektomia radykalna

- U mężczyzn obejmuje usunięcie pęcherza moczowego wraz z prostatą i pęcherzykami nasiennymi

 - U kobiet obejmuje usunięcie pęcherza moczowego, narządu rodnego wraz z jajnikami oraz przednią ścianą pochwy

- W przypadku obu płci niezbędne jest rozległe usunięcie węzłów chłonnych miednicy

Ureterostomia obustronna,ureterokuta-neostomia obustronna

 Najprostszy sposób odprowadzenia moczu po operacji usunięcia pęcherza. Polega ona na wyprowadzeniu moczowodów nerek na skórę po obu stronach pępka. Ze względu na małą średnicę moczowodów i związane z nią ryzyko zwężenia stomii, zwykle konieczne jest stałe utrzymywanie w niej niewielkiego rozmiaru cewników, które mają za zadanie zapobieganie wystąpieniu tego powikłania. Cewniki te wymagają okresowej wymiany, którą najczęściej przeprowadza się kwartalnie. Jakość życia pacjentów z tym odprowadzeniem moczu jest istotnie obniżona, jednak do jego wytworzenia nie jest potrzebne otwieranie przewodu pokarmowego (w celu pozyskania jelita do rekonstrukcji), co istotnie zmniejsza liczbę potencjalnych powikłań i przyspiesza rekonwalescencję. Odprowadzenie tego rodzaju stosuje się głównie w przypadku cystektomii paliatywnych, wykonywanych w zaawansowanych stadiach nowotworu, kiedy w grę wchodzi uzyskanie możliwie najszybszej rehabilitacji chorego i wdrożenie terapii uzupełniającej (chemio lub radioterapii).

Ureteroileokutaneostomia, odprowadzenie moczu sposobem wstawki jelitowej, operacja Brickera

rekonstrukcja dróg moczowych która do celów odprowadzenia moczu wykorzystuje fragment jelita cienkiego. Odcinek ten jest wyłączany z pasażu treści pokarmowej, jeden z jego końców zaszywa się całkowicie i implantuje do niego moczowody obydwu nerek. Drugi koniec tego odcinka wyprowadza się na skórę brzucha, najczęściej po prawej stronie pępka. Zaletą tego rozwiązania jest pojedynczy otwór stomijny o szerokim wymiarze, który zwykle nie ulega zwężeniu (i przez to nie trzeba w nim utrzymywać na stałe cewników). Do wad tego odprowadzenia moczu należy zaliczyć możliwość wystąpienia dodatkowych powikłań jelitowych (możliwe upośledzone gojenie zespoleń w przewodzie pokarmowym, występuje większe ryzyko niedrożności przewodu pokarmowego), jak również fakt iż nie zapewnia ono żadnego mechanizmu trzymania moczu i przez to konieczne jest stałe noszenie worka stomijnego

Jelitowy pęcherz zastępczy, ortotopowy pęcherz zastępczy

wytworzenie szczelnego zbiornika na mocz z jelita pacjenta, wszczepienie do niego moczowodów obydwu nerek, a następnie na umieszczenie go w miednicy

Leczenie oszczędzające- Radioterapia:

- osoby zdyskwalifikowane od leczenia chirurgicznego z powodów medycznych

- osoby nie wyrażające zgody na leczenie radykalne

Samodzielna radioterapia nie jest leczeniem standardowym w inwazyjnym raku pęcherza moczowego (5-letnie OS około 20%)

Lepsze wyniki leczenie skojarzone z chemioterapią -metoda preferowana

Chemioterapia

* Dopęcherzowa w guzach powierzchownych
* Skojarzona z zabiegiem operacyjnym w guzach naciekających mięśniówkę
* Skojarzona z radioterapią
* Paliatywna w zaawansowanych stadiach

Rokowanie w raku pęcherza moczowego

Pięcioletnie przeżycia wynoszą:

Tis i T1 > 70%

T2 50 - 70%

T3 30 - 40%

T4 20%

w guzach naciekających najlepsze ośrodki uzyskują 75% przeżyć 5-letnich po cystektomii z operacjami wytwórczymi

RAK NERKI

Epidemiologia

* 2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe na świecie
* Szczyt zachorowań w 6. dekadzie życia, ale może występować w młodszym wieku
* Stosunek zachorowań mężczyzn do kobiet wynosi 3:1
* Najwyższe zachorowania: Ameryka Północna, Europa, Japonia - 8-krotnie wyższe ryzyko w krajach wysoko rozwiniętych
* Przypadkowo rozpoznany guz – 60%

Etiologia, czynniki ryzyka

* Nie do końca poznana
* Nowotwór tytoniozależny
* Narażenie na nitrozaminy
* Uwarunkowany genetycznie
* Otyłość

Patomorfologia

* Rak jasnokomórkowy (clear cell carcinoma) – rak z komórek kanalików nerkowych – stanowi 80%
* Rak urotelialny wywodzący się z miedniczki nerkowej stanowi do 15% pierwotnych nowotworów nerki
* Rak brodawkowaty i rak chromofobowy – o lepszym rokowaniu
* Rak wrzecionowatokomórkowy – postać anaplastyczna raka jasnokomórkowego
* Rak z przewodów zbiorczych – źle rokujący
* Nerczak płodowy (guz Wilmsa) – występuje u dzieci

Objawy

* We wczesnych stadiach – choroba bezobjawowa
* Triada Virchowa 5%- ból, krwiomocz, wyczuwalny guz
* Krwiomocz 40 - 60% chorych
* Białkomocz
* Ból w okolicy lędźwiowej, czasem nagły, ból wzdłuż moczowodów lub w okolicy nadbrzusza
* Obrzęk kończyn dolnych
* Częstymi objawami towarzyszącymi są:objawy ogólne, gorączka, nadciśnienie, niedokrwistość, poliglobulia, hiperkalcemia, leukocytoza, wysokie OB, utrata masy ciała

Diagnostyka

* Badanie fizykalne- guz w jamie brzusznej
* USG jamy brzusznej
* TK jamy brzusznej
* Zdjęcie klatki piersiowej/TK klatki piersiowej
* Morfologia, biochemia, b.moczu

Leczenie

* Operacyjne
* Zakres zabiegu zależy od zaawansowania i sytuacji klinicznej
* Radykalna nefrektomia – nerka z otaczającą tkanką, powięzią Geroty, nadnerczem, okolicznymi węzłami chłonnymi i częścią moczowodu
* Zabiegi częściowej resekcji nerki – nephron sparing surgery - wskazania:
* Chorzy z jedną nerką, upośledzoną funkcją drugiej, wieloogniskowe guzy, wybrani pacjenci z małym pojedynczym guzem
* Radykalna nefrektomia vs resekcja oszczędzająca- wyniki porównywalne
* Leczenie operacyjne również w IV stopniu zaawansowania – choroba rozsiana - próba leczenia operacyjnego
* Metastazektomia – chirurgiczne usuwanie zmian przerzutowych – operacyjnych
* Nefrektomia zajętej nerki – nawet w sytuacji wspólistnienia nieoperacyjnego przerzutu – zmniejszenie dolegliwości i czasem stabilizacja choroby

Radioterapia

* Paliatywna radioterapia ognisk przerzutowych
* Nie stosowana w leczeniu uzupełniającym zabieg

Leczenie systemowe

* Oporność na chemioterapię - nasilona ekspresja genu oporności wielolekowej (MDR-1) w 80% komórkach raka jasnokomórkowego nerki
* Immunoterapia-interferon a
* Leczenie celowane – sunitinib, sorafenib, temsirolimus, bevacizumab
* Inhibitory kinaz
* Selektywnie hamują liczne receptory kinazy tyrozynowej PDGFRa, PDGFR-b, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, c-KIT, Flt3, CSF-1R, RET
* Zahamowanie angiogenezy i proliferacji komórkowej
* Powodują wydłużenie przeżycia u pacjentów z chorobą w IV stopniu zaawansowania

Rokowanie

5-letnie przeżycia wynoszą:

* I° 70 - 90%
* II° 55 - 70%
* III° 20 - 30%
* IV° 5 - 10%

RAK JĄDRA

Epidemiologia

* około 2.4 nowych zachorowań na 100.000 mężczyzn
* najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w wieku od 15 do 35 lat (średnia wieku pacjentów zapadających na nienasieniaki jądra wynosi 25 lat, na nasieniaki 35 lat)
* zapadalność w krajach Europy i Ameryki Północnej wzrasta
* pomimo rosnącej zachorowalności, dzięki stosowaniu nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia, umieralność pozostaje na tym samym poziomie.

Etiologia, czynniki ryzyka

* Nowotwory zarodkowe rozwijają się z pierwotnej komórki płciowej.
* Mogą im towarzyszyć takie zaburzenia rozwojowe gonad, jak dysgenezja, czy atrofia.
* Czynnikiem zwiększającym 5 do 10 razy ryzyko nowotworu jest niezstąpione jądra (wnętrostwo); dotyczy to zarówno w jądra niezstąpionego, jak i przeciwległego. Operacyjne sprowadzenie jądra do moszny (orchidopeksja) nie zmniejsza ryzyka rozwinięcia się w nim nowotworu, ale ułatwia obserwację. Ponadto wykonanie zabiegu przed ukończeniem 2 roku życia zmniejsza ryzyko wystąpienia w jądrze zmian wstecznych.
* U mężczyzn, których krewny (w I stopniu pokrewieństwa) cierpiał na tę chorobę, stwierdzono nieznacznie wyższe – niż w pozostałej populacji - ryzyko wystąpienia nowotworu jądra.

Markery nowotworowe

* Alfafetoproteina (AFP)
* Gonadotropina kosmówkowa (HCG)
* Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)

Czynniki prognostyczne- Rokowanie uzależnione jest od

* Umiejscowienia guza pierwotnego

 Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej- rokowanie lepsze

 Umiejscowienie poza w/w- rokowanie gorsze

* Poziomu markerów nowotworowych
* Obecności i umiejscowienia przerzutów odległych (brak przerzutów w mózgu, wątrobie lub kościach)

Diagnostyka

* Rozpoznanie wstępne - badanie fizykalne i USG jąder
* Badanie histologiczne usuniętego jądra
* Bezwzględnie przeciwwskazane jest wykonywanie biopsji cienkoigłowej podejrzanych zmian w jądrze

Leczenie operacyjne

* Zabieg usunięcia jądra z dostępu przez kanał pachwinowy (nie przez mosznę), odcinając powrózek nasienny na wysokości pierścienia pachwinowego głębokiego.
* Oznaczenie poziomu biologicznych markerów nowotworowych zarówno przed, jak i po usunięciu zmienionego jądra

Diagnostyka

* TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej

Strategia postępowania w raku jądra - Uzależniona od czynników ryzyka związanych z guzem pierwotnym

I stopień zaawansowania klinicznego (nowotwór ograniczony do jądra)

* Po orchidektomii kilka alternatywnych metod postępowania o równej skuteczności
* Dobór metody uzależniony od histologii guza pierwotnego i preferencji pacjenta.
* Bez względu na wybrany sposób postępowania, przy prawidłowym postępowaniu odsetek pacjentów osiągających długoletnie przeżycie zbliżony do 100%

Możliwe opcje terapeutyczne

* Aktywna obserwacja - Leczenie podejmuje się jedynie w przypadku progresji (co następuje w przypadku nasieniaków u około 20%, a w przypadku nienasieniaków u około 30% pacjentów)
* Elektywna limfadenektomia zaotrzewnowa (RPLND)- wyłącznie u chorych na nienasieniaki jądra. Odsetek pacjentów, u których, u których stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych -30%
* Uzupełniająca chemioterapia
* Uzupełniająca teleradioterapia na obszar zaotrzewnowych węzłów chłonnych -stosowana jedynie w nasieniakach

II i wyższe stopnie zaawansowania

* chemioterapia zawierająca preparaty platyny

Działania niepożądane związane z leczeniem raka jądra

* Leczenie cytostatyczne: trombocytopenia, leukopenia i neutropenia, gorączka
* Nefrotoksyczne i neurotoksyczne działanie cisplatyny
* Toksyczne działanie bleomycyny- zwłóknienie płuc zależne od dawki i zmiany skórne)
* Zaburzenia płodności. Są one zwykle odwracalne po leczeniu programem BEP
* Ryzyko indukcji wtórnych nowotworów (na przykład białaczek).
* Radioterapia wiąże się z możliwością wczesnych i późnych odczynów popromiennych oraz z ryzykiem indukcji wtórnych nowotworów (na przykład mięsaków)