

PŘEHLED NOVINEK Z 9. KONFERENCE ESOU

Hamburk, 20. až 22. dubna 2012

Následující články přináší shrnutí podstatných informací z 9. konference ESOU (sekce onkourologie Evropské urologické společnosti), která se letos konala ve dnech 20. až 22. dubna 2012 v Hamburku. Tato konference přinesla již tradičně podrobné informace o aktuálních pohledech na léčbu urologických nádorů včetně řady novinek i diskusí na kontroverzní témata. Přednášejícími byli přední evropští odborníci z řad urologů, onkologů i radioterapeutů, které letos doplnil i profesor Lerner z USA.

Konference má převážně edukační charakter a cíl, a je proto dobře, že se jí mohla díky podpoře společnosti Ipsen zúčastnit i velká skupina převážně mladých urologů z České republiky. Stejně tak vnímám pozitivně, že kolegové připravili souhrn toho nejdůležitějšího, co na setkání zaznělo, a poskytli tak informaci i dalším členům České urologické společnosti. Věřím, že se jak účast na této významné akci, tak informace o ní v časopisu Česká urologie stanou do budoucna tradicí.

*prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
předseda ČUS ČLS JEP*

NÁDORY MOČOVÉHO
MĚCHÝŘE

Nádorům močového měchýře byly věnovány dvě sekce programu – svalovinu neinvazující nádory (NMIBC) a svalovinu invazující nádory (MIBC)/generalizované onemocnění.

První sekci zahájil dr. Lerner z Houstonu, USA, zajímavou přednáškou o nových možnostech cílené terapie „povrchových“ tumorů – genové léčbě. Nádor měchýře je ideální kandidát pro tuto strategii – existuje možnost intravezikální instilace a dále injekce genového vektoru přímo do nádoru. Cílem je implementovat genetickou informaci do nádorové buňky. Nejčastějším vektorem jsou adenoviry, které mají velkou přenosovou kapacitu, nemají však schopnost integrace do genomu jako retroviry.

Strategie genové terapie jsou:

1. korektivní strategie (transfer tumor-supresorového genu, suprese onkogenu),
2. imunomodulace (exprese cytokinů nádorovými buňkami atd.),
3. indukce zániku buňky (ovlivnění exprese genů pro např. cytolytické enzymy),
4. komplementární strategie (indukce vyšší chemosenzitivity a radiosenzitivity nádorové buňky).

Doktor Lerner představil koncept jeho týmu. Jako vektor používají adenovirus, s jehož pomocí transdukuje geny schopné induk-

vat buněčnou smrt („sebevraždu“). Tento virus obsahuje herpes virus (HSV) typ 1 thymidin-kinázu (TK) v kombinaci s pro-drug gancyklovirem. Nádor měchýře je relativně rezistentní k transdukcii adenovirem typ 5 (Ad5), neboť buněčný receptor (CAR) pro tento vektor je velmi často deaktivován. Tým dr. Lernerova proto vytvořil chimérový vektor Ad5F35, jehož receptor na povrchu nádorové buňky (CD46) je naopak hyperaktivován. Tento vektor byl in vitro 30krát účinnější v likvidaci nádorových buněk než Ad5. Účinnost tohoto vektoru byla potvrzena také in vivo ve smyslu inhibice nádorového růstu. Lerner et al. navíc zkombinovali tuto léčbu s cytotoxickou chemoterapií a radioterapií tak, aby vytvořili účinnou strategii pro 1. fázi klinické studie. Na závěr přednášky dr. Lerner nastínil přehled probíhajících klinických studií pro genovou terapii, z nichž dvě „adenovirové“ studie míří do fáze II–III. Cílem bude zlepšení nádorového přežití.

Následoval první „souboj“ sekce nádorů měchýře. Prof. Malmström obhajoval prospěšnost udržovací fáze BCG terapie u high-risk povrchových tumorů. Udržovací fáze je doporučena Guidelines EAU 2012. Její efekt ve smyslu snížení recidiv byl prokázán ve dvou metaanalýzách. Profesor Malmström konstatoval, že prokázat vliv udržovací BCG terapie ve smyslu snížení četnosti progresu je obtížné. Důvodem je navazující léčba u těchto nemocných, pokud se progresu

zjistí (např. cystektomie). Dalším problémem je compliance nemocných – pro četné nežádoucí účinky v udržovací fázi BCG léčby velká část pacientů od instilací odstoupí. Taktéž není stanoveno optimální schéma udržovací fáze. Na těchto a dalších argumentech poté postavil prof. Brausi svou prezentaci, ve které zpochybnil prospěšnost této fáze instilací (např. krátká doba sledování u jediné studie, která prokázala účinnost udržovací fáze; vliv různé kvality resekce v různých centrech na další vývoj onemocnění atd.).

Další debata se přesunula na využití fotodynamické diagnostiky při resekci nádorů měchýře. Prof. De Reijke z Amsterdamu obhajoval prospěšnost užívání této metody. Poukázal na lepší záchyt lézí při mnohonásobně lepší vizualizaci sliznice měchýře. Dalším faktem je zlepšení kvality resekce – méně reziduálních nádorů při časně re-resekcii. Zatím máme k dispozici málo evidence týkající se snížení četnosti recidivy při použití PDD, nicméně několik studií tento efekt prokázalo. Dle názoru prof. Reijkeho se vysoká cena léčiva může kompenzovat sníženou cenou při léčbě recidiv. Dále by podle něj byla zajímavá studie, která by porovnávala resekci v bílém světle včetně instilační léčby a resekci v modrém světle bez instilační léčby. Prof. Reijke totiž věří, že úplnost resekce je důležitější než adjuvantní léčba. Doktor O'Brian byl v této debatě oponentem. Konstatuje, že PDD je vynikající diagnostická metoda, avšak ne léčebná, a poukazuje na její slabiny. Většina studií k průkazu vlivu na recidivy použila 5-ALA (HAL pouze několik studií se zatím krátkou dobou sledování). Často byli zařazeni nemocní jak s recidivami, tak s primozáchytami. Kontrolní pacienti nedostali nejlepší dostupnou terapii (např. jednorázovou instilaci Mitomycinu). Nebyla jasná kvalita provedené resekce (TUR lege artis zkušeným urologem). Na jeho pracovišti provedli studii srovnávající četnost recidiv u primozáchytů, kde kontrolní pacienti obdrželi jednorázovou instilaci MMC. Ve třech a 12 měsících neprokázali rozdíl v míře recidiv. Navíc na jeho pracovišti utratili nejvíce peněz v roce studie právě za Hexvix. S podivem je proto jeho doporučení pro užití PDD (resp. indikace k PDD na jeho pracovišti): multifokální tumory, objemné povrchové tumory a nemocní s pozitivní cytologií a negativním nálezem při cystoskopii. Tyto indikace jsou širší než např. doporučení v Guidelines EAU 2012.

V posledním souboji prvního dne se utkali R. Sanchez-Salaz a M. Kutzyk. Tématem byla

onkologická bezpečnost provedení radikální cystektomie se zachováním prostaty u NMIBC. Obecná doporučení v této oblasti jsou obtížná, protože důkazů je málo. Kohorty nemocných jsou malé pouze v několika centrech, doba sledování je krátká a chybí prospektivní randomizované studie. Nicméně i přes tyto nedostatky může být tento postup pro přísně vybrané nemocné přínosem ve smyslu zachování potence a kontinence. Nutností je pečlivý informovaný souhlas, věk pod 60 let, zásadní motivace v zachování erektile a ejakulační funkce, high-grade NMIBC nebo klinicky maximálně T2 nádor. Další podmínkou je vyloučení konkomitativního karcinomu prostaty.

Druhá sekce pro MIBC byla na pořadu následující den. Jednalo se o tři přednášky.

V první z nich přednášel prof. A. Stenzl na téma ortotopické náhrady – výběr kandidátů a dlouhodobé funkční výsledky. Při snižování věku nemocných indikovaných k cystektomii a nižším stádiím onemocnění je důležité se věnovat nejenom onkologickým, ale i funkčním výsledkům. Především je nutné tyto výsledky sledovat – a to kvalitními validovanými dotazníky zaměřenými jak na zachování kontinence, tak na erektile funkci. Znalost anatomie průběhů nervové cévních svazků a pánevního dna včetně příčně pružovaného svěrače je základem pro dobré výsledky. Dalšími faktory jsou operační technika, zkušenost a výběr nemocného. Prof. Stenzl dále rozebíral další aspekty operační techniky při konstrukci pouche, preparaci a implantaci močovodů.

V další prezentaci obhajoval A. Heidenreich z Aachen použití ortotopických náhrad měchýře po cystektomii pro lokálně pokročilý nádor. Konstatuje, že při dodržování obecně uznávaných kontraindikací k provedení ortotopické náhrady, je u lokálně pokročilých nádorů tato derivace bezpečná. Četnost lokálních recidiv je stejná jako u jiných typů derivací. Rizikové faktory pro tyto derivace jsou pozitivní chirurgický okraj, pozitivní nález v prostatické uretře a nedostatečná lymfadenektomie. Při výskytu lokální recidivy lze provést resekci pouche a uretrektomii a změnit derivaci nebo i lokálně zářit až do dávky 50,4 Gy. V prospektivních studiích nebyla u podstatné části nemocných funkce neovesiky recidivou ovlivněna.

V poslední přednášce v sekci nádorů močového měchýře vystoupila onkoložka M. De Santis z Vídně na téma neoadjuvatní a adjuvantní chemoterapie u nemocných s MIBC. V této oblasti není pro rok 2012 v podstatě nic

nového. Dostupné randomizované studie pro neoadjuvantní chemoterapii jsou heterogenní, co se týká standardizace operační techniky a použitých schémat chemoterapie. Metaanalýza fáze III randomizovaných studií na bázi cis platiny poukazuje na 5% benefit pro nemocné ve smyslu zlepšení nádorového přežití. Stejně doporučení zatím nelze nabídnout pro adjuvantní chemoterapii. V šesti randomizovaných studiích bylo pouze 491 nemocných. Další čtyři studie fáze III byly uzavřeny pro nedostatečný nábor nemocných. Jejich další prospektivní vyhodnocení může přinést posun kupředu. Je známo, že až 50% pacientů není po cystektomii únosných pro adjuvantní chemoterapii, ačkoliv by pro ni předoperačně splňovali požadavky. Adjuvantní chemoterapie je také mnohem hůře tolerována než neoadjuvantní. V nedávno prezentované kohortě nemocných vytvořené z několika velkých center lze usuzovat na možný pozitivní efekt adjuvantní chemoterapie u nemocných s extravezikální propagací nádoru či u uzlinového postižení.

*MUDr. Antonín Brisuda, FEBU
Urologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha
e-mail: antonin.brisuda@fnmotol.cz*

NÁDORY LEDVIN

Do programu byly zařazeny dvě sekce věnované karcinomu ledvin. První sekce se věnovala lokalizovanému onemocnění a modalitám jeho léčby. Ve druhé sekci se diskutovalo o metastatickém onemocnění karcinomu ledviny.

T. Gasser se snažil definovat vhodnou indikaci chirurgické léčby malých nádorů. Zmínil, že radikální nefrektomie je spojovaná se zvýšeným rizikem chronické renální insuficience a vznikem kardiovaskulárního onemocnění, což vede k vyšší morbiditě a snižuje délku celkového přežívání. Radikální nefrektomie již není zlatým standardem, nahradila ji resekce ledviny, a to hlavně u tumorů T_a-T₁. Nicméně, nejenom velikost, ale i lokalizace je důležitým kritériem při volbě operační techniky, proto u centrálně uložených, hůře přístupných nádorů, doporučuje provést radikální nefrektomii. V případě specializovaného centra lze resekci provést laparoskopicky. Nejčastější komplikací je pozitivní okraj a ztráta funkce ledviny. Na druhou stranu, pozitivní okraj

preparátu dle histopatologického vyšetření neznamená přítomnost nádoru na ledvině, a to i díky způsobu ošetřování resekční plochy (např. elektrokoagulací atd.). Dále je k dispozici možnost léčby ablační technikou nebo pouhé sledování. Na dané téma navazovalo sdělení J. De La Rossette, že v období 1976 až 2005 vzrostla incidence drobných nádorů ledvin, tj. do 4 cm a 20–25% z nich bývá benigní. V případě léčby daného nálezu je nutné brát v úvahu life expectancy (doporučeno používat Charlson comorbidity index), biologický věk pacienta, lokalizaci nádoru a zkušenosti pracoviště s jednotlivými modalitami léčby. Věk nemůže být v dnešní době jediným determinantem volby přístupu. V případě, že je k operačnímu řešení indikován pacient s vyšším rizikem vzhledem ke komorbiditám (ASA II–III), je vhodnou modalitou léčby radiofrekvenční ablace eventuálně kryoablace. Ablaci lze provést perkutánně, otevřeně nebo laparoskopickým přístupem. Pacient však musí být informován o riziku možné recidivy tumoru a nutnosti další léčby. Nicméně daný přístup léčby má nízké riziko komplikací. Vzhledem k nízkému počtu pacientů a nedostatečné době sledování se nelze vyjádřit k dlouhodobým onkologickým výsledkům.

Již nyní je patrný „posun“ v léčbě směrem k resekčním nádorů, otevřeně eventuálně laparoskopicky. V poslední době je dalším možným přístupem roboticky asistovaná resekce, která přináší nižší dobu ischemie a nižší morbiditu v porovnání s otevřeným výkonem, ale jen v případě, že je výkon prováděn zkušeným chirurgem. Bylo uvedeno, že šance pro obézní pacienty bude spočívat v provedení záchovné operace miniinvasivním přístupem pomocí robotické technologie. Zatím ale stále nejsou výsledky z relevantní randomizované studie.

Právě pozici miniinvasivních výkonů obhájil prof. J. Rassweiler. Doporučoval používat V-lock suturu a klipy místo uzlení při laparoskopické resekci ledviny – to dle něj zkrátí dobu ischemie. Jako přínos robotické resekce uvedl snížení learning curve. Novinky, jako 3-D zobrazování, endoskopická navigace a superselektivní disekce tumoru, by mohly vést právě k „nulovému“ času ischemie. Tyto metody jsou však stále ještě na experimentální úrovni.

Prof. Z. Kirkali mu kontroval sdělením, že malé exofytické tumory lze řešit laparoskopicky a roboticky. Stále však roste počet případů, které jsou pro danou miniinvasivní chirurgii velkou výzvou, a v těchto případech má ote-

vřená operativa stále své místo k dosažení terapeutického cíle.

Úvodní sdělení druhé sekce byla věnována managementu tumorů s trombem v dolní duté žíle. Studie EORTC, SWOG, GARCCT prokázaly, že high-risk pacienti s metastázou nemají žádný benefit z operačního výkonu, tudíž ani z trombektomie. Nejlepším kandidátem k trombektomii je pacient bez prokázané lymfadenopatie a bez vzdálených metastáz. Benefit v léčbě trombu pomocí neoadjuvantní terapie inhibitory thyrosin kinázy (TKI) není prokázán, byla provedena jen jedna retrospektivní studie s 25 pacienty. Právě role TKI v léčbě tumorů ledvin byla „žhavým tématem“ druhé sekce. Prezident kongresu, prof. G. Mickisch, zdůraznil, že chirurgický výkon má svou roli v léčbě nemetastatického onemocnění, ale od vzniku metastáz pacienta zcela „neochrání“. Nová cílená léčba je schopna prodloužit celkové přežívání nemocných s metastatickým postižením z 6–8 měsíců na 4–6 let. Tento úspěch je však spojen s vysokou cenou léčby, a proto by mělo být jasné určeno, kdo bude mít z léčby největší benefit. Dnes je tato léčba určena pro pacienty s metastatickým postižením a dobrým performance status (PS), ale cytoredukční význam nefrektomie v daném stadiu má stále svůj význam. V současné době probíhá mnoho studií, které hledají význam adjuvantní léčby u high-risk nádorů, roli cytoredukčního výkonu v porovnání s léčbou pouze TKI a použití neoadjuvance v léčbě metastatického světlobuněčného renálního karcinomu. Odpověď na otázku, zda má chirurgická léčba metastáz nějaký význam v době dostupnosti TKI, zněla: „má, pacienti mohou dosáhnout dlouhou dobu přežití po odstranění metastáz, nicméně multimodální léčba je nutná k dosažení lepších výsledků“.

*MUDr. Monika Szakácsová, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: monika.szakacsova@email.cz*

KARCINOM PROSTATY

Téma karcinomu prostaty bylo opět rozděleno do tří přehledných bloků – prevence, screening a diagnostika karcinomu prostaty (KP) v prvním bloku, léčba lokalizovaného/lokálně pokročilého KP ve druhém bloku a v posledním již tradičně management metastatického onemocnění.

První den byly v přednášce prof. Schmitz-Drägera zmíněny epidemiologické studie k prevenci KP, část sdělení pak byla věnována i efektu chemoprevence inhibitory 5- α -reduktázy a dalšími léky na vznik KP. Profesor Hugosson z Gothenburgu seznámil publikum s výsledky dostupných studií pro screening KP. Benefit screeningu je již v současnosti jednoznačně prokázán, otázkou podle něj ale zůstává, koho a jakým způsobem vyšetřovat. Prof. Djavan prezentoval praktické aspekty opakované biopsie prostaty a zdůraznil nízkou senzitivitu a specificitu jednotlivých klinických parametrů pro predikci KP v biopsii. Principem opakované biopsie pak může být navýšení vzorků, změna schématu biopsie, uplatnění nomogramů a nových markerů nebo využití zobrazovacích metod. Zatím nezodpovězenou otázkou zůstává, kdy skončit s biopsiemi u individuálního pacienta.

Ve druhém dni byly uvedeny přednášky profesora Heidenreicha o aktivním sledování (AS) a jeho postavení v současném managementu KP. Skutečnost, že až polovina biopsických nálezů může být klasifikována jako nádory nízkého rizika, ospravedlňuje použití metody AS v každodenní praxi. Problémem zůstává nejednotnost klinických protokolů, nízká přesnost nomogramů v odhadu definitivní patologické klasifikace, zatím krátká doba sledování pacientů a nejasný vliv na celkové a nádorově-specifické přežití. Profesor Wiegel z Ulmu vystoupil na poli urologického kongresu jako obhájce radikální radioterapie a pokusil se přesvědčit publikum o srovnatelných výsledcích léčby zářením vzhledem k výsledkům radikální prostatektomie. Zmínil fakt, že zatím neexistuje žádná randomizovaná studie, která by dala jasnou odpověď na tuto otázku, a že pravděpodobně nikdy taková práce nevznikne. Okrajově také zmínil nově se rozvíjející metody protonové terapie.

Poslední den se profesor Van Poppel ve své přednášce věnoval radikální léčbě lokálně pokročilého KP. V posledních 10 letech se počet pacientů léčených chirurgicky více než zdvojnásobil, problémem zůstává nejednoznačná definice vysoko-rizikového KP a obtížný odhad konečné patologické klasifikace, včetně pozitivních okrajů. V multicentrické studii bylo zahrnuto 1632 pacientů s KP vysokého rizika a byl vytvořen nomogram pro predikci klasifikace pT2-3, N0 s negativními chirurgickými okraji. Tito pacienti mají desetileté nádorově-specifické přežití dosahující sta procent.

Dr. Kramer z vídeňského pracoviště prezentoval současné poznatky o imunoterapii KP. Představil prostatu jako orgán s jasně definovaným imunologickým pozadím a zaměřil se na nejnovější metody ovlivnění reakcí imunitního systému ve vztahu ke KP. Studie IMPACT testovala sipuleucel-T proti placebo a prokázala benefit přežití o 4,1 měsíce s minimálními nežádoucími účinky, ale také prakticky nulovou objektivní odpověď pacientů na léčbu. Vakcína Prostavac přinesla ještě větší benefit celkového přežití proti placebo (25,1 vs. 16,6 měsíců), ačkoliv doba dogrese byla paradoxně v obou skupinách stejná. V imunoterapii KP je tedy ještě mnoho neznámého a dlouhodobé výsledky léčby jsou zatím sporné.

Profesor Kurt Miller v úvodním snímku ukázal předpověď počasí v Hamburku na následující dny a zdůraznil, že i pro metastatický KP opět bude v nejbližší době hodně slunce a příjemných teplot. Následovala série snímků přinášející informace o denosumabu, cabazita-

xelu, MDV3100, abirateronu a orteronelu, větší pozornost byla věnována preparátu alfaradin (radium-223), který ve studii ALSYMPCA prokázal delší čas do první kostní komplikace, ale neočekávaně i delší celkové přežití (14,0 vs. 11,2 měsíců). Ve své předpovědi do dalších let zmínil také cabozantinib s kompletní odpovědí na léčbu asi u pětiny pacientů, hormonální látku TOK-001 nebo kombinaci anticlusterinu OGX-001 s docetaxelem.

Kongres ESOU je v současnosti pravděpodobně tím nejlepším na poli evropské onkourologie, sdělení jsou na světové úrovni a o schopnostech přednášejících svědčí i fakt, že profesor Heidenreich operativně „zaskočil“ za chybějícího kolegu a přes noc dopracoval další sdělení na téma, kterému se v posledních letech prakticky nevěnuje.

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: otakar.capoun@seznam.cz

ZPRÁVA O ÚČASTI REZIDENTŮ NA VÝROČNÍ KONFERENCI SLOVENSKÉ UROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI V MARTINĚ

Ve dnech 6.–8. června 2012 se ve městě národní kultury Slovenska – Martině – konala 19. výroční konference Slovenské urologické společnosti (SUS). Za laskavé podpory vedení SUS a souhlasu Výboru České urologické společnosti (ČUS) jsme jako rezidenti byli opět osloveni, aby se deset z nás této akce zúčastnilo. Mail s informacemi jsme rozeslali na 100 adres rezidentů, o losování projevil zájem 15 lékařů, z nichž čtyři nebyli členy ČUS. Proti loňskému setkání ve Skalici se tedy letos již podařilo využít pozvání profesora Klimenta na sto procent. Jediným nákladem pro nás byly výdaje za dopravu.

Konference probíhala v moderní budově Aula Magna místní lékařské fakulty s vynikajícím zázemím a technickým vybavením. Celkem bylo předneseno téměř sto sdělení, včetně několika vyzvaných state-of-the-art přednášek. Blok obsáhlé pediatrické sekce celou konferenci v prvním odpoledni zahajoval. Jako obvyk-

le byl v rámci národního kongresu uspořádán i kurz Evropské školy urologie (ESU), který se věnoval managementu striktur močové trubice. Profesor Boccon-Gibod z Paříže i dr. Lumen z Gentu přednesli sdělení výjimečné kvality s názornou obrazovou dokumentací. Kazuistiky pacientů s traumaty uretry a otázky pro panelovou diskuzi připravili zástupci martinéské kliniky. Z českých pracovišť pocházela více než polovina sdělení, dvě z nich přednesli i čeští rezidenti. Většina prací byla prezentována formou pěti- až sedmiminutových přednášek, prostor byl ale i pro přihlášené komentované posterů. Organizátorům se navíc podařilo zajistit bezplatný tisk posterů.

Orchestr Cigánski diabli a lidová hudba Sláček se postaraly o strhující tempo společenského večera v hotelu Turiec. Tam jsme se také setkali se slovenskými rezidenty a domluvili další spolupráci. Budeme usilovat o zpřístupnění vzdělávacích akcí i slovenským mladým léka-