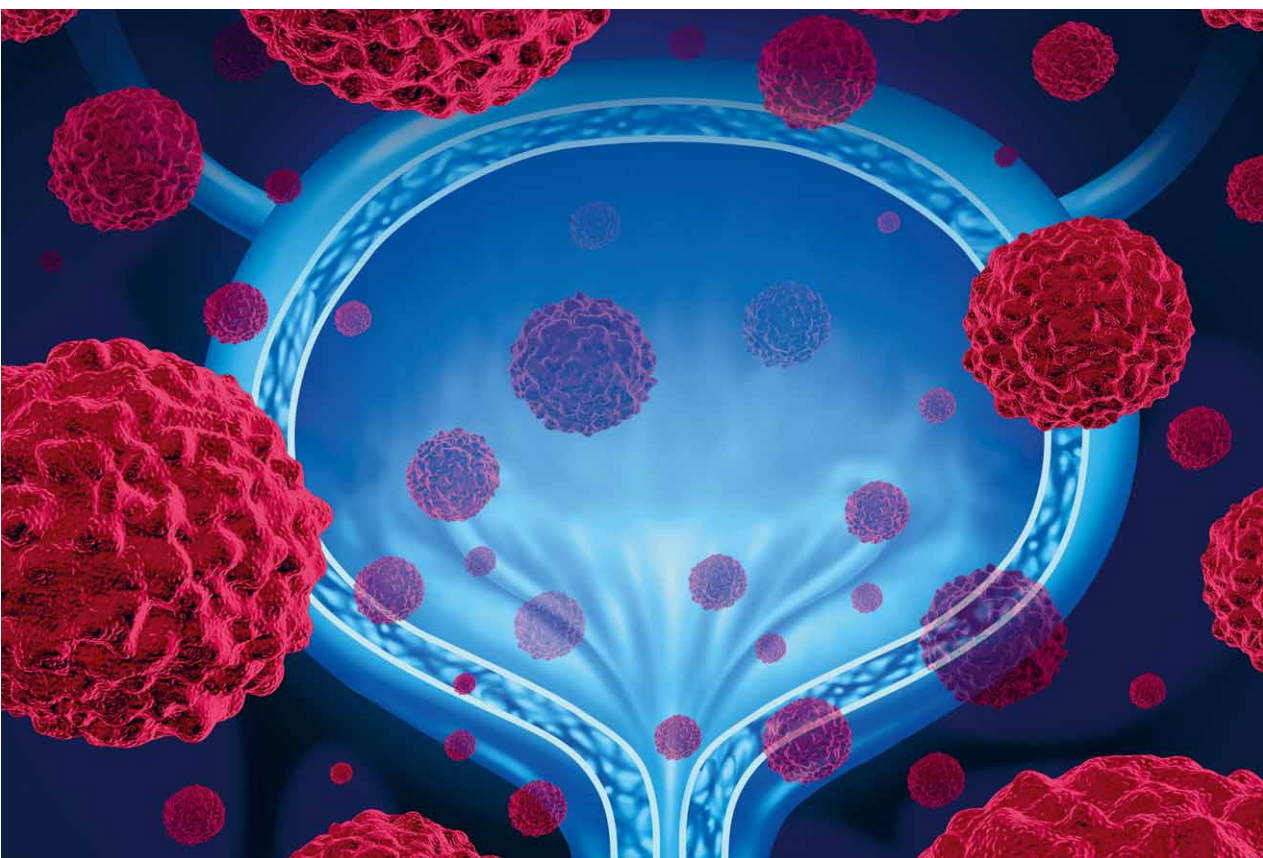


Alexandr Poprach a kolektiv

Zhoubné nádory močového měchýře





Alexandr Poprach a kolektiv

Zhoubné nádory močového měchýře

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., a kolektiv

Zhoubné nádory močového měchýře

Kompletní seznam autorů je na stranách 9–10.

Recenzent:

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Kapitola 9.3.1 byla podpořena grantem MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

Kapitola 9.3.3 byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky, projekt č. NV19-08 -00250.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2021

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8004. publikaci

Odpovědná redaktorka Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 168

Praha 2021

Vytiskla tiskárna TNM PRINT s.r.o., Nové Město.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4197-5 (ePub)

ISBN 978-80-271-4196-8 (pdf)

ISBN 978-80-271-2503-6 (print)

Obsah

Seznam autorů	9
Předmluva	11
1 Epidemiologie zhoubného novotvaru močového měchýře v České republice	12
<i>Denisa Krejčí, Lucie Pehalová, Ladislav Dušek</i>	
1.1 Zhoubné novotvary močového měchýře v České republice	12
1.2 Trendy incidence, mortality a prevalence	12
1.3 Věk pacientů a klinické stadium	14
1.4 Regionální a mezinárodní srovnání	16
1.5 Novotvary <i>in situ</i> močového měchýře	18
2 Etiologie a patogeneze nádorů močového měchýře	19
2.1 Zevní etiologické faktory	19
<i>Jiří Navrátil</i>	
2.2 Dědičné příčiny spojené se vznikem nádorů močového měchýře	20
<i>Lenka Foretová</i>	
2.3 Molekulární patologie nádorů močového měchýře	23
<i>Jaroslav Juráček, Petra Veselá, Ondřej Slabý</i>	
2.3.1 Molekulární biologie uroteliálního karcinomu	23
2.3.2 Epigenetické změny nádorů močového měchýře	26
2.3.3 Molekulární klasifikace nádorů močového měchýře	27
3 Příznaky nádorů močového měchýře	31
<i>Antonín Brisuda</i>	
4 Urologické vyšetření pacientů s nádory močového měchýře	32
<i>Antonín Brisuda</i>	
4.1 Fyzikální vyšetření	32
4.1.1 Ultrazvukové vyšetření	32
4.1.2 Endoskopická diagnostika	32
5 Zobrazovací metody a intervenční radiologie	40
<i>Jan Křístek, Michal Standara</i>	
5.1 Vyšetřovací metody	41
5.1.1 Vylučovací urografie	41
5.1.2 Cystografie	41
5.1.3 Ascendentní pyelografie	41

5.1.4	Ultrasonografie	42
5.1.5	CT a CT vylučovací urografie	43
5.1.6	Magnetická rezonance	45
5.2	Kontrolní vyšetření u pacienta po operaci	48
5.3	Kritéria RECIST	49
5.4	Intervenční radiologie	50
6	TNM klasifikace nádorů močového měchýře a jejich prognóza	53
	<i>Michal Staník</i>	
6.1	Změny v 8. vydání TNM klasifikace karcinomu močového měchýře	54
6.2	Stadia karcinomu močového měchýře	55
6.2.1	Stadium 0a, 0is, I (Ta–T1N0M0)	55
6.2.2	Stadium II (T2N0M0)	56
6.2.3	Stadium IIIA (T3–4aN0M0; T1–4aN1M0)	57
6.2.4	Stadium IIIB (T1–4aN2–3M0)	57
6.2.5	Stadium IVA (cT4b nebo cM1a)	57
6.2.6	Stadium IVB (cM1b)	58
6.3	Budoucnost TNM klasifikace	58
7	Histologická klasifikace nádorů močového měchýře	61
	<i>Kristýna Pivovarová</i>	
7.1	Uroteliální léze	63
7.1.1	Uroteliální neinvazivní léze	63
7.1.2	Infiltrativní uroteliální karcinom	66
7.1.3	Uroteliální karcinom a klasifikace WHO 1973	68
7.1.4	Močová cytologie a uroteliální karcinom	68
7.2	Epiteliální neoplazie jiné než uroteliální karcinom	70
7.2.1	Dlaždicobuněčné/skvamózní neoplazie	70
7.2.2	Glandulární neoplazie	71
7.2.3	Urachální karcinom	71
7.2.4	Nádory müllerianského typu	71
7.2.5	Neuroendokrinní tumory	72
7.3	Mezenchymální tumory	73
7.4	Ostatní nádory	75
7.5	Molekulární podtypy nádorů močového měchýře	75
8	Prognostické a prediktivní biomarkery u nádorů močového měchýře	80
	<i>Jaroslav Juráček, Ondřej Slabý</i>	
8.1	Prognostické markery	81
8.1.1	Tkáňové prognostické markery	81

8.1.2	Nekódující RNA	81
8.1.3	Cirkulující prognostické markery	82
8.2	Prediktivní markery	83
8.2.1	Prediktivní markery pro imunoterapii	83
8.2.2	Prediktivní markery pro chemoterapii	84
8.2.3	Prediktivní markery pro cílenou léčbu	84
9	Léčba pacientů s uroteliálními nádory močového měchýře	89
9.1	Léčba svalovinu neinvadujícího onemocnění, sledování pacientů po léčbě a jejich prognóza	89
	<i>Otakar Čapoun</i>	
9.1.1	Studená biopsie	89
9.1.2	Transuretrální resekce	89
9.1.3	Instilační léčba	97
9.1.4	Rizikové skupiny a sledování pacientů	103
9.2	Léčba svalovinu invadujícího onemocnění	107
9.2.1	Radikální cystektomie	107
	<i>Otakar Čapoun</i>	
9.2.2	Neoadjuvantní léčba u karcinomu močového měchýře	120
	<i>Milan Král</i>	
9.2.3	Radioterapie	125
	<i>Pavel Krupa</i>	
9.3	Léčba lokálně pokročilého a metastatického onemocnění, sledování pacientů po léčbě a jejich prognóza	130
9.3.1	Chemoterapie a cílená léčba uroteliálního karcinomu	130
	<i>Tomáš Büchler, Aneta Rozsypalová</i>	
9.3.2	Postavení radioterapie	136
	<i>Pavel Krupa</i>	
9.3.3	Postavení imunoterapie	139
	<i>Alexandr Poprach, Radek Lakomý</i>	
10	Léčba pacientů s jinými než uroteliálními nádory močového měchýře	154
	<i>Jana Katolická</i>	
10.1	Spinocelulární karcinom močového měchýře (SCC)	154
10.1.1	Spinocelulární karcinom non-bilharziální (NB-SCC)	154
10.1.2	Spinocelulární karcinom bilharziální (spojený se schistosomózou) ..	155
10.1.3	Léčba spinocelulárního karcinomu močového měchýře	155
10.2	Adenokarcinomy močového měchýře	155
10.2.1	Adenokarcinom vycházející z urachu	155

10.2.2	Primární adenokarcinom močového měchýře	156
10.2.3	Adenokarcinomy močového měchýře jiné primární lokalizace (metastatické nebo lokálně pokročilé)	156
10.2.4	Léčba adenokarcinomů močového měchýře	156
10.3	Neuroendokrinní nádory karcinomu močového měchýře	157
10.3.1	Malobuněčný karcinom močového měchýře	157
10.3.2	Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom močového měchýře	158
10.3.3	Dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor	158
10.4	Mezenchymální nádory	158
10.4.1	Sarkomy močového měchýře	158
10.5	Karcinosarkom močového měchýře	158
10.5.1	Léčba karcinosarkomu močového měchýře	159
10.6	Imunoterapie a cílená léčba non-urotelálních karcinomů močového měchýře	159
Souhrn		162
Summary		163
Seznam zkratek		164
Rejstřík		167

Seznam autorů

Editor

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Autoři

MUDr. Antonín Brisuda, FEBU, Ph.D.

Urologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU

Urologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno
Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Mgr. Jaroslav Juráček, Ph.D.

CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkochirurgické oddělení, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

MUDr. Milan Král, Ph.D.

Urologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc

RNDr. Denisa Krejčí

Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno
Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

MUDr. Pavel Krupa, Ph.D.

Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Jan Křístek, Ph.D.

Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

RNDr. Lucie Pehalová

Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno
Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

MUDr. Kristýna Pivovarčíková, Ph.D.

Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Aneta Rozsypalová

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

MUDr. Michal Standara

Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

Oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Mgr. Petra Veselá

CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

Předmluva

V poslední době jsme svědky rychlého pokroku v diagnostice a léčbě řady onkologických onemocnění. Bohužel u mnoha z nich je patrný též nárůst incidence. Typickým příkladem těchto atributů jsou i zhoubné nádory močového měchýře.

V rámci diagnostiky se čím dál více vylepšují endoskopické možnosti, taktéž neinvazivní diagnostické techniky charakteru tekuté biopsie se zřejmě brzy dostanou do klinické praxe. Vývoj a zdokonalování zobrazovacích metod nestojí stranou. Nejedná se jen o pokrok v rámci výpočetní tomografie, ale především vizualizace nádoru a jeho vztahu ke stěně močového měchýře a okolí za pomoci magnetické rezonance představuje novou dimenzi v neinvazivním stagingu tohoto onemocnění. Poznání mnoha patogenetických procesů kancerogeneze zhoubných nádorů močového měchýře umožňuje kromě obvyklé typizace histologických jednotek i jejich další subtypizaci, která vypovídá o charakteru a chování dané histologické jednotky, ale nově i o možné prognostické hodnotě. Naprostými novinkami v této oblasti jsou i objevy možných prediktivních faktorů pro různé typy terapie, které umožňují cílení účinné, ale někdy nákladné a potenciálně toxické léčby.

V rámci chirurgické léčby dochází k výraznému zlepšování operačních technik neinvazivních i invazivních nádorů močového měchýře, které vede ke snížení počtu rekurencí, progresí a časných a/nebo pozdních komplikací. Nové techniky radioterapie zaručují zachování potenciální kurability v indikovaných případech uroteliálního karcinomu, opět se snížením počtu akutních a chronických nežádoucích účinků. Impozantní jsou též nové možnosti systémové léčby, kdy kromě nových typů cytostatik a cílené léčby se čím dál více uplatňuje imunoterapie checkpoint inhibitory, která již našla své neotřesitelné místo v léčbě lokálně pokročilých inoperabilních nebo metastatických nádorů močového měchýře. Velmi povzbudivé výsledky pak tato léčba prokazuje v perioperační indikaci a nově též i u svalovinu neinvadujících nádorů, kde imunoterapie, podle prvotních studií, snižuje jak riziko rekurence, tak progresi.

V této monografii jsme se pokusili o přehled důležitých informací zahrnujících jak diagnostické, tak léčebné možnosti. Snahou autorů této knihy je být co nejaktuálnější, to ale v současném tempu vývoje není jednoduché. Čtenář by neměl být zahlcený množstvím informací, ale měl by získat rychlou orientaci v popisované problematice. Posouzení, zda jsme vytyčené cíle splnili, přenecháváme již na vás.

Alexandr Poprach
Brno, únor 2021

1 Epidemiologie zhoubného novotvaru močového měchýře v České republice

Denisa Krejčí, Lucie Pehalová, Ladislav Dušek

Úvod

Hlavním zdrojem dat o epidemiologii zhoubných nádorů (ZN) je Národní onkologický registr (NOR).⁽¹⁾ NOR je v České republice jediným plošným zdrojem dat informujícím o klinickém stadiu nádorového onemocnění v době diagnózy. Dnes je NOR nedílnou součástí komplexní onkologické péče a při úplném pokrytí 100 % české populace obsahuje za období 1977–2017 více než 2,5 milionu záznamů. Registrace novotvarů je legislativně zakotvena a je povinná. Široké veřejnosti jsou data přístupná na webovém portálu epidemiologie nádorů na adrese www.svod.cz,⁽²⁾ detailní informace o urologických malignitách lze nalézt na specializovaném portálu www.uroweb.cz.⁽³⁾ U diagnózy ZN močového měchýře (C67) je u pacienta započítáno pouze první hlášené onemocnění pro tuto diagnózu. Toto omezení je provedeno na základě doporučení Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny.⁽⁴⁾ Jako součást monitoringu vývoje české populace zpracovává Český statistický úřad údaje o demografické struktuře obyvatelstva ČR. Data postihují demografické charakteristiky populace, zejména celkový počet obyvatel, věkovou strukturu, očekávanou délku života atd.⁽⁵⁾ Zdrojem údajů o populační mortalitě ZN v ČR je databáze příčin úmrtí, kterou rovněž zpracovává Český statistický úřad dle mezinárodních metodik na základě údajů z Listu o prohlídce zemřelého.⁽⁶⁾

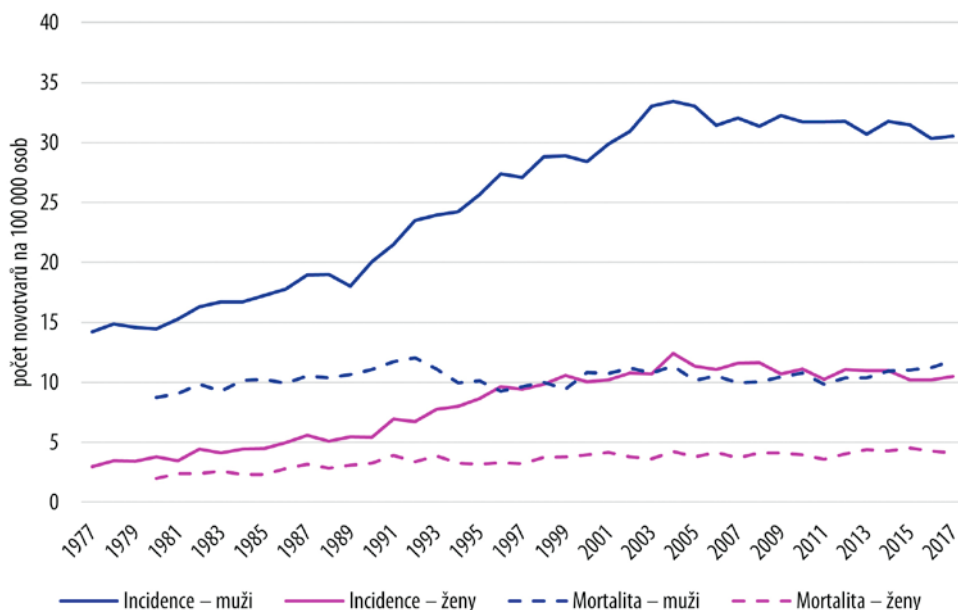
1.1 Zhoubné novotvary močového měchýře v České republice

Zhoubné novotvary močového měchýře jsou po nádorech prostaty a ledviny třetím nejčastějším maligním onemocněním v urologii a osmým nejčastějším zhoubným novotvarem kromě nemelanomových kožních nádorů v populaci ČR (3,7 % všech ZN bez C44). Podle posledních dostupných dat NOR z období 2013–2017 jde u mužů o pátou nejčastější malignitu kromě nemelanomových kožních nádorů (5,1 % všech ZN bez C44), u žen jsou ZN močového měchýře až na 14. místě (2,1 % všech ZN bez C44).

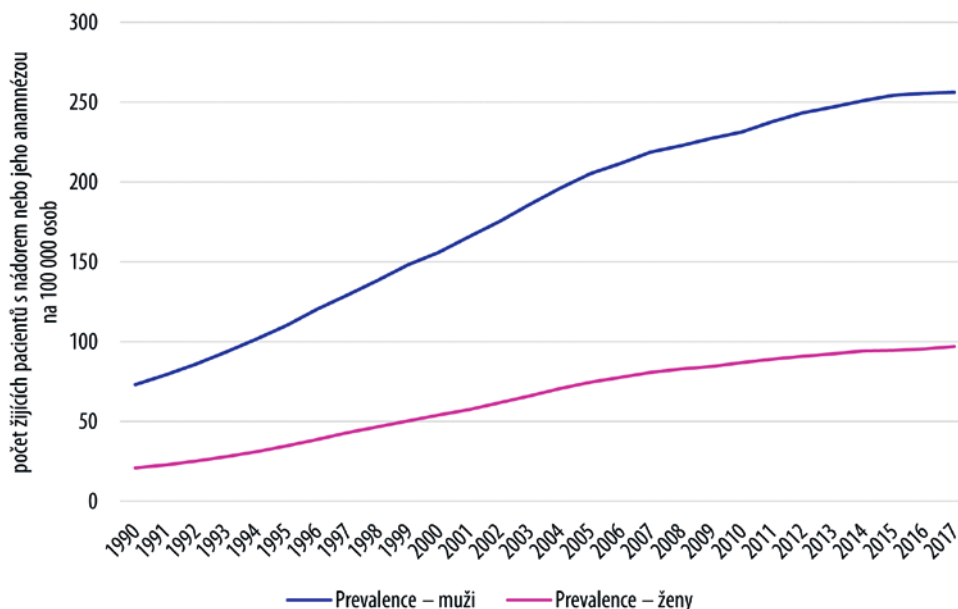
ZN močového měchýře byly v rámci onkologických diagnóz desátou nejčastější příčinou úmrtí v období 2013–2017 (3,0 % všech úmrtí na ZN). Z urologických diagnóz tvoří třetí nejčastější příčinu úmrtí po ZN prostaty a ZN ledviny. U mužů se jedná o osmou nejčastější příčinu úmrtí na ZN (3,8 % všech úmrtí na ZN), u žen zaujímají ZN močového měchýře 15. místo (1,9 % všech úmrtí na ZN).

1.2 Trendy incidence, mortality a prevalence

Incidence ZN močového měchýře vykazovala dlouhodobě rostoucí trend přibližně do roku 2004, po tomto roce je patrná stabilizace trendu (obr. 1.1). V roce 2017 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 2155 případů, tedy 20,4 na 100 000 osob, což bylo



Obr. 1.1 Vývoj incidence a mortality zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) dle pohlaví, přepočet na 100 000 osob. Zdroj dat mortality: od roku 1994 Český statistický úřad.



Obr. 1.2 Vývoj prevalence zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) dle pohlaví, přepočet na 100 000 osob

o 1,3 % více v porovnání s předchozím rokem. U tohoto typu nádoru výrazně převažuje výskyt u mužů, poměr zastoupení mužů a žen v roce 2017 byl 2,9 : 1. Mortalita C67 je v dlouhodobém trendu stabilizovaná. V souvislosti se ZN močového měchýře v roce 2017 zemřelo 836 osob, tj. 7,9 úmrtí na 100 000 osob, což bylo o 2,6 % více než v předchozím roce. Prevalence ZN močového měchýře setrvale narůstá. K 31. 12. 2017 žilo v ČR 18 557 osob s tímto onemocněním, tj. 175,2 případu na 100 000 osob. Ve srovnání s předchozím rokem tak vzrostl počet žijících osob s touto diagnózou o 0,6 %. Prevalence ZN močového měchýře je v dlouhodobém trendu podobně jako incidence výrazně vyšší v populaci mužů než v populaci žen, poměr zastoupení mužů a žen v roce 2017 byl 2,6 : 1 (obr. 1.2).

1.3 Věk pacientů a klinické stadium

Věkové složení osob s hlášeným ZN močového měchýře je charakteristické převahou osob ve věku nad 60 let. V období 2013–2017 byl v ČR střední věk nově nemocných 71 let, 50 % pacientů bylo ve věku 64–78 let. U mužů je střední věk nemocných 70 let (50 % nemocných je ve věku 64–77 let), u žen 72 let (50 % nemocných je ve věku 65–80 let) (tab. 1.1). Dle zastoupení věkových skupin u nově nemocných v České republice bylo nejvíce pacientů ve věku 65–69 let (obr. 1.3). Nejvyšší věkově specifická incidence tohoto onemocnění byla zaznamenána ve věku nad 70 let (obr. 1.4).

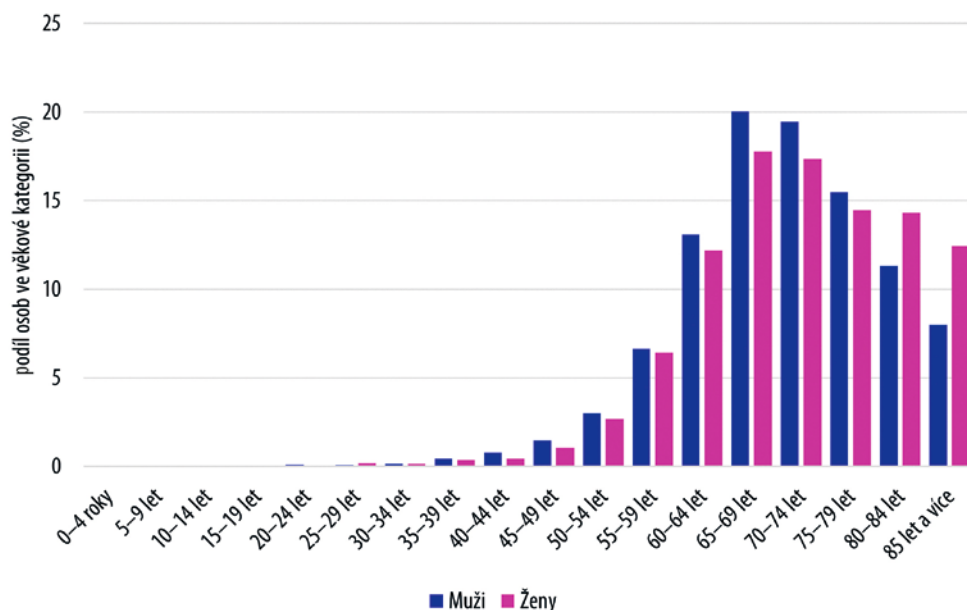
Tab. 1.1 Základní epidemiologické charakteristiky zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) v České republice

	Muži	Ženy	Celkem
Incidence¹			
absolutní počet (2017)	1590	565	2155
počet na 100 000 osob (2017)	30,5	10,5	20,4
podíl ze všech zhoubných novotvarů bez C44 (2013–2017)	5,1 %	2,1 %	3,7 %
kumulativní riziko vzniku nádoru do 75 let (2013–2017)	1,8 %	0,5 %	1,1 %
věk nemocných: medián (25–75% kvantil) (2013–2017)	70 (64–77)	72 (65–80)	71 (64–78)
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR (W) ²	19.	17.–18.	18.–19.
Mortalita³			
absolutní počet (2017)	614	222	836
počet na 100 000 osob (2017)	11,8	4,1	7,9
podíl na mortalitě na zhoubné novotvary (2013–2017)	3,8 %	1,9 %	3,0 %
podíl na celkové mortalitě populace (2013–2017)	1,0 %	0,4 %	0,7 %
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR (W) ²	20.–21.	10.–12.	18.–19.
Prevalence (k 31. 12. 2017)¹			
absolutní počet	13 338	5219	18 557
počet na 100 000 osob	256,1	97,0	175,2

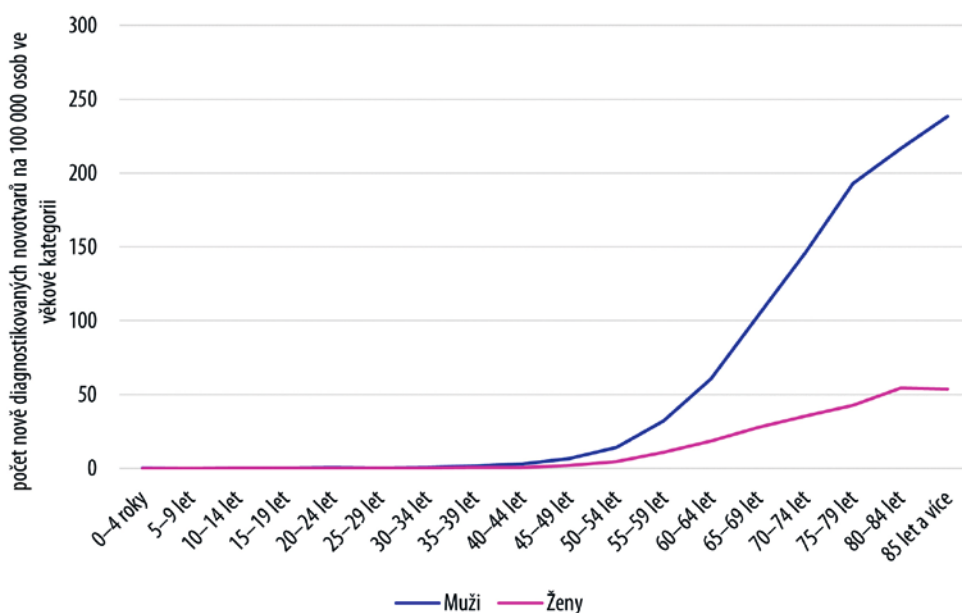
¹ Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

² studie GLOBOCAN 2018, počet na 100 000 osob, věkově standardizováno na světový věkový standard

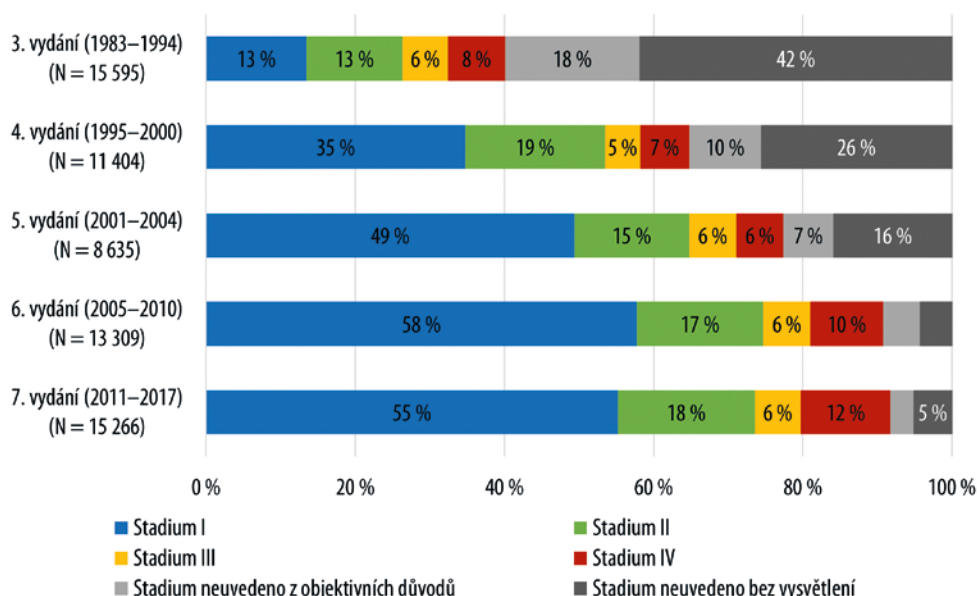
³ Český statistický úřad



Obr. 1.3 Věková struktura zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) dle pohlaví, období 2013–2017



Obr. 1.4 Věkově specifická incidence zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) dle pohlaví, období 2013 až 2017



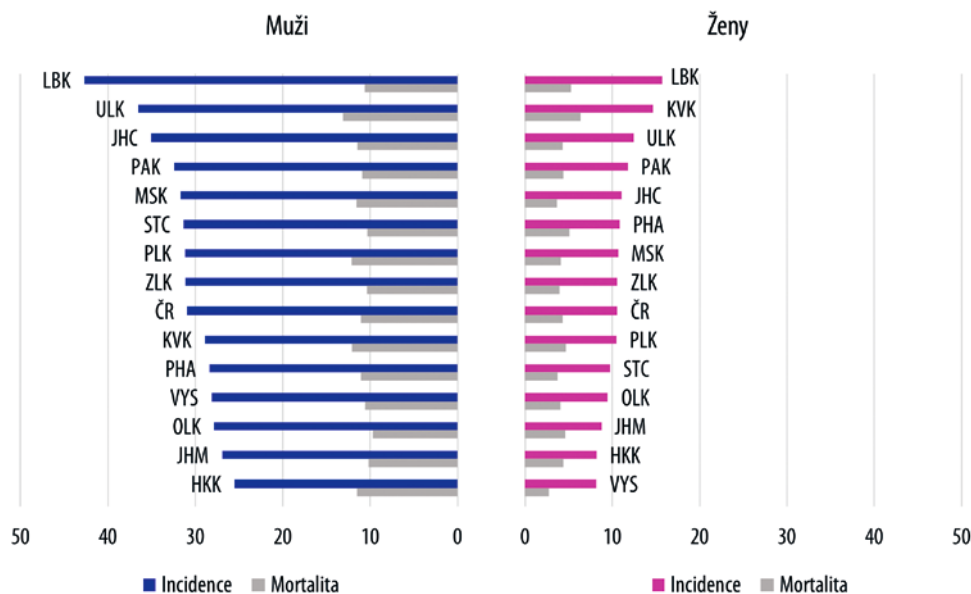
Obr. 1.5 Zastoupení klinických stadií zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) dle vydání TNM klasifikace, období 1983–2017

Z hlediska klinického stadia onemocnění dochází v průběhu času k výraznému zvýšení podílu časných stadií (klinické stadium I a II) mezi nově diagnostikovanými novotvary (obr. 1.5). V období 2013–2017 byly téměř tři čtvrtiny (73 %) nově diagnostikovaných ZN močového měchýře zachyceny v časném stadiu. Lze předpokládat, že tento faktor nejvýznamněji přispívá k dlouhodobé stabilizaci mortality.

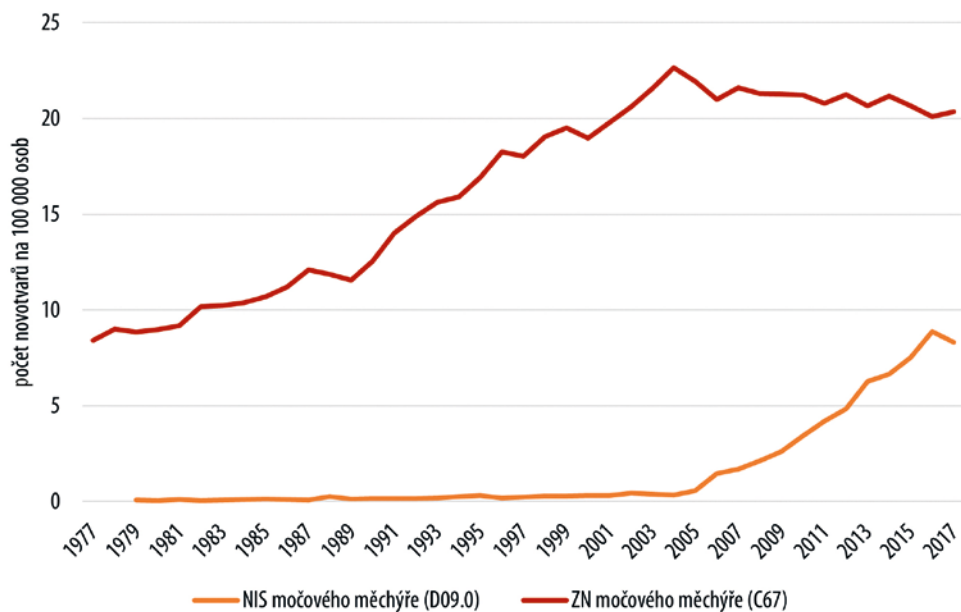
1.4 Regionální a mezinárodní srovnání

Regionální srovnání výskytu ZN močového měchýře mezi jednotlivými kraji ČR ukazuje značné rozdíly (obr. 1.6). Nejnížší hrubá incidence diagnostikovaných onemocnění v období 2013–2017 byla u mužů zaznamenána v Královéhradeckém kraji, u žen v Kraji Vysočina. Naopak nejvyšší hrubá incidence hlášených případů byla patrná pro Liberecký kraj.

Při srovnání s evropskými zeměmi je ČR na 18.–19. místě jak v incidenci ZN močového měchýře, tak i v mortalitě.⁽⁴⁾ Incidence dle ASR (W) na 100 000 osob v ČR (11,7) je z okolních zemí srovnatelná se Slovenskem (10,8), výrazně nižší je v Rakousku (6,2) a naopak vyšší v Polsku (13,5) a Německu (15,7). Z okolních zemí je výrazně vyšší mortalita v Polsku (4,8), na Slovensku (4,0), v ČR a v Německu jsou hodnoty srovnatelné (u obou 2,9) a mírně nižší hodnoty jsou zaznamenány v Rakousku (2,7). Při srovnání poměru mortality k incidenci pak ČR dosahuje hodnoty plně srovnatelné s hodnotou pro Evropskou unii (ČR 0,25; EU 0,27).



Obr. 1.6 Regionální srovnání incidence a mortality zhoubných novotvarů močového měchýře (C67) dle pohlaví – přepočten na 100 000 osob, období 2013–2017. Zdroj dat mortality: Český statistický úřad.



Obr. 1.7 Vývoj hrubé incidence novotvaru *in situ* (NIS) močového měchýře (D09.0) a zhoubných novotvarů (ZN) močového měchýře (C67)