

Urológiai tumorok onkoterápiája

dr. Ágoston Péter



Országos Onkológiai Intézet
Sugárterápiás Központ



Semmelweis Egyetem ÁOK
Onkológiai Tanszék



Az onkoteárpia helye az urológiai daganatok kezelésében

- Prosztatárák
- Húgyhólyagrák
- Péniszrák
- Hererák
- Veserák

Prognosztikus faktorok prosztatarákban (PCA)

- PSA (prosztata specifikus antigén)
- TNM status
- Gleason score

- Más faktorok
 - PSA doubling time!!
 - <3 év , >3 év
 - Pozitív biopsziás minták száma és aránya
 - Perineuralis invázió
 - Se tesztoszteron szint

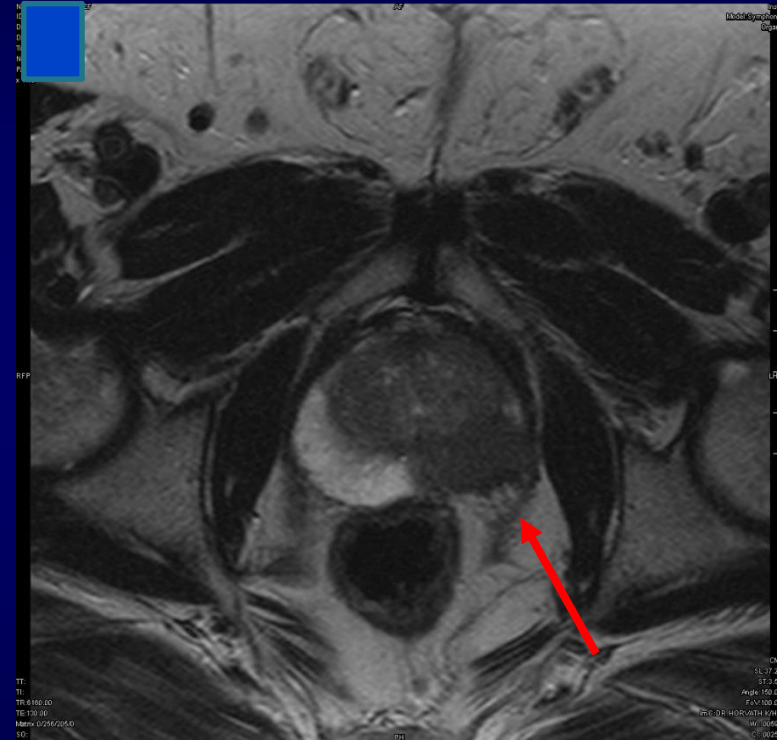
Rizikó csoportok PCA-ban D'Amico, NCCN

- Szervre lokalizált folyamat
 - Igen kis kockázat
 - T1c GS<6, PSA<10 <3/10 minta, <50 % arány
 - Kis kockázat
 - T 1,2a és PSA<10ng/ml és Gleason sc.≤ 6
 - Közepes kockázat
 - T2b, GS7, PSA≥10-20 ng/ml
 - Nagy Kockázat
 - T3-4, PSA>20ng/ml, (N+)
- Lokálisan kiterjedt tumor (T3-T4N0M0)
- Nyirokcsomó pozitív tumor (N1)
- Metasztatikus (M1)

Aktív követés

Szervre lokalizált tumor

- Indikáció
 - Szervre lokalizált folyamat
 - Kis kockázat, válogatott közepes kockázat
 - >70-75 év beteg
 - <4 biopsziás minta pozitív
- Eljárás
 - 3 havonta PSA mérés
 - 1 évnél , majd 2-3 évente rebioszia
 - Multiparametrikus MRI követni



Radikális műtét

Szervre lokalizált, lokálisan vagy regionálisan kiterjedt tumor

- Indikáció
 - T1-2N0 folyamat
 - T3, N1 válogatott betegek
- Eljárás (radikális prosztatektómia)
 - Proszтата, ondóhólyagok eltávolítása, medencei nyirokcsomó disszekció
 - Nyílt , laparoskopos, robot asszisztált
 - Szövetten függvényében RT vagy HT utókezelés
- Mellékhatások
 - Inkontinencia
 - Impotencia

Radikális sugárkezelés Szervre lokalizált, lokálisan vagy regionálisan kiterjedt tumor

- Indikáció
 - T1-2N0 folyamat
 - T3, N1
 - pT3, pN1 betegek
- Eljárás
 - Kockázati csoport függvényében medencei nyirokrégió, prosztata, ondóhólyagok besugárzása
 - Közepes kockázatban rövid, nagy kockázatban N1-ben hosszú (2-3 év) hormonkezelés
- Mellékhatások
 - Akut irritatív panaszok, bél-, hólyag- prosztata gyulladás
 - Impotencia, fibrózis, nyálkahártya vérzés a besugárzás helyén, második tumor

Radioterápiás indikációk PCA-ban

- Kuratív indikációk:
 - Primer RT
 - Nincs más kuratív kezelés
 - Külső , Brachyterápia +/- hormonterápia (HT)
 - Posztoperatív RT
 - A radikális műtét után, pT3, pN1, R1 miatt
 - Külső besugárzás +/- HT
 - Salvage (mentő) RT
 - Primer kezelés utáni lokális relapszuskor
 - Külső RT, BT +/-HT
- Palliatív RT

A prosztatarákban adott dózis az egyes indikációkban

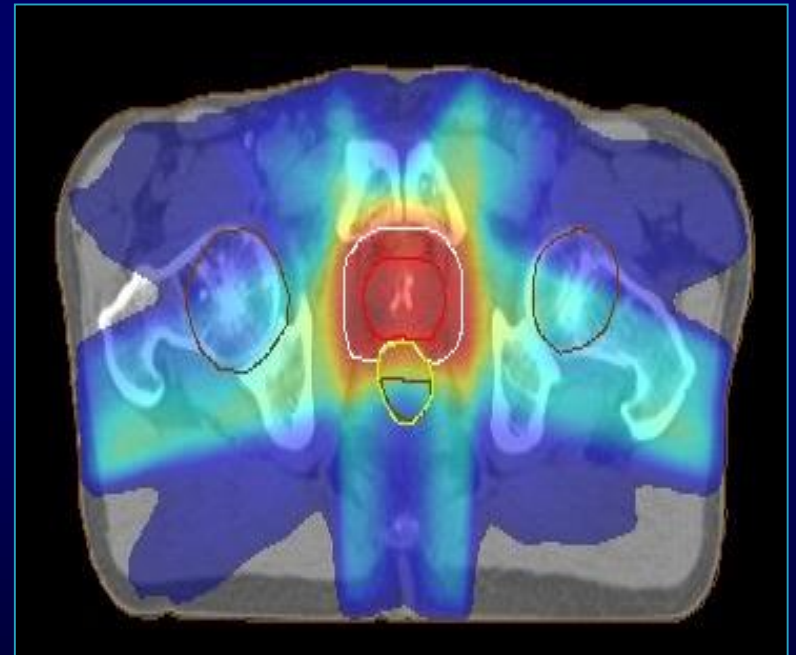
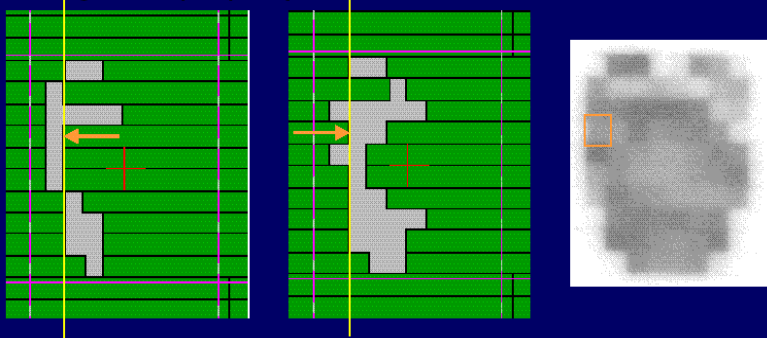
		D (Gy)
Primer RT		
	Kis kockázat	70-74
	Közepes kockázat	76-100 (!)
	Nagy kockázat	76-100 (!)
Posztoperatív		66-70
Salvage		70-74
Palliatív		20-60

Intenzitásmodulált sugárkezelés (IMRT)

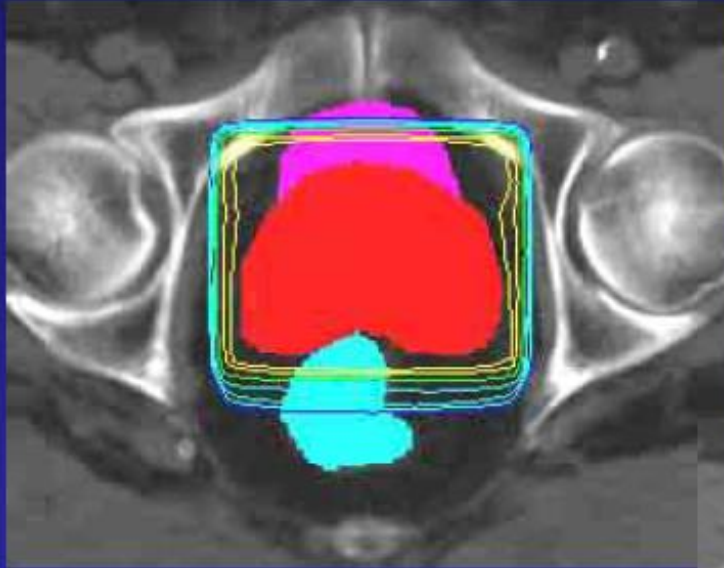
- Besugárzástervezés és sugárkezelés a céltérfogat anatómiai elhelyezkedésének és alakjának megfelelően több mezőből. A mezőkben a sugárzás intenzitása változik.

MLCs - Dose within the field

- MLCs must be very accurate for subfields to add together properly



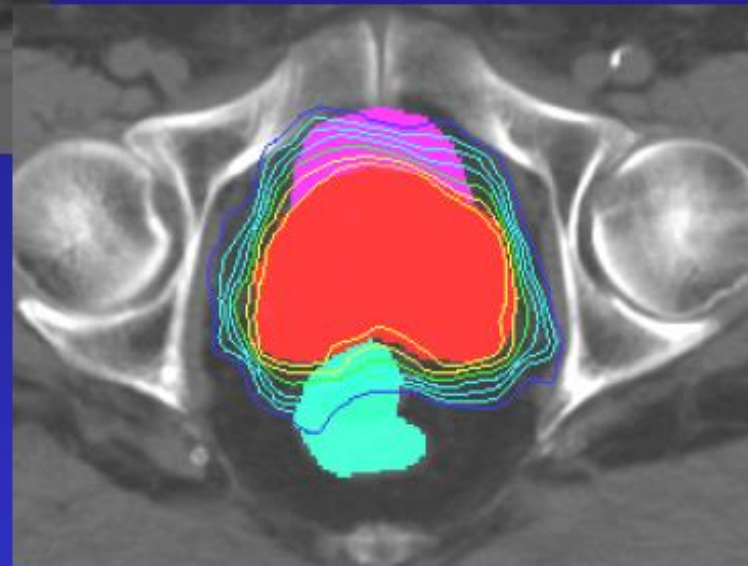
Az IMRT előnye prosztatatarák szervre lokalizált tumorainál



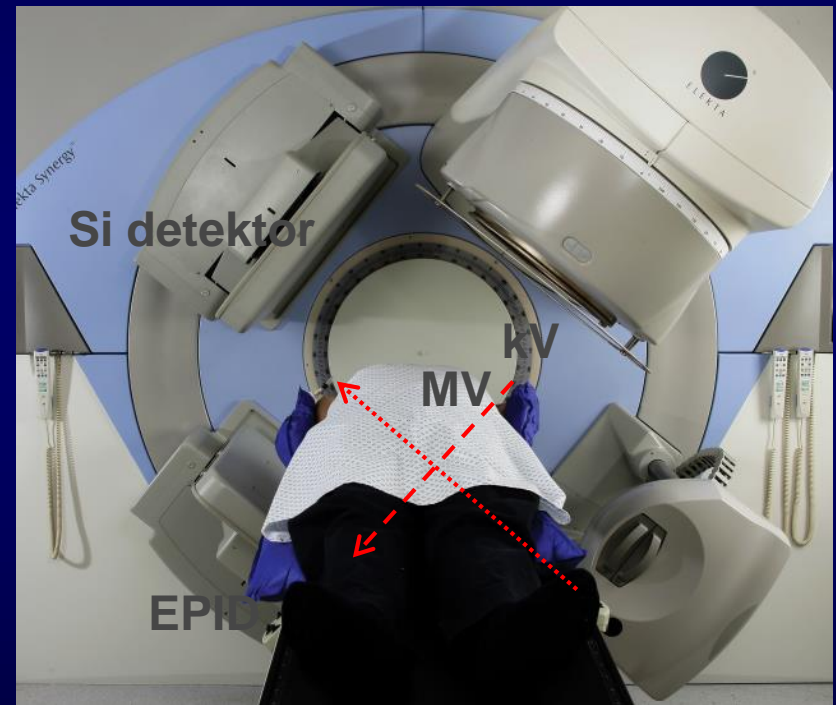
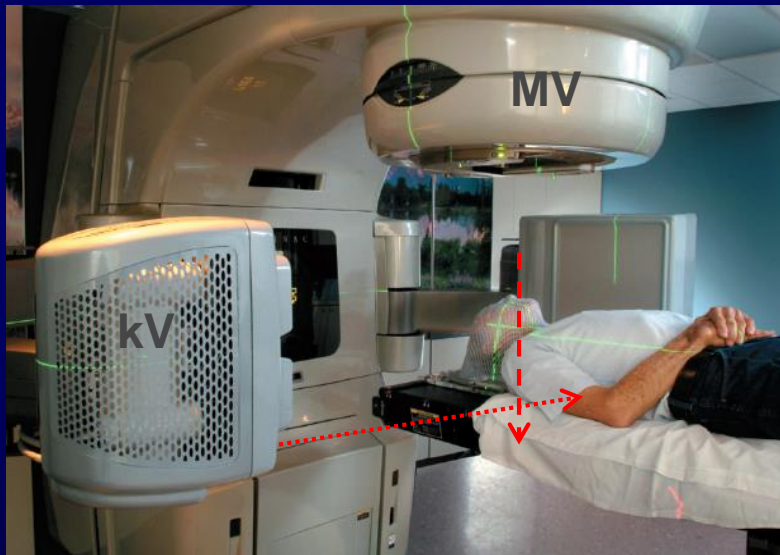
3D-Confomal

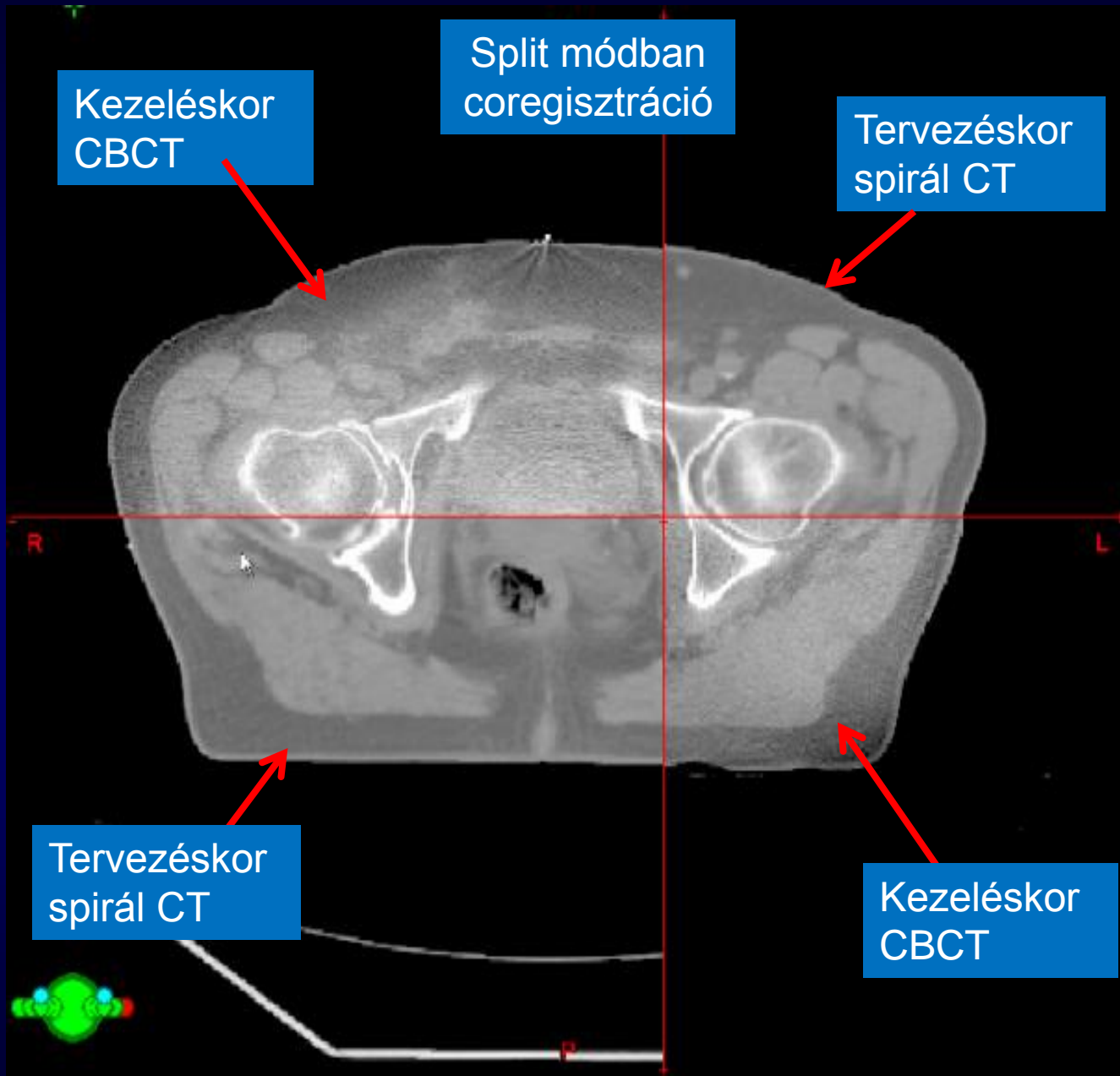
vs.

IMRT



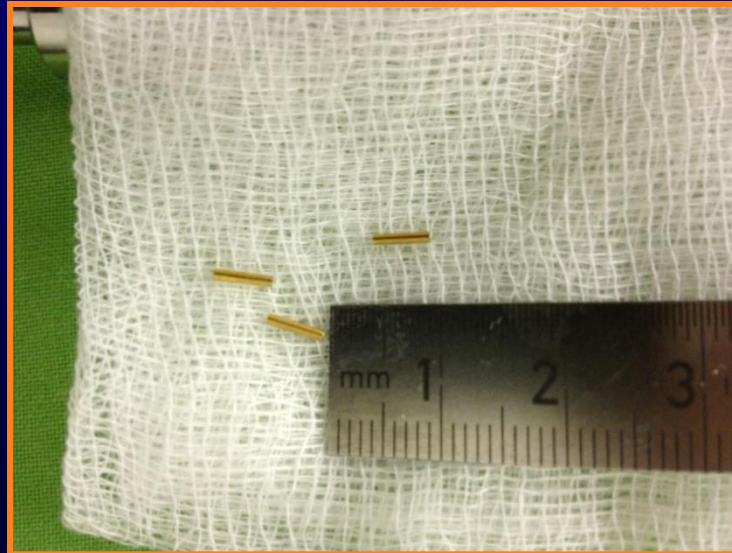
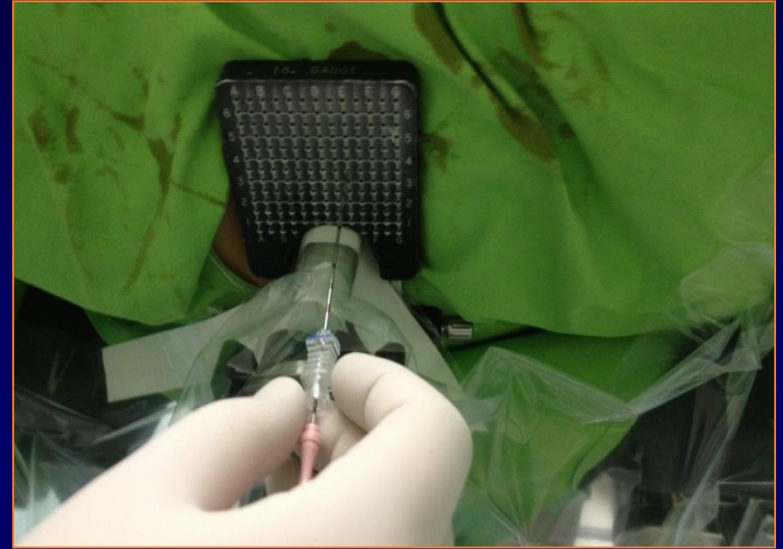
Lineáris gyorsító EPID-del és „cone beam” CT-vel



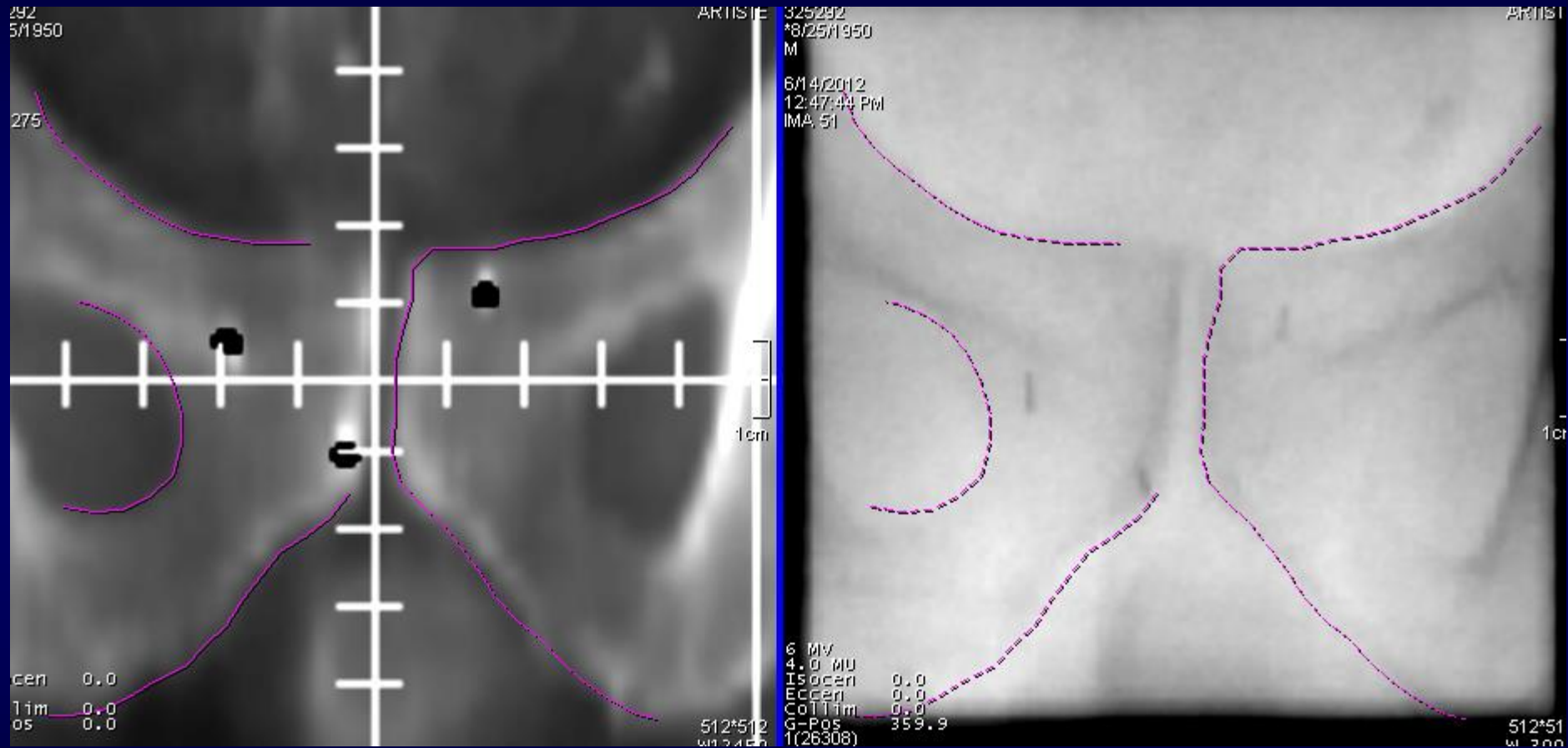


IGRT

Sugárfogó markerek beültetése a prosztatába

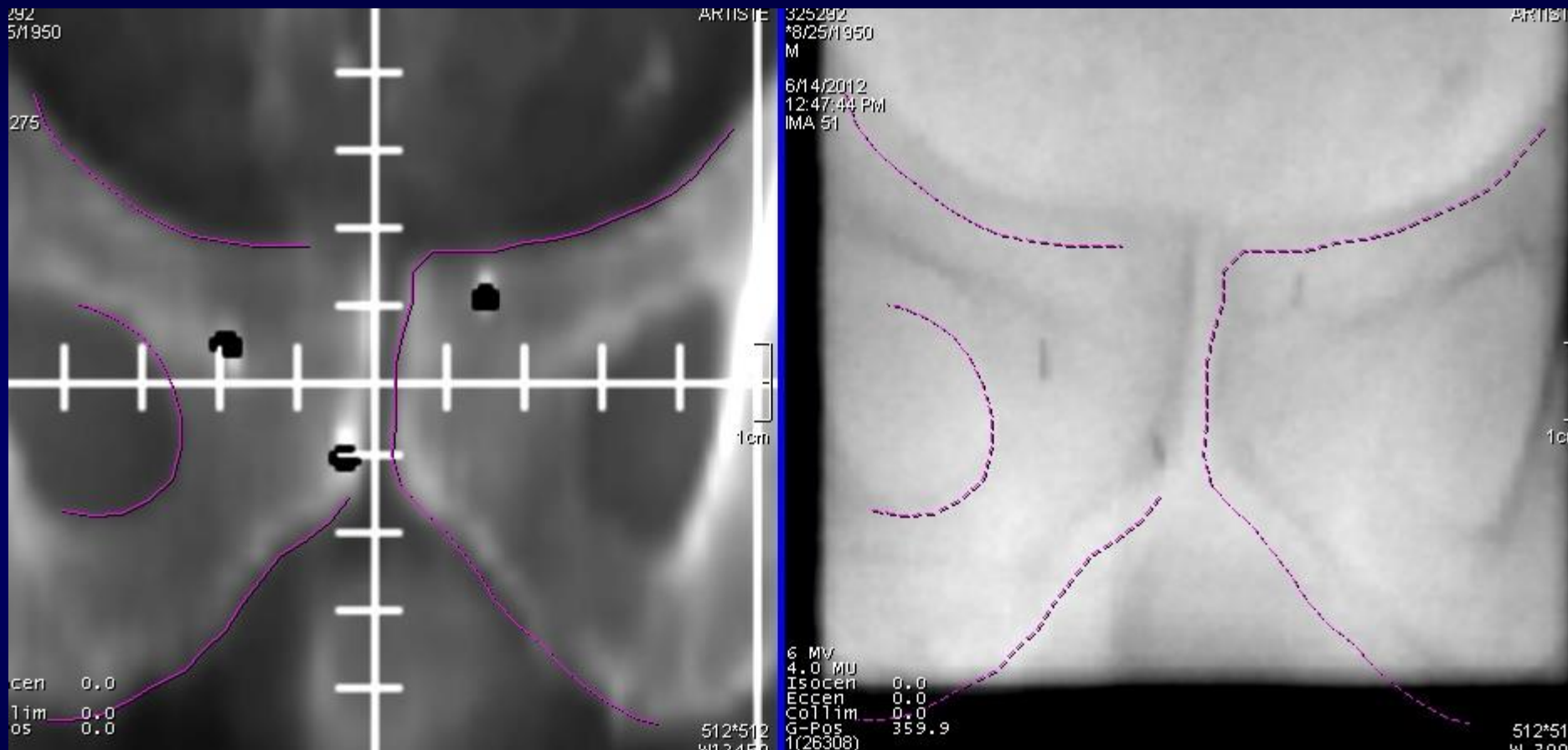


Beállítás csontstruktúrák alapján - AP

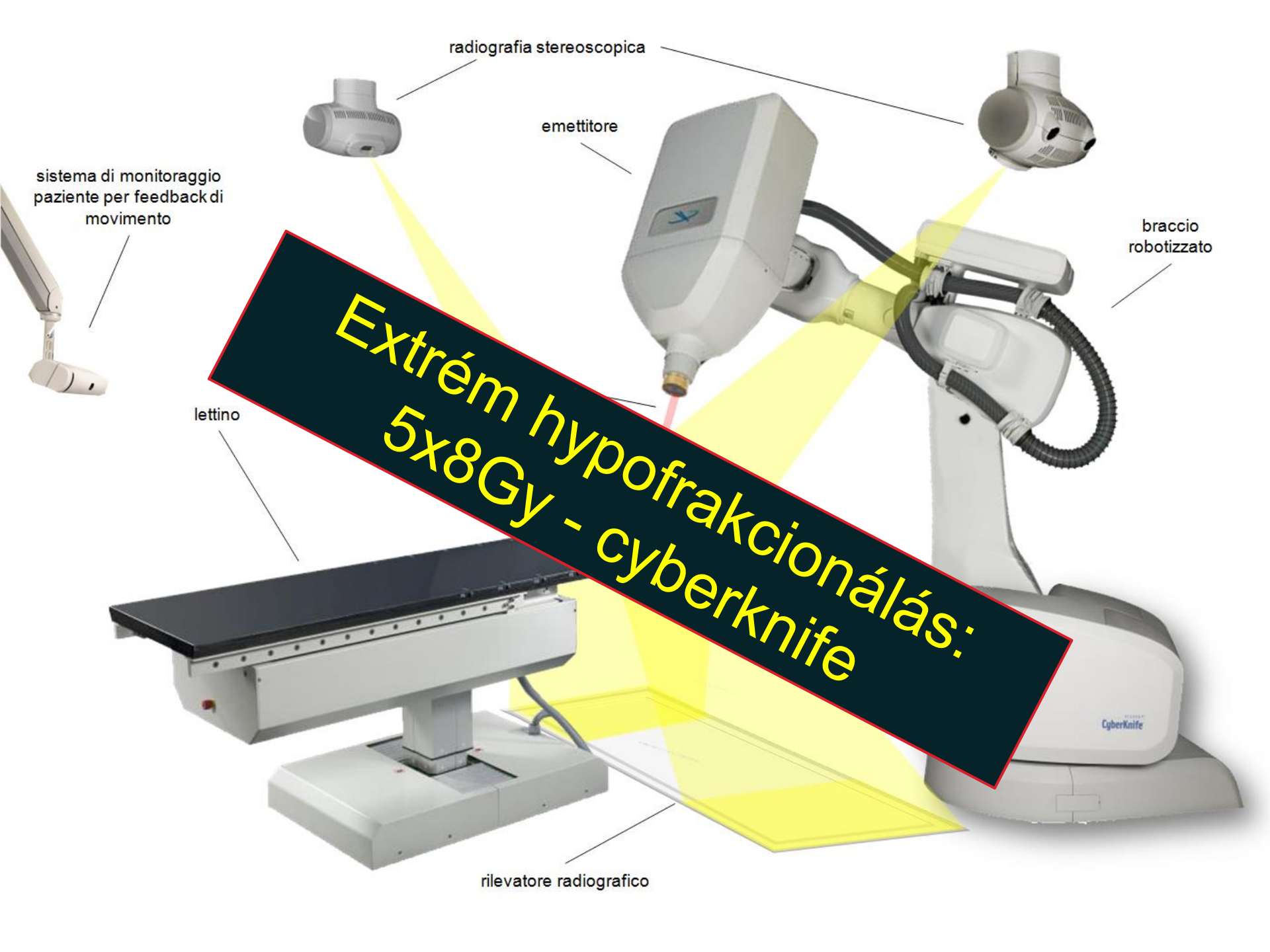


Eltérések a bőrjelekhez képest: LAT: 0.0 cm
LONG: +0.5 cm

Beállítás markerek alapján - AP



Eltérések a bőrjelekhez képest: LAT: +0.1 cm
LONG: +1.0 cm



radiografia stereoscopica

sistema di monitoraggio
paziente per feedback di
movimento

emettitore

braccio
robotizzato

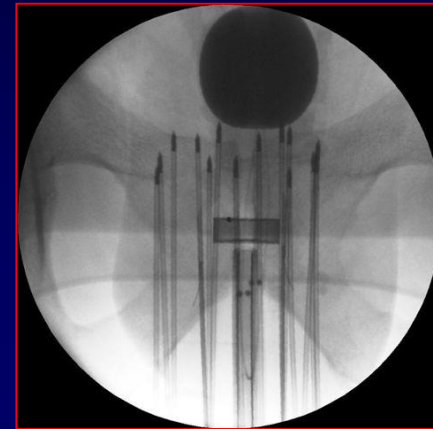
lettino

**Extrém hypofrakcionálás:
5x8Gy - cyberknife**

rilevatore radiografico

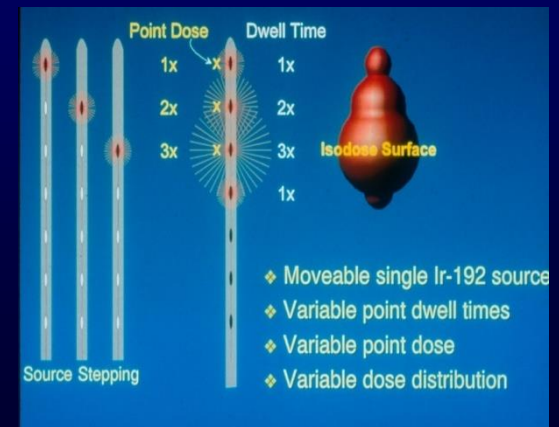
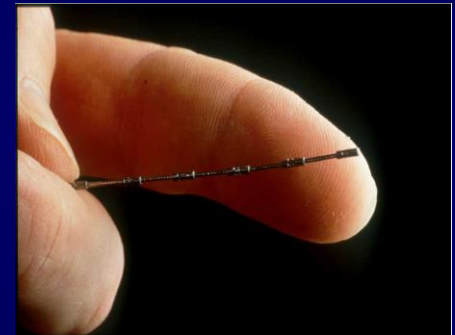
Prosztata brachyterápia (BT)

- Időleges implantáció
 - High dose rate (HDR)
- Permanens („seed”) implantáció
 - Low dose rate (LDR)
- Egyedüli vagy kombinált formában



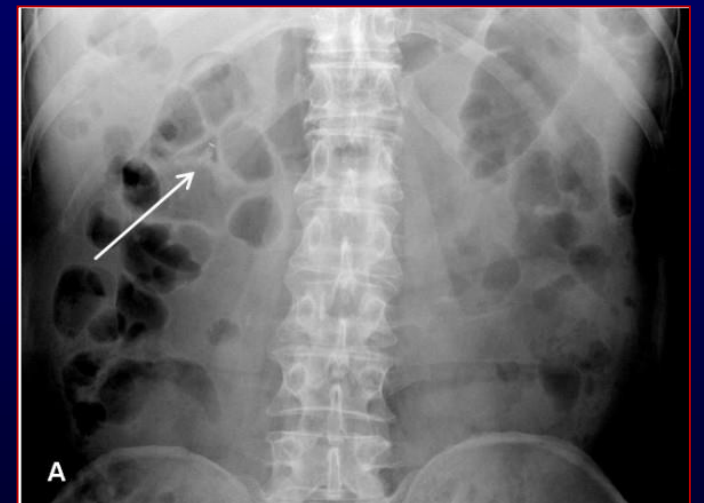
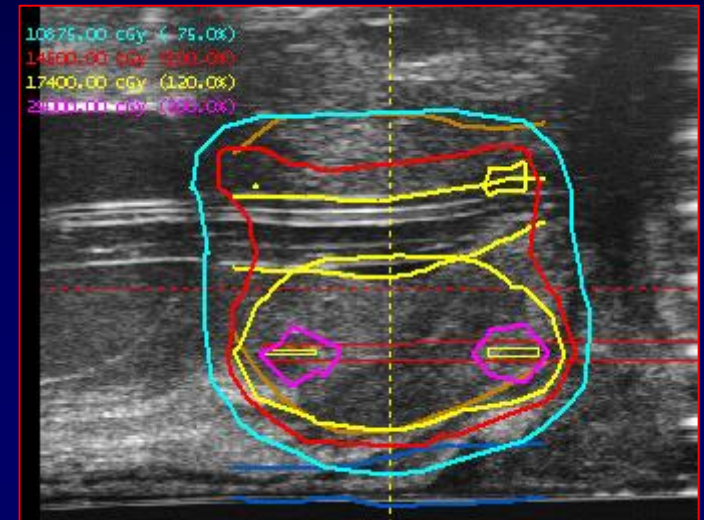
Időleges prosztata BT (HDR)

- A legjobb dózisznövelő eljárás
 - Külső besugárzással
 - Szervre lokalizált vagy lokálisan előrehaladott
- High dose rate – Ir192
 - Kezelési idő: 10-15 perc
 - Implantációs idő: 2-2,5 óra
- Egy léptetett sugárforrás – after-loading
 - Flexibilis, intraoperatív valós idejű besugárzástervezés
- Monoterápiában : klinikai vizsgálat fázisa



Permanens prosztata BT

- A legjobb a beteg komfort és toxicitás szempontjából
- Monoterápia
 - 2 nap kórház
- Low dose rate – I125
 - Kezelési idő: hónapok
 - Implantációs idő: 2-2,5 óra
 - **A prosztatára adott dózis: 145 Gy !!**
- Számos sugárforrást ültetünk be (50-80)
 - intraoperatív dózistervezés
 - Posztimplantációs dózistervezés
- Sugárvédelmi megfontolások
- Seed migráció



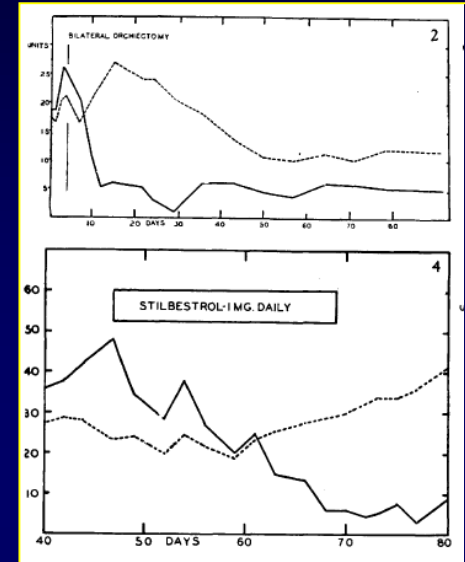
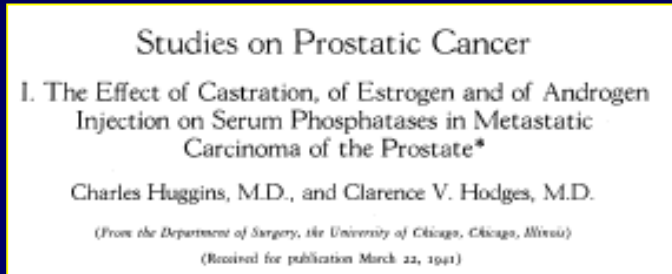
BT toxicitása

Acut dysuria, urgentia	15-20%
Acut proctitis	0-4%
Inkontinencia	2-3%
Késői urethra strictura	5-9%
Késői vérző proctitis	<1%
Erecitilis dysfunctio	20-40%

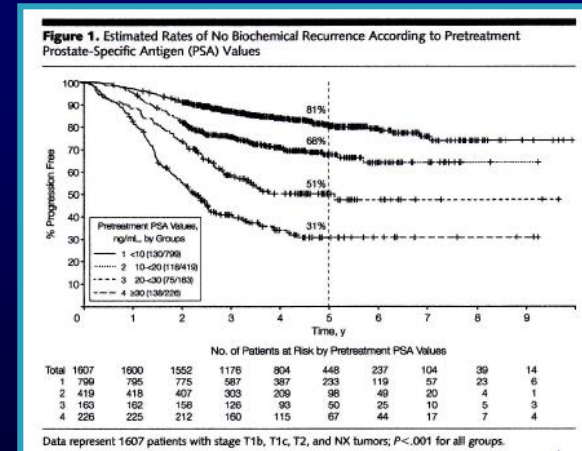
RT + HT

Miért kezdtek kombinált kezelést alkalmazni?

- Huggins és Hodges 1941.
 - A prosztatata sejtek androgén függőek



- Shipley et al. *JAMA* 281(17):1598-63, 1999.
 - Harvard, Boston; 1988-1995.
 - Retrospektív, nem randomizált v.
 - Egyedüli RT medián D 65Gy!
 - 1765 beteg T1-2, 58% >70 év
 - 5-éves bNED: 65,8%! 😊



RT + hormonterápia antiandrogének, LHRH analógok és antagonisták

- A hormonterápia (androgén megvonás) csökkenti
 - a besugarazandó céltérfogatot,
 - a tumor sejt repopulációt az RT alatt,
 - a helyi tumor kiújulást és a következményes távoli áttétet,
 - az okkult távoli áttétet

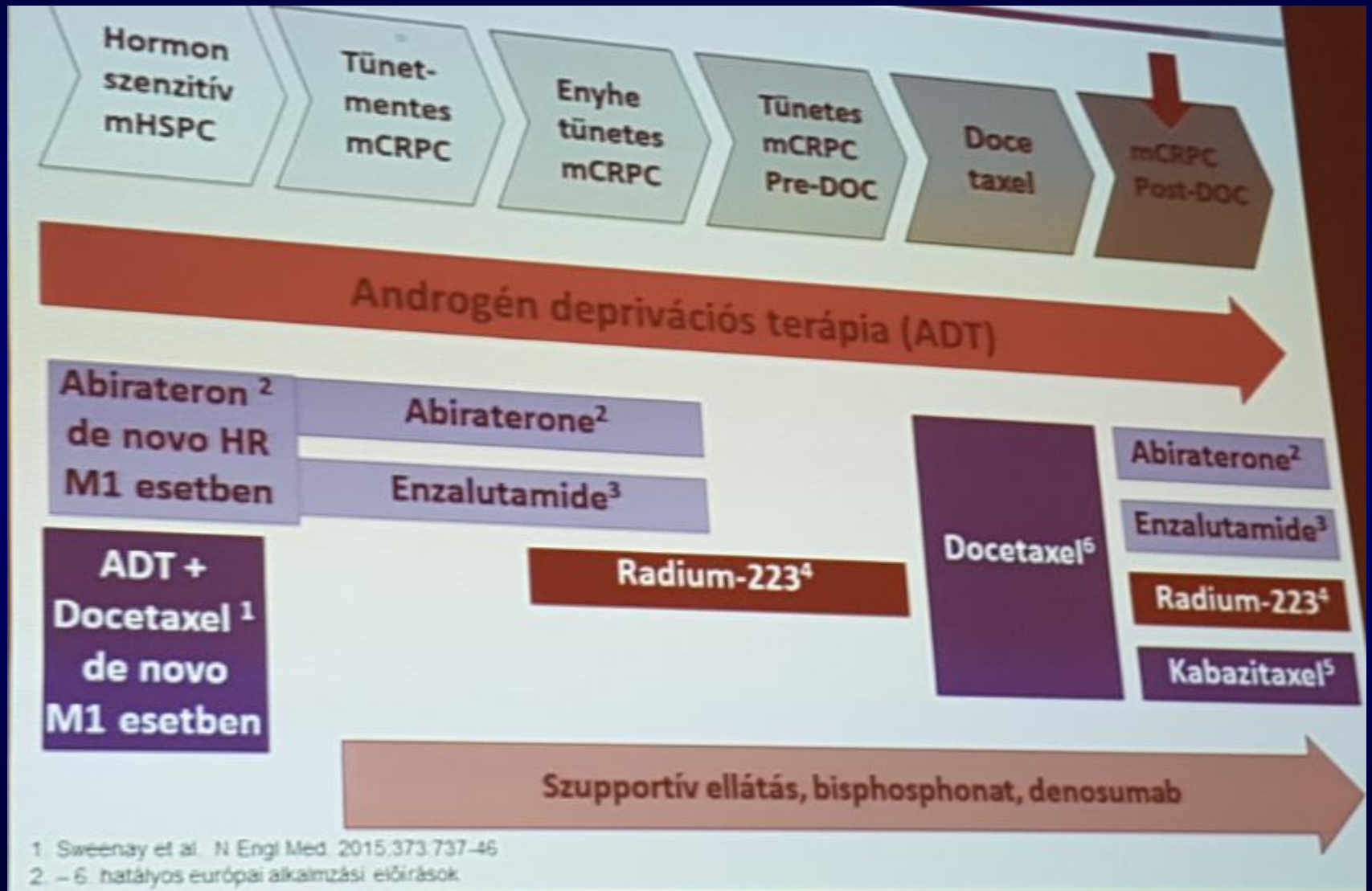
A prosztatatarák sugárkezelésének mellékhatásai

Korai Toxicitás	Valószínűség (%)
Hasmenés	20-30
Proctitis	30
Cystitis	30
Késői toxicitás	
Pollakisuria, uretha strictura	3-7
Végbél teleangiectasia, vérzés	5-20
Rectalis fekély	1-3
Haematuria, hólyag teleangiectasia	3-5
Erectilis dysfunkció	50

Beteg utánkövetés a sugárkezelés után

- PSA, vesefunkció, máj funkció, ALP, fizikális vizsgálat
- PSA lassan csökken 2 évig, néha PSA kiugrásokkal
- PSA emelkedés jelzi a klinikai relapszust
- A PSA (biokémiai) relapszus definíciója (2006):
 - Több, mint 2 ng/ml emelkedés a minimum érték elérése után

Metasztatikus prosztatarák kezelése



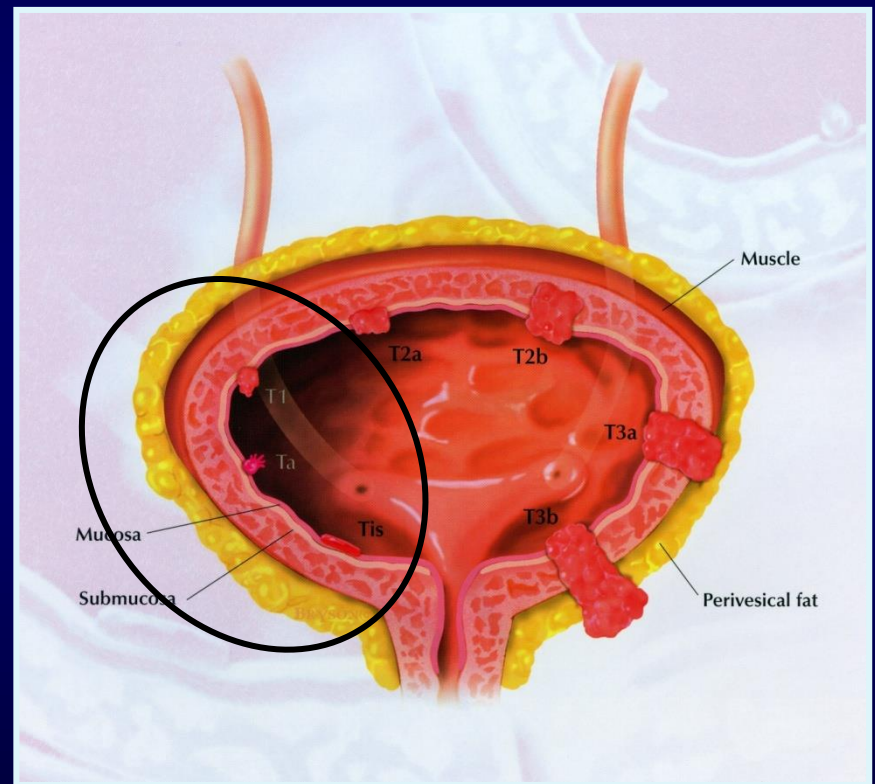
Hólyagrák



Hólyagrák kezelése

Felületes hólyagrák (pTis, pTa, pT1)

- TUR (transurethralis resectio)
- Recidíva gyakori okai
 - CIS, multiplicitás, grade
- reTUR
- Instilláció (BCG, ADM, MMC)

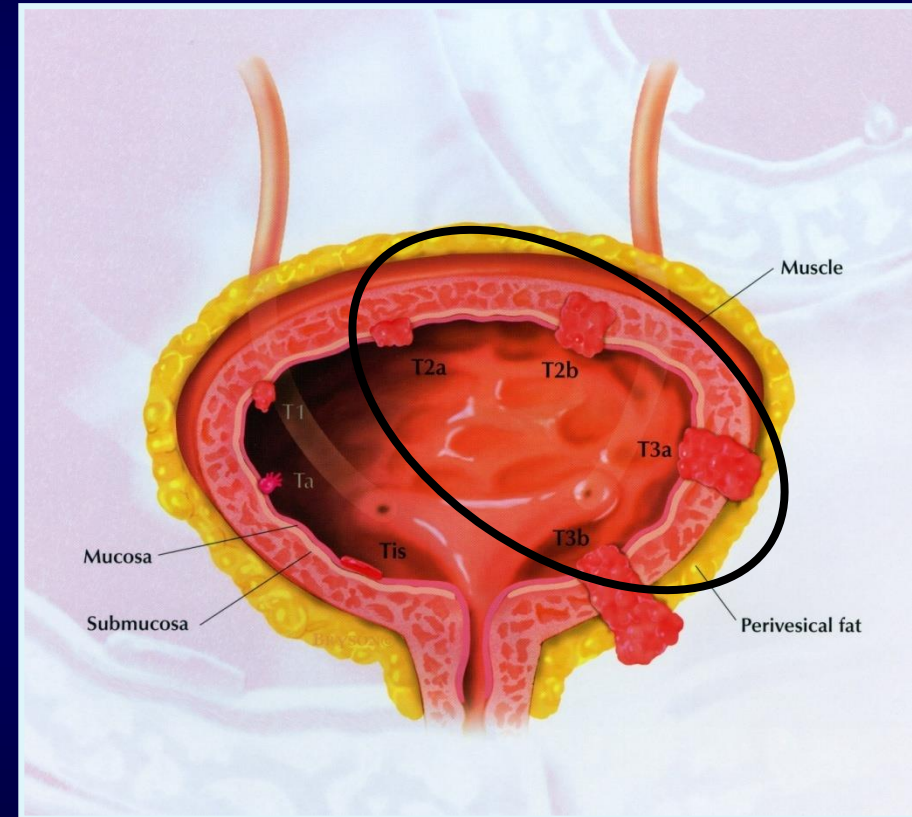


Hólyagrák kezelése

Izominvazív hólyagrák pT2-4

- **Cystectomy**
 - Partialis
 - Simplex
 - Radicalis (+ext LND)
 - Vizelet elterelés, hólyagpótlás
 - Uretero-cutaneostoma

- Szervmegtartó, trimodális kezelés



! Trimodalis szervmegtartás

- Lehetőség szerinti maximalis TURB
- Konkomittáns radio- és kemoterápia
 - (Cisplatin alapú)
 - 60-65 Gy a hólyagra
- Cisztoszkópos revízió, relapszus esetén TUR vagy cisztektómia

Hólyagmegtartó trimodális kezelés Indikációk

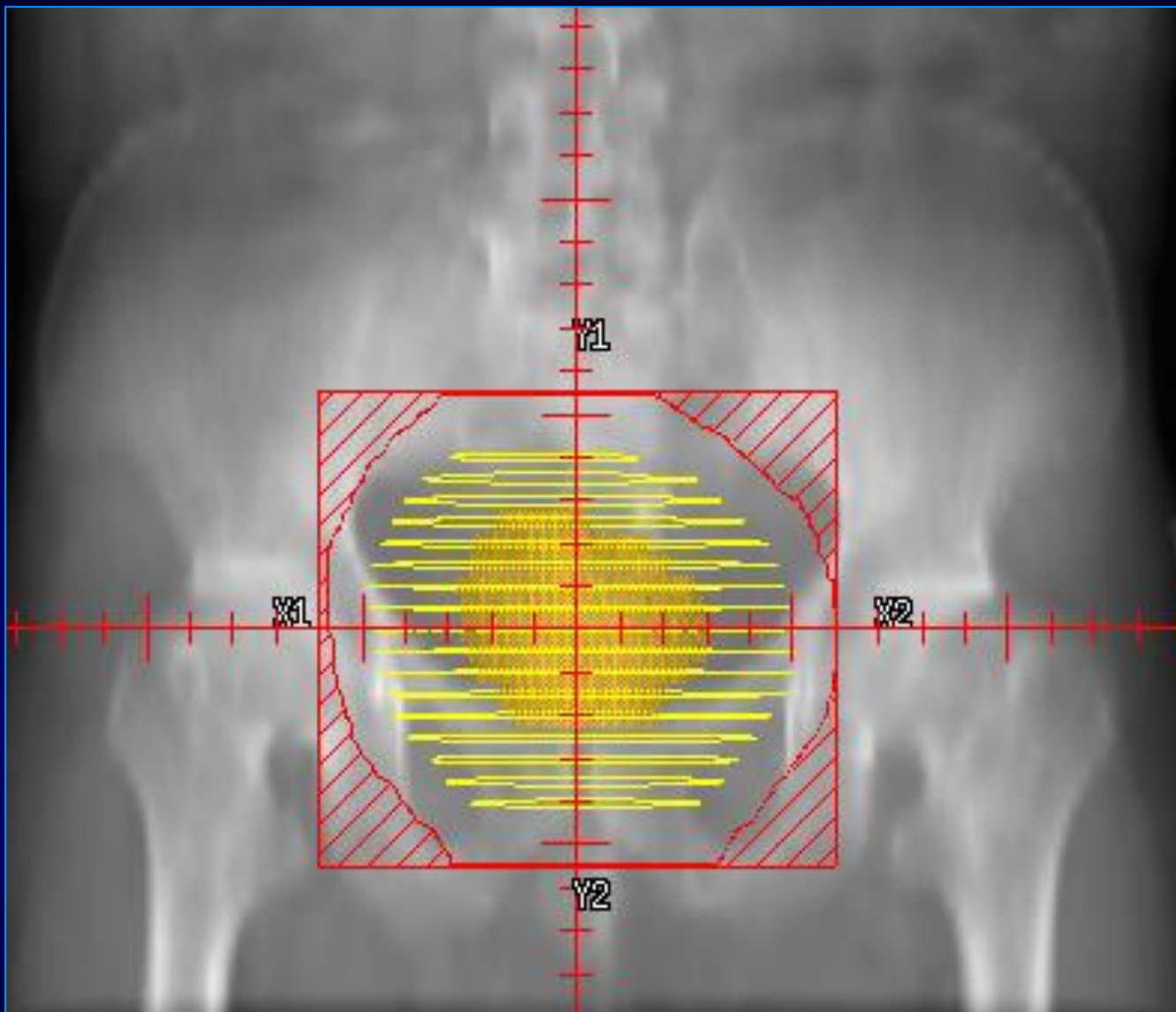
- Inoperábilis betegek vagy irreszekábilis lokalizált tumor
 - T1-3N0-1M0
- Radikális cisztektómiára alkalmas betegek, akik visszautasítják a műtétet
- Hólyagmegtartás a túlélők 80%-ában



Hólyagrák sugárkezelése

Kezelés kezdése: térd-sarok rögzítése, sugármezők felhelyezése
(négy mezős konformális technika)





Hólyagdaganat konformális sugárkezelése
Irreguláris mező formálása ólom blokkal
AP mező digitálisan rekonstruált képe (virtuális szimulálás)

Életminőség szervmegtartó protokollal

Lagrange JL, et al (GETUG).2010;57:213-234.

- Median követés: 8év
- RO TUR: 66%
- Hólyagmegtartás: 67%
- 8é LC: 67%
- 8é LRFS: 46%
- 8é OS: 36%

Table 4. Late effects evaluated by investigators according to the LENT-SOMA scale, subjective functions, for patients treated without cystectomy

Late effect	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Dysuria				
6 mo (3-9)	33 (80.5)	5 (12.2)	3 (7.3)	0
12 mo (9-18)	27 (90)	3 (10)	0	0
24 mo (18-30)	18 (100)	0	0	0
36 mo (30-42)	9 (100)	0	0	0
Frequency				
6 mo (3-9)	16 (39)	11 (26.8)	9 (22)	5 (12.2)
12 mo (9-18)	19 (65.5)	4 (13.8)	4 (13.8)	2 (6)
24 mo (18-30)	12 (66.7)	3 (16.7)	1 (5.5)	2 (11.1)
36 mo (30-42)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Hematuria				
6 mo (3-9)	39 (95.1)	2 (4.9)	0	0
12 mo (9-18)	30 (100)	0	0	0
24 mo (18-30)	17 (94.4)	1 (5.6)	0	0
36 mo (30-42)	9 (100)	0	0	0
Incontinence				
6 mo (3-9)	38 (92.7)	2 (4.9)	1 (2.4)	0
12 mo (9-18)	27 (90)	3 (10)	0	0
24 mo (18-30)	17 (94.4)	1 (5.6)	0	0
36 mo (30-42)	9 (100)	0	0	0

Abbreviation: LENT-SOMA = Late Effects in Normal Tissues-Subjective, Objective, Management, and Analytic.
Values are number (percentage).

Hólyagrák gyógyszeres kezelése

- Perioperatív szisztémás kezelés izominvazív hólyagrákban
- Neoadjuváns kemoterápia
 - 10 %-os túlélési előnyt hoz
 - GC, MVAC
- Adjuváns kemoterápia
 - 5 %-os túlélési előny,
 - Sok beteg nem alkalmas rá a műtét után

Metasztatikus hólyagrák gyógyszeres kezelése

- Első vonalú kezelés
 - Ciplatin alapú kemoterápiás kombinációk
 - GC, MVAC, CAP
 - Ciplatinra alkalmatlan beteg kezelése
 - eGFR<30, ECOG>1, halláscsökkenés, neutropénia
 - 5FU, MMC, Gem-Carboplatin
- Másodvonal, **immunterápia (újdonság!!)**
 - PD1 gátlók
 - PD-L1 gátlók (atezolizumab) Cis után progresszióban adható



Heretumorok

Hererákok szövettani beosztása

TABLE 67.1 CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE TESTIS

Germ cell tumors

Intratubular germ cell neoplasia (IGCN)

Seminoma

Classic type

Spermatocytic type

← **RT**

Nonseminomatous germ cell tumors

Embryonal carcinoma

Yolk sac (endodermal sinus) tumor

Teratoma

Mature

Immature

Teratoma with malignant transformation (with somatic carcinoma or sarcoma)

Choriocarcinoma

Mixed germ cell tumors

Sex Cord–Stromal Tumors

Leydig cell tumor

Sertoli cell tumor

Granulosa cell tumor

Fibroma-thecoma stromal tumor

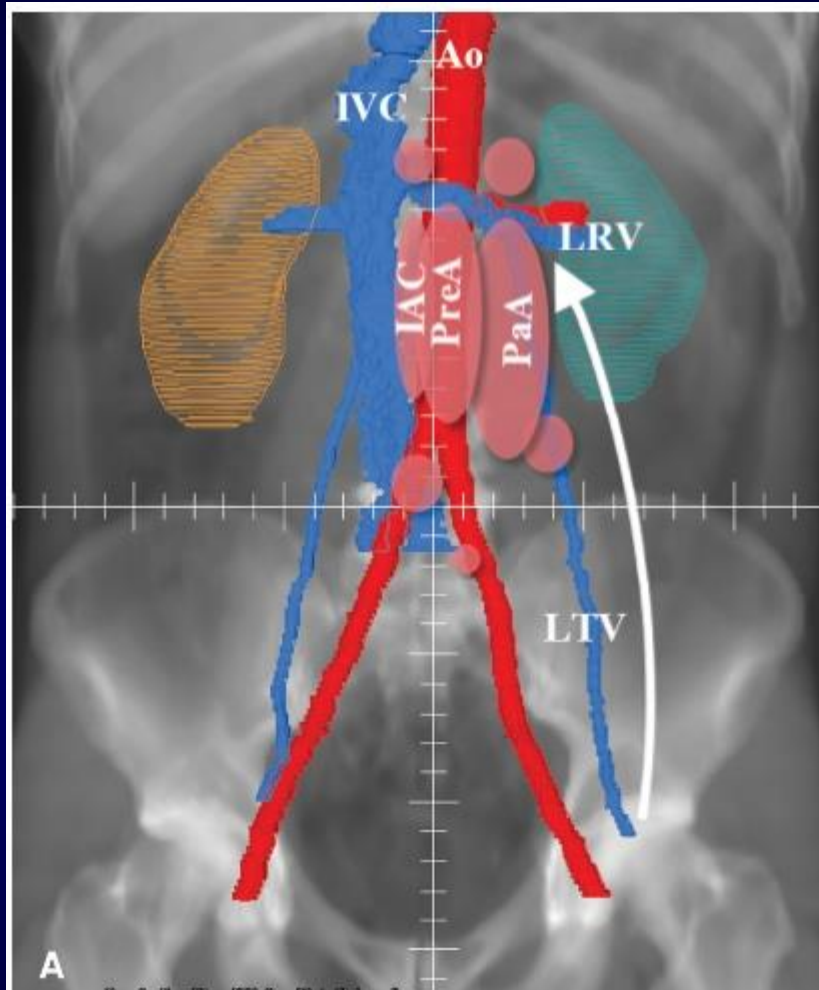
Sex cord–stromal tumor with annular tubules

Gonadoblastoma

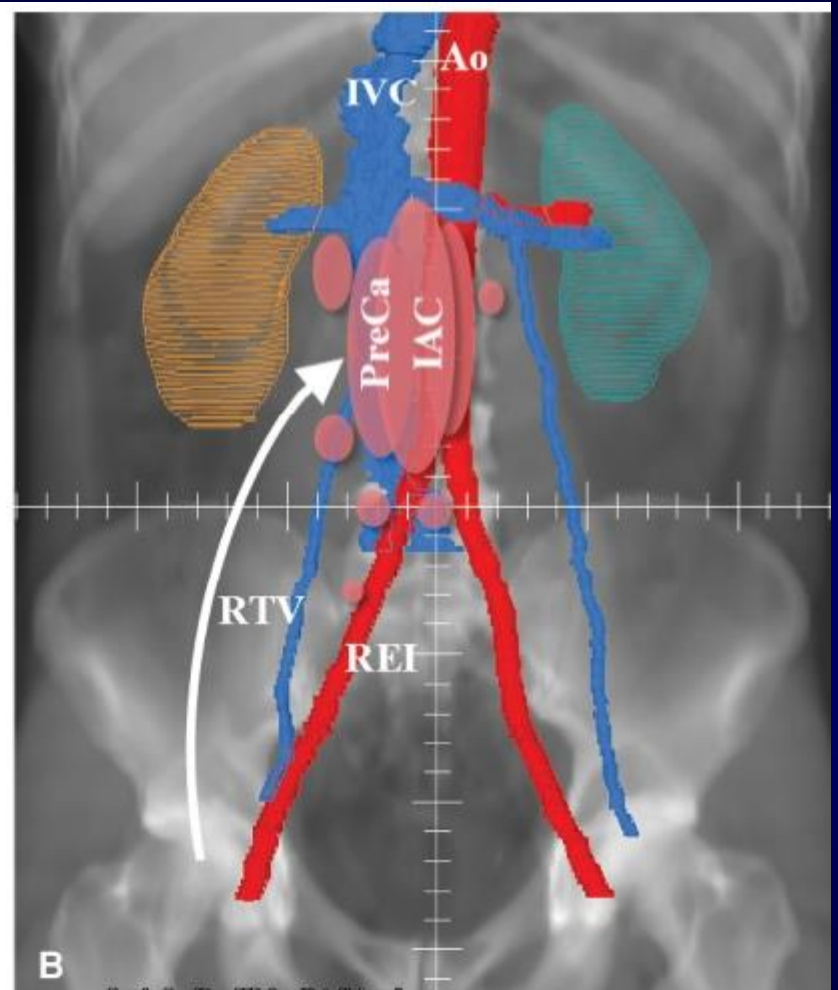
Sex cord–stromal tumor unclassified type

95%

Természetes lefolyás, nyirokkelvezetés



Bal oldali
heretumor
nyirokkelvezetése



Jobb oldali heretumor
nyirokkelvezetése

Kezelés általában

- Tu. gyanú
- Markerek levétele
- Magas castratio
- Staging
- Seminoma: RT vs KT vs AS
- Non-seminoma : KT vs. S vs. AS

Seminoma, I. stádium

- PAO besugárzás 20 Gy-vel

- 1. sz. carboplatin

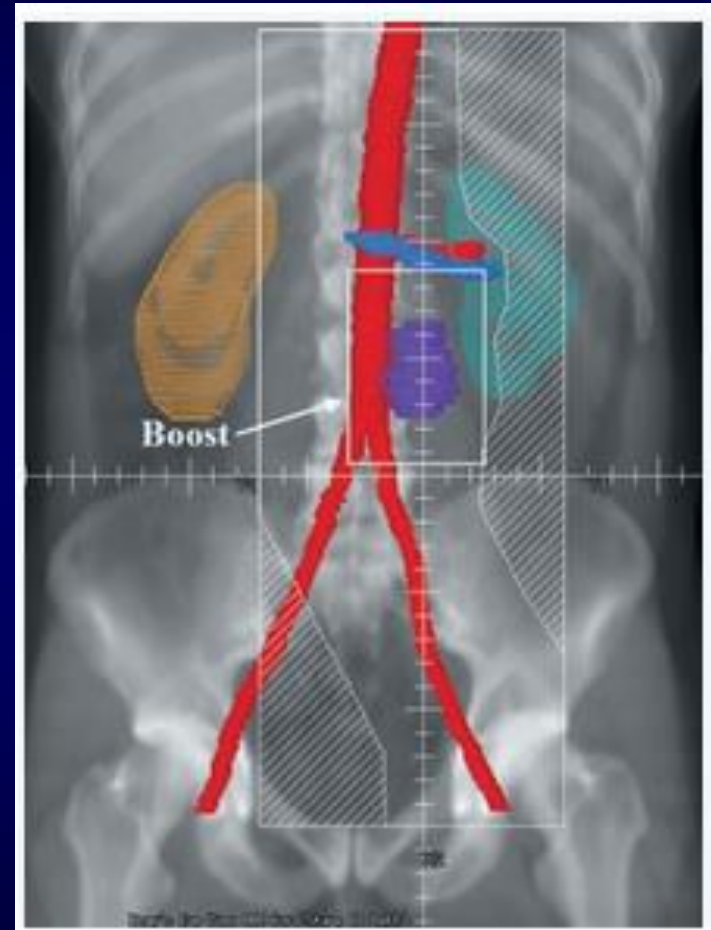
- WW

- ≤ 4 cm-es tumor,
- rete testis, mellékhere, tunica albuginea, funiculus spermaticus nem érintett,
- hasi CT, MR, UH negatív

Seminoma II/A,B stádium

(<5 cm-es retroperitonealis lgl.)

- RT 30Gy / 2 Gy a PAO és azonos oldali PIL régióra, 6 Gy boost a tumorra
 - RFS: 92%, 90%
 - OS: ≈100%
- 4 sz. EP vagy 3 sz. BEP
 - Azonos tumor kontroll



A sugárkezelés toxicitása

- Késői peptikus fekély
- Átmeneti hasmenés, hányinger
- Aspermio genesis (0,5 Gy szórt sugárzás felett)
- Második tumor képződés

Non seminoma tumorok kezelése

- I-es stádiumban castratio, majd **szoros megfigyelés**
 - Emelkedett markerek 60-80%-ban (AFP, hCG)
 - Stádiumban S1-3 statusz !
- II-es stádiumtól **Cisplatin alapú kemoterápia**
 - Leggyakoribb protokoll BEP
 - Bleomycin, Etopozid, cisPlatina
- Residualis tumor esetén retroperitonealis lymphadenectomia (**salvage RLA**)
- Metasztatikus esetben kemoterápia

Heretumoros betegek kezelése

- Kedvező **jó 5-éves túlélési** mutatók
 - Jó:85-90%, kp:70-80%, rossz:50%
- Egyre gyakrabban alkalmazunk korai esetben **szoros megfigyelést**
- Fontos, hogy **centrumban** történjen a gondozás
- Hosszú követés
 - Tüdőfibrosis
 - Fokozott kardiovaszularis rizikó
 - Második daganat

Penis daganat

Primer tumor sebészi kezelése

- Lokalizált:
 - CIS esetén
 - 5 %-os 5FU krém vagy imiquimod krém (70%-os gyógyulás)
 - Szervmegtartó sebészi technikák
 - T1, G1-2
 - Glansectomia, partialis penectomia >4 cm-es csont
 - T1-G3 vagy T \geq 2
 - Partialis vagy totalis penectomia

Penis daganat

Nyirokrégiók sebészi kezelése

- N0
 - CIS T1, G1-2
 - LA nem szükséges
 - T1-G3 vagy T \geq 2
 - Sentinel LNB
 - pozitív: disszekció
 - negatív: megfigyelés
- N+
 - ILND kétoldali
 - >2 poz.- kismedencei LA
 - cN3 fixált nyirokcsomók esetén neoadjuváns kemoterápia, majd műtét

Penis daganat sugárkezelés

- T1-T2N0 tumor <4 cm
 - Circumcisiót követően
- Brachyterápia
 - Elsősorban interstitialis kezelés

vagy

- Külső besugárzás (teleterápia)
 - Bolus alkalmazása, a primer tumor körül 2 cm-es biztonsági sáv
 - 60-70 Gy összdózis
 - Inguinalis besugárzás csak azoknál a nagy kockázatú tumoroknál, akiknél sebészi dissectio nem jön szóba



Fig. 1. Intraoperative photograph of two-plane, six-needle implant. Catheter in situ. Styrofoam collar around penis.

Mellékhatások:
húgycső hegesedés, necrosis

Penis tumor sugárkezelés régiók

- Kétoldali inguinalis disszekció után, ha >2 pozitív nyirokcsomó volt vagy tokon túlterjedő tumor
 - Posztoperatív inguina besugárzás szükséges
- Kismedencei régió kezelése is szükséges ha inguinalis áttét volt

Penis tumor gyógyszeres kezelése

- Indikáció:
- Lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus tumor
- Kombinációs kemoterápia
 - MTX, Vin, Belo, Cis
- Általában palliatív

Veserák kezelése műtét

- A nem metasztatikus vesetumor elsődleges ellátása a műtét
 - Radikális nephrectomia
 - Vese eltávolítása a Gerota fascián kívül,
 - susp. mvese met, susp. nyirokcsomó met eltávolítása
 - Partialis nephrectomia
 - <7cm-es tumor
 - Soliter vese
 - Kiújulás 2-10 %
 - Távoli áttét esetén is indokolt lehet a vese eltávolítása

Veserák kezelése

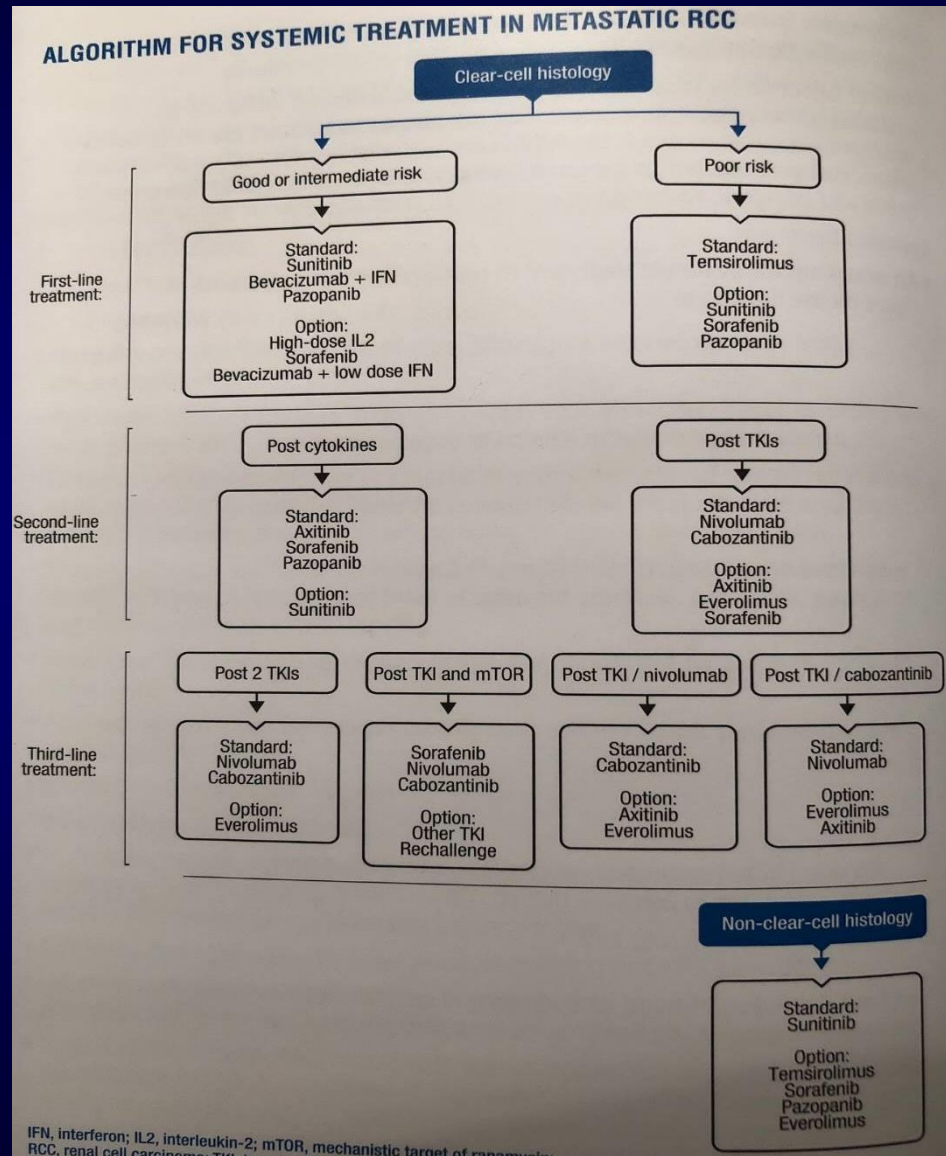
Sugárterápia

- **Nincs adjuváns kezelés** az operábilis veserákban
- Műtét után nem végzünk sugárkezelést
- **Palliatív RT** a csont és egyéb metasztázisokra
- Palliatív RT a lokális recidívára

Veserák - gyógyszeres kezelés

- Korábbi kevésbé sikeres terápiák
 - Kemoterápia, hormonterápia, immunterpia (INF, IL)
- Célzott (targeted) terápiák
 - Angiogenesis gátló kezelés
 - VEGF blokkolás (Avastin)
 - Tirozin kináz inhibitorok (sunitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib)
 - mTOR gátlók (mammalian target of rapamycin complex kináz)
 - Temsirolimus, everolimus
- Immunterápia (új):
 - PD-1-gátlók (nivolumab, pembrolizumab)
 - PD-L1 gátlók (atezolizumab, durvalumab)

Metasztatikus veserák kezelése



Köszönöm a
figyelmet!

