

Διάγνωση και Θεραπεία ουροποιογεννητικού καρκίνου

Αριστοτέλης Μπάμιας
Αν. Καθηγητής Παν. Αθηνών
ΠΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Καρκίνος Προστάτη

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

- 192.000 άνδρες διαγνώσθηκαν με καρκίνο του προστάτη το 2009
27.000 αναμένεται να πεθάνουν από τη νόσο (ΗΠΑ)¹
- Περίπου 2.2 εκατομμύρια Αμερικανοί ζουν μεταστατική νόσο²
- Είναι ο συχνότερος καρκίνος και παραμένει η δεύτερη αιτία θανάτου¹

Jemal A 2009

Horner M 2009

Εργαλεία για Πληθυσμιακό έλεγχο

- PSA
- Δακτυλική εξέταση
- Διορθικό
υπερηχογράφημα
- Βιοψία Προστάτη



Καρκίνος Προστάτη

To screen or not to Screen

- Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ Ιατρικών Εταιρειών, Συμβουλευτικών ομάδων για τον Καρκίνο, ή των Επαγγελματιών

ACS 2010

- Men with at least a 10-year life expectancy should have an opportunity to make an informed decision whether to be screened for PCa or not
- Information should be provided at
 - age 50 years to men at average risk
 - age 45 years to men at higher risk

Risk Factors for PCA

- **African-American: 2-3X risk**
- **1st degree relative: 2X risk**
- **Two 1st degree relatives: 5X risk**
- **Prior vasectomy: 1.5X risk ?**
- **High fat/red meat diet raises risk?**
- **Obesity raises risk?**

ACS 2010

For men who choose to be screened:

1) PSA \pm DRE is recommended

2) Frequency

- for men with PSA < 2.5 ng/mL, every 2 years
- for men whose PSA level is ≥ 2.5 ng/mL, yearly

3) Further evaluation or biopsy

- for men with PSA ≥ 4.0 ng/mL
- for men with $2.5 \leq \text{PSA} \leq 4$ ng/mL, individualized

EAU 2010

- Widespread mass screening for PCa is **NOT** appropriate
- Early detection (opportunistic screening) should be offered to the well-informed man

EAU 2010

- Two key items remain open and empirical:
 - at what age should early detection start
 - what is the interval for PSA and DRE.
- A baseline PSA determination at age 40 years has been suggested upon which the subsequent screening interval may then be based (grade of recommendation: B).
 - A screening interval of 8 years might be enough in men with initial PSA levels < 1 ng/mL.



AUA 2010

Early detection

1) Should be offered to

- asymptomatic men ≥ 40 years of age
- who wish to be screened
- Have a life expectancy > 10 years.

2) Must be discouraged

- In men with less than 10 years life expectancy

3) Is not recommended for males > 75 y



AUA 2010

- A baseline PSA level at age 40 can be used to determine future screening intervals
- The recommendation to perform PSA testing annually among men who decide to be tested is also not evidence-based.

AUA PSA Best Practice Statement

- Indication for biopsy
 - No recommended single PSA threshold value
 - Decision should be based on a combination of PSA&DRE
 - Multiple other factors should be taken into account:
 - Patient age/family history/ethnicity
 - Free PSA
 - PSAV
 - PSAD/PSADTZ
 - Prior biopsy



ESMO Guidelines 2012

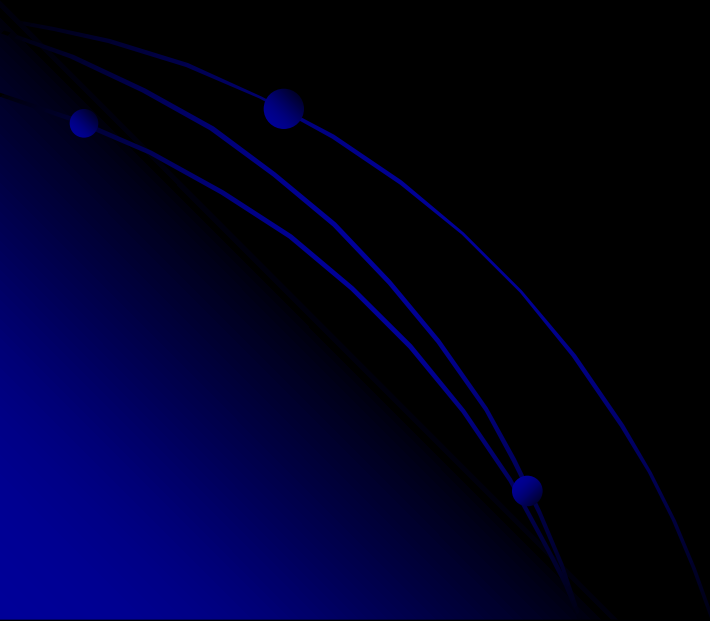
- PSA Cut off for prostatic biopsy 3ng/ml

Τοπική θεραπεία

- Ριζική προστατεκτομή
- Ακτινοθεραπεία
- Βραχυθεραπεία

Huggins et Hodges, *Cancer Res* 1941

- Η στέρση των αδρογόνων μέσω ευνουχισμού ωφελεί ασθενείς με καρκίνο προστάτου



Ανδρογονικός αποκλεισμός (AA)

- Στο επίπεδο της υπόφυσης

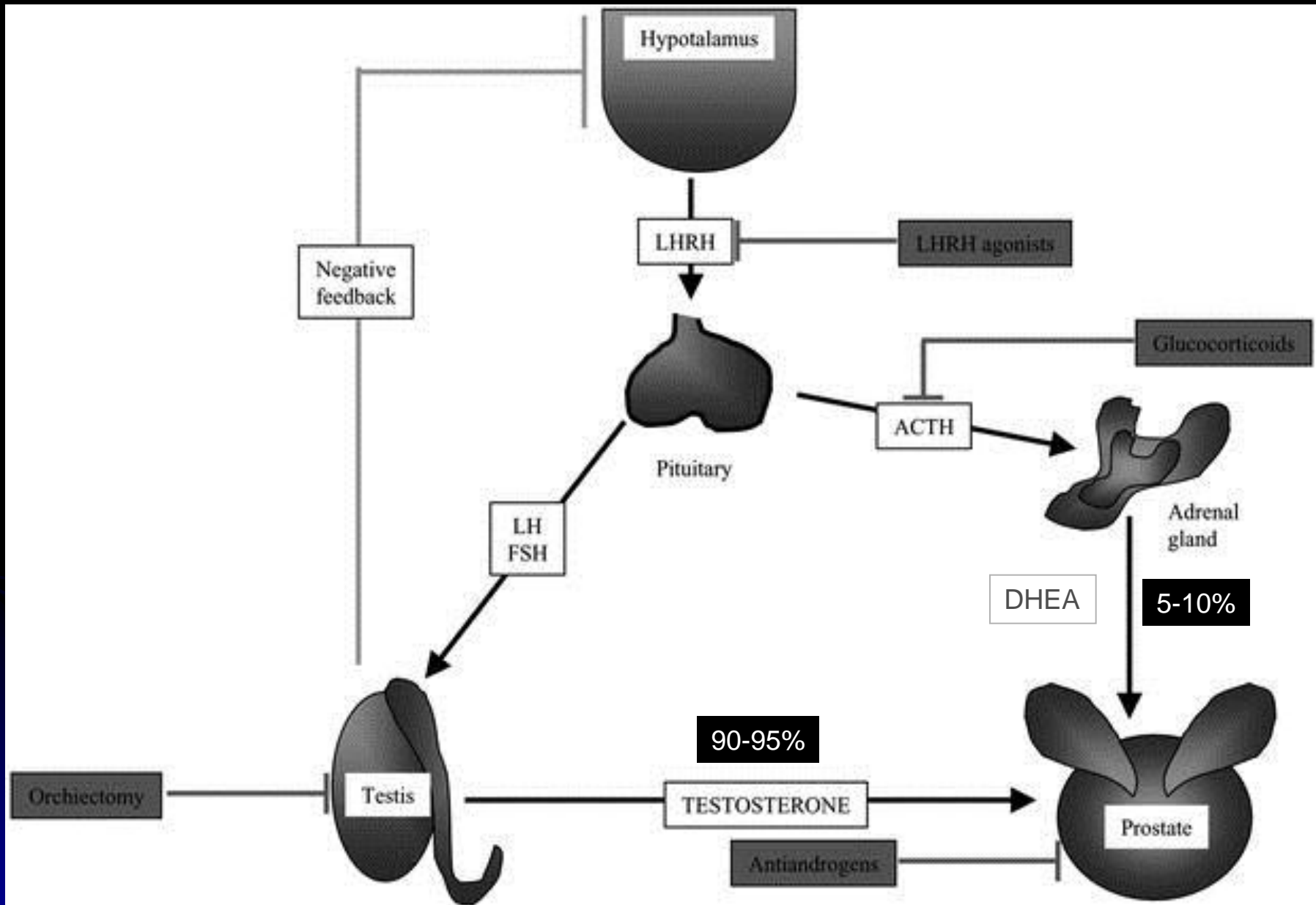
Ανάλογα της LHRH

Οιστρογόνα

- Στο επίπεδο του όγκου

Αντιανδρογόνα

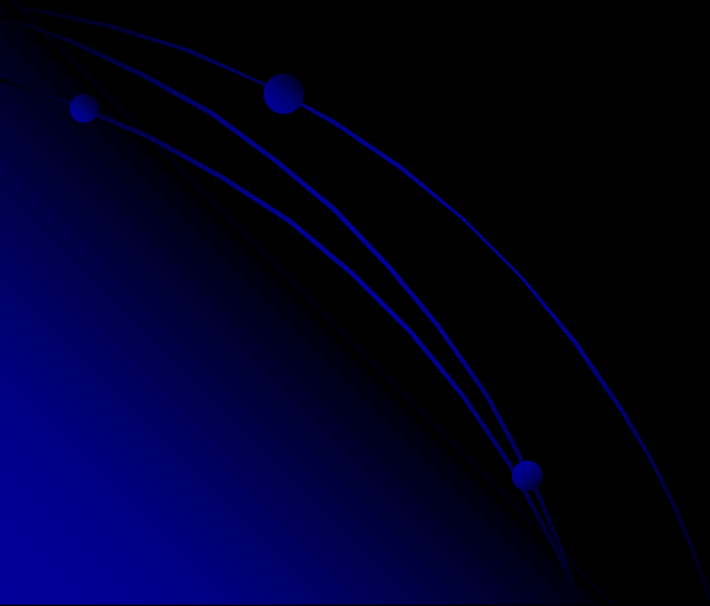
Οιστρογόνα



Ανάλογα της LHRH

Αγωνιστές και ανταγωνιστές

Τα εγκεκριμένα φάρμακα είναι αγωνιστές

- Leuprolide
 - Goserelin
 - Buserelin
- 

Μηχανισμός δράσης

- Είναι 80-100 φορές πiό ενεργά όσον αφορά την σύνδεση με τον υποδοχέα της GnRH στην υπόφυση
- Αρχικά προκαλούν αύξηση των γοναδοτροπινών, αλλά στην συνέχεια αναστολή της παραγωγής τους λόγω αποκλεισμού των υποδοχέων



απευαισθητοποίηση της υπόφυσης

- Επιτυγχάνουν μείωση τεστοστερόνης σε επίπεδα ορχεκτομής σε 3-4 εβδομάδες

Αντιανδρογόνα

Μη στεροειδή

- Flutamide
- Bicaloutamide
- Nilutamide

Στεροειδή

- Cyproterone acetate
- Megestrol acetate

ΔΕΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΑΝ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

- Είναι αποτελεσματικός: 80% ανταπόκριση της νόσου, >90% ανταπόκριση του PSA (γίνεται φυσιολογικό στο 70%), ενδιάμεση επιβίωση 2-3 έτη
- Δεν προσφέρει την ίαση: σε όλες τις περιπτώσεις αναπτύσσεται ορμονοαντοχή
- Η τεστοστερόνη πρέπει να βρίσκεται σε επίπεδα ορχεκτομής

RTOG Protocol 92-02

- 1.554 pts,
T2C-4, PSA<15 ng/mL

Median FU 5,8 y

| RANDOMIZE | STAD-RT | 5-y DFS | 5-y S | 5-y CSS | 5-y S GS 8-10 |
|-----------|------------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | 28,1% | 78,5% | 91,2% | 70,7% |
| RANDOMIZE | LTAD-RT (24 months) | 46,4% | 80% | 94,6% | 81% |
| | | <i>P</i> <0,0001 | <i>P</i> =0,73 | <i>P</i> =0,003 | <i>P</i> =0,044 |

Hanks GE, et al: JCO, 2003

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**
- **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

- ✓ Ανικανότητα
- ✓ HOT FLASHES
- ✓ Γυναικομαστία
- ✓ Κόπωση
- ✓ Αύξηση σωματικού βάρους
- ✓ Απώλεια μυϊκής μάζας
- ✓ Μείωση διανοητικών ικανοτήτων
- ✓ Κατάθλιψη
- ✓ Οστεοπόρωση

Ανάπτυξη ανθεκτικότητας στην αντιαδρογονική θεραπεία

- Αναπτύσσεται σε όλες τις περιπτώσεις
- Αύξηση του PSA μετά την αρχική πτώση
- Διατήρηση ευαισθησίας στα ανδρογόνα



Συνέχιση ανδρογονικού αποκλεισμού

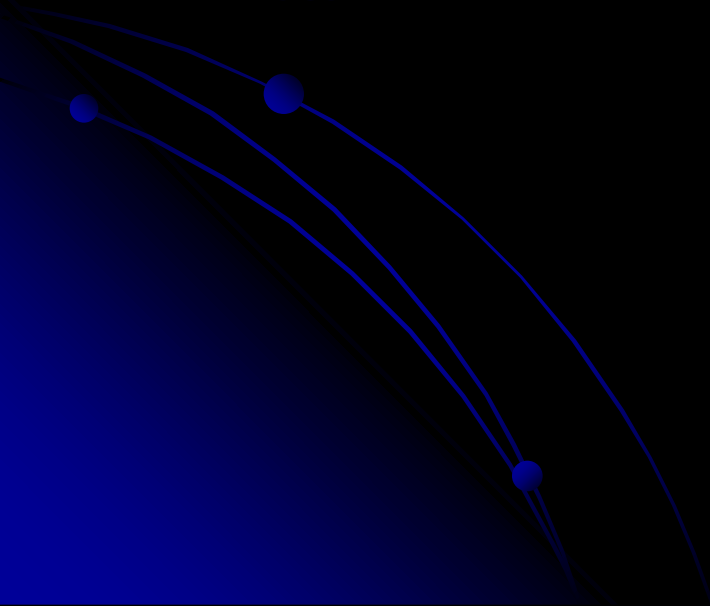
Approved agents

First-line Chemotherapy

- Docetaxel
- Mitoxantrone
- Bisphosphonates
- RT

Second-line Chemotherapy

- Docetaxel
- Mitoxantrone
- Cabazitaxel (2010)
- Abiraterone (2011)



ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΥΣΤΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΧΕΤΕΥΤΙΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ

Συμπτώματα - Διάγνωση

Η **αιματουρία** αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα

μπορεί να είναι **μακροσκοπική** ή **μικροσκοπική**

Η βαρύτητα της αιματουρίας δεν σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου



Αιματουρία + Κωλικός νεφρού

→ Ανώτερο ουροποιητικό

→ «Μακαρονοειδή πύγματα»

Συμπτώματα - Διάγνωση

Συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού

- έππειξη
- συχνουρία
- δυσουρία
- πυελικό άλγος



Διάγνωση και Σταδιοποίηση

Υπερηχοτομογράφημα (U/S)

- πρώτη απεικονιστική εξέταση → απλό, ταχύ, ευαίσθητο (92%)
- υπερηχογενή μορφώματα
- πυελοκαλυκτιές διατάσεις από απόφραξη ουρητήρων
- Όγκοι πυέλου???

- ενδεχομένως μορφώματα νεφρικού παρεγχύματος

Διάγνωση και Σταδιοποίηση

Αξονική τομογραφία (CT)

CT spiral – ct urography
ενδοφλέβια πυελογραφία.???

Ευαισθησία → 95%

πληροφορίες για την λειτουργικότητα και το παρέγχυμα του νεφρού



Διάγνωση και Σταδιοποίηση

Ανιούσα πνευλογραφία
Εκλεκτική λήψη κυτταρολογικών

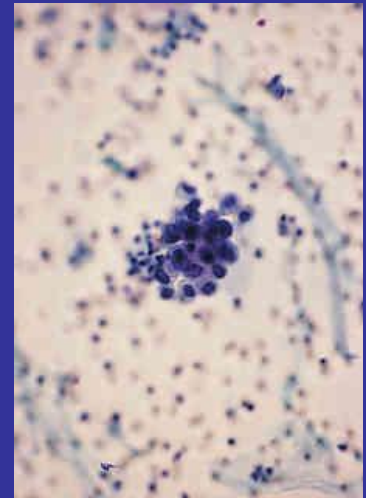


Διάγνωση και Σταδιοποίηση

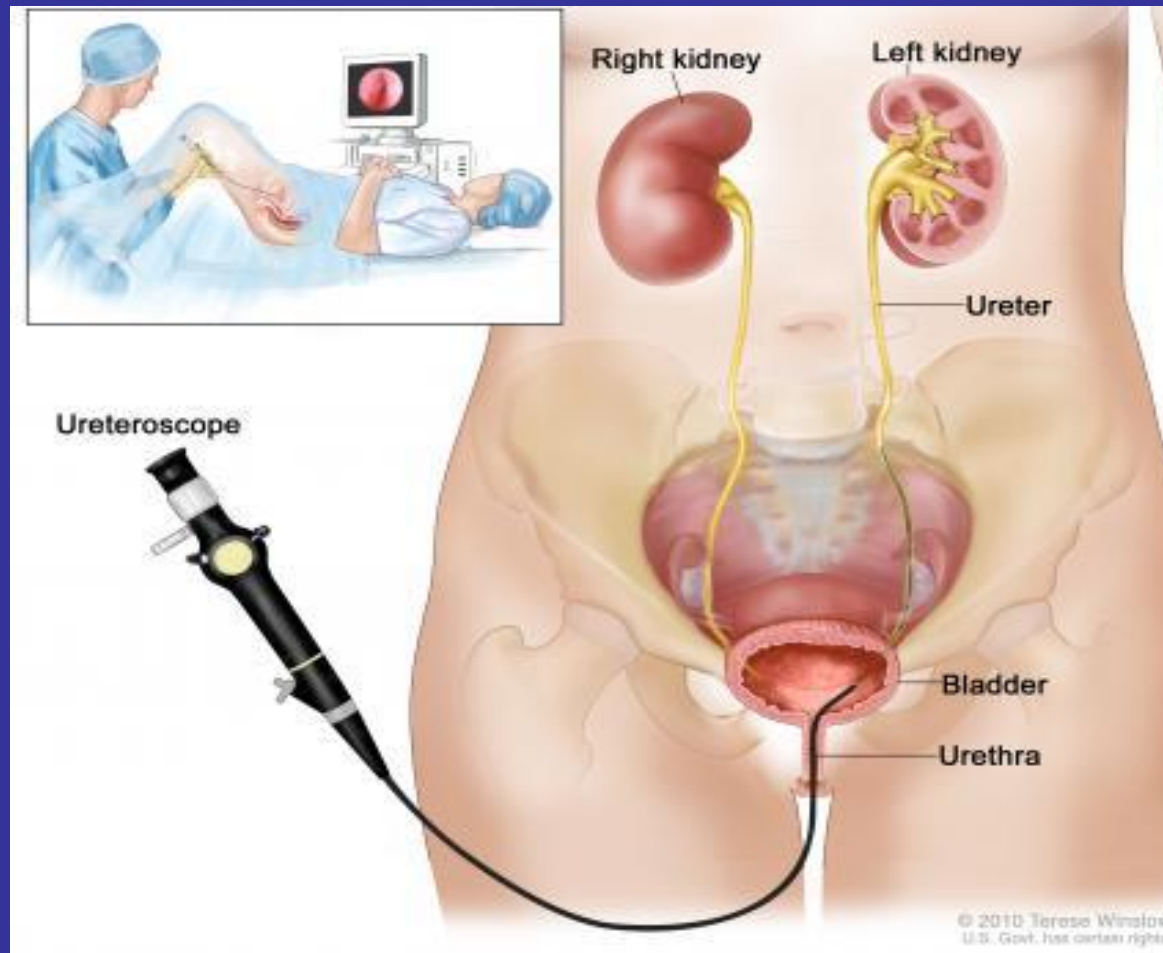
Κυτταρολογική εξέταση ούρων

Δεν πρέπει να γίνεται

- πρώτα πρωινά ούρα
- λιθίαση του ουροποιητικού
- ουρολοιμώξεις
- χειρισμοί όπως κυστεοσκόπηση ή ουρητηροσκόπηση
- σκιαγραφικό από ανιούσες και κατιούσες πυελογραφίες δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα

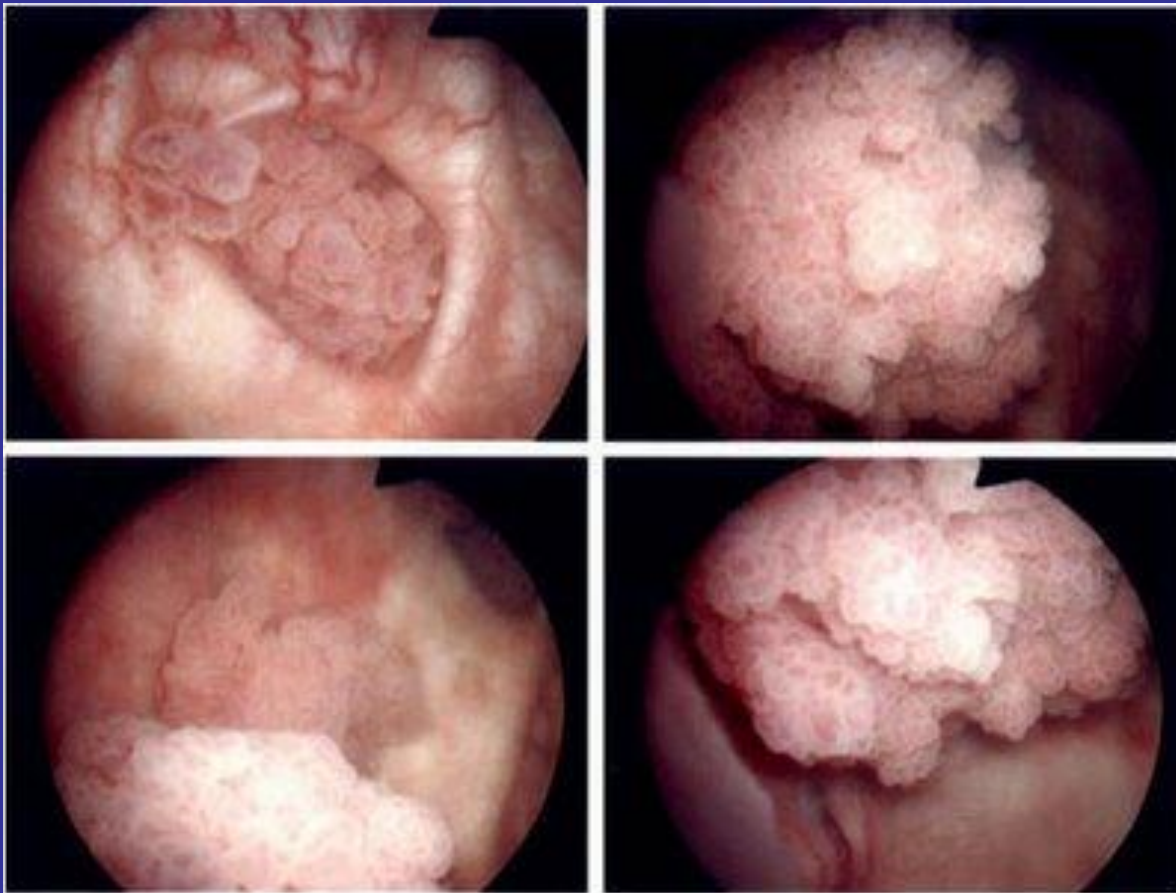


Διάγνωση και Σταδιοποίηση



Διάγνωση και Σταδιοποίηση

Κυστεοσκόπηση



Τοπική θεραπεία

- Χειρουργική εξαίρεση
- Ακτινοθεραπεία
 - Μόνο όταν δεν μπορεί να γίνει χειρουργείο
 - Διατήρηση της κύστεως???

Συστηματική θεραπεία στον καρκίνο ουροδόχου κύστεως

Μόνο τοπική νόσος

- Εισαγωγική
- Επικουρική

Μεταστατική νόσος

Μεταανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών (Lancet, 2003)

- 11 trials, 2668 pts
- Cisplatin-containing combination chemotherapy offers an absolute benefit of 5% in 5ys ($p=0.016$)
- The benefit is not associated with T, N, Grade, age, PS, renal function

Μεταστατικός καρκίνος ουροδόχου κύστεως

- Χωρίς θεραπεία: 4-6 μήνες ενδιάμεση επιβίωση
- Με χημειοθεραπεία: 12 μήνες ενδιάμεση επιβίωση, 3ys 20%
- Προγνωστικοί παράγοντες-Ρόλος χειρουργού
 - Γενική κατάσταση
 - Εντόπιση μεταστάσεων
 - οστά και ήπαρ: χειρότερη πρόγνωση
 - Απώλεια σωματικού βάρους
 - ALP, LDH

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

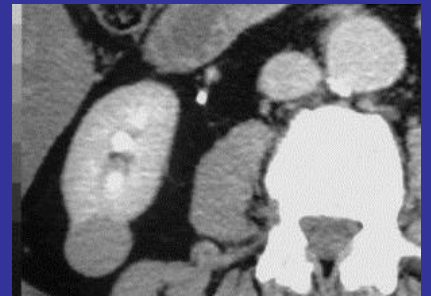
| Risk factors | MVAC | |
|--|-----------------|-----------------|
| Distant metastases Karnofsky PS < 80% | Median survival | 5-year survival |
| 0 | 33 | 33% |
| 1 | 13.4 | 11% |
| 2 | 9.3 | 0% |
| | GC | |
| Distant metastases | Median survival | 4-year survival |
| 0 | 16.9 | 20% |
| 1 | 9.9 | |
| | PGC | |
| Distant metastases ECOG PS \geq 1 | Median survival | |
| 0 | 32.8 | |
| 1 | 18 | |
| 2 | 10.6 | |

Ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν σισπλατίνη

- $PS \geq 2$
- $CrCl < 50 \text{ ml/min}$
- Αδυναμία λήψης της απαραίτητης
ενυδάτωσης

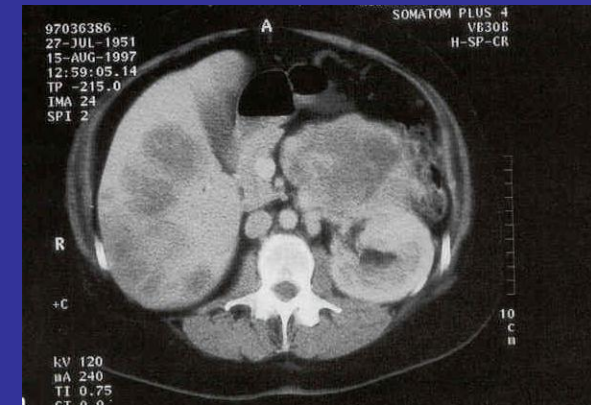
Ca νεφρού ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

- Τυχαία το 80% ασυμπτωματικών όγκων
- 80% ευαισθησία (<3εκ)
- 1,5 εκ όριο διάγνωσης
- Πρόσθετες πληροφορίες σε:
 - άτυπα κυστικά μορφώματα
 - συμπαγή μορφώματα με πτωχή αγγείωση
 - αγγειομυολιπώματα με ελάχιστο λίπος



ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

- 0,5 – 1 εκ. διαγνωστική ευαισθησία
- Πρακτικά ανακαλύπτει όλους τους όγκους
- Καλύτερη από U/S
- Πάντα χωρίς και με IV σκιαγραφικό



Zhang J, et al. Radiology 2007

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

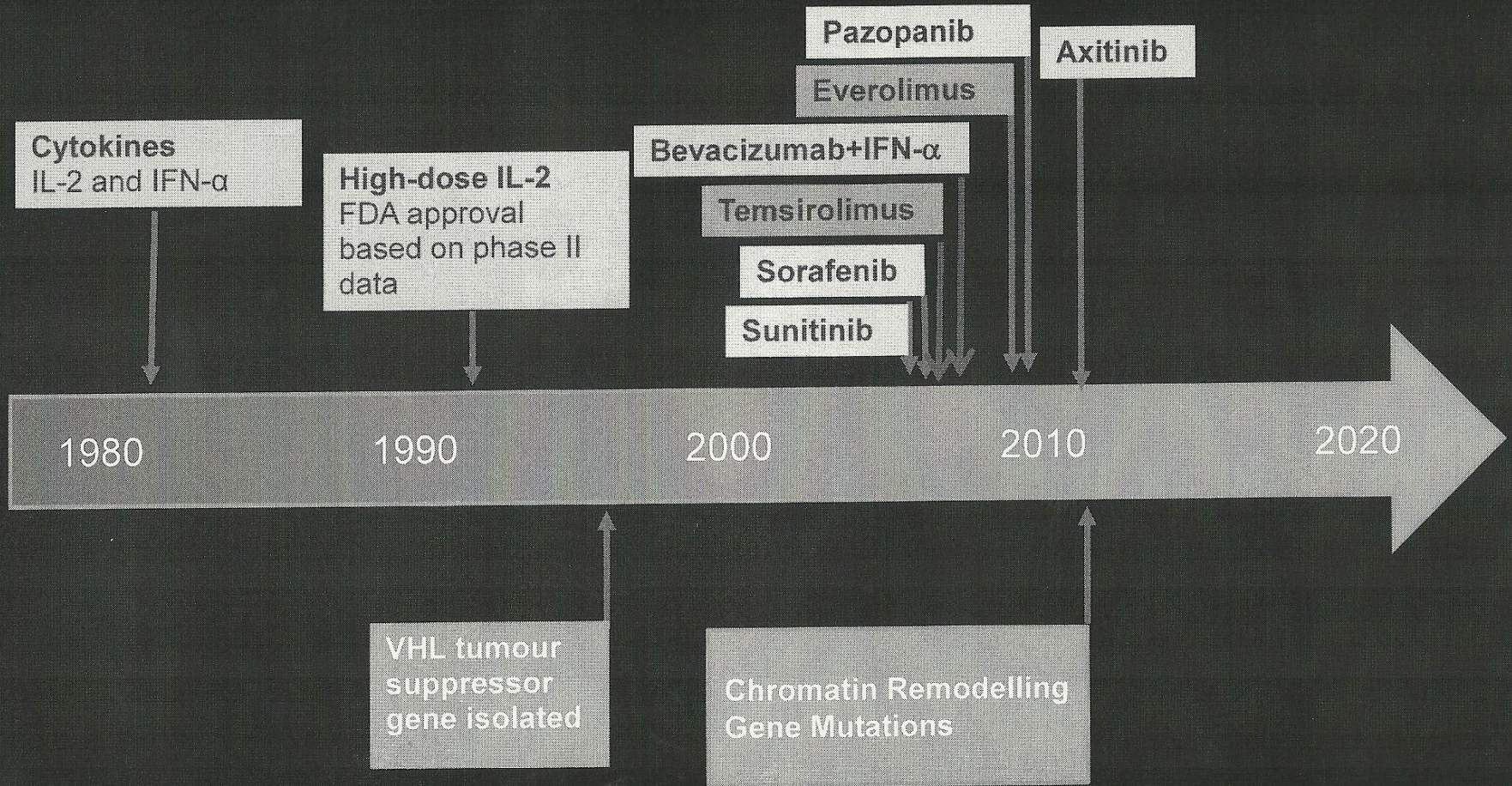
- ΟΧΙ ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ
- Συμπληρωματική των άλλων
- Πότε σίγουρα ναι ?
 - αδιευκρίνιστες μάζες με CT
 - προβλήματα με ιώδιο
αλλεργία,
νεφρική ανεπάρκεια



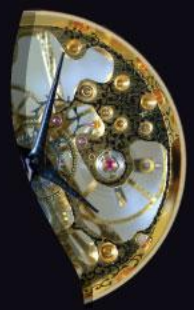
Τοπική Θεραπεία

- Νεφρεκτομή
 - Και σε μεταστατική νόσο?
- Μερική νεφρεκτομή

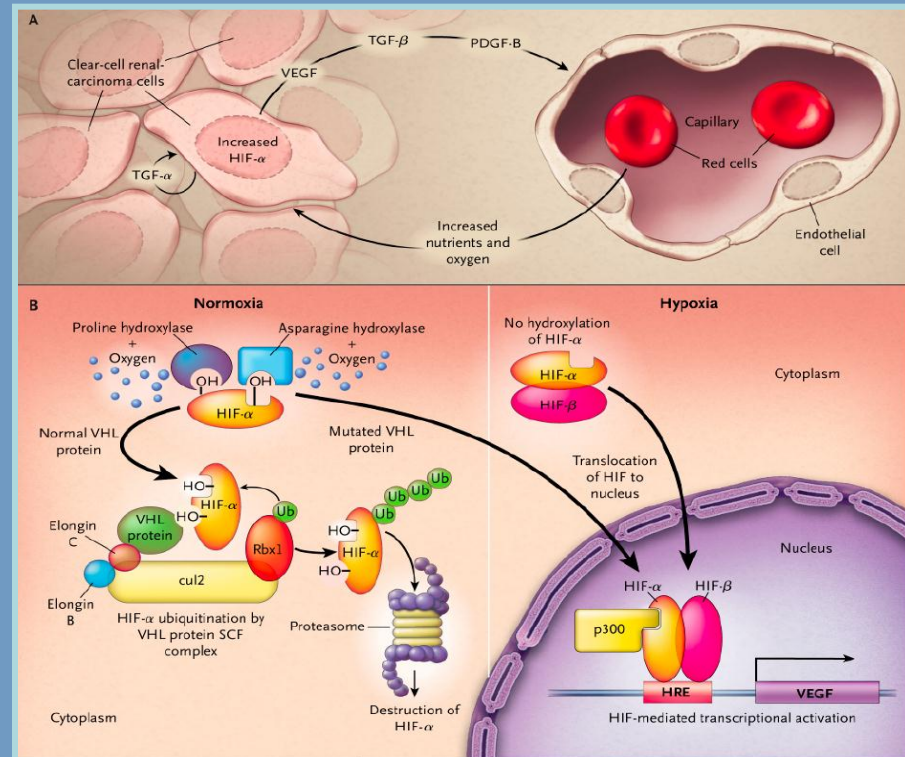
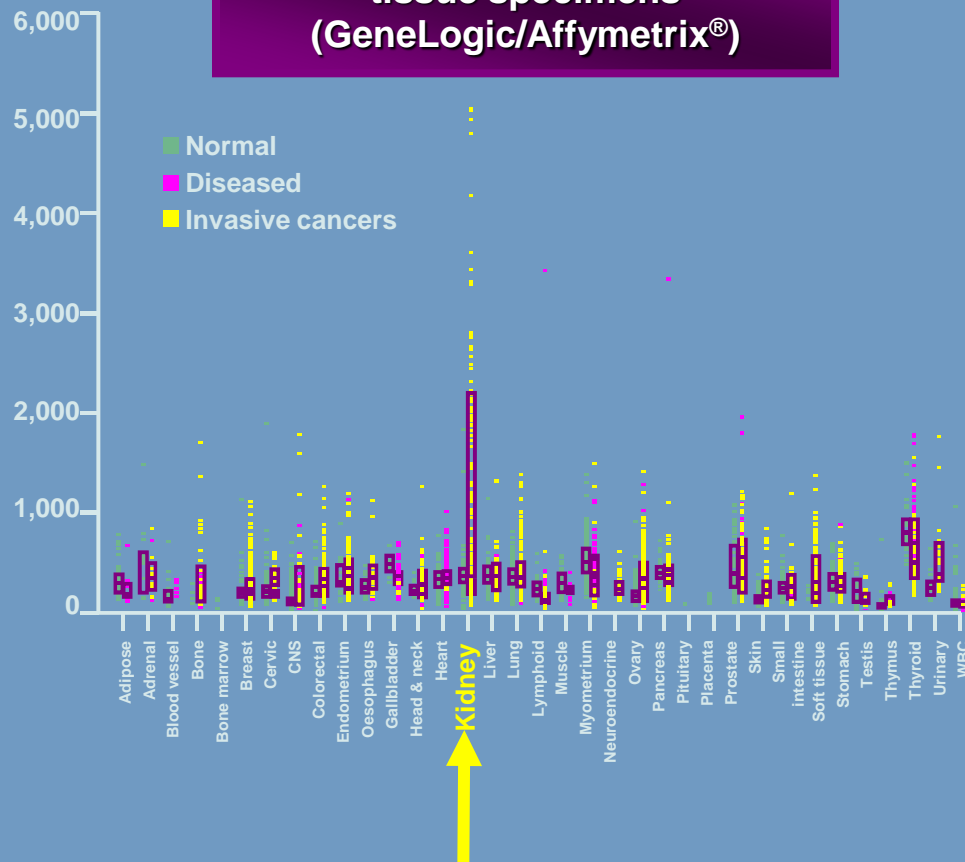
40 Years of Developing mRCC Treatments



RCC Is a Highly Vascularized and VEGF-Expressing Tumor

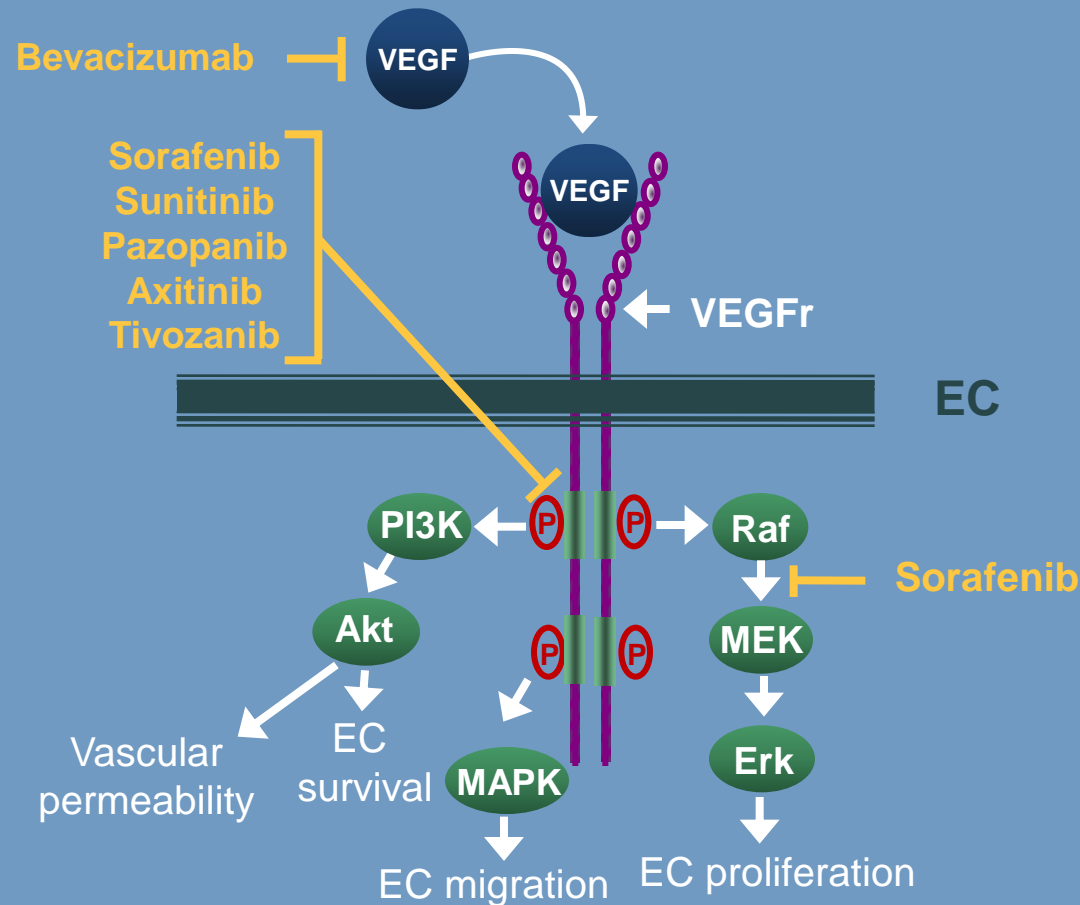


Expression of VEGF in ~6,500 tissue specimens (GeneLogic/Affymetrix®)



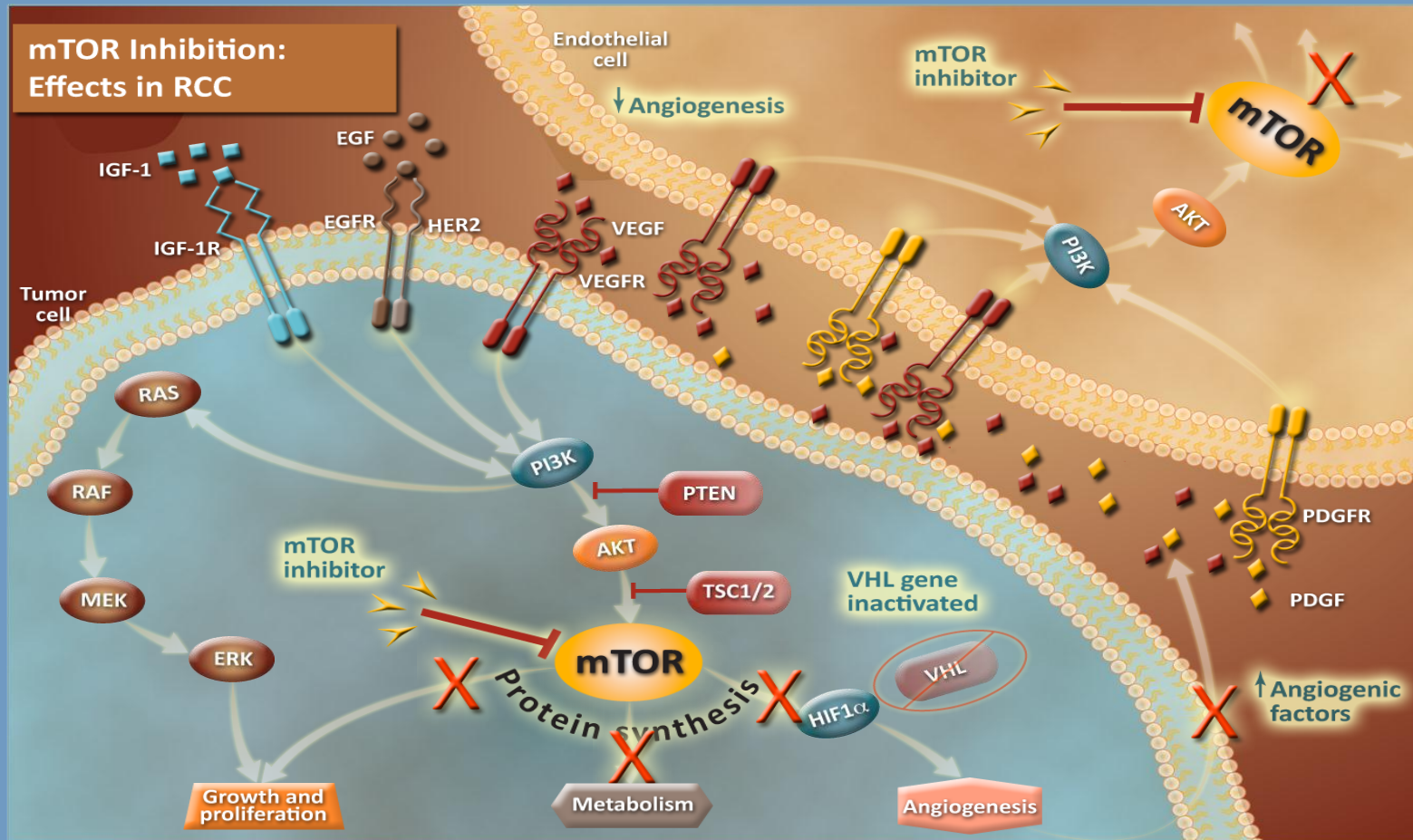
Abbreviations: RCC, renal cell carcinoma; VEGF, vascular endothelial growth factor. Adapted from Cohen and McGovern. *N Engl J Med.* 2005;353:2483.

VEGF Signaling Pathway Inhibitors: Approved and Investigational Agents



EC, endothelial cell; Erk, extracellular signal-regulated kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; Akt, protein kinase B

mTOR Signaling Pathway Inhibition

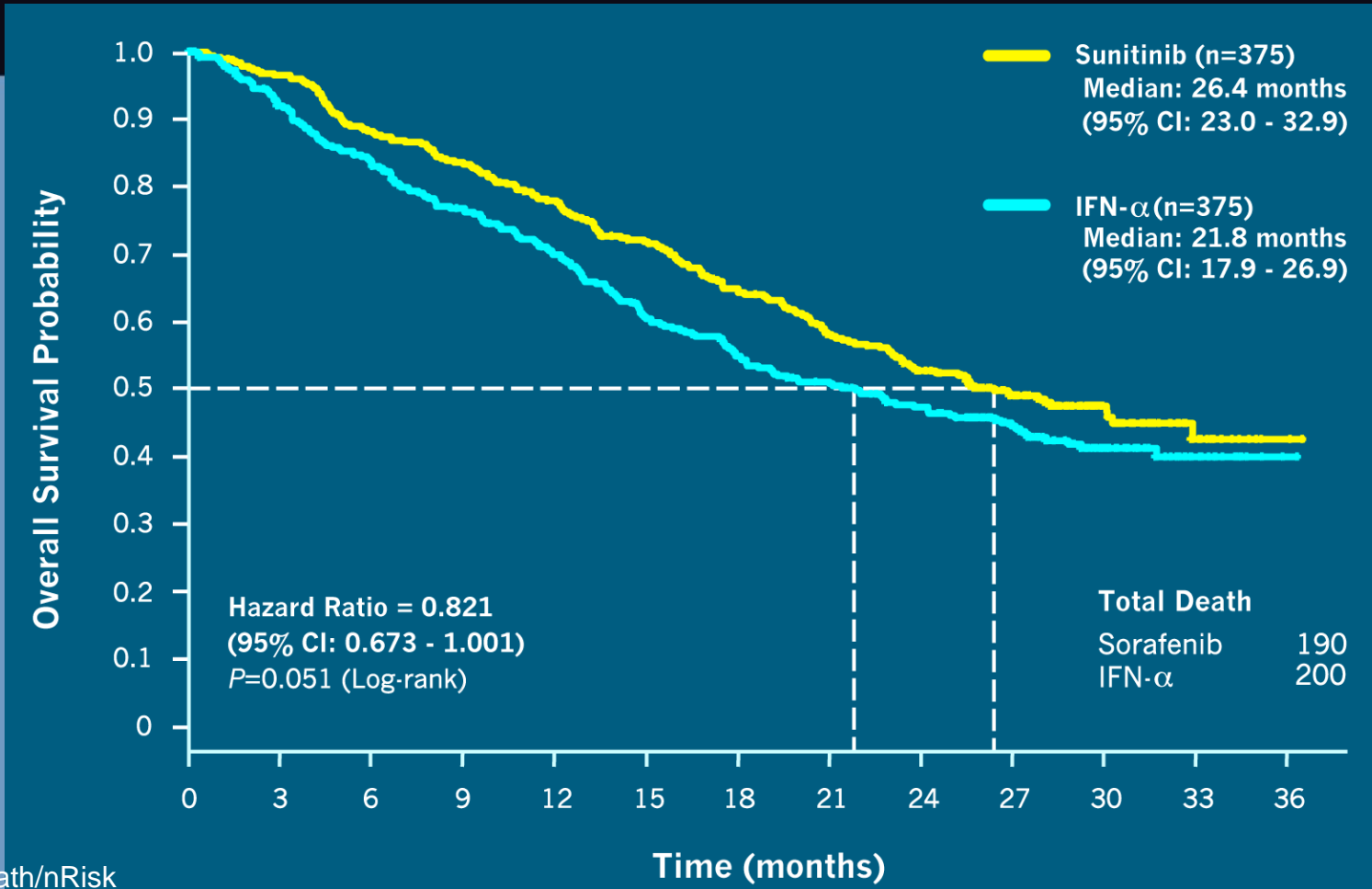


EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HIF-1 α , hypoxia-inducible factor 1 α ; IGF-1R, insulin-like growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; PTEN, phosphatase and tensin homolog; TSC1/2, tuberous sclerosis type 1/2; VHL, Von Hippel-Lindau

RCC Treatment Algorithm: 2012

| Treatment Status | Patient Status | Therapy (Level 1 evidence) | Other Options (≥ Level 2) |
|------------------|---|---|--|
| First Line | Good or intermediate risk | Sunitinib Bevacizumab + IFN Pazopanib | High-dose IL-2 (Sorafenib) Observation Clinical Trial |
| | Poor risk | Temsirolimus | Sunitinib Pazopanib Clinical trial |
| Second Line | Failed cytokines | Sorafenib Pazopanib Axitinib | Sunitinib Bevacizumab Clinical Trial |
| | Failed VEGFR inhibitor Failed mTOR inhibitor | Everolimus Axitinib ? | TKI's Temsirolimus Clinical Trial |

Updated Overall Survival (ASCO 2008)



nDeath/nRisk

| | | | | | | | |
|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|---------|-------|
| Sunitinib | (375) | 44 / 326 | 38 / 283 | 48 / 229 | 42 / 180 | 14 / 61 | 4 / 2 |
|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|---------|-------|

| | | | | | | | |
|--------------|-------|----------|----------|----------|----------|---------|-------|
| nDeath/nRisk | (375) | 61 / 295 | 46 / 242 | 52 / 187 | 25 / 149 | 15 / 53 | 1 / 1 |
|--------------|-------|----------|----------|----------|----------|---------|-------|

IFN- α

First-Line Treatment: Relative Toxicity Profiles*



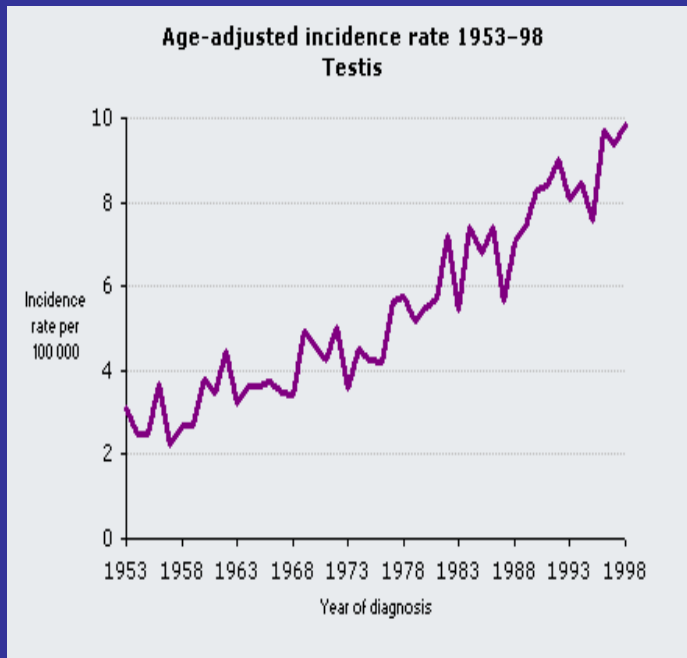
| | Sunitinib | Pazopanib | Bevacizumab | Temsirolimus |
|---|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Hypertension | ++ | ++ | ++ | |
| Arterial thrombotic events ¹ | + | + | + | |
| Hand-foot syndrome | + | + | | |
| Mucositis | + | | | + |
| Diarrhea | + | + | | |
| Cytopenia | +++ | | | + |
| Rash | + | | | + |
| Fatigue | ++ | + | + | + |
| Metabolic changes | + ² | + ² | + ³ | ++ ⁴ |
| Interstitial pneumonia | | | | ++ |
| Renal toxicity | + | + | + | + |
| Hepatic toxicity | + | ++ | | |

¹Including arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, myocardial infarction, and myocardial ischemia; ²Hypothyroidism; ³Proteinuria; ⁴Hyperlipidemia/hyperglycemia.

*The symbols +, ++ and +++ are based on low-, moderate- and high-grade toxicities; cells left blank indicate no information or no known toxicity.

Adapted from: Sonpavde G, et al. *Eur Urol.* 2012;61:307-316.

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΟΡΧΕΩΝ



- 1-2% των καρκίνων του άνδρα
- 0,2% πιθανότητα ανάπτυξης Ca
- 3-6 νέες περιπτώσεις/10⁵ /έτος
- Συχνότερος σε:
 - Βορειοευρωπαίους,
 - λευκούς,
 - υψηλές τάξεις
- Συχνότερα 20-40 ετών
- Συχνότερα δεξιός όρχις
- 1-2% αμφοτερόπλευρος
- 90-95% είναι από βλαστικά κύτταρα

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Αιτιολογία?
- Παράγοντες κινδύνου
 - κρυψορχία
 - σύνδρομο Klinefelter
 - υπογονιμότητα
 - οικογενειακό ιστορικό
- παρουσία στον άλλο όρχι Ca ή ενδοσωληναριακής νεοπλασίας

Τραύμα, φλεγμονή, οιστρογόνα, ατροφία
δεν είναι κοινά αποδεκτοί παράγοντες κινδύνου

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ



- Ανώδυνη διόγκωση οσχέου
- βύθιο άλγος-βάρος (30-40%)
- οξύ άλγος (10%)
- συμπτώματα από M (10%)
(άλγος οσφύος, υπερκλείδια μάζα, δύσπνοια, οστικά άλγη)

ΑΤΥΠΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Φλεγμονή, υδροκήλη, τραυματισμός, αιμάτωμα, συστροφή, γυναικομαστία

Σε κρυψόρχεις: ενδοκοιλιακή μάζα, περισφιγμένη κήλη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εξέταση (αμφίχειρα) των όρχεων και των
στοιχείων τους



Δ.Δ από

- Συστροφή
- Επιδιδυμίτιδα
- Υδροκήλη (συνυπάρχει σε 5-10%)
- Βουβωνοκήλη
- Αιμάτωμα
- Σπερματοκήλη

Σχεδόν 25% των Ca διαφεύγουν κατά την
αρχική εξέταση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Καρκινικοί δείκτες

Άλφα φετοπρωτεΐνη (αFP)

Αυξάνεται σε: όγκους λεκιθικού ασκού (75%)
εμβρυϊκό καρκίνωμα (70%)
μεικτούς όγκους

ΔΕΝ αυξάνεται σε αμιγή χοριοκαρκινώματα και σεμινώματα

Χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG)

Αυξάνεται σε: χοριοκαρκινώματα (100%)
εμβρυϊκό καρκίνωμα (60%)
αμιγή σεμινώματα (5-25%)

Γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH)

Αντιμετώπιση σταδίου I

Σεμίνωμα

- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία
- Παρακολούθηση

Μη σεμινωματώδεις όγκοι

- Παρακολούθηση
- Χημειοθεραπεία
- Οπισθοπεριτοναϊκός
λεμφαδενικός
καθαρισμός

Σεμίνωμα σταδίου I: ακτινοθεραπεία

| | PA | DL |
|--------|-------|-------|
| 3y RFS | | |
| 1 | 98.7% | 99.2% |
| 2 | 96.5% | 97.4% |
| 3 | 96.0% | 96.6% |
| 3y OS | 99.3% | 100% |

Μη σεμινωματώδεις όγκοι σταδίου I: Παρακολούθηση

| Μελέτη | Αρ | Γυν | Υποτροπή | Θάνατοι |
|---------------|-----|-----|----------|---------|
| Gels, 1995 | 154 | 7 | 27% | 1.3% |
| Read, 1992 | 373 | 5 | 27% | 1% |
| Nicolai, 1995 | 85 | 10 | 29% | 3% |
| Dunphy, 1988 | 170 | 6.3 | 28% | 1% |
| Sogani, 1998 | 105 | 6.8 | 6% | 3% |
| Σύνολο | 810 | | 27% | 1.5% |

Αντιμετώπιση σταδίων II και III

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΒΕΡ

Etoposide 100 mg/m² D1-5

Cisplatin 20 mg/m² D1-5

Bleomycin 30IU D 2,9,16

κάθε 3 εβδομάδες

4 κύκλοι

Ποσοστό ίασης: 70%-80%

Πρόγνωση σταδίων II και III

| | Seminoma | Nonseminoma |
|-------------------|---|---|
| Good risk | Any HCG Any LDH No nonpulmonary visceral metastases Any primary site | AFP <1000 ng/mL HCG <5000 mIU/mL LDH <1.5 x N No nonpulmonary visceral metastases Gonadal or retroperitoneal primary |
| Intermediate risk | Nonpulmonary visceral metastases Any HCG Any LDH Any primary site | AFP 1000-10,000 ng/mL HCG 5000-50,000 mIU/mL LDH 1.5-10.0 N No nonpulmonary visceral metastases Gonadal or retroperitoneal primary site |
| Poor risk | -- | Mediastinal primary site Nonpulmonary visceral metastases AFP ≥10,000 ng/mL HCG ≥50,000 mIU/mL LDH ≥10x N |

Απώτερη τοξικότητα

- Πνευμονική ίνωση
- Φαινόμενα Raynaud's
- Αναπαραγωγική ικανότητα
- Δεύτερα νεοπλάσματα
- Καρδιαγγειακά νοσήματα