# Nádory ledvin a vývodných cest močových

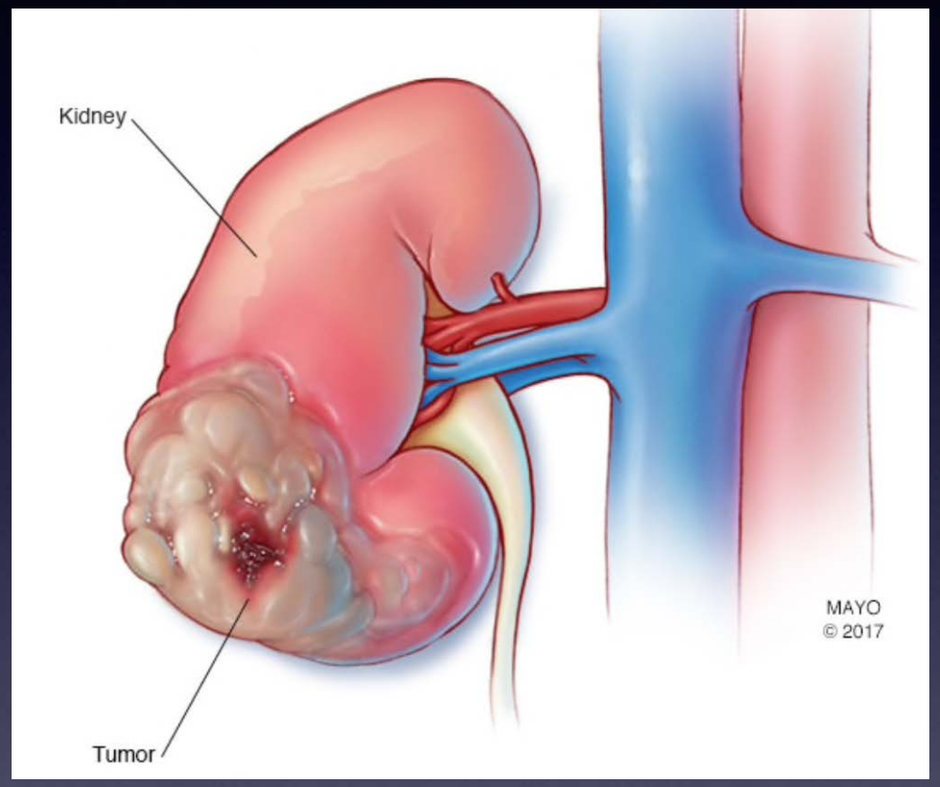
Pavlína Richtrová

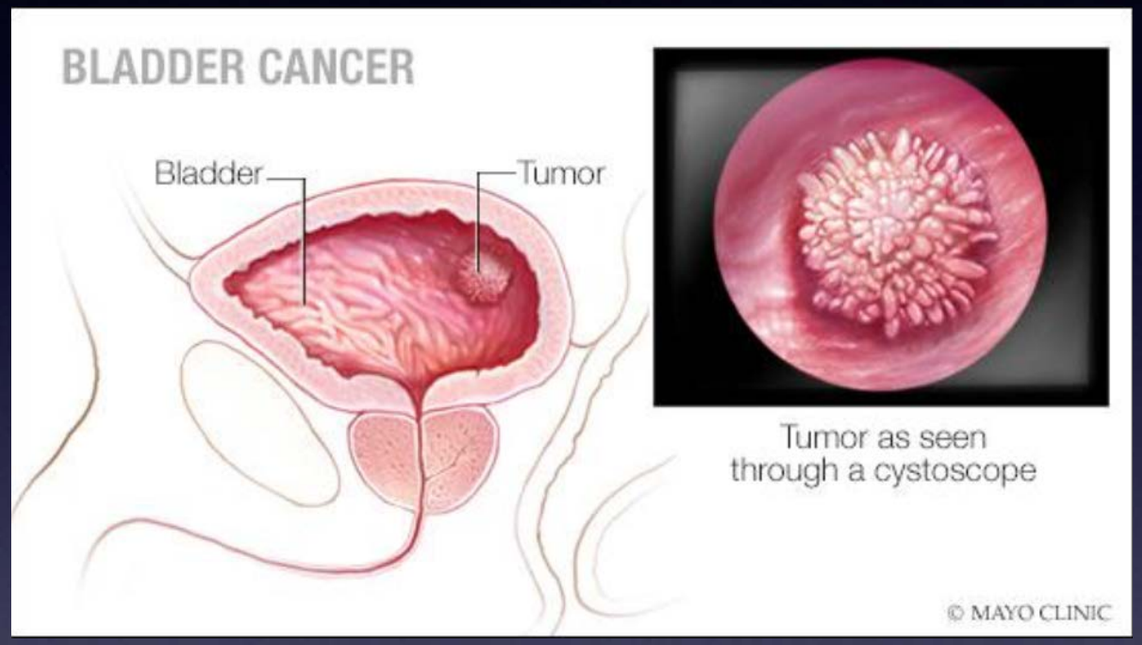
*Edukační symposium ČTS*

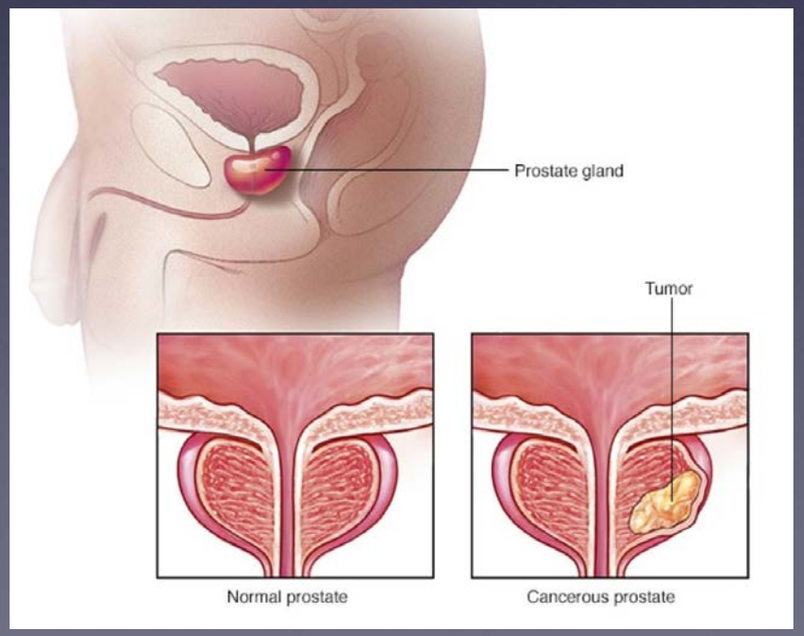
*“Cesta do čekací listiny k transplantaci”*

*Plzeň 7.-8. října 2019*

# Nádory ledvin a vývodných cest močových




© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

# Incidence a mortalita

**Estimated New Cases**

| Males | | | Females | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Prostate | 164,690 | 19% | Breast | 266,120 | 30% |
| Lung & bronchus | 121,680 | 14% | Lung & bronchus | 112,350 | 13% |
| Colon & rectum | 75,610 | 9% | Colon & rectum | 64,640 | 7% |
| Urinary bladder | 62,380 | 7% | Uterine corpus | 63,230 | 7% |
| Melanoma of the skin | 55,150 | 6% | Thyroid | 40,900 | 5% |
| Kidney & renal pelvis | 42,680 | 5% | Melanoma of the skin | 36,120 | 4% |
| Non-Hodgkin lymphoma | 41,730 | 5% | Non-Hodgkin lymphoma | 32,950 | 4% |
| Oral cavity & pharynx | 37,160 | 4% | Pancreas | 26,240 | 3% |
| Leukemia | 35,030 | 4% | Leukemia | 25,270 | 3% |
| Liver & intrahepatic bile duct | 30,610 | 4% | Kidney & renal pelvis | 22,660 | 3% |
| **All Sites** | **856,370** | **100%** | **All Sites** | **878,980** | **100%** |

**Estimated Deaths**

| Males | | | Females | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Lung & bronchus | 83,550 | 26% | Lung & bronchus | 70,500 | 25% |
| Prostate | 29,430 | 9% | Breast | 40,920 | 14% |
| Colon & rectum | 27,390 | 8% | Colon & rectum | 23,240 | 8% |
| Pancreas | 23,020 | 7% | Pancreas | 21,310 | 7% |
| Liver & intrahepatic bile duct | 20,540 | 6% | Ovary | 14,070 | 5% |
| Leukemia | 14,270 | 4% | Uterine corpus | 11,350 | 4% |
| Esophagus | 12,850 | 4% | Leukemia | 10,100 | 4% |
| Urinary bladder | 12,520 | 4% | Liver & intrahepatic bile duct | 9,660 | 3% |
| Non-Hodgkin lymphoma | 11,510 | 4% | Non-Hodgkin lymphoma | 8,400 | 3% |
| Kidney & renal pelvis | 10,010 | 3% | Brain & other nervous system | 7,340 | 3% |
| **All Sites** | **323,630** | **100%** | **All Sites** | **286,010** | **100%** |

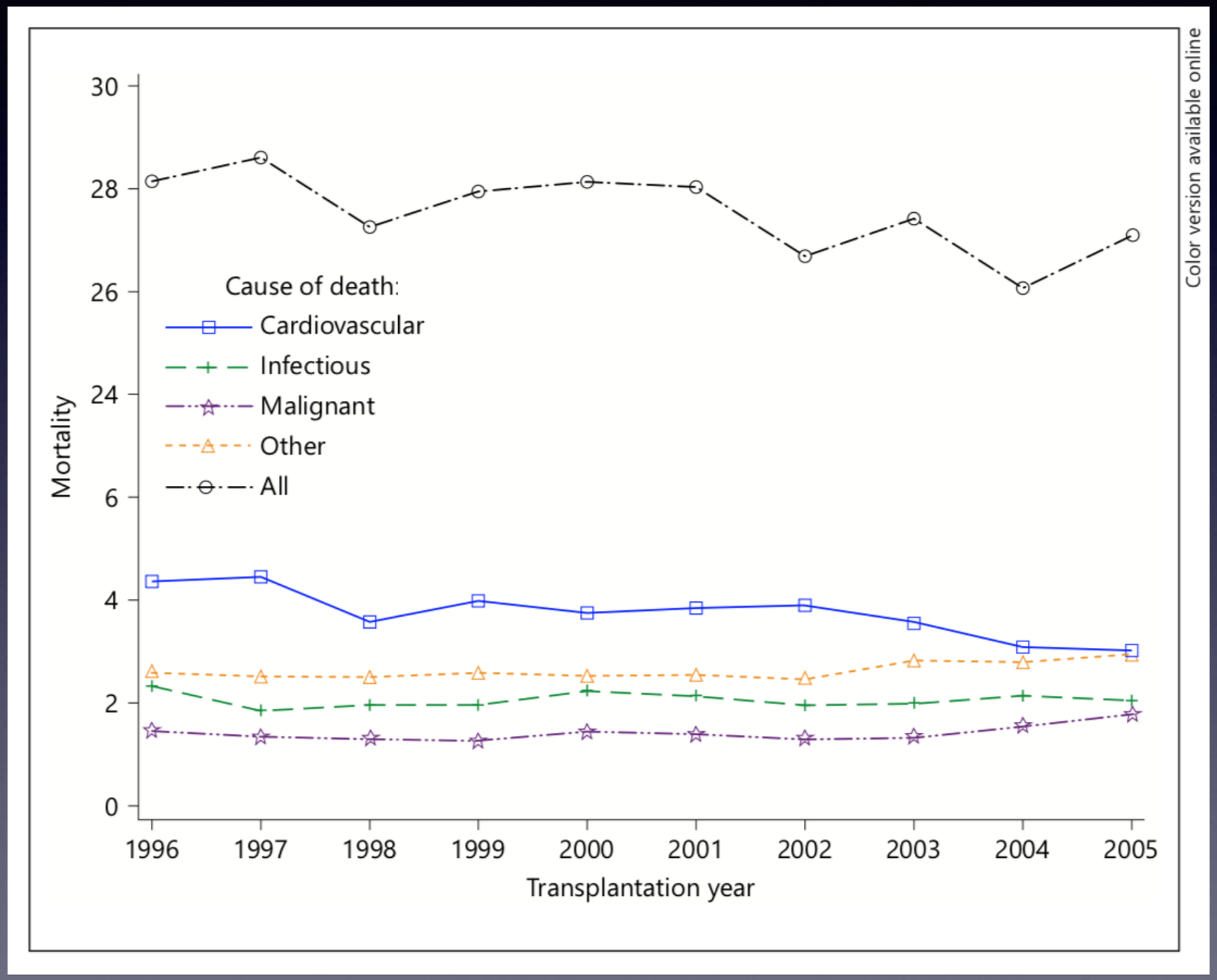
**FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2018.**
Estimates are rounded to the nearest 10 and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder. Ranking is based on modeled projections and may differ from the most recent observed data.

Siegal RL et al, Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30

# Malignita a Tx

- recidiva anamnesticky přítomné malignity po Tx - důraz na předTx vyšetření
- de novo vzniklá - souvislost s imunosupresivní léčbou
- malignita přenesená společně s transplantovaným orgánem (0,2%)

# Mortalita po Tx




- USRDS
- 1.Tx
- 1996 - 2004
- 94 384 pts
- funkční štěp

Awan AA et al., Am J Nephrol 2018, 48, 472-481

# Malignita a Tx

- riziko malignity po Tx je 3-6x vyšší ve srovnání s běžnou populací
- u nádorů ledvin je riziko 7-10x vyšší
- transplantovaný s anamnézou malignity má vyšší riziko úmrtí na malignitu po Tx (de novo, rekurence)
- specifika CKD a Tx = imunosuprese, doba dialyzační léčby, virové infekce
- obecná rizika = věk, kouření, expozice slunci

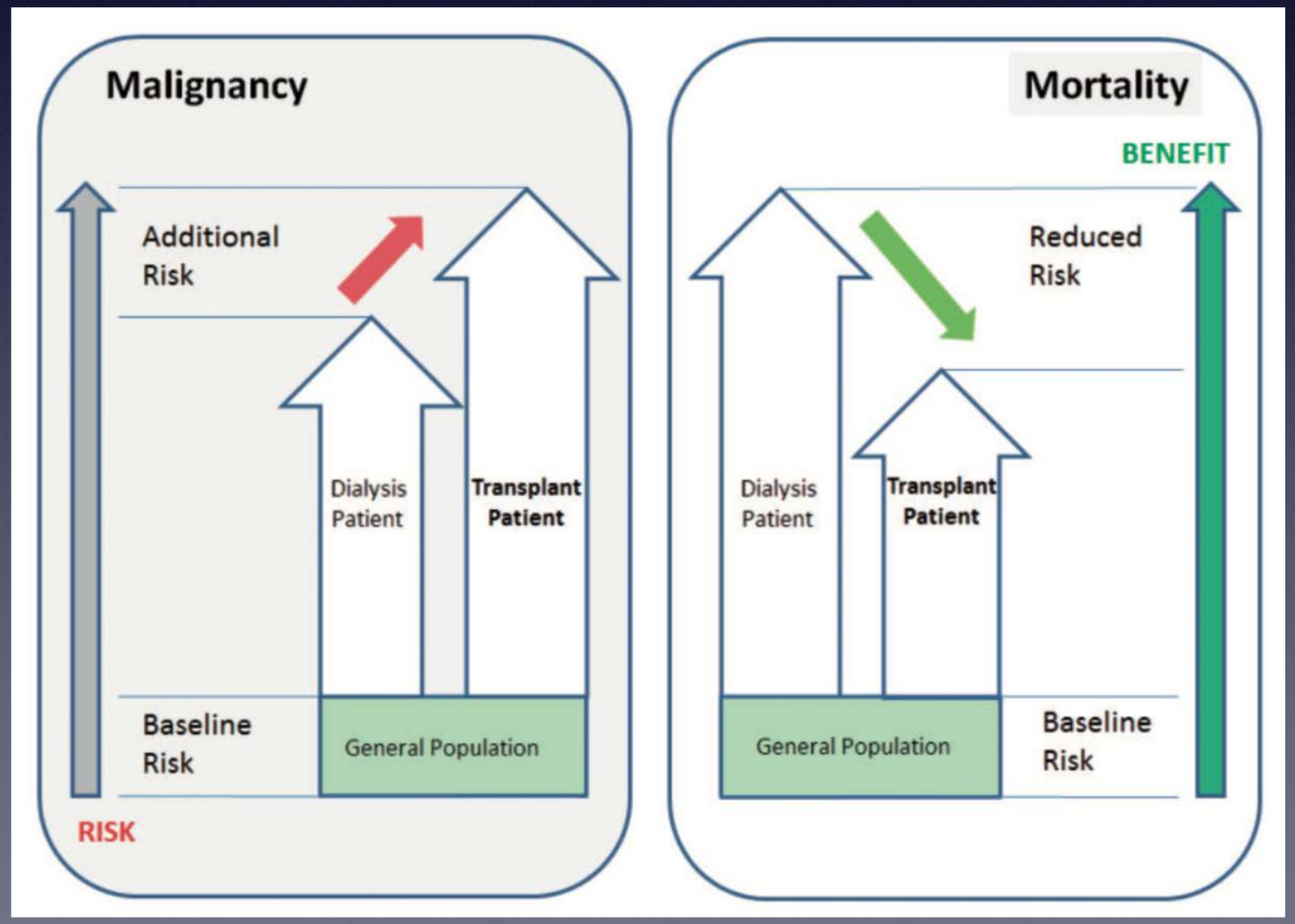
# Kontroverze

- riziko malignity stoupá v čase i u nemocných na dialýze
- ne vždy je riziko po Tx vyšší a reálně významnější

**Table 1. RR of cancer among first-time recipients of deceased or living donor kidney transplantation [compared with cancer while on the waiting list in 1995–2001 ($n = 35\,765$)]; adapted from Kasiske *et al.* [25]**

| Type of cancer | RR (95% CI) | P-value |
|---|---|---|
| Kaposi sarcoma | 9.03 (2.58–31.6) | 0.0005 |
| Non-Hodgkin's lymphoma | 3.29 (2.40–4.51) | <0.0001 |
| Oesophagus | 2.76 (1.03–7.37) | 0.0428 |
| Hodgkin's lymphoma | 2.60 (1.01–6.68) | 0.0471 |
| Skin | 2.55 (2.26–2.88) | <0.0001 |
| Melanoma | 2.19 (1.31–3.65) | 0.0028 |
| Mouth | 2.19 (1.33–3.61) | 0.0022 |
| Vulvovaginal | 2.19 (0.67–7.12) | 0.1936 |
| Any haematopoietic | 2.04 (1.64–2.53) | <0.0001 |
| Breast in men | 1.88 (0.32–10.9) | 0.4834 |
| Leukaemia | 1.59 (1.03–2.45) | 0.0355 |
| Kidney | 1.39 (1.10–1.76) | 0.0058 |
| Cervix | 1.28 (0.48–3.36) | 0.6230 |
| Central nervous system | 1.27 (0.78–2.06) | 0.3304 |
| Any non-skin | 1.17 (1.07–1.28) | 0.0004 |
| Any genitourinary in women | 1.16 (0.86–1.56) | 0.3425 |
| Bladder | 1.12 (0.73–1.70) | 0.6098 |
| Lung | 1.05 (0.79–1.40) | 0.7241 |
| Any genitourinary in men | 1.02 (0.86–1.21) | 0.8592 |

Tumours with relative risk <1 include breast in women, uterus, ovary, prostate, testis, endocrinologic, stomach, hepatobiliary, pancreas, small intestine, colon, myeloma, bone and larynx. CI, confidence interval.

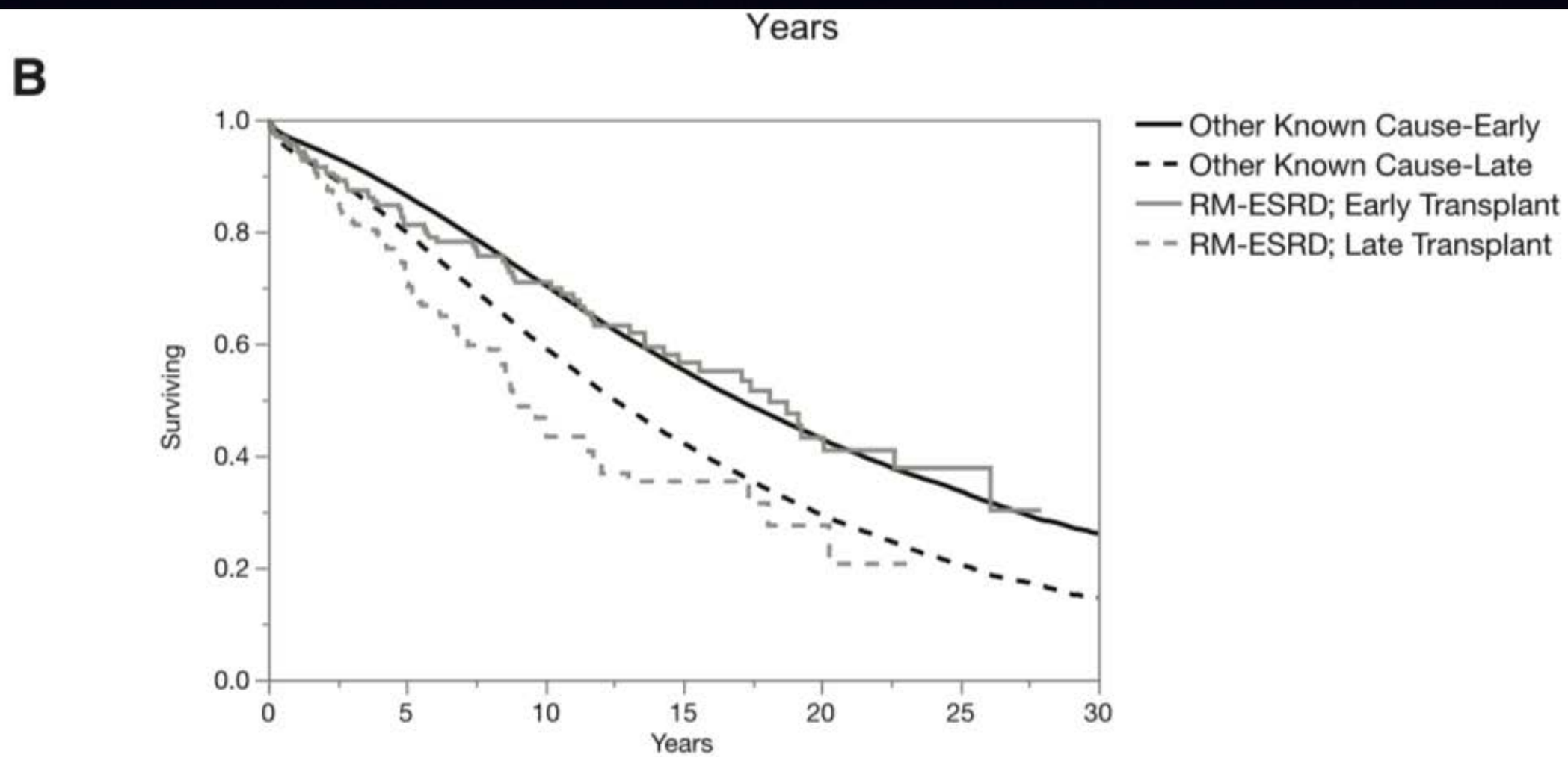



Watschinger et al, NDT 2019, 34, 1292-1300

# Kontroverze

- vždy je nutné posuzovat riziko ne srovnáním s běžnou populací, ale s populací dialyzovaných
- doba strávená na dialýze je významný rizikový faktor pro mortalitu i morbiditu po Tx
- u některých studií významnější než vlastní riziko malignity na mortalitu

# Kontroverze




| No. at Risk | | | |
|---|---|---|---|
| Other Known Cause; Early | 144,344 | 57,106 | 13,667 |
| Other Known Cause; Late | 84,139 | 20,729 | 3,256 |
| RM-ESRD; Early | 205 | 72 | 22 |
| RM-ESRD; Late | 303 | 43 | 6 |

Nguyen KA et al, NDT 2017, 32, 1767 - 1773

# Nádory ledvin - názvosloví

## Histopatologie

v současnosti platná WHO klasifikace z března 2004, zahrnuje ohromné spektrum jednotek

dle četnosti:

- 90 % renální karcinomy
  - 80 % světlobuněčný (konvenční) renální karcinom
  - 5–10 % papilární renální karcinom
  - 2–5 % chromofobní renální karcinom
  - sarkomatoidní varianta – 5 % všech RK – není zvláštní typ, vychází z některého ze základních typů
- 5 % onkocytom
- 2 % angiomyolipom
- zbytek vzácné nádory

Poznámka: papilární RK – typické jsou rozsáhlé nekrózy – může dojít k ruptuře nádoru, při sonografii, CT a angiografii může imitovat patologicky změněnou cystu.

Hora M, Urologie pro praxi 2005

# Nádory ledvin - klasifikace

| Staging (TNM klasifikace, 6. revize z roku 2002) | |
|---|---|
| **T kategorie – primární nádor** | |
| T1 | nádor omezený na ledvinu ≤ 7 cm |
| T1a | < 4 cm |
| T1b | > 4 cm a < 7 cm |
| T2 | nádor omezený na ledvinu > 7 cm |
| T3 | nádor se šíří do velkých cév, infiltruje nadledvinu nebo perirenální tukovou tkáň, nepřesahuje Gerotovu fascii |
| T3a | šíření do nadledviny nebo perirenální tukové tkáně, nepřesahuje Gerotovu fascii |
| T3b | výrazné šíření nádoru do renálních žil nebo vena cava inferior pod bránicí |
| T3c | výrazné šíření nádoru do vena cava inferior nad bránicí |
| T4 | šíření nádoru za Gerotovu fascii |
| **N kategorie – regionální uzliny** | |
| NX | regionální mízní uzliny nelze hodnotit |
| N0 | bez metastáz |
| N1 | metastáza v jedné lymfatické uzlině |
| N2 | metastázy ve více regionálních lymfatických uzlinách |
| **M kategorie – vzdálené metastázy** | |
| MX | přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit |
| M0 | žádné vzdálené metastázy |
| M1 | přítomnost vzdálených metastáz |

Hora M, Urologie pro praxi 2005

# Doporučení RCC- východisko

- Cincinnati Tumour Transplant Registry - výskyt rekurence malignity v závislosti na časovém intervalu od “vyléčení” k Tx
- RCC incidentální
  - rekurence 1/72 (do 5 let), po 5. roce bez rekurence
- RCC symptomatický (222 pts)
  - rekurence 27%, 93% do 5 let od Tx
  - zvýšená mortalita po Tx (80%)

Penn I (1997) Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. Ann Transpl 2: 14-17

# Doporučení - 2013

**Table 2.** Guidelines for the minimum time interval between diagnosis and treatment of a cancer and the transplantation

| | | Guideline | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Type | Stage | AST | CARI | B&D | CST | EBPG | MMOH |
| Renal cell carcinoma | Small or discovered incidentally | ○ | ○ | ○ | | | ○ |
| | Symptomatic | ⊡ | ● | ⊡ | | ⊡ | |
| | Large or invasive | ● | | ⊡ | | | ▨ |
| Bladder cancer | In situ or noninvasive papilloma | ○ | ○ | ○ | ○ | ⊡ | ○ |
| | Invasive | ⊡ | ⊡ | ⊡ | ⊡ | | ⊡ |
| Breast cancer | Stage 0–2 (including early stage) | ⊡ | ▨ | ▨ | ⊡ | ● | ▨ |
| | Stage 3–4 (advanced/invasive) | ● | ● | ▨ | ● | ● | ▨ |
| Colorectal cancer | Duke A or B1 | ⊡ | ⊡ | | ▨ | ⊡ | ⊡ |
| | Duke C | | ● | | | ⊡ | ⊡ |
| | Duke D | | ● | | | ⊡ | ⊡ |
| | Patients with a history of colorectal cancer | ● | | | ● | | |
| Uterine cancer | Cancer of the uterine body | ⊡ | ⊡ | | | ⊡ | ⊡ |
| | Cervical cancer in situ | ▨ | ○ | ○ | ⊡ | ⊡ | ○ |
| | Invasive cervical cancer | | ● | ▨ | | ● | ● |
| Prostate cancer | Localized | ○ | ○ | | | | |
| | Invasive | ⊡ | ⊡ | ⊡ | | ⊡ | ⊡ |
| Melanoma | In situ | ⊡ | ⊡ | ● | ⊡ | | ● |
| | Invasive | ● | ● | ● | ● | ⊡ | ● |
| Nonmelanoma skin cancers | Basal cell carcinoma | | | | | ⊡ | |
| | Squamous cell carcinoma | | | | | | ⊡ |
| Leukemia | | ⊡ | | | ⊡ | | |
| Lung cancer | | ⊡ | | | ⊡ | | |
| Lymphoma | | ⊡ | ⊡ | ▨ | ⊡ | | ⊡ |
| Multiple myeloma | | | ● | | ● | | |

| Symbol | Recommendation |
|---|---|
| ○ | 0 years |
| ⊡ | Minimum 2 years |
| ▨ | 2–5 years |
| ● | Minimum 5 years |
| ● | Contraindicated |
| | No recommendation (or insufficient evidence) |

Chapman JR et al, Cold Spring Harb Perspect Med 2013

# Doporučení RCC - 2018

**Table 1** Waiting time for renal transplantation recommended by current guidelines for patients with previous RCC

| Guideline [Ref. #] | Small (≤4 cm) or incidentally discovered RCC | Symptomatic RCC | Large or invasive |
|---|---|---|---|
| American Society of Transplantation (AST) [9] | No delay | 2 years | Contraindicated |
| Core curriculum in nephrology. Evaluation of adult kidney transplant candidates (2007) [10] | No delay | > 2 years | 2 years |
| Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) [8] | No delay[a] | 5 years | Contraindicated |
| European Best Practice Guidelines (EBPG) NDT (2000) [11] | < 2 years | 2 years | ? |
| European Association of Urology (EAU) (2009)[12] | No delay | No indications | No indications |
| Canadian Society of Transplantation (2005) [13] | No delay | 2–5 years | 5 years |

[a]TNM staging and histological examination are recommended

*RCC* Renal cell carcinoma

Frasca GM et al, Journal of Nephrology 2018

# Skórovací systém RCC - Leibovich

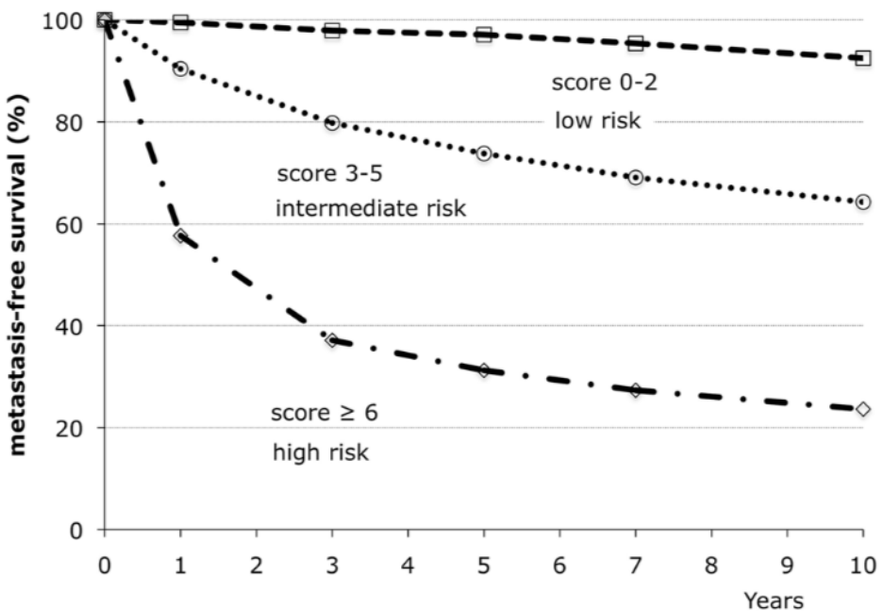
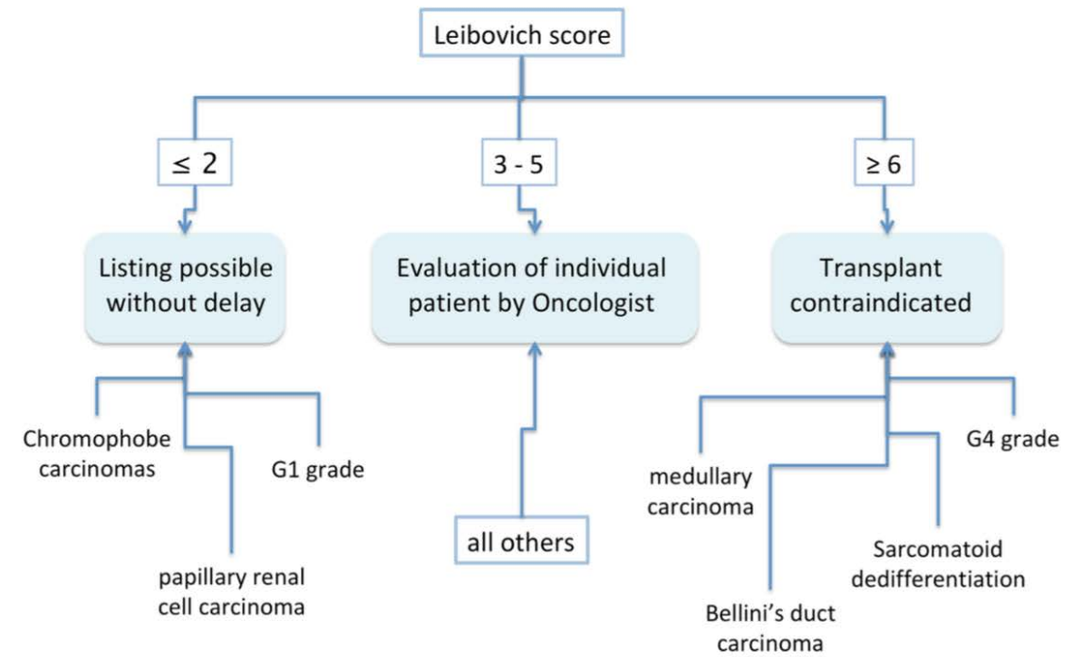



**Fig. 1** Metastasis-free survival probability after renal carcinoma resection according to the Leibovich risk model score. Patients can be stratified into three prognostic groups: low, intermediate and high risk. Modified from Ref. [34]

**Fig. 2** A suggested algorithm for approaching patients with ESRD and a previous renal cancer as possible candidates for renal transplantation ESRD, end-stage renal disease




Frasca GM et al, Journal of Nephrology 2018

# Karcinom močového měchýře

- in situ
  - nízké riziko rekurence, bez čekání
- invazivní
  - vysoké riziko rekurence - 29%, mortalita 38%
  - čekání alespoň 2 roky

KDIGO, October 2018

# Karcinom prostaty

- lokalizovaný (Gleason skóre < 6) - bez čekání
- invazivní
  - rekurence po Tx 18%, mortalita při výskytu metastáz 33%
  - doba čekání před zařazením alespoň 2 roky, sledování PSA

KDIGO, October 2018

# Modifikace imunosuprese

- anamnéza malignity před Tx = IS léčba se sirolimem
- předpoklady:
  - nemocní s obecně nízkým imunologickým rizikem
  - absence rejekce v časném období
  - převedení na sirolimus cca po 3 měsících
  - dobře zhojená rána
  - bez proteinurie, bez projevů myelotoxicity léčby, bez výraznější dyslipidémie

# Screening po Tx

- USG kontroly 1x ročně - vlastní ledviny + štěp
- nativní MR při cystickém postižení (ESKD) - vyloučení podezřelých solidních změn
- PSA u mužů
- CSK při hematurii (CAVE nikotinismus, léčba cyclophosphamidem A v minulosti)

# Závěry

- incidence malignit po Tx ledviny se při prodlužujícím se přežívání nemocných nesnižuje
- riziko rekurence se zdá být dle nových dat nižší
- nutné srovnávat s rizikem malignity v PDL
- in situ karcinomy, incidentní RCC a nádory do T1a neznamenají odklad zařazení na WL k Tx ledviny
- individuální posouzení, benefit dřívějšího zařazení?

# Závěry

- důsledná dispenzarizce stran recidivy po Tx
- zvážit modifikaci imunosuprese (sirolimus)
- chirurgická/urologická léčba
- spolupráce s onkologem
- genomové profilování, fenotypizace - predikce rizika progrese/rekurence u konkrétního pacienta