

Primárny karcinóm močovej rúry

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Primárne karcinómy močovej rúry (PKMR) sú zriedkavé a predstavujú menej ako 1 % malignít urogenitálneho systému. Väčšina údajov sa opiera o štúdie s malým počtom pacientov alebo kazuistické hlásenia. PKMR sa vyskytujú častejšie u mužov a líšia sa podľa miesta a histologického podtypu. Symptómy pacientov často zahŕňajú obštrukciu moču, iritačné mikčné príznaky alebo hematuriu. Medzi rizikové faktory patria uretrálne striktúry, chronické podráždenie močovej rúry, ožarovanie, vírus ľudského papilómu a divertikulá uretry (u žien). Väčšina PKMR je lokalizovaná; avšak u 30 % až 40 % pacientov sa vyskytujú metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách. Štádium a anatomická lokalizácia PKMR sú rozhodujúce pre výber spôsobu liečby a sú hlavnými determinantami prognózy a prežitia. Hoci chirurgia a aktinoterapia predstavujú liečebné možnosti pre skoré štádiá alebo pre distálne lokalizované PKMR, pokročilé štádiá a proximálne PKMR vyžadujú multimodálnu terapiu na optimalizáciu prežitia. Potrebne sú ďalšie skúsenosti a multidisciplinárna spolupráca lekárov viacerých odborností.

Kľúčové slová: primárny karcinóm močovej rúry, diagnostika, terapia.

Primary urethral carcinoma

Primary urethral carcinomas (PUCs) are rare and account for less than 1 % of genitourinary cancers. Most of the data rely on studies with small numbers of patients or case reports. PUCs occur more commonly in men, and differ by location and histologic subtype. Patients symptoms often include urinary obstruction, irritative voiding symptoms, or hematuria. Risk factors include urethral strictures, chronic irritation of urine tube, radiation treatment, human papilloma virus, and urethral diverticula (females). Most PUCs are localized; however, 30 % to 40 % of patients present with regional lymph node metastasis. Stage and anatomic location of the PUCs guide the choice of treatment modality and are the main determinants of prognosis and survival. Although surgery and radiation treatment are options for early stage or distal urethral disease, advanced stage and proximal PUCs require multimodal treatment to optimize survival. There are needed further experience and multidisciplinary cooperation of doctors of more expertise.

Key words: primary urethral carcinoma, diagnosis, therapy.

Úvod a epidemiológia

Primárny karcinóm močovej rúry (PKMR) sa považuje za **zriedkavú neopláziu**, ktorá predstavuje < 1 % zo všetkých malignít. Odhadovaná incidencia PKMR je 1,1 na milión obyvateľov s 2,9× vyšším výskytom u mužov (4,3 / milión u mužov a 1,5 / milión u žien) a u osôb starších ako 75 rokov (incidencia 7,6 / milión obyvateľov vs. 0,2 / milión u osôb vo veku < 55 rokov). V roku 2013 bola v 28 krajinách Európskej únie zazna-

menaná prevalencia PKMR 3 986 prípadov s ročným výskytom 1 504 nových prípadov (1, 2). Celosvetovo, ale aj medzi európskymi regiónmi existujú rozdiely vo výskyte PKMR, zrejme aj v dôsledku kvality registrácie alebo presnosti klasifikácie tohto ochorenia.

Etiológia a rizikové faktory

Pri PKMR u mužov boli zaznamenané viaceré možné **predispozičné faktory**: uretrálne striktúry; chronické dráždenie

v súvisi s katetrizáciou (aj intermitentnou) močového mechúra alebo s operáciou (napr. uretroplastika); rádioterapia (externá, implantácia rádioaktívnych zŕn a pod.); chronický zápal močovej rúry najmä po pohlavne prenosných ochoreniach (napr. kondylómy spojené s ľudským papilómovým vírusom 16) a lichen sclerosus (1, 2, 3, 4). PKMR u žien býva častokrát spojený s uretrálnymi divertikulmi a s recidivujúcimi infekciami močových ciest (IMC). Suburetrálne pasky



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD., jozef.marencak@gmail.com

Zadunajská cesta 6/A, 851 01 Bratislava

Cit. zkr: Urol. praxi 2022;23(2):66-72

Článok prijatý redakciou: 10. 11. 2020

Článok prijatý k publikácii: 5. 1. 2021

neboli spojené so zvýšeným rizikom iniciácie PKMR (5). Adenokarcinóm z jasných buniek môže mať aj vrodený pôvod (1, 2).

Histopatológia

Urotelový (TCC – transition cell cancer; karcinóm z prechodných buniek) **karcinóm močovej rúry** je prevládajúcim histologickým typom PKMR (u 54 – 65 % pacientov), nasledovaný **spinocelulárnym (skvamocelulárnym) karcinómom** (SCC – squamous cell carcinoma u 16 – 22 % postihnutých jedincov) a **adenokarcinómom** (AC – adenocarcinoma u 10 – 16 % osôb) (1, 2). Nedávna analýza vykonaná u 2065 mužov s PKMR (priemerný vek: 73 rokov) zistila, že TCC bol najčastejším typom (78 %), SCC (12 %) a AC (5 %) boli významne menej frekventné (6). Maligný melanóm alebo adenoidný cystický karcinóm sú vyslovene raritným nálezom. U žien s PKMR bol najčastejší AC (38 – 46,7 % prípadov), SCC (25,4 – 28 %), TCC (24,9 – 28 %) a iné histologické nálezy boli potvrdené u 6 % pacientok (1, 2, 7). U oboch pohlaví rozhoduje o histologickom type PKMR druh epitelu prítomného v rôznych častiach močovej rúry (obrázok 1) (8).

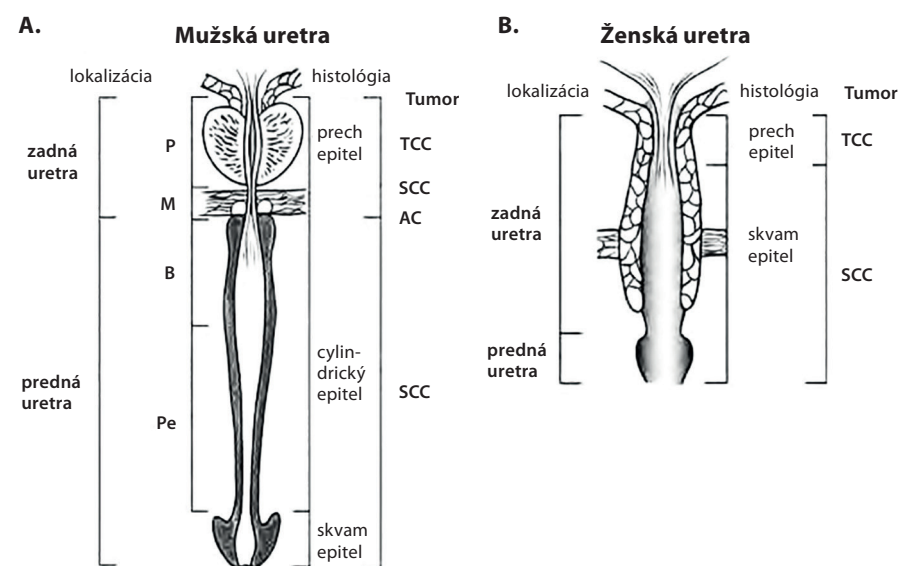
Klasifikácia karcinómu močovej rúry

TNM (tumour, node, metastasis) klasifikácia sa zakladá na pokročilosti primárneho nádoru (T), postihnutí regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti vzdialených metastáz (M). **Súčasne aktuálne, ôsme vydanie TNM klasifikácie platí u mužov aj u žien** (tabuľka 1) (9). PKMR v prostatickej časti močovej rúry má samostatný systém stagingu TNM a v dôsledku absencie periuretrálnych svalov v uretrálnom divertikule nie je možné priradiť štádium T2 pre karcinómy lokalizované v týchto útvaroch. Najnovšia **histopatologická klasifikácia** Svetovej zdravotníckej organizácie **rozlišuje medzi urotelovými a non-urotelovými PKMR a úzko súvisí s prognózou postihnutých jedincov** (tabuľka 2) (1, 10).

Diagnostika a stanovenie štádia

Anamnéza – pri klinickom zistení má už väčšina (45–57 %) pacientov príznaky spojené s lokálne pokročilým ochorením (T3/T4). Často bývajú prítomné ťažkosti pri mikcii

Obr. 1. Anatomická distribúcia histologických typov primárneho karcinómu močovej rúry súvisiaca s lokalizáciou v rôznych častiach močovej rúry u mužov (A) a u žien (B) (8)



P – prostatická uretra, M – membranózná uretra, B – bulbárna uretra, Pe – penilná uretra, prech – prechodný, skvam – skvamózny, TCC – transitional cell carcinoma (karcinóm z prechodných buniek urotelu), SCC – squamous cell carcinoma (skvamocelulárny karcinóm), AC – adenocarcinoma (adenokarcinóm)

Tab. 1. TNM klasifikácia karcinómu močovej rúry (9)

T – primárny nádor (močová rúra – muži/ženy)	
Ta – neinvazívny karcinóm (papilárny, polypoidný alebo verukózný)	
Tis – karcinóm in situ	
T1 – nádor sa šíri do subepitelového spojivového tkaniva	
T2 – nádor sa šíri do corpus spongiosum, prostaty alebo periuretrálnej svaloviny	
T3 – nádor sa šíri do corpus cavernosum, cez puzdro prostaty, do prednej steny pošvy alebo do hrdla močového mechúra (extraprostatická extenzia)	
T4 – nádor sa šíri do iných príľahlých orgánov (invázia močového mechúra)	
Karcinóm z prechodného epitelu prostaty (urotelový karcinóm prostatickej močovej rúry)	
Tis pu – karcinóm in situ, postihnutie prostatickej uretry	
Tis pd – karcinóm in situ, postihnutie prostatických žľazových vývodov	
T1 – nádor sa šíri do subepitelového spojivového tkaniva (pre tumory postihujúce len prostatickú uretru)	
T2 – nádor sa šíri do prostatickej strómy, corpus spongiosum alebo periuretrálnej svaloviny	
T3 – nádor sa šíri do corpus cavernosum, cez puzdro prostaty, do hrdla močového mechúra (extraprostatická extenzia)	
T4 – nádor sa šíri do iných príľahlých orgánov (invázia močového mechúra alebo rekta)	
N – regionálne lymfatické uzliny	
N0 – bez metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách	
N1 – metastázy v jednej lymfatickej uzline	
N2 – metastázy vo viacerých lymfatických uzlinách	
M – vzdialené metastázy	
M0 – bez prítomnosti vzdialených metastáz	
M1 – vzdialené metastázy prítomné	
T – tumour; pu – prostatic urethra; pd – prostatic ducts; N – nodes; M – metastasis	

(polakizúria, noktúria, urgencia, slabý prúd až retencia moču, príznaky IMC a pod.). Pri iniciálnej prezentácii primárneho PKMR sa zaznamenáva viditeľná hematuria alebo krvavé výtoky z močovej rúry, a to až v 62 % prípadov. Medzi ďalšie symptómy lokálne pokročilého PKMR patria: extrauretrálna masa (u 52 % postihnutých osôb), panvová bolesť (u 33 – 8 %); uretrokutánná fistula (u 3 – 10 %); tvorba abscesov (u 5 – 10 %); dyspareunia (u 5 %) a pod. (obrázok 2) (1, 11).

Klinické a fyzikálne vyšetrenie by malo u mužov zahŕňať starostlivú palpáciu vonkajších genitálií a perinea na zistenie / vylúčenie podozrivých indurácií alebo hmôt a digitálne rektálne vyšetrenie (DRV). U žien je nutné vykonať ďalšie vyšetrenie panvy spojené s dôkladnou prehliadkou a palpáciou močovej rúry, a to najmä u osôb s rýchlym začiatkom iritačného (dráždivého) alebo obštrukčného močenia (obrázok 3) (11). Okrem toho sa odporúča bimanuálne palpač-

Tab. 2. Histopatologická klasifikácia urotelového a non-urotelového primárneho karcinómu močovej rúry (1, 10)

Urotelový karcinóm močovej rúry	
PUNLPM	papilárna urotelová neoplazma s nízkym malígnym potenciálom
Nízky stupeň	dobre diferencovaný
Vysoký stupeň	zle diferencovaný
Non-urotelový karcinóm močovej rúry	
Gx	stupeň nádorovej diferenciácie sa nedá hodnotiť
G1	dobre diferencovaný
G2	stredne diferencovaný
G3	zle diferencovaný
PUNLPM – papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, G – grading (stupeň bunkovej diferenciácie)	

né vyšetrenie (najlepšie v celkovej anestézii) na stanovenie lokálneho klinického štádia PKMR so súčasným vylúčením prítomnosti iných malignít v tejto oblasti (napr. kolorektálny karcinóm, gynekologické neoplazmy a pod.). Obojstranná palpácia inguinálnych lymfatických uzlín (LU) dokáže posúdiť prítomnosť zväčšených LU, stanoviť ich polohu, počet, rozmery, mobilitu a pod. Nález zväčšených LU v prípade PKMR väčšinou už znamená metastatické ochorenie. U mužov z prednej močovej rúry odteká lyfma najskôr do povrchových a hlbokých inguinálnych LU a až následne do panvových (vonkajších, obturatórnych a vnútorných iliackých) LU. Naopak, lymfatické cievy zadnej močovej trubice sa zbíhajú priamo do panvových LU. U žien sa lyfma z proximálnej tretiny uretry odvádza do panvových reťazcov LU, zatiaľ čo distálne dve tretiny ženskej močovej rúry sú drénované do povrchových a hlbokých inguinálnych LU (1, 2, 12).

Cytologické posúdenie vzoriek moču v prípadoch podozrivých z výskytu PKMR by sa malo vykonávať podľa štandardizovaného postupu. Napriek tomu je úloha tohto vyšetrenia v diagnostike obmedzená, pretože senzitivita cytológie moču sa pri PKMR všeobecne pohybuje len v rozmedzí 55 – 59 %. Spôľahlivosť a presnosť metodiky závisia od základnej histologickej entity primárneho nádoru a tiež od pohlavia postihnutých jedincov. U pacientov mužského pohlavia bola zaznamenaná 80% senzitivita a presnosť cytologickej analýzy moču u osôb s TCC a len 50% u jedincov postihnutých SCC typom PKMR. U ženského pohlavia s PKMR preukázalo cytologické vyšetrenie moču senzitivitu až 77 % u SCC, ale len 50 % pri TCC nádoroch (1, 2, 13).

Diagnostická uretrocystoskopia a biopsia umožňujú primárne potvrdenie

prítomnosti uretrálneho nádoru, stanovenie jeho rozsahu, lokalizácie a základnej histológie. Pre umožnenie čo najpresnejšieho hodnotenia chirurgických okrajov je nutné označiť odobratý materiál (proximálny/distálny koniec) a odoslať ho spolu s klinickými informáciami patológovi. Biopsia urobená „za studena“ zabráňuje poškodeniu tkaniva a dovoľí exaktniejšiu histologickú analýzu. U pacientov s rozmerovo väčšími léziami môže byť pre histologickú diagnózu vykonaná transuretrálna resekcia (TUR). Cystoskopické vyšetrenie vylúči prítomnosť prípadných súbežných nádorov močového mechúra a pri podozrení na postihnutie rekta je indikovaná kolonoskopia (1, 2, 12).

Rádiologické zobrazovanie PKMR je zamerané na posúdenie lokálneho rozsahu nádoru a na detekciu lymfatických a vzdialených metastáz. Ukazuje sa, že magnetická rezonancia (MRI – magnetic resonance imaging) je prospešná nielen pri lokálnom stagingu PKMR, ale je aj presným nástrojom na vyhodnotenie rozsahu ochorenia pred chirurgickou terapiou a tiež na sledovanie odpovede nádoru na neoadjuvantnú chemorádioterapiu (obrázok 4) (11). Zobrazovanie regionálnych LU by sa malo sústrediť na inguinálne a panvové LU, a to pomocou MRI alebo výpočtovej tomografie (CT – computed tomography). Vzdialené metastázy PKMR bývajú prítomné najčastejšie v pľúcach a v pečeni, takže sa odporúča urobiť CT hrudníka a brucha u všetkých pacientov s invazívnym ochorením (> T1 N0 M0). CT urografia tiež umožní zhodnotiť vývodné („urotelové“) močové cesty v celom rozsahu (1, 2, 12, 14).

Diferenciálna diagnostika

Benígne nádory močovej rúry (kondylómy, papilómy, leiomyómy, hemangiómy,

Obr. 2. Uretroskrotálna fistula u 59-ročného muža s primárnym karcinómom močovej rúry (11)



fibroepitelové polypy, cysty uretry a pod.) sú vzácné, rovnako ako izolované metastázy malignít z iných orgánov malej panvy (rektum, ženské genitálie atď.) do uretry (1, 2, 12).

Liečba primárneho karcinómu močovej rúry

Rozsah primárneho chirurgického výkonu závisí na lokalizácii a štádiu PKMR. Využívajú sa rôzne postupy: **transuretrálna resekcia (TUR), resekcia uretry s anastomózou koniec ku koncu, parciálna amputácia penisu, totálna penektómia/emaskulinizácia s nutnosťou vytvorenia perineálnej uretostómie, cystoprostatektómia/exenterácia malej panvy s deriváciou moču** a ďalšie. Všeobecne sú nádory prednej močovej rúry prístupnejšie pre chirurgické riešenie a tiež je ich prognóza lepšia než pri nádoroch zadnej uretry, ktoré bývajú lokálne pokročilé a skôr i častejšie vykazujú známky vzdialených metastáz. **Lymfadenektómia (LAD)** je indikovaná pri dokázanom postihnutí LU, ale je potrebné rátať s viacerými pooperačnými komplikáciami. **Rádioterapia (RT)** je metódou voľby najmä u žien s PKMR v distálnej časti uretry a **multimodálna terapia (chirurgická operácia + RT + chemoterapia – CHT)** sa rezervuje pre pokročilé štádiá ochorenia (1, 2). Dlhodobé skúsenosti s efektivitou imunoterapie (napr. inhibitory programovanej bunkovej smrti ligandu 1 a pod.) u pacientov s PKMR zatiaľ chýbajú.

Lokalizovaný PKMR u mužov

Ešte donedávna sa odporúčala agresívna chirurgická excízia primárnej lézie so širokým (≥ 2 cm) bezpečnostným lemom (bez prítomnosti nádoru). **Minimálne invazívne techniky** (TUR s využitím napr.

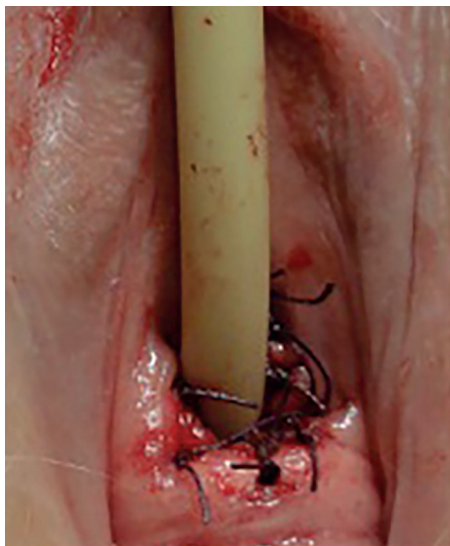
Obr. 3A. Urotelový karcinóm distálnej močovej rúry u 68-ročnej ženy (11)



Obr. 3B. Operačný preparát po lokálnej excízii nádoru (11)



Obr. 3C. Lokálny stav tesne po operácii s dočasne zavedeným močovým katétrom (11)



detského endoresektora, ablácia laserom a pod.) sú indikované skôr výnimočne (obrázok 5) (11). Bolo však preukázané, že PKMR lokalizované **v distálnej časti uretry** **vykazujú významne lepšie miery prežitia v porovnaní s proximálne** lokalizovanými nádormi (1, 2, 12, 15). Preto optimalizácia liečby distálneho PKMR si mohla dať za cieľ zlepšenie funkčných parametrov a kvality života pri súčasnom zachovaní onkologickej bezpečnosti. Retrospektívna metaanalýza u mužov s pT1–3 N0–2 primárneho karcinómu prednej uretry liečených **parciálnou uretrektómiou** (pri hranici rezu < 5 mm bez tumorózneho tkaniva) so zachovaním penisu a **ilioingvinálnou LAD** (v prípade pozitívneho nálezu v LU) a pri mediáne sledovania 17–37 mesiacov, nenašla žiadny dôkaz o lokálnej recidivite primárneho nádoru. To naznačuje, že prognóza pacientov je určená hlavne štádiom postihnutia LU (1, 2, 12, 15). Manažment pozitívnych LU zahŕňa ich chirurgické odstránenie (LAD), RT a CHT. V súčasnosti neexistuje jasný dôkaz podporujúci profylaktickú bilaterálnu ingvinálnu a/alebo panvovú LAD u všetkých pacientov s PKMR. Avšak regionálna LAD by sa mala považovať za iniciálny krok v terapii s možnosťou dosiahnutia vyliečenia *u jedincov so zväčšenými LU alebo s invazívnymi nádormi* ($\geq T2$). Určité riziko progresie však predstavujú aj muži s pozitívnymi proximálnymi okrajmi a tiež prítomnosť lymfovaskulárnej a perineurálnej invázie histologicky preukázané v primárnom nádore (1, 2, 16).

Lokalizovaný PKMR u žien

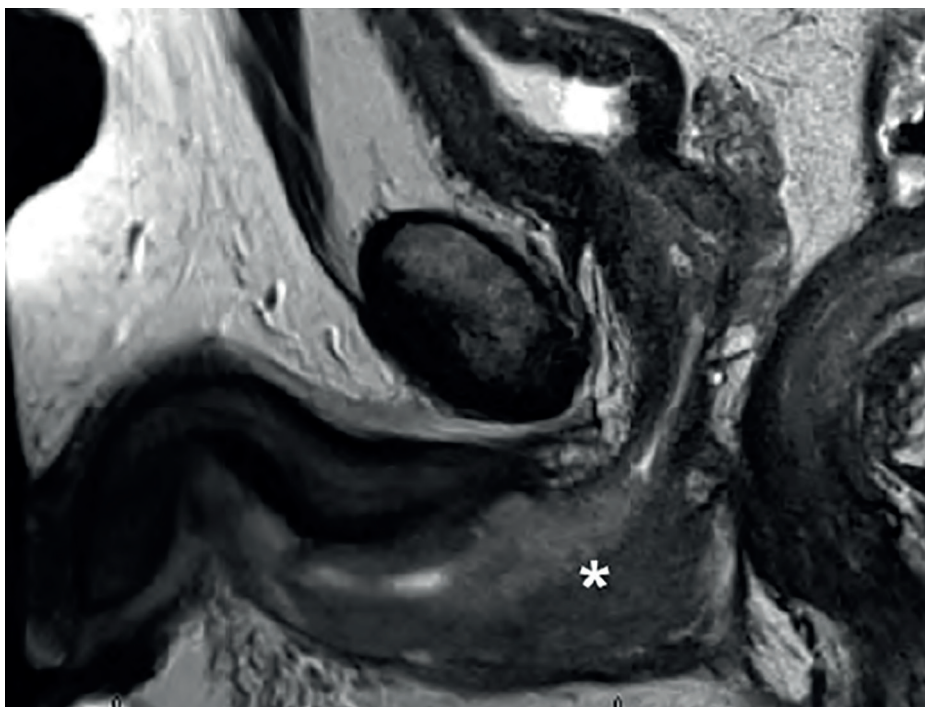
Ablačné chirurgické techniky (t. j. operačná excízia, TUR, laser a pod.) používané na malé distálne PKMR môžu viesť k lokálnym recidívam (v 16 %) a k progresii (v 50 %). Uvedené údaje zdôrazňujú význam pravidelných kontrol takto liečených žien s cieľom zabránenia lokálnej a systémovej progresii ochorenia (obrázok 3) (1, 2, 11). **Parciálna uretrektómia** je indikovaná pri menšom počte žien s PKMR lokalizovaným v distálnej časti uretry, ale poskytuje dobrý funkčný a kozmetický efekt. Po parciálnej uretrektómii je potrebné rátať s rizikom lokálnych recidív (v 22 – 60 %) a tiež s možnosťou sekundárnej inkonti-

nencie moču (u 42 % žien, u ktorých bol odstránený viac ako 2 cm úsek močovej rúry). Tieto stavy potom vyžadujú ďalšie riešenie – napr. rekonštrukčnú chirurgiu a pod. (1, 2, 8, 12). Vo väčšine pokročilých prípadov je potrebná **radikálna uretrektómia** s odstránením všetkých periuretrálnych svalových a príslušných mäkkých tkanív až po pubickú symfýzu a hrdlo močového mechúra – s jeho následným uzavretím a vyformovaním apendikovezikostómie. Opísaný postup poskytuje vcelku uspokojivé funkčné výsledky. Ideálnymi kandidátkami sú ženy s normálnou compliance močového mechúra a bez nádorového postihnutia krčka močového mechúra po odstránení močovej rúry (1, 2). **Rádioterapia** (RT) bola skúmaná v niekoľkých starších, dlhodobých štúdiách so strednou dobou sledovania 91 – 105 mesiacov. Pri kumulatívnej dávke 65 (rozpätie 40 – 106) Grayov bolo 64 % žien bez lokálnej recidívy po piatich rokoch a 49 % preživalo 7 rokov bez prítomnosti rakoviny (CSS – cancer specific survival). Väčšina (95 %) lokálnych zlyhaní sa vyskytla počas prvých dvoch rokov po primárnej liečbe. Zistilo sa, že rozsah (veľkosť) uretrálneho nádoru bol jediným parametrom nezávisle spojeným s lokálnou kontrolou nádoru, ale typ rádioterapie (externá RT vs. intersticiálna brachyterapia) nemal vplyv na výskyt lokálnych recidív PKMR. V jednej štúdii prídanie brachyterapie k externej RT znížilo riziko lokálnej recidívy o faktor 4,2. Nevýhodou akejkoľvek RT bola panvová toxicita (stenózy uretry, fistuly, nekrózy, cystitídy a/alebo krvácanie), ktorá sa vyvinula u 49 % z tých, ktorí dosiahli lokálnu kontrolu základného procesu, pričom 30 % komplikácií bolo závažného stupňa (1, 2, 8, 12, 17).

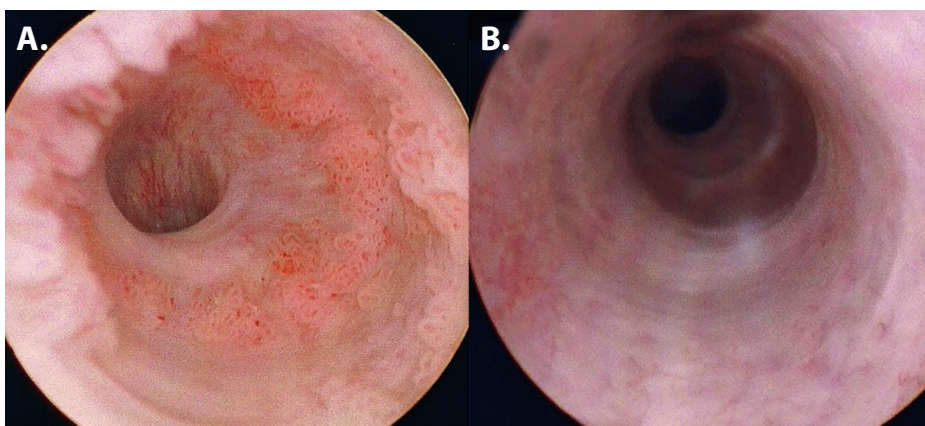
Multimodálna liečba primárneho pokročilého PKMR u oboch pohlaví

Multimodálna terapia PKMR pozostáva z **definitívneho chirurgického výkonu a CHT s možnosťou ďalšej RT**. Tento multimodálny prístup zlepšuje celkové prežívanie (OS – overall survival) pri PKMR *urotelového* (TCC) **pôvodu**, ale napriek tomu sa využíva len u 16 % pacientov s lokálne pokročilým ochorením (1, 2, 12, 18). Predoperačná CHT

Obr. 4. Primárny karcinóm bulbárnej časti močovej rúry (označený hviezdikou) u 67-ročného muža pri sagitálnom zobrazení s pomocou magnetickej rezonancie (11)



Obr. 5. Mnohopočetný urotelový karcinóm močovej rúry v Ta štádiu u 79-ročného muža (A); stav jeden mesiac po transuretrálnej resekcii a koagulácii nádorov (B) (11)



Ta – neinvazívny papilárny karcinóm (potvrdený histologicky)

na báze platiny a moderné platinové polychemoterapeutické režimy boli účinné pri pokročilom PKMR s predĺžením OS a to aj pri metastatickom postihnutí LU. Rozhodujúcou podmienkou efektivity (definovanej ako dlhodobé prežívanie u pacientov s lokálne pokročilým PKMR) je realizovanie chirurgického výkonu po CHT. Bolo preukázané, že samotná CHT alebo adjuvantná aplikácia CHT po operácii neboli tak prognosticky priaznivé (1, 2, 12, 15, 17). Predoperačná lokálna RT so súbežnou rádiosenzitívnou CHT sa ukázali byť **účinné** pri lokálne pokročilom spinocelulárnom (SCC) PKMR, tento postup v niektorých prípadoch umožnil aj zachovanie pohlavných orgánov. Kombinácia dvoch

cyklov 5-fluorouracilu a mitomycínu C s externou RT viedla k okamžitej kompletnej odpovedi u 80 % pacientov s pokročilým SCC PKMR a zatiaľ 5-ročné prežívanie sa zaznamenalo u 52 % a CSS u 68 % jedincov (19). U osôb bez odpovede na chemorádioterapiu alebo v prípade lokálneho zlyhania bola vykonaná „záchranná“ operácia, avšak už bez zlepšenia prežívania pacientov (1, 7, 19). Avšak v nedávnej multicentrickej štúdii sa zistilo, že pacienti, ktorí boli primárne chirurgicky liečení pre PKMR a ktorí neskôr museli podstúpiť aj „záchrannú“ liečbu (operačnú alebo RT) pre recidívu, mali podobné miery prežívania ako jedinci, u ktorých sa po primárnej liečbe PKMR rekurencia nikdy nevyskytla (20).

Liečba primárneho urotelového karcinómu prostatickej močovej rúry

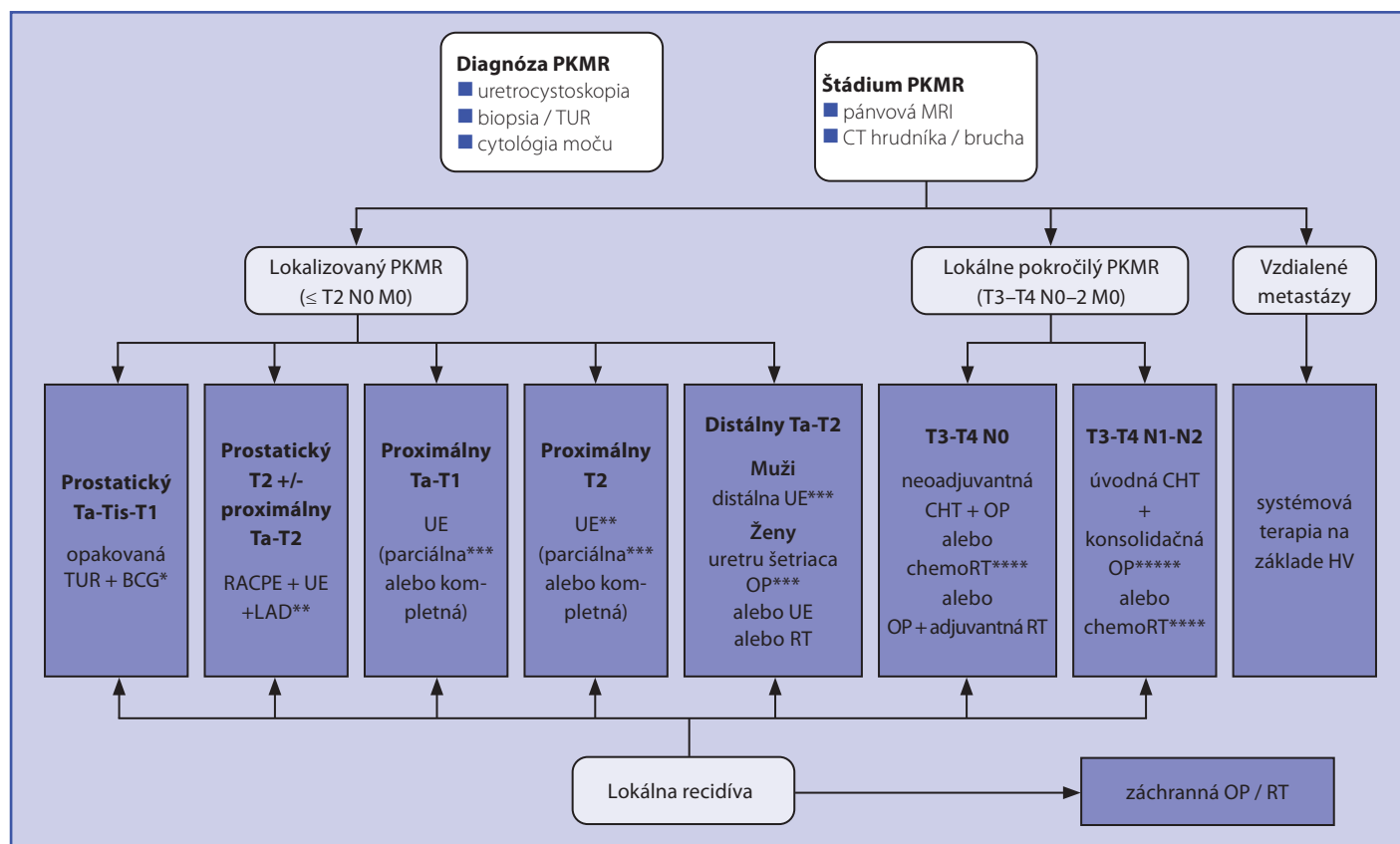
Lokálna konzervatívna liečba s rozsiahlou TUR a následnou instiláciou BCG (baccillus Calmette-Guérin) vakcínou je účinná u pacientov s prostatickým PKMR v štádiu Ta alebo Tis (1, 2, 12, 15). Podobne jedinci, ktorí podstúpili TUR prostaty (TURP) pred aplikáciou BCG, preukázali zlepšenú mieru kompletnej terapeutickojej odpovede v porovnaní s tými, ktorým TUR nebola urobená (95 % vs. 66 %) (21). V iných menších štúdiách bola hlásená efektivita kombinácie TURP + BCG v rozmedzí od 57 % do 75 % (1, 2, 12). Včasné vykonanie TURP môže zmierniť riziko lokálneho rozšírenia PKMR najmä u pacientov s už prítomným mikroskopickým duktálnym alebo stromálnym postihnutím prostaty. Veľmi dobré onkologické výsledky boli zaznamenané pri včasnom vykonaní radikálnej cystoprostatektómie ako primárnej možnosti liečby u pacientov s duktálnym postihnutím. Avšak až 50 % mužov s inváziou PKMR do prostatickej strómy malo v čase radikálnej cystoprostatektómie metastázy v LU a väčšina pozitívnych LU bola lokalizovaná nad bifurkáciou arteria iliaca communis (1, 2, 12, 15).

Prehľad aktuálnych odporúčaní Európskej urologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology) pre manažment PKMR ukazuje schéma 1 (1, 2).

Prognóza primárneho karcinómu močovej rúry

V Európe bolo zaznamenané priemerné jedno-, päť- a 10-ročné OS u 71 %; 46 – 54 % a 29 % pacientov s PKMR. CSS po piatich a 10 rokoch činilo 68 %, resp. 60 %, pričom nebol zaznamenaný žiadny významný rozdiel v OS a ani v CSS medzi pohlaviami (1, 2, 7, 12, 22). V priebehu posledných dvoch dekád boli postupne definované tieto prognostické faktory zníženého prežívania u pacientov s PKMR: **pokročilý vek (> 65 rokov); čierna rasa; vyššie štádium nádoru a horší stupeň jeho bunkovej diferenciácie (G); metastatické postihnutie LU (N+); prítomnosť vzdialených metastáz (M+); veľkosť / rozmery a lokalizácia nádoru (výrazne horšia prognóza pre PKMR v proximálnej časti močovej rúry vs. distálna uretra); rozsah a spôsob lieč-**

Schéma 1. Manažment primárneho karcinómu močovej rúry (1, 2)



PKMR – primárny karcinóm močovej rúry, TUR – transuretrálna resekcia, MRI – magnetic resonance imaging (zobrazenie magnetickou rezonanciou), CT – computed tomography (výpočtová tomografia), T – tumour (primárny nádor), N – nodes (regionálne lymfatické uzliny), M – metastasis (vzdialené metastázy), BCG – bacillus Calmette Guérin, RACPE – radikálna cystoprostektómia, UE – urektómia, LAD – lymfadenektómia, OP – operácia, RT – rádioterapia, CHT – chemoterapia, HV – histologické vyšetrovanie

*Pri rozsiahlej chorobe, alebo ak ochorenie nereaguje na BCG, je potrebné zvážiť primárnu cystoprostektómiu +/- urektómiu + lymfadenektómiu

**Zvážť neoadjuvantnú chemoterapiu

***Pri zamýšľanej operácii šetriacej močovú rúru / penis alebo pri parciálnej urektómii je potrebné potvrdenie (histologické) negativity po celom priebehu obvodu ponechanej časti

****Pri spinocelulárnom karcinóme

*****Pri klinicky zväčšených lymfatických uzlinách je potrebné zvážiť regionálnu lymfadenektómiu

by (najmä chirurgickej); histologický typ PKMR; prítomnosť sprievodného nádoru močového mechúra; lokalizácia recidív (uretrálna vs. non-uretrálna) (1, 2, 6, 12, 23, 24). Údaje o prežívaní však môžu byť skreslené malým počtom pacientov a aj ďalšími faktormi (napr. nedostatočná špecifikácia typu liečby v súvislosti s OS a CSS a iné).

Sledovanie/dispenzarizácia pacientov

Vzhľadom na celosvetovo nízky výskyt PKMR neboli zatiaľ prijaté žiadne všeobecné odporúčania a smernice pre dispenzarizáciu takto postihnutých osôb. Preto sa zdá byť rozumné individualizovať „dohľadové“ režimy podľa konkrétnych rizikových faktorov pacientov, tak ako boli definované v predošlej kapitole. U pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú operáciu zachovávajúcu močovú rúru, sa zdá byť rozumné intenzívnejšie sledovanie s pra-

videlným cytologickým vyšetrením moču, opakovanou ureterocystoskopiou a s využitím moderných zobrazovacích techník, a to aj napriek súčasnému nedostatku špecifických údajov odobrujúcich takýto postup (1, 2, 8, 12, 15).

Záver

Primárne karcinómy močovej rúry (PKMR) patria medzi mimoriadne vzácne sa vyskytujúce, ale všeobecne agresívne malignity. Častejšie sa vyskytujú u mužov ako u žien, prvé klinické príznaky nebývajú typické a väčšinou signalizujú už lokálne pokročilé ochorenie. V diagnostike sa uplatňujú najmä endoskopické a zobrazovacie metódy, pričom prítomnosť PKMR musí byť potvrdená histologicky. Stav LU v čase diagnózy primárneho UC rozhoduje o prognóze postihnutého pacienta. Liečba závisí od lokalizácie a štádia primárneho nádoru. Všeobecne platí, že tumory prednej mo-

čovej rúry sú prístupnejšie pre chirurgické riešenie a tiež ich prognóza je lepšia než pri nádoroch zadnej uretry, ktoré bývajú lokálne pokročilé a skôr i častejšie vykazujú známky vzdialených metastáz. V prípade lokalizovaných PKMR sa čoraz viac uplatňujú orgán zachovávajúce postupy bez zníženia onkologickej bezpečnosti pacienta. Multimodálna terapia je indikovaná pre pokročilé stavy, ktoré majú zlú prognózu. Napriek tomu, že už boli definované niektoré predispozičné, ako aj prognostické faktory PKMR, zostáva veľa otázok otvorených a nezodpovedaných. Získavanie ďalších skúseností a objektívnych poznatkov o tejto raritnej malignite je možné len v rámci úzkej multidisciplinárnej spolupráce lekárov viacerých odborností, ktorí prichádzajú do styku s pacientom s primárnym karcinómom močovej rúry.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATÚRA

1. Gakis G, Witjes J, Bruins H, et al. EAU Guidelines on primary urethral carcinoma. [online]. [cit. 2020-3-25]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines>.
2. Gakis G, Bruins H, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on primary urethral carcinoma – 2020 update. *Eur Urol*. 2020;4(3):424-432.
3. Krukowski J, Czajkowski M, Klacz J, et al. Primary urethral carcinoma – unexpected cause of urethral stricture. Case report and review of the literature. *Med Ultrason*. 2019;21(4):494-496.
4. Guo H, Peng X, Jin Ch, et al. Lichen sclerosus accompanied by urethral squamous cell carcinoma: a retrospective study from a urethral referral center. *Am J Men's Health*. 2018;12(5):1692-1699.
5. Altman D, Rogers R, Yin L, et al. Cancer risk after midurethral sling surgery using polypropylene mesh. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):469-474.
6. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 2011;117(11):2426-2434.
7. Aleksic I, Rais-Bahrami S, Daugherty M, et al. Primary urethral carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results data analysis identifying predictors of cancer – specific survival. *Urol Ann*. 2018;10(2):17-174.
8. Traboulsi S, Witjes J, Kassouf W. Contemporary management of primary distal urethral cancer. *Urol Clin N Am*. 2016;43(4):493-503.
9. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Ed. International Union Against Cancer. London: Wiley-Blackwell 2017. ISBN 978-1-119-26357-9: 208-209.
10. Compérat E, Varinot J. Immunochemical and molecular assessment of urothelial neoplasms and aspects of the 2016 World Health Organization classification. *Histopathology*. 2016;69(5):717-726.
11. Marenčák J. Karcinóm močovej rúry. *Onkológia (Bratisl)*. 2019;14(2):120-125.
12. Sharp D, Angermeier K. Tumors of the urethra. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. *Campbell – Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia: Elsevier 2016. ISBN 978-0-323-34148-6:879-889.
13. Barkan G, Wojcik E, Nayar R, et al. The Paris system for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardized terminology. *Acta cytol*. 2016;60(3):185-197.
14. Raman S, Fishman E. Upper and lower tract urothelial imaging using computed tomography urography. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(2):225-241.
15. Zinman L, Zinman M, Vanni A. Management of proximal primary urethral cancer: should multidisciplinary therapy be the gold standard. *Urol Clin N Am*. 2016;43(4):505-513.
16. Torbrand C, Hakansson U, Ehrnström R, et al. Diagnosis distal urethral carcinomas in men might be only the tip of the iceberg. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):e1311-e1315.
17. Son Ch, Son M, Liauw S, et al. Optimizing the role of surgery and radiation therapy in urethral cancer based on histology and disease extent. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2018;102(2):304-313.
18. Cahn D. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: a national cancer database analysis. *Urol Oncol*. 2017;35(12):670e15-670e21.
19. Kent M, Zinman L, Girshovich L, et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol*. 2015;193(2):532-537.
20. Gakis G, Schubert T, Morgan T, et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. *Urol Oncol*. 2018;36(1):10.e710.e14.
21. Gofrit O, Pode D, Pizov G, et al. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guérin immunotherapy? *BJU Int*. 2009;103(7):905-908.
22. Visser G, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):456-464.
23. Sui W, RoyChoudhury A, Wenske S, et al. Outcomes and prognostic factors of primary urethral cancer. *Urology*. 2017;100(1):180-186.
24. Gakis G, Morgan T, Efsthathiou J, et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol*. 2016;34(1):97-103.