

Urotelové karcinómy horných močových ciest

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Urotelové karcinómy horných močových ciest (UTUCs – upper tract urothelial carcinomas) sú relatívne menej časté a zahŕňajú 5–10% všetkých urotelových nádorov. Etiológia a prirodzený vývoj UTUCs sú podobné ako pri urotelových karcinómoch močového mechúra. Histologicky sú karcinómy z prechodných buniek najčastejšími nádormi obličkovej panvičky a močovodu. Existuje mnoho rizikových faktorov pre UTUCs vrátane environmentálnych a genetických rizikových faktorov. Najčastejším príznakom UTUC je hematuria, buď makroskopická, alebo mikroskopická (u 70–80%), bolesť v boku (pri 20% nádorov) a hmatateľná bedrová masa (prítomná v približne v 10%). CT (computed tomography) urografia (CTU) sa stala zobrazovacou metódou voľby na vyhodnotenie UTUC. Pokroky v endoskopických technikách pomohli pri diagnostike, klasifikácii a liečbe tohto ochorenia. Možnosti terapie zahŕňajú viacero spôsobov. Zlatým štandardom chirurgického manažmentu UTUCs je radikálna nefroureterektómia (RNU) s excíziou manžety močového mechúra, ktorá sa v čoraz väčšej miere vykonáva laparoskopicky alebo roboticky s použitím rôznych postupov pre distálny ureter. Neustále sa zvyšuje počet endoskopicky liečených pacientov, s vynikajúcimi onkologickými výsledkami najmä pri ochorení s nízkym (priaznivým) stupňom malignity. Lokálna aplikácia chemoterapeutických prípravkov bola extrapolovaná zo skúseností z karcinómu močového mechúra a môže byť doplnkom k endoskopickému manažmentu u pacientov, u ktorých je nevyhnutné vyhnúť sa RNU.

Kľúčové slová: urotelový karcinóm horného močového traktu, epidemiológia, rizikové faktory, diagnostika, liečba, prognóza.

Upper tract urothelial carcinomas

Upper tract urothelial carcinomas (UTUCs) are relatively uncommon and comprises 5–10% of all urothelial tumors. Etiology and natural history of UTUCs is similar to that of urothelial cell carcinomas in bladder. Histologically, the most renal pelvic and ureteral cancers are transitional cell carcinomas. There are many risk factors for UTUCs, including environmental and genetic risk factors. Most common symptom of UTUCs is hematuria, either gross or microscopic (70–80%), flank pain (in 20% of tumors) and a lumbar mass (present in approximately 10%). CT urography (CTU) has become the imaging modality of choice for evaluation of UTUC. Advancements in endoscopic techniques have aided in the diagnosis, grading and treatment of this disease. Treatment options include many modalities. The gold standard surgical management of UTUCs is radical nephroureterectomy (RNU) with excision of bladder cuff, which is increasingly being performed laparoscopically or robotically with various methods use for distal ureter. There are increasing numbers of patients being treated endoscopically, with excellent oncological outcomes in low (favourable) grade disease. The use of topical chemotherapy agents has been extrapolated from bladder cancer and may be an adjunct to endoscopic management in those patients in whom it is imperative to avoid RNU.

Key words: upper tract urothelial carcinoma, epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment, prognosis.

Úvod

Horné (vývodné) močové cesty zahŕňajú kalichovopanvičkové systémy obličiek a močovody. Stena obličkovej panvičky sa skladá z troch vrstiev: zo sliznice (dve až tri vrstvy prechodného epitelu – urotelu), svaloviny prebiehajúcej cirkulárne a z adventície. Močovod má u dospelého

jedinca tvar rúry, je dlhý 20–30 cm. Stena ureteru je hrubá asi 1 mm a skladá sa zo sliznice, svaloviny a z adventície. Sliznica je pokrytá 5–6 vrstvami prechodného epitelu, pod ním je riedke väzivo, ktoré umožňuje skladanie sliznice do krkvičiek. Svalová vrstva má vnútorné pozdĺžne a vonkajšie cirkulárne vlákna. Dolné močové

cesty (močový mechúr a močová rúra) tiež vytvárajú prechodný epitel. **Urotelové karcinómy horného močového traktu (UTUCs – upper tract urothelial carcinomas) sú síce zriedkavé, ale 60% týchto nádorov je invazívnych už v čase zistenia. Primeraná včasná diagnóza a adekvátny manažment pacientov s urotelo-**



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD., jozef.marencak@gmail.com
Zadunajská cesta 6/A, 851 01 Bratislava

Cit. zkr.: Urol. praxi 2020; 21(1): 16–22
Článok prijat redakciou: 23. 10. 2019
Článok prijat k publikácii: 29. 11. 2019

Tab. 1. TNM klasifikácia urotelových karcinómov horného močového traktu podľa Európskej urologickej spoločnosti (1, 11)

Primárny nádor (T)	Ta	neinvazívny papilárny karcinóm
	Tis	karcinóm in situ
	T1	tumor invaduje subepitelové spojivé tkanivo
	T2	tumor invaduje svalovinu (lamina muscularis)
	T3	tumor invaduje za lamina muscularis do peripelvickeho tuku alebo do renálneho parenchýmu (obličková panvička); tumor invaduje za lamina muscularis do periureterálneho tuku (ureter)
T4	tumor postihuje iné príbhlé orgány alebo prerastá cez obličku do perirenálneho tuku	
Regionálne LU (N) (klinické)	N0	žiadne metastázy v regionálnych LU
	N1	metastázy v jednej LU ≤ 2 cm v najväčšom rozmere
	N2	metastázy v jednej LU > 2 cm v najväčšom rozmere alebo metastaticky postihnutých viac LU
Kategórie pT zodpovedajú T kategóriám; kategórie pN sa zakladajú na biopsii/chirurgickej excízii		
Regionálne LU (pN) (patologické)	pN0	žiadne metastázy v regionálnych LU
	pN1	metastázy v jednej LU ≤ 2 cm v najväčšom rozmere
	pN2	metastázy v jednej LU > 2 cm v najväčšom rozmere alebo metastaticky postihnutých viac LU
Vzdialené metastázy (M)	M0	vzdialené metastázy neprítomné
	M1	vzdialené metastázy prítomné
	pM1	vzdialené metastázy prítomné (a potvrdené)
Histopatologický stupeň bunkovej diferenciácie (G)	G1	dobré diferencovaný
	G2	stredne diferencovaný
	G3–4	zle diferencovaný/ nediferencovaný

T – tumor (primárny nádor); N – nodes (lymfatické uzliny); M – metastasis (vzdialené metastázy); p – patologické; LU – lymfatické uzliny; is – in situ; G – grading (stupeň bunkovej diferenciácie)

vým karcinómom horného močového traktu (UTUC – upper tract urothelial carcinoma) má mimoriadny význam (1, 2, 3).

Epidemiológia

Urotelové karcinómy (UCs – urothelial carcinomas) sú štvrtými najčastejšími nádormi v rozvinutých krajinách. Môžu byť umiestnené v dolnej (močový mechúr a močová rúra) alebo v hornej časti močového traktu (kalichovopanvičkový systém obličky a močovod). Nádory močového mechúra predstavujú 90–95 % UCs a sú najbežnejšou malignitou močových ciest. **UTUCs sú menej časté a predstavujú iba 5–10 % UCs s ročnou incidenciou 2 prípady na 100 000 obyvateľov v západných krajinách** (1, 2, 3, 4). **Kalichovopanvičkové nádory sú približne dvakrát častejšie ako ureterálne tumory a v 17 % prípadov je prítomný súbežný urotelový karcinóm močového mechúra. U 22–47 % pacientov s UTUC dochádza k recidíve urotelovej malignity v močovom mechúre a u 2–6 % v kontralaterálnom hornom močovom trakte.** V čase diagnózy je až 60 % UTUCs invazívnych v porovnaní s len 15–25 % nádorov močového mechúra (1, 2, 3, 4, 5). UTUCs majú najvyššiu incidenciu výskytu **u jedincov vo veku 70–90**

rokov a sú trikrát častejšie u mužov (1, 2, 3, 4, 5). **Familiárne/dedičné UTUCs sú spojené s hereditárnym nepolypóznym kolorektálnym karcinómom** (HNPCC – hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma) a títo pacienti by mali byť aktívne vyhľadávaní aj na základe genetických testov (schéma 1) (1).

Rizikové faktory

K rozvoju UTUC prispieva viacero faktorov životného prostredia (1, 2, 3, 4, 5). **Expozícia tabaku** trojnásobne zvyšuje relatívne riziko vzniku urotelových karcinómov horného močového traktu. Historicky, UTUCs patria medzi tzv. „amino tumory“, ktoré vznikali v dôsledku **vystavenia karcinogénnym aromatickým aminom (vrátane benzidínu, b-naftalénu a pod.)** prítomným v pracovnom prostredí. Priemerné trvanie expozície potrebné na rozvoj UTUC je 7 rokov, s latenciou až 20 rokov po ukončení expozície (1, 6). Niekoľko štúdií preukázalo **karcinogénnu potenciál kyseliny aristolochovej** obsiahnutej v rastlinách *Aristolochia fangchi* a *clematis*. D-aristolaktám kyseliny aristolochovej súvisí so špecifickou mutáciou v géne p53 v kodóne 139, ktorý sa vyskytuje hlavne u pacientov s **nefropatiou spôsobenou čínskymi bylinkami alebo**

balkánskou endemickou nefropatiou, ktorí majú UTUC. Vysoký (20–25 %) výskyt UTUCs bol potvrdený na juhozápadnom pobreží Taiwanu, zrejme v dôsledku **vplyvu arzénu v pitnej vode** a tiež kyseliny aristolochovej v čínskych bylinkách (1, 7). Medzi ďalšie možné rizikové faktory sa rátajú: **abúzus analgetík, aplikácia cyklofosfamidu, nadmerné pitie kávy, chronická infekcia, urolitiáza a pod.** (1, 2, 3, 4, 8). Niektoré **genetické polymorfizmy** sú spojené so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu alebo s rýchlejšou progresiou ochorenia, čo súvisí s variabilitou interindividuálnej citlivosti na vyššie uvedené rizikové faktory. UTUCs môžu mať niektoré rizikové faktory a molekulárne cesty spoločné s urotelovým karcinómom močového mechúra (1, 2, 3, 4, 8).

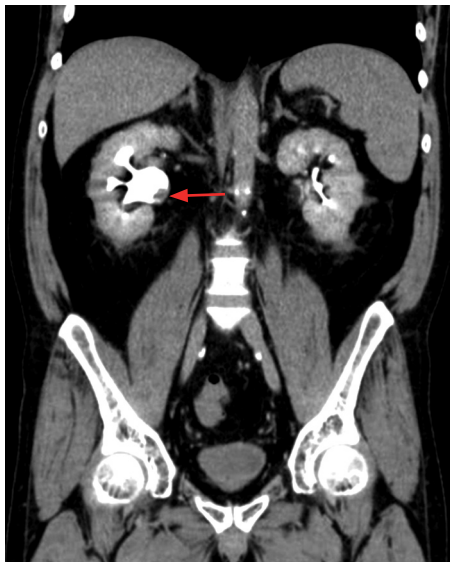
Histológia

Karcinóm z urotelu tvorí viac ako 90 % UTUCs (1, 2, 3, 8). Histologické typy UTUCs s „čistou nonurotelovou“ histológiou (napr. sarkómy, adenokarcinómy a pod.) sú zriedkavé, ale viaceré „zmiešané“ varianty sú prítomné v približne 25 % prípadov. **„Zmiešané“ histologické varianty majú horšiu prognózu v porovnaní s „čistými“ urotelovými nádormi** (1, 8, 9). Spinocelulárny karcinóm horného močového traktu predstavuje < 10 % kalichovopanvičkových nádorov a je ešte zriedkavejší v močovode. Predpokladá sa, že spinocelulárny karcinóm močového traktu súvisí s chronickými zápalovými ochoreniami a s infekciami spôsobenými urolitiázou. Ďalšie histologické varianty zahŕňajú: mikropapilárne a sarkomatoidné karcinómy, lymfoepitelióm a pod. (1, 2, 3, 8). Karcinóm vychádzajúci zo zberných kanálikov obličky môže mať podobné mikroskopické charakteristiky ako UTUC v dôsledku ich spoločného embryologického pôvodu. Duktálne karcinómy sa však považujú za karcinómy obličiek a nie za urotelové nádory horných močových ciest (1, 2, 3, 8).

Štádium a klasifikácia

Morfológia a klasifikácia UTUC a karcinómu močového mechúra sú podobné (1, 2, 3, 8). Je možné rozlišovať medzi **neinvazívnymi papilárnymi nádormi** (papilárne urotelové nádory s nízkym maligným potenciálom a papilárne UCs nízkeho a vysokého stupňa diferenciácie), ďalej **ploché lézie** (CIS – carcinoma in situ) a **invazívny karcinóm** (1, 10). Podobne ako v prípade nádorov močového mechúra aj

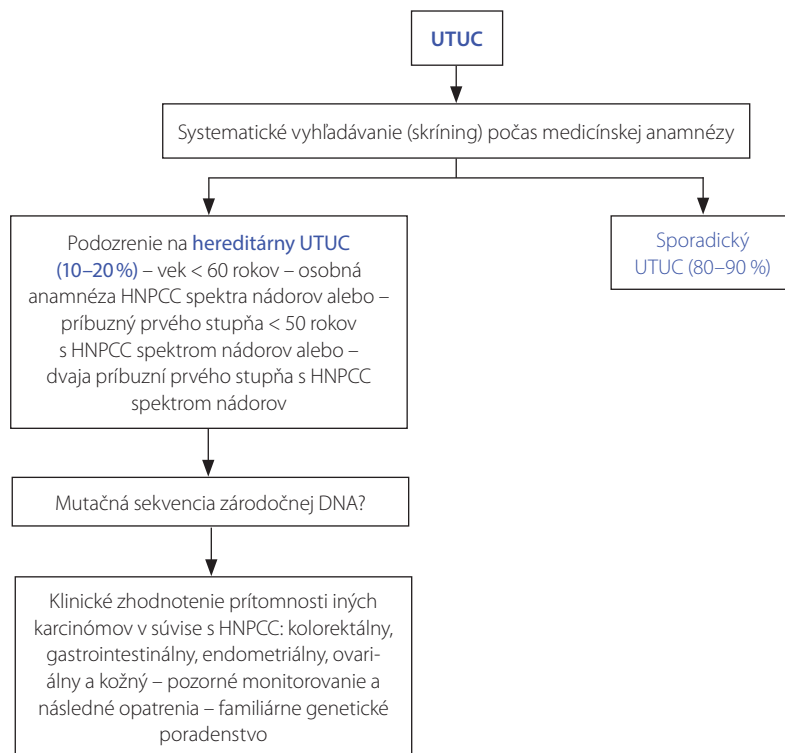
Obr. 1. CT urografia u 52-ročného pacienta s makroskopickou hematúriou a defektom náplne panvičky pravej obličky (červená šípka) počas vylučovacej fázy; ďalšie vyšetrenia preukázali multifokálne postihnutie horných vývodných močových ciest (celkovo 9 ložísk v pravom močovode), cytológia moču a bioptické odbery s pomocou ureterorenoskopu potvrdili vysoko rizikový UTUC; liečba: pravostranná radikálna nefroureterektómia aj s odstránením príslušného ureterálneho ústia s lemom okolitej časti močového mechúra



CT – computed tomography (výpočtová tomografia); UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu)

„nonurotelová“ diferenciacia (t. j. histologické varianty) predstavuje nepriaznivý rizikový faktor. **Aktuálna TNM (tumour, node, metastasis) klasifikácia UTUC** je uvedená v tabuľke 1 (1, 11). Regionálne lymfatické uzliny (LU) sú hilárne a retroperitoneálne uzliny a vnútropanvové LU pre stredný a distálny močovod. Stranová lokalizácia (lateralita) nemá vplyv na klasifikáciu LU (N). Novozavedená subklasifikácia pT3 obličkovej panvičky dovolí rozlišovať medzi mikroskopickou infiltráciou renálneho parenchýmu (pT3a) a makroskopickou infiltráciou alebo inváziou peripelvického tukového tkaniva (pT3b). Bolo jednoznačne preukázané, že pT3b UTUCs majú vyššie riziko recidívy ochorenia po radikálnej nefroureterektómii (RNU). Viacero nedávno ukončených štúdií (zameraných na molekulárnu klasifikáciu) bolo schopných rozlíšiť **geneticky odlišné skupiny UTUCs** na základe vyhodnotenia expresie DNK (deoxyribonukleová kyselina), RNK (ribonukleová kyselina) a niektorých proteínov. Celkovo boli identifikované **štyri molekulárne subtypy s odlišným klinickým správaním**; ale zatiaľ nie je jasné, či tieto podtypy budú reagovať odlišne napr. na liečbu (1, 2, 3, 8, 12).

Schéma 1. Výber (selekcia) pacientov s UTUC pre hereditárny skríning (1)



UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu); HNPCC – hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (vrodený nepolypózny kolorektálny karcinóm); DNA – deoxyribonucleic acid (kyselina deoxyribonukleová)

Diagnóza

Najčastejším príznakom UTUCs je **makroskopická alebo mikroskopická hematúria** (u 70–80 % pacientov). **Bolesť v boku** sa vyskytuje približne v 20 % prípadov a hmatateľná bedrová masa je prítomná približne v 10 %. **Systémové príznaky** (anorexia, úbytok hmotnosti, malátnosť, únava, horúčka, nočné potenie alebo kašeľ) bývajú spojené už s metastatickým ochorením a signalizujú horšiu prognózu pacienta (1, 2, 3, 8).

Pokrok v zobrazovacích metódach výrazne spresnil diagnostiku UTUCs. **Výpočtová tomografia** (CT – computed tomography) **s urografiou** má najvyššiu diagnostickú presnosť z dostupných zobrazovacích techník (senzitivita 67–100%; špecifickosť 93–99 %) (1, 2, 3, 8) (obrázok 1). CT urografia umožní rýchle získavanie obrazov s vysokým rozlíšením vo viacerých rovinách. Napriek tomu, epitelové „ploché lézie“ alebo „zahusťovanie“ urotelu nie sú vo všeobecnosti viditeľné pri CT. Prítomnosť hydronefrózy sa spája s pokročilým ochorením a/alebo s nedostatočným onkologickým výsledkom už vykonanej terapie. Nález zväčšených LU s vysokou pravdepodobnosťou predpovedá metastázy (1, 2, 3, 8, 13). **Magnetická rezonancia** (MR) **s urografiou** je indikovaná u pacientov,

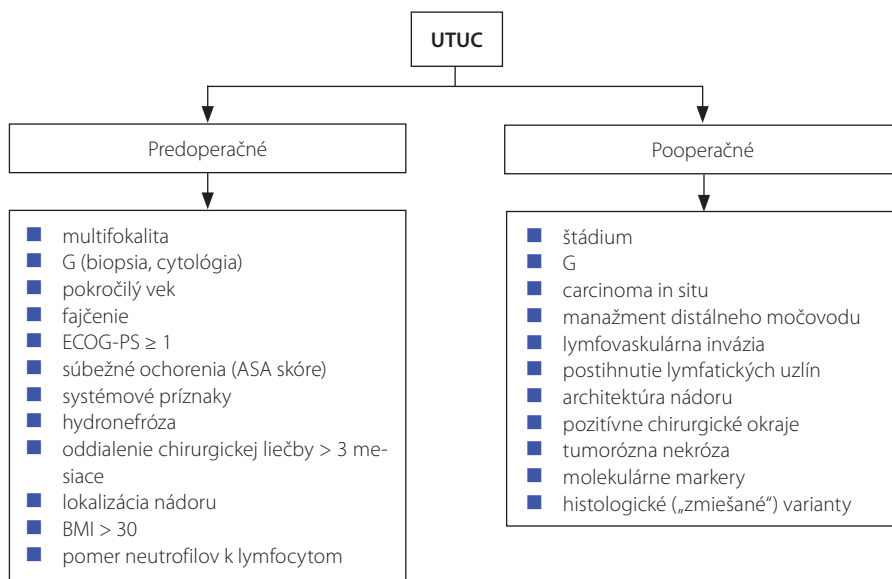
ktorí nemôžu podstúpiť CT urografiou (napr. pri kontraindikácii žiarenia, pri alergii na jódomé kontrastné látky a pod.). Senzitivita MR urografie je 75 % po kontrastnej injekcii pre nádory < 2 cm. U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa má použitie MR urografie s kontrastnými látkami na báze gadóliňa obmedziť v dôsledku rizika vzniku nefrogénnej systémovej fibrózy (1, 2, 3, 8, 14). **CT urografia sa všeobecne uprednostňuje pred MR urografiou na diagnostiku a stánovanie štádia (stagingu) UTUC.** CT lepšie ako akékoľvek iné vyšetrenie určí lokálne šírenie nádoru, prítomnosť metastáz v pečeni alebo v LU. **Retrográdna ureteropyelografia** (so 75 % senzitivitou) zostáva tiež jednou z možností na zistenie UTUC. **Ultrasonografia** dokáže rýchlo a neinvazívne odlíšiť nádor od konkrementu a potvrdiť prítomnosť hydronefrózy (1, 2, 3, 8).

Cystoskopia a cytológia moču sú tiež mimoriadne dôležité v diagnostike UTUC. Pozitívna cytológia moču naznačuje prítomnosť UTUC pri normálnom cystoskopickom náleze v dolných močových cestách (vrátane vylúčenia CIS v močovom mechúre a v prostatickej močovej rúre). Všeobecne je však cytológia menej citlivá pri UTUC ako pri nádoroch

Tab. 2. Smernice pre diagnostiku urotelových karcinómov horného močového traktu (1)

Vyhlasenia/odporúčania	LE	GR
Diagnóza UTUC závisí od CT urografie a ureteroskopie	2	
Selektívna cytológia moču má vysokú diagnostickú senzitivitu pri nádoroch vysokého stupňa (s vysokým stupňom malignity), vrátane karcinómu in situ	3	
Vždy je potrebné urobiť cytologické vyšetrenie moču ako súčasť štandardného diagnostického postupu		A
Vždy je potrebné vykonať cystoskopiю na vylúčenie nádoru močového mechúra		A
Na zhodnotenie horného močového traktu a stanovenie štádia UTUC je potrebné vykonať CT hrudníka, brucha a panvy		A
Ak je CT kontraindikované, môže sa na zobrazenie brucha a panvy použiť zobrazenie MR		A
Diagnostickú ureteroskopiю a ureteroskopickú biopsiu je potrebné využiť najmä v nejednoznačných prípadoch a tiež, keď by tieto informácie mohli ovplyvniť rozhodnutia o liečbe		C

UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu); CT – computed tomography (výpočtová tomografia); LE – level of evidence (úroveň dôkazu: 1 najvyššia; 4 najnižšia); GR – grade of recommendation (stupeň odporúčania: A najvyšší; D najnižší); MR – magnetic resonance (magnetická rezonancia)

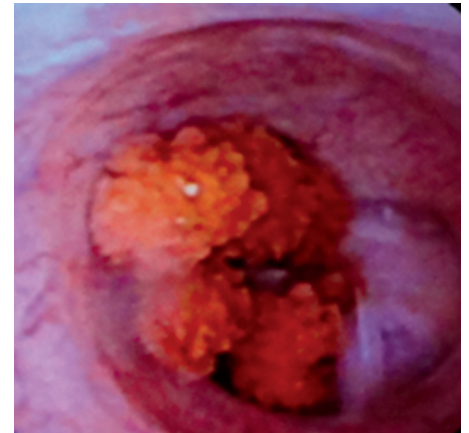
Schéma 2. Prognostické faktory urotelových karcinómov horného močového traktu (1)

UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu); G – grading (stupeň bunkovej diferenciácie); ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group performance status (stav výkonnosti podľa ECOG); ASA – American Society of Anesthesiologists (Americká anestéziologická spoločnosť); BMI – body mass index (index telesnej hmotnosti)

močového mechúra a mala by sa exaktne vykonávať po výplachu kalichovopaničkového systému (1, 2, 3, 8). Senzitivita fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH) na zistenie molekulárnych abnormalít charakteristických pre UTUC je porovnateľná s jej využitím pri karcinóme močového mechúra. FISH má však obmedzenú hodnotu pri recidivách UTUC s nízkym maligným potenciálom u pacientov po obličku šetriacej liečbe (1, 2, 3, 8, 15, 16). **Flexibilná ureterorenoskopia (URS)** sa používa na vizualizáciu ureteru, obličkovej panvičky a zberného systému a prípadných podozrivých lézií (obrázok 2) (17). **Ureteroskopicky realizované biopsie** dokážu určiť stupeň nádoru až v 90 % prípadov (1, 2, 3, 8). Vždy je však potrebné rátať s podhodnotením, a to najmä u pacientov po obličku šetriacej liečbe. **Ureteroskopia tiež uľa-**

hčuje selektívny odber moču na cytologické zhodnotenie. Flexibilná URS je teda obzvlášť užitočná pri diagnostickej neistote, ďalej ak sa zvažuje liečba šetriaca obličku alebo u pacientov so soliternou obličkou. Kombinácia ureteroskopicky stanoveného stupňa biopsie, nálezov zistených pri zobrazovacích postupoch (napr. hydronefróza) a cytologie moču môže pomôcť pri rozhodovacom procese medzi radikálnou nefroureterektómiou (RNU) a liečbou šetriacou obličku (1, 2, 3, 8). Technický vývoj flexibilných ureteroskopov a použitie **nových zobrazovacích techník** zlepšuje aj vizualizáciu a diagnostiku plochých lézií. Napr. tzv. „úzkopásmové“ zobrazovanie je sľubnou technikou, ale výsledky sú zatiaľ len predbežné. Optická koherenčná tomografia a konfokálna laserová endomikroskopia (Cellvizio®) sa použili in vi-

Obr. 2. Početné nízkorizikové nádory v distálnom močovode zistené u 33-ročnej gravidnej ženy a riešené najskôr paliatívnou endoskopickou elektrokoaguláciou a 10 mesiacov po pôrode obličku zachovávajúcou operáciou (resekcia postihnuteho distálneho močovodu a ureteroneocystostómia technikou Boariho lalokovej plastiky) (17)

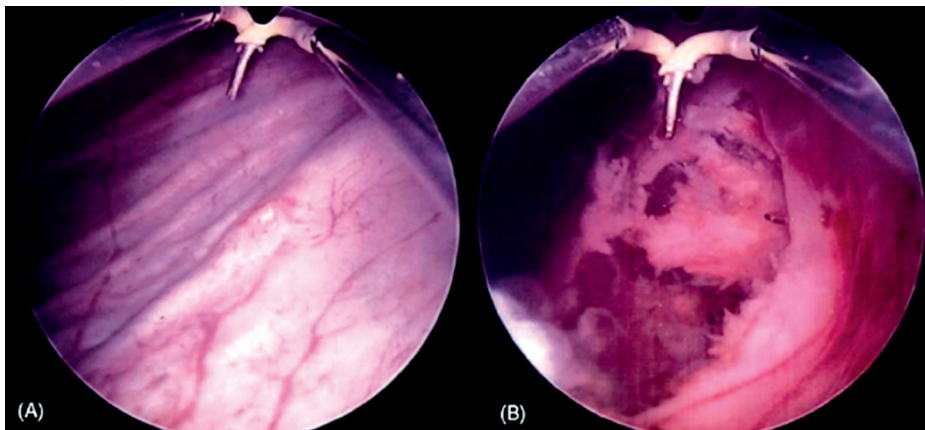


Obr. 3. Kompletné odstránenie pravej afunkčnej a hydronefrotickej obličky a celého močovodu s tumorom v distálnej časti (čierna šípka) a manželou močového mechúra (biela šípka) u 59-ročnej ženy



vo na hodnotenie stupňa nádoru a/alebo na účely stagingu a preukázali sľubnú koreláciu s definitívnou histológiou pri UTUCs vysokým stupňom malignity (1, 2, 3, 8, 18). **Pred akoukoľvek kuratívnu liečbou je nevyhnutné vyhodnotiť prítomnosť/neprítomnosť vzdialených metastáz.** CT a MR sú diagnostickými metódami na detekciu ako pľúcnych, tak aj hepatálnych metastáz. **Aktuálne smernice Európskej urologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology) pre diagnostiku UTUC** ukazuje tabuľka 2 (1).

Obr. 4. Resektoskopický vzhľad močového mechúra pred (A) a po (B) transuretrálnej incízií intramurálneho ureteru a manžety močového mechúra u 68-ročného muža s invazívnym recidivujúcim urotelovým karcinómom ľavej obličkovej panvičky; endoskopický zákrok urobenej „háčikovou“ elektródou, transuretrálna resekcia (elektrickou slučkou) celého ústia močovodu a intramurálneho ureteru, až kým sa nepozoruje extravazikálny tuk; tento úkon sa môže urobiť na začiatku, ale aj na konci nefroureterektómie



Diferenciálna diagnostika

Diferenciálne diagnosticky je potrebné odlišiť konkrementy, zriedkavé benígne nádory (napr. fibroepitelové polypy, leiomyómy, angiómy a pod.), ako aj maligne tumory (leiomyosarkómy a pod.). Do ureteru a obličkovej panvičky môžu invadovať maligné susedných štruktúr a orgánov (napr. primárne obličkové, ovariálne a cervikálne karcinómy). Najčastejšie metastázy sú z nádorov žalúdka, prostaty, prsníka a tiež lymfómy. Právě metastázy do močovodu sú extrémne vzácne (1, 2, 3, 8).

Prognostické faktory

Hlavné predpovedné faktory UTUC sú uvedené v schéme 2 (1). Medzi prognosticky významné pooperačné faktory UTUC sa rátať hlavne štádium a stupeň (grading) nádoru, extranodálna extenzia a lymfovaskulárna invázia. Urotelové karcinómy horných močových ciest, ktoré invadujú

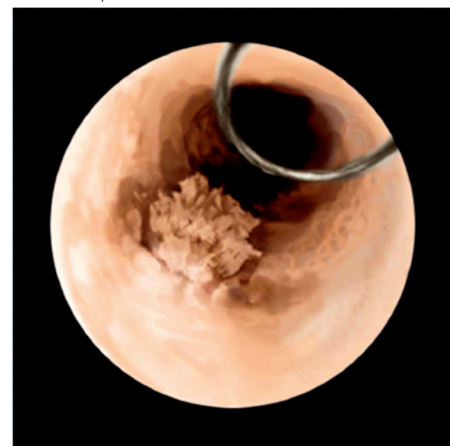
svalovinu, majú zvyčajne aj veľmi zlú prognózu.

Špecifické prežitie 5 rokov je < 50 % pre pT2 / pT3 a < 10 % pre pT4 štádiá UTUC (1, 2, 3, 8). Vek, pohlavie a etnicita sa už nepovažujú za tak nezávislé prognostické faktory ako doteraz. Pri výbere spôsobu liečby je užitočné **stratifikovať UTUCs na nízko a vysoko rizikové nádory** (schéma 3) (1).

Liečba

Súčasný terapeutický manažment úzko súvisí s rizikovosťou UTUCs (schéma 3 a 4) (1). **Radikálna nefroureterektómia (RNU)** s odstránením príslušného ureterálneho ústia s lemom okolitej časti močového mechúra je štandardným postupom pri vysoko rizikových UTUCs, a to bez ohľadu na lokalizáciu nádoru (obrázok 3 a 4). Medzi ďalšie indikácie RNU patria: multifokalita UTUC (hlavne pri funkčnej druhej obličke), neinvazívny, ale rozmerovo veľký (> 2 cm) UTUC, podozrenie na

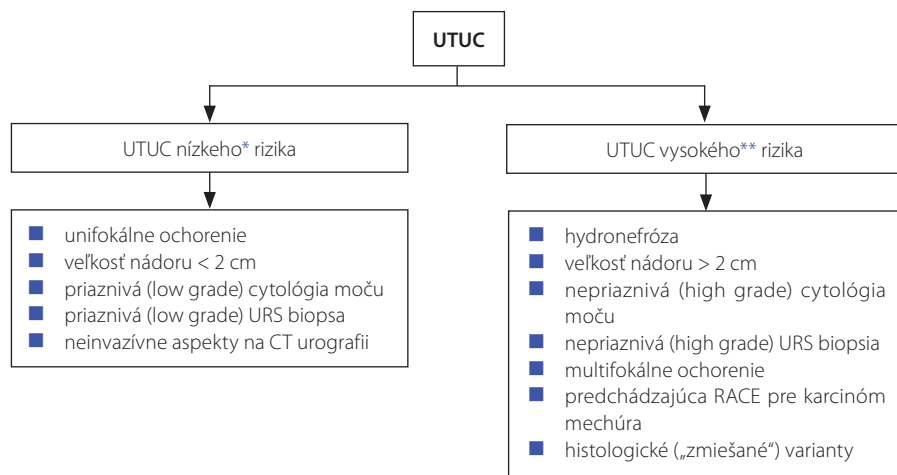
Obr. 5. Elektroresekcia urotelového karcinómu močovodu u 34-ročného muža pomocou ureterálneho resektoskopu so slučkou



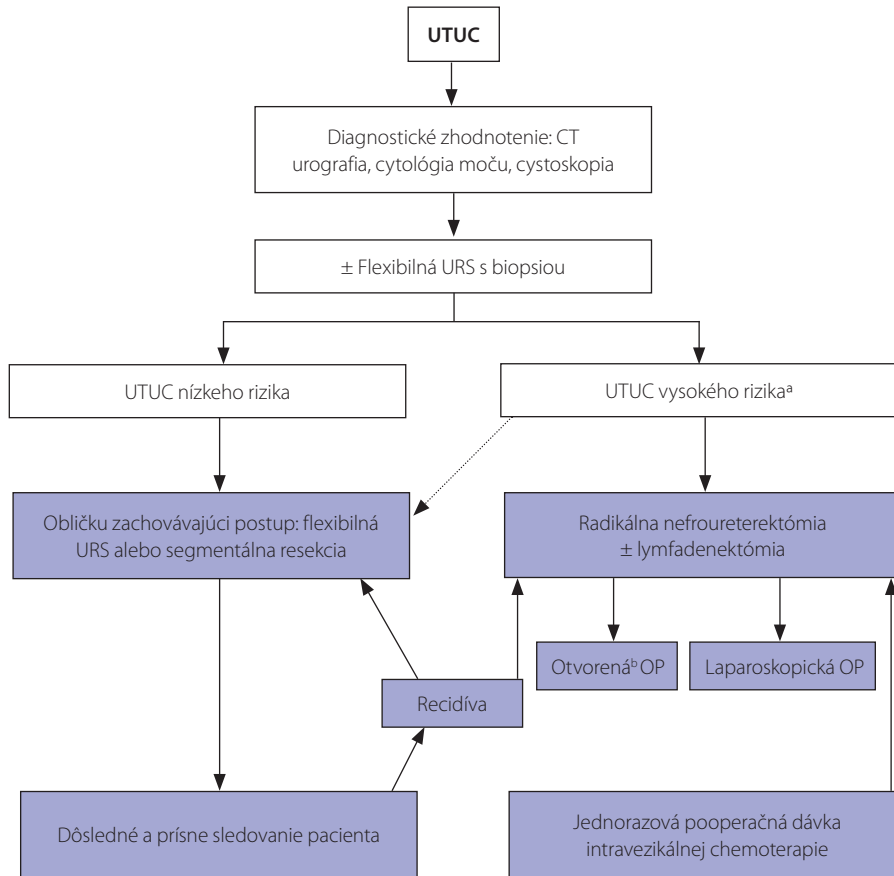
infiltratívny rast získané pri zobrazovacom vyšetrení a pod. (1, 2, 3, 8). Otvorené operačné postupy sú rovnako efektívne a bezpečné v porovnaní s laparoskopickými (a zrejme aj s robotickými), a to hlavne u pacientov v štádiu T1 –2 N0. Invazívne alebo veľké (T3–T4 a/ alebo N+/M+) nádory sú však kontraindikáciou laparoskopickej RNU, pretože výsledok je horší v porovnaní s otvoreným prístupom (1, 2, 3, 8, 19). **Lymfadenektómia (LAD)** je potrebné vykonať u pacientov s vysoko rizikovými UTUCs (pT2–4) (1, 2, 3, 8, 20). Včasná (< 72 hodín) **pooperačná, jednorazová intravezikálna instilácia chemoterapeutika** (napr. mitomycín C, pirarubicín a pod.) sa odporúča ako prevencia recidívy nádoru v močovom mechúre (1, 2, 3, 8, 21). V poslednom čase pribúdajú aj správy o výsledkoch instilácie (retrográdnej a antegrádnej) rôznych látok (napr. BCG, mitomycín C a pod.) priamo do horných vývodných močových ciest (22, 23, 24). Hlavnou komplikáciou instilačnej terapie je bakteriálna sepsa (1, 2, 3, 8).

Obličku zachovávajúce postupy sú indikované ako primárna liečba pri unifokálnych UTUC s nízkym rizikom, ďalej ju treba zvážiť u pacientov so zníženou renálnou funkciou a/alebo so solitérnou obličkou (1, 2, 3, 8). Pri endoskopickej ablácii sa dosiahli najlepšie výsledky pri použití flexibilného **ureterorenoskopického (URS) inštrumentária a laserovej energie** (1, 2, 3, 8, 25). Rovnako je možné **odstrániť UTUC endoskopicky elektrickou slučkou (resekcia/koagulácia)** (obrázok 5). Prístup do horného močového traktu je možný jednak retrográdne (cez močový mechúr) a aj perkutánne (cez obličku). Nevýhodou nefrostomického prístupu je vyššie riziko tumorózneho rozsevu (1, 2, 3, 8). V prípade vhodného lokálneho nálezu prichádzajú do úvahy aj ďalšie riešenia:

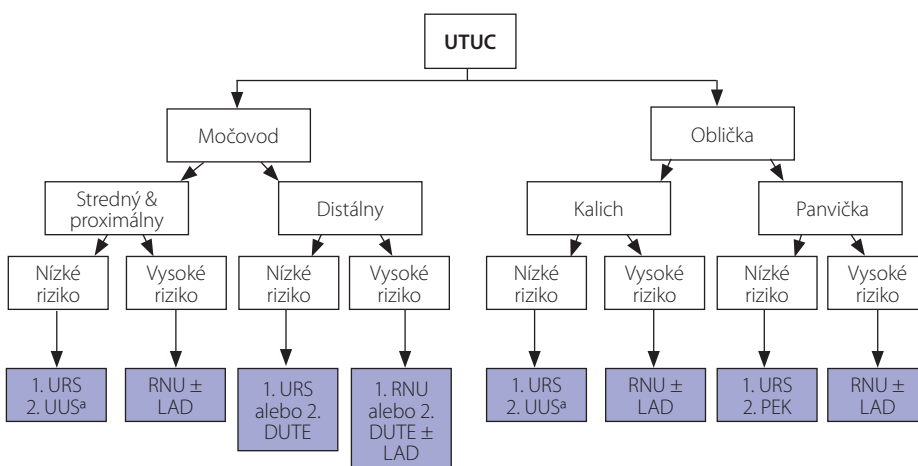
Schéma 3. Stratifikácia rizika urotelového karcinómu horných močových ciest (1)



UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu); *všetky tieto faktory musia byť prítomné; **stačí, ak je prítomný ktorýkoľvek z týchto faktorov; URS – ureterorenoskopia; CT – computed tomography (výpočtová tomografia); RACE – radikálna cystektómia

Schéma 4. Súčasný manažment diagnostiky a liečby urotelových karcinómov horného močového traktu (1)

UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu); CT – computed tomography (výpočtová tomografia); URS – ureterorenoskopia; ^au pacientov so soliternou obličkou je potrebné zvážiť oveľa konzervatívnejší postup; ^buprednostňovaná u pacientov v klinickom štádiu cT3 a cN+; c – clinical (klinický); T3 – tumor invaduje za lamina muscularis do peripelvickeho tuku alebo do renálneho parenchýmu (obličková panvička); tumor invaduje za lamina muscularis do periureterálneho tuku (ureter); N+ pozitívne lymfatické uzliny; OP – operácia

Schéma 5. Chirurgické spôsoby terapie podľa lokalizácie a rizika urotelových karcinómov horných močových ciest (1)

UTUC – upper urinary tract urothelial carcinoma (urotelový karcinóm horného močového traktu); 1. prvá (primárna) možnosť prvej liečby; 2. druhá (sekundárna) možnosť liečby; URS – ureterorenoskopia; UUS – ureteroureterostómia; ^au prípade, že nie je dostupné endoskopické riešenie; RNU – radikálna nefroureterektómia; LAD – lymfadenektómia; DUTE – distálna ureterektómia; PEK – perkutánný prístup

segmentálna resekcia močovodu, kompletná distálna ureterektómia s ureteroneocystostó-

miou, zriedkavejšie parciálna pyelektómia a/alebo parciálna nefrektómia (obrázok 2) (1, 2, 3, 8, 17, 26).

V prípade postihnúť LU sa všetky tieto postupy dajú kombinovať so súbežnou LAD (1, 2, 3, 8, 20). Chirurgické spôsoby terapie podľa lokalizácie a rizika UTUC prehľadne ukazuje schéma 5 (1).

U pacientov s metastatickým UTUC má radikálna NFU len paliatívny, ale téměř žiadny onkologický efekt. Z extrapolácie údajov o karcinóme močového mechúra by sa mohol predpokladať priaznivý účinok **systémovej chemoterapie (CHT)** aj u jedincov s UTUCs. Existuje **niekoľko liečebných režimov na báze platiny**. Avšak nie všetci pacienti môžu dostávať **adjuvantnú CHT** pre súbežne prítomné choroby a/alebo pre zhoršenú funkciu obličiek napr. po radikálnej operácii. Nefrotoxicita spôsobená napr. derivátmi platiny môže významne znížiť prežitie u osôb s pooperačnou dysfunkciou obličiek (1, 2, 3, 8). Dostupné pozorovacie štúdie ukazujú heterogénne výsledky s ohľadom na účinnosť adjuvantnej CHT (27, 28, 29). Prítomnosť však vo vybranej skupine pacientov, ktorí boli schopní podstúpiť systémovú CHT pokročilého (pT3–4), metastatického (pN+) UTUC, bolo celkové prežitie (OS – overall survival) signifikantne dlhšie pri **kombinácii adjuvantnej CHT + RNU** v porovnaní so samotnou CHT bez vykonania operácie (30). Okrem toho nedávna randomizovaná klinická štúdia vykonaná vo Veľkej Británii ukázala, že podávanie adjuvantnej CHT po RNU znižuje riziko recidívy o viac ako 50 % v porovnaní so samotným chirurgickým zákrokom, a to pri prijateľnom profile toxicity (31). Pri **neoadjuvantnej aplikácii** CHT neboli síce zaznamenané žiadne závažné nežiaduce účinky, ale údaje o prežití sú zatiaľ len krátkodobé, pričom prínos sa pozoroval hlavne u pacientov s lokálne pokročilým ochorením (32, 33). Potrebne sú však ďalšie dlhodobé štúdie na väčšom počte pacientov (1, 2, 3). **Nová biologická liečba (pembrolizumab, atezolizumab a pod.)** bola v poslednom období hodnotená v prvej línii u jedincov s metastatickým urotelovým nádorom nevhodných na terapiu cisplatinou. Aj keď väčšinou išlo o pacientov s karcinómom močového mechúra, niektoré údaje špecifické pre UTUCs ukázali, že objektívna miera odpovede sa aj tu pohybuje medzi 22 až 39 % (2, 8, 34, 35).

RNU môže byť spojená so zlepšeným prežívaním (CSS – cancer specific survival a aj OS – overall survival) u vybraných pacientov, ktorí sú dostatočne schopní dostávať CHT na báze cisplatinu (1, 2, 3, 8, 36, 37). **Resekcia metastatických lézií (metastázektómia)** by mohla byť bezpečná a onkologicky prospešná u prísne vybraných pacientov

s očekávaným dostatočne dlhým prežíváním (1, 2, 3, 8, 38). Využitie rádioterapie (RT) či už samotnej, alebo v kombinácii s CHT sa zatiaľ neodporúča v liečebnom manažmente osôb s UTUC; okrem schválených randomizovaných klinických štúdií, v ktorých sa skúma jej efekt na lokálnu kontrolu po RNU, prípadne aditívna hodnota v kombinácii s CHT (1, 2, 3, 8).

Sledovanie pacientov po liečbe

Prísne sledovanie a pravidelné kontroly u pacientov s UTUC sú povinné na detekciu metachrónných nádorov v močovom mechúre, lokálnych recidív a vzdialených metastáz. **Režimy sledovania sú založené na cystoskopii, cytológii moču**

LITERATÚRA

- Roupret M, Babjuk M, Burger M, et al. EAU Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma. In: Guidelines of European Association of Urology. Arnhem: EAU Guidelines Office 2019: 1–28.
- Tae B, Jeong Ch, Sik B, et al. In: Ku J. Management of urothelial carcinoma – part III Upper tract urothelial carcinoma. Springer Nature Singapore 2019: 141–190.
- Roupret M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. Eur Urol. 2018; 73(1): 111–122.
- Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2017; 66(1): 7–30.
- Soria F, Shariat S, Lemer S, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper – tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol. 2017; 35(3): 379–387.
- Dickman K, Fritsche H, Grollman A, et al. Epidemiology and risk factors for upper urinary urothelial cancers. In: Shariat S, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma. Springer, NY 2015: 1–30.
- Rosenquist T, Grollman A. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. DNA repair (Amst). 2016; 44: 205–211. DOI:10.1016/j.dnarep.2016.05.027.
- Smith A, Matin S, Jarrett T. Urothelial tumors of the upper urinary tract and ureter. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. Campbell – Walsh Urology, 11th ed. Saunders Elsevier 2016: 1365–1402.
- Kim J, Moon K, Jeong C, et al. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2017; 35(7): 458.e9–458.e15. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.02.010.
- Soukup V, Čapoun O, Cohen D, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol. 2017; 72(5): 801–813.
- Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. International Union Against Cancer. London: Wiley-Blackwell 2017: 202–203.
- Moss T, Qi Y, Xi L, et al. Comprehensive Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2017; 72(4): 641–649.
- Baard J, de Bruin D, Zondervan P, et al. Diagnostic dilemmas in patients with upper tract urothelial carcinoma. Nat Rev Urol. 2017; 14(3): 181–191.
- Takahashi N, Glockner J, Hartman R, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol. 2010; 183(4): 1330–1365.
- Holzbeierle J, Taneja S. Current management of invasi-

a racionálnom využití zobrazovacích (najmä CT) a endoskopických techník, väčšinou v období dlhšom ako 5 rokov (1, 2, 3, 8, 39). Recidívy urotelových nádorov v močovom mechúre u osôb s UTUC sa neklasifikujú ako vzdialená rekurencia primárneho UTUC. U pacientov liečebných obličku šetriacimi postupmi je, pre vysoké riziko recidívy ochorenia, nutná starostlivá (najmä opakovaná endoskopická) kontrola ipsilaterálnych horných močových ciest (1, 2, 3, 8).

Závery

Urotelový karcinóm močových ciest je vzácne malígne ochorenie. V poslednej dekáde boli vypracované usmernenia odborných

ve bladder and upper tract urothelial cancer. Urol Clin N Am. 2018; 45(2): 1–295.

- Campbell M, Shah A, Matin S, et al. Optimizing management of upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2017; 35(7): 492–498.
- Marenčák J, Moro R, Králik E, et al. Urologické nádory v gravidite. Klin Urol. 2014; 10(1): 12–17.
- Breda A, Territo A, Guttilla A, et al. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio®) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. Eur Urol Focus. 2017; 4(6): 954–959.
- Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig J, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus. 2017; 5(2): 205–223.
- Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. World J Urol. 2017; 35(10): 1541–1547.
- Fang D, Li X, Xiong G, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2013; 91(3): 291–296.
- Redrow G, Guo C, Brausi M, et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. J Urol. 2017; 197(2): 287–295.
- Horiguchi H, Yoneyama T, Hatakeyama S, et al. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. Med Oncol. 2018; 35(4): 41–48.
- Tomisaki I, Kubo T, Minato A, et al. Efficacy and Tolerability of Bacillus Calmette-Guerin Therapy as the First-Line Therapy for Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ. Cancer Invest. 2018; 36(2): 152–157.
- Vemana G, Kim E, Bhayani S, et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients with Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. Urology 2016; 95(1): 115–120.
- Xylinas E, Rink M, Cha E, et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2014; 65(1): 210–217.
- Goldberg H, Klaassen Z, Chandrasekar T, et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population-based analysis. Oncotarget 2018; 9(27): 18797–18810.

urologických spoločností (európskej i americkej), ktoré poskytujú relevantné informácie a štandardizáciu diagnostiky, liečby a sledovania pacientov podľa aktuálneho vedeckého poznania.

Optimálny manažment je možný len v tom prípade, ak lekári (hlavne urológovia) zohľadňujú špecifické klinické charakteristiky konkrétneho, individuálneho pacienta, a to najmä na základe stratifikácie rizika týchto nádorov. Včasná diagnostika a adekvátna terapia UTUC vyžaduje spoluprácu lekárov viacerých odborností a znamená výrazne lepšiu prognózu pre postihnuté osoby.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

- Necchi A, Lo Vullo S, Mariani R, et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. BJU Int. 2018; 121(2): 252–259.
- Fujita K, Taneishi K, Inamoto T, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. BMC Urol. 2017; 17(1): 110–116.
- Seisen T, Krasnow R, Bellmunt J, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol. 2017; 35(8): 852–860.
- Birtle A, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). J Clin Oncol. 2018; 36(6): 407. doi: 10.1200/JCO.2018.36.6.
- Liao R, Gupta M, Schwen Z, et al. Comparison of Pathological Stage in Patients Treated with and without Neoadjuvant Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol. 2018; 200(1): 68–73.
- Kubota Y, Hatakeyama S, Tanaka T, et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. Oncotarget. 2017; 8(60): 101500–101508.
- Balar A, Castellano D, O'Donnell P, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017; 18(11): 1483–1492.
- Balar A, Galsky M, Rosenberg J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017; 389(10064): 67–76.
- Dong F, Fu H, Shi X, et al. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma: first evidence from population-based data. Clin Exp Metastasis. 2017; 34(8): 467–477.
- Seisen T, Jindal T, Karabon P, et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2017; 71(5): 714–718.
- Faltas B, Gennarelli R, Elkin E, et al. Metastectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol. 2018; 36(1): 9.e11–9.e17.
- Shigeta K, Kikuchi E, Hagiwara M, et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol. 2017; 198(6): 1278–1285.